

# Tratamiento farmacológico de la depresión

J. Saiz Ruiz y J. M. Montes Rodríguez  
 Universidad de Alcalá. Madrid.

**La depresión es un trastorno con una alta prevalencia y que genera importantes costes en la esfera personal y sociolaboral. Para su tratamiento, contamos actualmente con diversos fármacos antidepressivos. En este artículo se realiza una revisión de estos fármacos, incluyendo los distintos enfoques necesarios para el abordaje de las peculiaridades que cada situación clínica requiere. Se evalúan posteriormente las estrategias farmacológicas a seguir en el caso de la depresión resistente. Por último, se analizan las líneas futuras de investigación para avanzar en el tratamiento farmacológico de la depresión.**

**PALABRAS CLAVE:** depresión, antidepressivos, depresión resistente.

Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez JM. Tratamiento farmacológico de la depresión. *Rev Clin Esp.* 2005;205(5):233-40.

Pharmacological treatment of depression  
**Depression is a disorder with higher prevalence that generates important costs in the personal and socioeconomic fields. We have currently various antidepressants drugs for its treatment. In this article a review of these drugs is carried out, including various approaches necessary for addressing the special characteristics of each clinical situation. Pharmacological strategies for resistant depression are evaluated later. Finally, the future research lines are analyzed in order to improve the pharmacological depression treatment.**

**KEY WORDS:** depression, antidepressants, resistant depression.

## Introducción

La depresión es un trastorno psiquiátrico, por tanto médico, que presenta una creciente difusión como demuestran los estudios epidemiológicos. Así, en Europa se han detectado cifras de prevalencia del 17% para los trastornos afectivos<sup>1</sup>, mientras que en EE.UU. la prevalencia de vida para un episodio de depresión mayor era del 17,3% entre la población general<sup>2</sup>.

Hasta un 10% de los pacientes que acuden por primera vez a consultas de Atención Primaria pueden tener un trastorno depresivo. Pero además del aumento en el número de población afectada, la depresión también es importante por las repercusiones generadas a nivel tanto del sufrimiento y coste personal como de la pérdida de capacidad para desempeñar la actividad laboral. La disminución en la calidad de vida es comparable o en algunos casos mayor a la causada por las enfermedades médicas crónicas. Según la Organización Mundial de la Salud la depresión es actualmente la cuarta enfermedad en importancia causante de discapacidad en el mundo. En el año 2020 se estima que habrá pasado a ser la segunda, sólo superada por la cardiopatía isquémica<sup>3</sup>.

Por otro lado, si comparamos la eficacia del tratamiento sobre otros trastornos médicos de alta prevalencia, como la hipertensión por ejemplo, actualmente el tratamiento farmacológico de la depresión no presenta peores resultados. Existe una amplia varie-

dad de fármacos que permiten poder seleccionar el más adecuado para cada paciente y cada situación.

En este artículo se revisan las estrategias farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad depresiva, incluyendo los distintos enfoques necesarios para el abordaje de las peculiaridades de cada situación clínica.

## Consideraciones previas al inicio del tratamiento

El primer paso a dar en el tratamiento de un paciente depresivo consiste en realizar una adecuada evaluación que permita establecer correctamente el diagnóstico y excluir la presencia de otra enfermedad médica y psiquiátrica. La historia clínica es el pilar fundamental y debe incluir la historia de la enfermedad actual con los posibles desencadenantes y estresores psicosociales, la historia psiquiátrica previa, destacando la posible presencia de síntomas maníacos en el pasado, así como los tratamientos recibidos, y también la historia médica general y el consumo de sustancias. Según los estudios, entre el 5% y el 42 % de los pacientes derivados para valoración psiquiátrica por depresión o ansiedad presentan una alteración médica responsable de su clínica o ésta es secundaria a causas toxicomedicamentosas. Por tanto, es muy frecuente que en la práctica clínica cotidiana se asocie la enfermedad depresiva con la patología médica. Por todo ello es necesario realizar en el enfermo deprimido una adecuada anamnesis por aparatos, una exploración física y algunas exploraciones biológicas rutinarias (hemograma, bioquímica, hormona estimu-

\_\_\_\_\_  
 Aceptado para su publicación el 13 de diciembre de 2004.

lante del tiroides [TSH], etc.) encaminadas a evidenciar posibles alteraciones subyacentes. Otras exploraciones (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética nuclear [RMN], electroencefalograma [EEG], etc.) se deberán considerar cuando la atipicidad de la clínica así lo aconseje.

Con toda esta información el clínico está en disposición de poder abordar el tratamiento. Éste debe incluir un plan individualizado en el que la medicación nunca podrá ser un elemento único. Los aspectos psicoterapéuticos no pueden obviarse y es preciso ofrecer un ámbito de escucha y acogida, al tiempo que se reafirma e informa al afectado y sus personas allegadas. Lamentablemente formas más específicas de terapia psicológica (cognitiva, interpersonal, etc.) requieren profesionales entrenados y a menudo no están disponibles.

Además hay que intentar crear una alianza terapéutica con el paciente, de tal forma que se sienta comprendido y apoyado con respecto a lo que le acontece. Debe comprender que su situación es afortunadamente temporal y que constituye una enfermedad, por tanto tributaria de ser tratada médicamente y no atribuible a su debilidad o derivada de su conducta.

Posteriormente hay que elegir el tratamiento a aplicar, el cual implicará en la gran mayoría de los casos un tratamiento farmacológico. Habrá que explicar al paciente la existencia de un período de latencia antes de iniciarse la mejoría clínica. La información sobre los posibles efectos secundarios que puedan aparecer en las primeras semanas y su carácter transitorio en la mayoría de los casos puede ayudar a fomentar el cumplimiento y evitar abandonos. En el apartado siguiente se exponen los distintos fármacos antidepresivos que pueden ser utilizados.

## Fármacos antidepresivos

### *Antidepresivos heterocíclicos*

Desde que se descubriera la eficacia antidepresiva de la imipramina en 1957<sup>4</sup>, fueron apareciendo una serie de antidepresivos que en conjunto reciben el nombre de heterocíclicos. Así, a los tricíclicos (imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clorimipramina) les han sucedido los tetracíclicos (amoxapina, maprotilina, mianserina), bicíclicos (viloxacina) y otros más atípicos (trazodona). Aunque los que han sucedido a los tricíclicos trataron de distinguirse de aquellos reduciendo sus efectos secundarios, hoy día se pueden englobar en el mismo grupo y se conocen comúnmente como los antidepresivos tricíclicos (ADT), ya que presentan entre sí más similitudes que diferencias. Los ADT producen a corto plazo una reducción de la recaptación de la serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), bloqueando además los receptores colinérgicos muscarínicos y los histaminérgicos (H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>). Aunque todos ellos actúan sobre estos sistemas de neurotransmisión, desde el punto de vista clínico interesa conocer que algunos presentan mayor actividad NA (desipramina, maprotilina), mientras que otros son de acción fundamentalmente 5-HT (clorimipramina). Su

administración mantenida induce una disminución en el número de receptores (regulación a la baja) beta-adrenérgicos y 5-HT-2 que se correlaciona con el inicio de su efecto clínico.

Los ADT presentan una vida media larga que permite su administración en dosis única diaria. Se metabolizan a través del complejo enzimático P<sub>450</sub>, y en concreto del CYP2D6, por lo que el uso concomitante de otros fármacos que inhiben este citocromo obliga a reducir las dosis de ADT o del otro compuesto como puede ser la quinidina, cimetidina o los antiarrítmicos del tipo IC. Otras posibles interacciones de tipo farmacodinámico se producen con los depresores centrales (alcohol, benzodiazepinas) y agentes simpaticomiméticos causando un efecto aditivo.

Sus efectos anticolinérgicos son frecuentes y, aunque puede desarrollarse tolerancia, constituyen la principal fuente de efectos adversos. Puede aparecer sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa o retención urinaria. Estos efectos contraindican su administración en caso de glaucoma de ángulo estrecho, prostatismo, así como situaciones de riesgo para el íleo paralítico. Sobre el sistema cardiovascular pueden inducir taquicardia, prolongación del intervalo QT y efecto quinidínico prolongando el período de conducción cardíaco. Por su bloqueo sobre los receptores alfa-1-adrenérgicos pueden producir hipotensión ortostática.

A nivel del sistema nervioso central (SNC) inducen sedación, así como disminución del umbral convulsivógeno, sobre todo la maprotilina. Una complicación psiquiátrica potencial es la inducción de manía en pacientes con predisposición bipolar. Los ADT pueden ser letales en sobredosis.

Las dosis habituales de estos fármacos para el tratamiento de la depresión aparecen reflejadas en la tabla 1.

### *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*

La introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) marcó un salto cualitativo en el tratamiento de la depresión, ya que su eficacia antidepresiva carece de los efectos indeseables y la toxicidad de los ADT. Todos los ISRS comparten la acción específica de producir el bloqueo de la recaptación de 5-HT por parte de la neurona presináptica, sin efecto significativo sobre NA o dopamina (DA). Las diferencias existentes entre ellos respecto a su potencia

TABLA 1  
**Rango de dosis diaria de los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de la depresión**

Antidepresivo	Dosis diaria (mg/día)
Imipramina	150-300
Amitriptilina	150-300
Clorimipramina	150-225
Maprotilina	150-225
Nortriptilina	50-150
Desipramina	150-300
Mianserina	30-90

de inhibición no adquieren relevancia a nivel práctico. Aunque los distintos ISRS difieren en su actividad sobre otros sistemas de neurotransmisión, en general carecen de actividad anticolinérgica, alfa-1-adrenérgica e histaminérgica con repercusión clínica.

Sin embargo, la vida media varía entre ellos, de tal forma que la fluoxetina alcanza las 72 horas con la presencia añadida de un metabolito activo de hasta 10 días de vida media. Los restantes ISRS acortan su vida media entorno a las 20 horas, permitiendo su administración en dosis única diaria. Se metabolizan en el hígado a través del complejo enzimático P<sub>450</sub>. La paroxetina presenta mayor riesgo de interacciones ya que se metaboliza a través del CYP2D6, por lo que habrá que tenerse en cuenta en los casos de administración de otros compuestos que se metabolicen por esta vía como ha sido comentado anteriormente. También presentan esta posibilidad de interacción la fluoxetina y fluvoxamina, siendo escasa o mínima en el caso de la sertralina o citalopram, respectivamente.

Aunque los ISRS no modifican los niveles plasmáticos de los anticoagulantes, existe la posibilidad de elevar el riesgo de sangrado en pacientes tratados con estos fármacos sin que se refleje en el tiempo de protrombina<sup>5</sup>. Tampoco deben administrarse con L-triptófano por la posibilidad de inducir un síndrome serotoninérgico. Su administración junto a depresores del SNC no parece aumentar su efecto sedativo.

Los efectos adversos también son similares para todos ellos, siendo los más frecuentes de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dispepsias), apareciendo en los primeros días y con tendencia a remitir en las primeras semanas. A nivel del SNC los más frecuentes son cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia y aumento de la ansiedad, que aparece sobre todo al inicio del tratamiento. En el tratamiento de mantenimiento los efectos adversos derivados de la disfunción sexual son seguramente los más inconvenientes, pudiendo alcanzar el 70% en el caso de la paroxetina<sup>6</sup>. Se han detectado también algunos casos de hiponatremia, sobre todo con fluoxetina y paroxetina<sup>6</sup>. A diferencia de los ADT, los ISRS son muy seguros en sobredosis. Las dosis diarias recomendadas de los distintos ISRS aparecen reflejadas en la tabla 2.

Mención aparte dentro del grupo de los ISRS merece el escitalopram. Se trata del isómero S de la forma ra-

cémica R-S citalopram, el cual es 100 veces más potente en la inhibición de la recaptación de serotonina que el isómero R. Este último reduce además la estabilidad de la unión del S al receptor, por lo que el resultado es una mayor selectividad y potencia de inhibición que el citalopram. Desde el punto de vista clínico estas propiedades farmacológicas parecen traducirse en una mayor eficacia que citalopram que se observa en la primera semana y con menores efectos secundarios<sup>7</sup>. La dosis eficaz de escitalopram se sitúa entre los 10 y 20 mg/día.

#### *Inhibidores de la monoamino-oxidasa e inhibidores reversibles de la monoamino-oxidasa*

Los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), aunque utilizados actualmente mucho menos debido al amplio arsenal terapéutico con el que se cuenta, presentan su mayor utilidad en las depresiones atípicas y resistentes. En España permanece únicamente comercializada la tranilcipromina, con la posibilidad de solicitar como medicación extranjera la fenelzina. En otros países se comercializa aún la iproniazida. Como su propio nombre indica, los IMAO inhiben la monoamino-oxidasa tanto en su forma A como B. La MAO<sub>A</sub> se encarga de la metabolización de la NA y 5-HT, mientras que la MAO<sub>B</sub> lo hace de la feniletilamina. Ambas enzimas intervienen en el metabolismo de la DA. La fenelzina y la tranilcipromina actúan de forma no selectiva sobre la MAO, aunque su efecto antidepressivo se correlaciona con el grado de inhibición de la MAO<sub>A</sub>. Además de esta acción, algunos IMAO como la tranilcipromina tienen cierto efecto inhibitorio sobre la recaptación de 5-HT y NA, así como una acción simpaticomimética directa.

Los IMAO se metabolizan por acetilación. La tranilcipromina y la moclobemida presentan una vida media muy corta de tan sólo 4 horas. La más temida interacción de los IMAO clásicos es la presentación de una crisis hipertensiva producida por la ingestión de alimentos ricos en tiramina. Por ello, los pacientes en tratamiento con IMAO deben realizar una dieta evitando estos alimentos como habas, quesos, vinos, cervezas, ahumados, patés, etc. Otra posible interacción se puede producir con fármacos simpaticomiméticos, antiasmáticos, L-dopa, medicaciones para resfriados que contienen dextrometorfano, ADT o antihipertensivos de acción central como la metildopa. La administración concomitante con los ISRS puede producir un síndrome serotoninérgico caracterizado por temblor, hipertonia, mioclonías y alteraciones autonómicas que es potencialmente letal. Se debe esperar de 10 a 15 días tras la retirada de un IMAO antes de iniciar con un segundo antidepressivo. Los efectos adversos más frecuentes que se observan con los IMAO son la hipotensión ortostática, aumento de peso, edemas, insomnio y disfunción sexual. En algunas ocasiones pueden aparecer parestesias debidas al déficit de piridoxina. La fenelzina y la iproniazida se han asociado en algunas ocasiones con la aparición de hepatitis tóxica. A diferencia de los ADT, los IMAO son menos cardiotoxicos, pero también indu-

TABLA 2  
**Rango de dosis diaria de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de la depresión**

Antidepressivo	Dosis diaria (mg/día)
Fluoxetina	20-40
Fluvoxamina	50-300
Paroxetina	20-50
Sertralina	50-200
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-20

cen con frecuencia manías. La fenelzina debe iniciarse a dosis de 15 mg/día en administración matutina que puede ascenderse gradualmente hasta los 90 mg/día en 4 semanas. Dosis de 10 mg/día son las recomendadas para iniciar la tranilcipromina hasta alcanzar 40 mg/día. Se recomienda el máximo reparto posible de dosis sin administrarse por la tarde para evitar el insomnio.

La moclobemida es un inhibidor reversible de la monoamino-oxidasa (RIMA) que se diferencia de los clásicos IMAO en que la inhibición de la MAO es reversible y desaparece en tan sólo 8 horas a nivel intestinal. De esta forma se evita la absorción de tiramina no metabolizada y con ello el temido efecto vasopresor de ésta. Presenta un riesgo bajo de crisis hipertensiva, así como de interacción con otros fármacos, no habiéndose detectado interacción incluso en la coadministración con fluoxetina<sup>8</sup>. Sin embargo, las expectativas generadas no han podido plasmarse en una utilización clínica extensa de este fármaco para el tratamiento de la depresión. Los efectos adversos más frecuentes de la moclobemida son las náuseas y ocasionalmente efectos anticolinérgicos, aunque en menor grado que los ADT. No altera la función cardíaca ni induce cambios en la tensión arterial (TA). Se inicia con 150 mg/día, pudiendo subir hasta 600 mg/día. Se aconseja administrarse tras las comidas para evitar el posible riesgo de crisis hipertensivas con ingestas masivas de tiramina.

#### *Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: venlafaxina y duloxetina*

La venlafaxina inhibe de forma más potente la recaptación de NA que de 5-HT, sobre todo a dosis a partir de 150 mg/día. La capacidad de inhibición sobre la recaptación de DA es 25 veces inferior. Presenta una vida media de 4 a 10 horas, contando con su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina, lo cual obliga a una administración en dos tomas si no se administra la formulación retardada. Aunque se metaboliza a través del CYP2D6, ejerce una acción inhibitoria sobre este muy inferior a la de los ISRS, por lo que la posibilidad de interacciones es menor.

Los efectos secundarios que más frecuentemente aparecen en las primeras semanas son náuseas y vómitos, si bien desaparecen posteriormente y son menores en frecuencia con la formulación retardada. Los efectos anticolinérgicos son menos frecuentes que con los ADT, pudiendo observarse un perfil de efectos adversos muy similar a los ISRS: cefalea, insomnio, vértigo, etc. Hay que tener precaución con la posible elevación de la TA cuando se utilizan dosis superiores a los 300 mg/día. Las dosis eficaces de venlafaxina se sitúan entre los 75 y 375 mg/día, observándose una respuesta clínica dosis-dependiente.

La duloxetina es también un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) con una actividad equilibrada sobre ambas monoaminas y que se comercializará próximamente en España. Su perfil clínico derivado de los estudios realizados hasta el momento parece conferirle además cierta eficacia sobre

todos aquellos síntomas físicos en los que exista un componente emocional<sup>9</sup>.

#### *Antidepresivo noradrenérgico y específico serotoninérgico (NaSSA)*

El único representante de este grupo de agentes es la mirtazapina. Su mecanismo de acción es realmente distinto, ya que bloquea los autorreceptores alfa-2-adrenérgicos potenciando la transmisión NA. Además potencia la transmisión 5-HT de manera directa al ser agonista 5-HT-1A. La potenciación de la transmisión serotoninérgica de manera indirecta se consigue además por dos vías: por la estimulación de los heterorreceptores alfa-1-adrenérgicos situados en las neuronas 5-HT y bloqueando los alfa-2, ya que la NA ejerce una inhibición tónica de la 5-HT y así se contrarresta este efecto. La mirtazapina tiene escasa afinidad por los receptores muscarínicos, pero no así por el H-1. Presenta una vida media de 20-40 horas, por lo que se puede administrar en dosis única, recomendándose la nocturna por su efecto sedante. No presenta riesgo de interacciones al no metabolizarse a través del complejo P<sub>450</sub> ni presentar una gran unión a proteínas. La administración junto a sedantes puede potenciar este efecto.

Los efectos secundarios más frecuentes son sedación, somnolencia, sequedad de boca, aumento de apetito y de peso. Carece por el contrario de efectos serotoninérgicos, así como de efectos en la función sexual. Se recomienda comenzar por 15 mg/día, pudiendo ascender a 45 mg/día.

#### *Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina*

La reboxetina es actualmente el único antidepresivo con actividad selectiva de inhibición sobre la recaptación de NA (ISNR). Presenta una vida media corta, por lo que se debe administrar en dos tomas diarias. Se metaboliza a través del CYP3A, por lo que habrá que tener en cuenta este hecho en su coadministración con fármacos que se metabolicen a este nivel. A diferencia de los ISRS, no presenta un perfil de efectos adversos gastrointestinales ni de disfunción sexual, pero sí que presenta, por el contrario, efectos anticolinérgicos. Al poder producir insomnio se aconseja que la última toma se realice antes del mediodía. Se recomiendan dosis de 4 a 10 mg/día, que deben reducirse a la mitad en el caso de ancianos.

La mayor utilidad de la reboxetina se produce en la asociación a los ISRS en depresiones resistentes a la acción en monoterapia de estos últimos antidepresivos.

### **Selección del antidepresivo**

#### *Según las características del trastorno depresivo*

Aunque no se puede afirmar con rotundidad que la presencia de determinados síntomas se asocie con una mejor respuesta a un antidepresivo, existen algunos datos que pueden ayudar a su selección. En cualquier

caso, hay que intentar buscar el antidepresivo que fue eficaz en episodios previos o bien el que se ha utilizado con éxito en familiares con depresión.

Hay cierta evidencia respecto a la mayor utilidad de los ADT y la venlafaxina en pacientes con características melancólicas<sup>10</sup>, probablemente por su efecto dual sobre los sistemas de neurotransmisión 5-HT y NA<sup>11</sup>. Sin duda, la presencia de estos síntomas además predice una respuesta pobre a cualquier otra intervención terapéutica no biológica. Por el contrario, la presencia de síntomas atípicos se correlaciona con una mayor eficacia de los IMAO frente a los ADT, si bien los inconvenientes derivados de las restricciones en la dieta y los efectos adversos de estos fármacos permiten considerar a los ISRS como el tratamiento de primera elección en estos casos<sup>12</sup>.

Cuando aparecen síntomas psicóticos se debe añadir al tratamiento antidepresivo un antipsicótico, sin olvidar que en aquellos casos con riesgo de suicidio u otras complicaciones se debe considerar también la terapia electroconvulsiva (TEC). El trastorno afectivo estacional responde a la luminoterapia, pero como predominan los síntomas atípicos de la depresión también se podrían considerar los ISRS como tratamiento de primera línea<sup>13</sup>.

Como la asociación de síntomas de ansiedad y depresión es relativamente frecuente, se debe añadir una benzodiacepina que mejorará los síntomas de forma más rápida y aumentará la adherencia al tratamiento. La asociación del trastorno de angustia a la depresión mayor complica el pronóstico al aumentar la incapacidad funcional de estos pacientes. Ambos trastornos responden al tratamiento con medicación antidepresiva (preferiblemente ISRS), debiendo iniciarse a dosis bajas para evitar la exacerbación de los síntomas de ansiedad. Los IMAO pueden ser incluso más efectivos en estos casos, pero se deben reservar para casos resistentes. También se deben utilizar agentes de acción serotoninérgica (ISRS, clorimipramina) en pacientes con depresión y comorbilidad con el trastorno obsesivo-compulsivo.

En el caso de presentarse la depresión asociada al abuso de sustancias es preciso realizar una desintoxicación que en muchos casos aliviará *per se* los síntomas depresivos, además de evitar las posibles interacciones. Existen datos que apoyan la utilización de los ISRS en el tratamiento de mantenimiento de la deshabitación alcohólica, evitando así las recaídas<sup>14</sup>.

En el caso de presentar el paciente una ideación suicida es aconsejable el ingreso o bien realizar el tratamiento bajo control familiar. Dado el menor riesgo en sobredosis de los ISRS estos fármacos se convierten en el tratamiento de elección en estos casos frente a los ADT.

Los pacientes que además presentan un trastorno de la personalidad responden de una forma menos favorable al tratamiento farmacológico, especialmente en el caso del tipo límite. Pese a todo, parecen exhibir una mejor respuesta a los ISRS que a los ADT al presentar más frecuentemente rasgos atípicos.

En el caso de la depresión bipolar es imprescindible la utilización de un estabilizador del ánimo y sólo recurrir

a antidepresivos en caso necesario. Se recomiendan en estos casos los ISRS por su menor inducción de manía.

#### *Según la patología médica concomitante*

Los ADT están contraindicados en alteraciones cardíacas graves, tales como arritmias, alteraciones de la conducción, prolongaciones del espacio QT o historia reciente de infarto de miocardio. Los ISRS presentan un perfil de seguridad mayor en estos pacientes. La venlafaxina tampoco induce alteraciones en la conducción cardíaca, pero a dosis superiores a 300 mg/día debe monitorizarse la TA por inducir elevaciones en el 10% de los casos. Los IMAO no afectan a la conducción o contracción cardíaca, pero pueden inducir hipotensión ortostática.

En el caso de epilepsia también se recomienda la utilización de ISRS por la tendencia a disminuir el umbral convulsivógeno de los ADT.

Los efectos anticolinérgicos de los ADT contraindican su utilización en muy diversas situaciones como el glaucoma de ángulo estrecho o el prostatismo. Los ISRS son también más seguros en estos casos, si bien algunos como la paroxetina presentan cierto efecto anticolinérgico.

En el caso de insuficiencia hepática o renal se pueden utilizar los ISRS, teniendo la precaución de alcanzar aproximadamente la mitad de dosis en aquellos casos de alteración grave de estas funciones.

En el caso de sufrir una depresión durante el embarazo, las intervenciones no psicofarmacológicas deben explotarse al máximo, ya que no se conoce con certeza el efecto de los antidepresivos sobre el feto, tanto en lo que se refiere a toxicidad como riesgo de aborto, abstinencia neonatal o disfunción neurobiológica mantenida. Cuando la gravedad de la depresión obliga al tratamiento hay que sopesar el riesgo y el beneficio de las terapias a utilizar. Es decir, el riesgo del tratamiento frente al de mantener una depresión sintomática que provoca una disfunción en la paciente y que puede afectar secundariamente al bienestar del feto. Los ISRS parecen ser seguros en lo relativo a teratogenia<sup>15</sup>. Se han registrado un total de 1.100 casos de mujeres tratadas durante el embarazo con fluoxetina, sin observar un aumento del riesgo. Tampoco parecen inducir alteraciones neurobiológicas mantenidas cuando se han analizado diversos parámetros como CI o conducta en niños expuestos a ISRS o ADT durante el período fetal<sup>16</sup>.

#### *Según las medicaciones concomitantes*

Como se puede deducir de lo expuesto en los párrafos precedentes, los ISRS son probablemente los antidepresivos con un perfil más amplio de seguridad y menor riesgo de interacción con otros fármacos. Pese a todo, no hay que olvidar la posibilidad de que se produzcan interacciones cuando el margen terapéutico de otros tratamientos es estrecho o los pacientes son más susceptibles a los efectos secundarios. Estas circunstancias se pueden dar en los tratamientos con fármacos de acción cardiovascular y en los ancianos.

En estos casos quizás el citalopram y su isómero S el escitalopram sean los que presentan un menor riesgo de interacciones, por lo que serían recomendables en el caso de ancianos polimedicados.

Cuando existe una situación de anticoagulación o riesgo de sangrado los ISRS pueden facilitar la hemorragia, siendo difícil de predecir con la determinación del tiempo de protrombina. Por ello no se deberían utilizar en estos casos, optando por otros fármacos como la venlafaxina.

En pacientes tratados con los nuevos antimigrañosos con acción sobre el sistema 5-HT existe la posibilidad de inducir un síndrome serotoninérgico si se asocia un ISRS.

Los pacientes que reciben tratamiento con IMAO deben ser prevenidos ante los diversos fármacos que deben evitar, tales como broncodilatadores o simpaticomiméticos.

### Según la edad

Hasta fecha reciente los ISRS se utilizaban de forma habitual para el tratamiento de la depresión del niño y adolescente. Sin embargo, ha surgido la controversia respecto al riesgo de su utilización en esta edad por la posibilidad de asociarse con un mayor riesgo de suicidio, siendo además superiores los riesgos que la eficacia para todos excepto para la fluoxetina<sup>17</sup>. No obstante, no todos los estudios han podido obtener resultados tan desfavorables<sup>18</sup>. Mientras se realizan estudios que diluciden esta cuestión crucial se desaconseja la utilización de estos fármacos en depresiones leves o moderadas en las que existe posibilidad de tratamiento psicoterapéutico, reservando la utilización de estos fármacos en depresiones graves que no responden a psicoterapia o recurren pese a todo, depresiones bipolares que no responden a un estabilizador o bien cuando la familia opta por el tratamiento farmacológico tras el adecuado consentimiento informado<sup>18</sup>.

La depresión en el anciano implica mayor dificultad para el tratamiento debido a la presencia de otras patologías y medicaciones concomitantes. Además, el bloqueo muscarínico debe ser evitado para no exacerbar las posibles alteraciones cognitivas. Por estos motivos los ISRS resultan de elección por su perfil de seguridad y menor riesgo de interacciones. Hay que tener en cuenta que la aparición de hiponatremia asociada a paroxetina o sertralina es más frecuente en este grupo de edad.

### Alternativas farmacológicas en la depresión resistente

Aunque el tratamiento antidepresivo debe iniciarse en muchos casos a dosis bajas para evitar la intolerancia a los efectos adversos, hay que alcanzar cuanto antes dosis plenas y suficientes para obtener una remisión en el menor tiempo posible y evitar cronificaciones. El objetivo es la remisión total de los síntomas, por lo que no debemos conformarnos con una mejoría parcial, ya que la permanencia de síntomas se asocia con

la recaída<sup>19</sup>. Sin embargo, hasta en un tercio de los casos no se produce una respuesta adecuada tras tratamiento durante 8 semanas con un antidepresivo a dosis plenas<sup>20</sup>. Por otra parte, existen varias circunstancias reflejadas en la tabla 3, además de la ineficacia del antidepresivo que pueden ser la causa de una falta de respuesta.

Una vez excluidas estas posibilidades y tras una ausencia de respuesta o respuesta parcial, como en la mayor parte de los casos se habrá utilizado un ISRS, algunos pacientes podrían beneficiarse del cambio por otro ISRS, sobre todo utilizando escitalopram, que parece presentar unas mayores posibilidades de remisión sintomatológica<sup>21</sup>. La alternativa más clara sería utilizar un fármaco con doble mecanismo de acción como la venlafaxina, que puede utilizarse hasta dosis de 375 mg/día con un índice de remisión muy alto<sup>22</sup>. Alternativas de tercera línea, pero todavía desempeñando un papel importante en el tratamiento de las depresiones resistentes a otras estrategias, quedarían los ADT para las depresiones con perfil tipo melancólico y los IMAO para las de características atípicas. Sin embargo, a pesar del gran número de agentes antidepresivos con el que se cuenta en la actualidad muchos pacientes continúan sin responder. Para ellos existe la posibilidad de asociar el antidepresivo a otras sustancias que por sí mismas no tienen una gran eficacia antidepresiva, estrategia denominada potenciación. Está bien documentada la eficacia de la asociación de un ADT y litio y no sólo en pacientes bipolares<sup>23</sup>. Sin duda ésta es la potenciación con un porcentaje de respuesta más elevado, siendo necesarios niveles plasmáticos inferiores a los utilizados en el trastorno bipolar. También existe la posibilidad de combinarse los ADT con T<sub>3</sub> y L-triptófano, así como buspirona o pindolol.

Otras alternativas en las depresiones resistentes consisten en la combinación de dos antidepresivos. La combinación puede ser especialmente útil en el caso de respuesta parcial a un antidepresivo para evitar así la pérdida de beneficio alcanzado con el previo, así como los síntomas de discontinuación, alcanzando la mejoría en menor tiempo<sup>24</sup>. Aunque la primera combinación utilizada fue la de IMAO y ADT, los riesgos de ésta no la convierten en una estrategia aconsejable actualmente. La combinación más utilizada es la de ISRS + ADT. Existe un cierto número de ensayos abiertos y no controlados que avalan la eficacia de esta combinación en pacientes resistentes. Se debe añadir

TABLA 3  
Circunstancias a considerar ante una respuesta inadecuada del antidepresivo

Diagnóstico incorrecto
Cumplimiento inadecuado
Pauta inadecuada en dosis y/o tiempo
Consumo de sustancias (alcohol, drogas)
Presencia de enfermedades médicas concomitantes
Interacción con fármacos
Presencia de otros trastornos psiquiátricos
Trastornos de la personalidad
Estresores psicosociales que complican la mejoría

dir el ADT a dosis bajas ya que la inhibición sobre el citocromo P<sub>450</sub> va a inducir elevaciones en los niveles plasmáticos. En cualquier caso son necesarias dosis más bajas de ADT que las habituales, siendo generalmente bien toleradas<sup>24</sup>. Otras posibles combinaciones incluyen antidepresivo noradrenérgico y específico serotoninérgico (NaSSA) + ISRS o reboxetina + ISRS. Existen también algunos datos que avalan la utilización de antipsicóticos de forma combinada con ISRS en caso de depresión resistente. Así, la potenciación de fluoxetina con olanzapina en pacientes con depresión mayor resistente sin síntomas psicóticos se asoció con una eficacia significativamente superior y con un período de latencia más corto a la administración de fluoxetina en monoterapia<sup>25</sup>. También se ha observado eficacia en la asociación de risperidona con ISRS<sup>26</sup>.

### Duración del tratamiento

Cuando el paciente presenta una buena respuesta al tratamiento antidepresivo hay que reforzarle la necesidad de mantenerlo, ya que la retirada temprana supone un elevado riesgo de recaída. Las guías para el tratamiento de la depresión, a la vista de la seguridad de los antidepresivos actuales, cada vez se están haciendo más conservadoras a la hora de determinar el período de mantenimiento de un antidepresivo. Así, se recomienda mantener durante un mínimo de un año antes de iniciar una retirada gradual. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes que sufren un trastorno depresivo mayor la recurrencia es la regla antes que la excepción, de tal forma que existe una elevada probabilidad de sufrir un nuevo episodio. Más de la mitad de los pacientes que sufren un episodio depresivo mayor acaban cayendo<sup>27</sup>. Aunque se ha intentado buscar factores que permitan predecir el riesgo de recurrencia, el único que se ha podido contrastar es el número de episodios previos, de tal forma que cuanto mayor es su número antes se producirá la recurrencia<sup>28,29</sup>. De esta forma se recomienda la prolongación del tratamiento de forma indefinida a partir del tercer episodio y del segundo si la recaída se asocia con consecuencias graves.

### Futuro del tratamiento farmacológico de la depresión

Aunque actualmente el clínico cuenta con un arsenal farmacológico importante para tratar la depresión, con una eficacia y seguridad más que aceptables, existen todavía pacientes que presentan resistencia y problemas de tolerancia con los fármacos actuales. Por otra parte se carece de marcadores específicos que permitan predecir la respuesta a los distintos tratamientos. Además se desconoce el auténtico mecanismo íntimo de acción de los antidepresivos, lo que dificulta el avance en el desarrollo de nuevas moléculas. Los tratamientos actuales centran su acción sobre las monoaminas, las cuales parece que sólo juegan un papel secundario en la fisiopatología de la depresión. En este sentido existe todavía camino por avanzar en

la investigación del tratamiento farmacológico de la depresión, especialmente trabajando en farmacogenómica y dianas a nivel molecular, de tal forma que podamos obtener antidepresivos que tengan un mecanismo de acción más específico que los actuales, con la consiguiente mejora en el tratamiento de los pacientes que sufren esta enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA

- Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depresión in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:19-29.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
- Murray CJL, López AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996;274:740-3.
- Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G22355). *Schweiz Med Wochenschr*. 1957;87:1135-40.
- Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, Kisicki JC, Rasmussen JG. Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin and digoxin. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;350:102-6.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1,022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
- Wade AG, Lemming O, Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well-tolerated in a placebo-controlled study in depression in Primary Care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:95-102.
- Dingemans J. An update of recent moclobemide interaction data. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;7:167-80.
- Schatzberg AF. Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 13:30-7.
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58:19-36.
- Montes JM, Ferrando L, Saiz-Ruiz J. Remission in major depression with two antidepressant mechanisms: results from a naturalistic study. *J Affect Disord*. 2004;79:229-34.
- Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, Kiviruusu O. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord*. 1994;32:169-77.
- Partonen T, Lonnqvist J. Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord*. 1996;41:93-9.
- Naranjo CA, Knoke DM. The role of serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 20:18-25.
- Cohen LS, Nonacs R, Viguera AC, Remnick A. Diagnosis and treatment of depression during pregnancy. *CNS Spectrums*. 2004;9:209-16.
- Nulman I, Rovet J, Stewart D, Wolpin J, Gardner HA, Theis IG, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997;336:258-62.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Bodington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004;363(9418):1341-5.
- Wong IC, Besag FM, Santosh PJ, Murray ML. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Saf*. 2004;27(13):991-1000.
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998;50:97-108.
- Vallejo J, Urretavizcaya M. Tratamiento de las depresiones resistentes. En: Vallejo J, Gastó C, editores. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Masson; 2000.
- Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(9):1190-6.
- Saiz J, Ibañez A, Díaz-Marsá M, Arias F, Padín J, Martín-Carrasco M, et al. Eficacia de venlafaxina en pacientes depresivos resistentes o que no toleran inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Psiquiatría Biológica*. 1999;6(3):106-12.
- O'Flanagan P. Clomipramine infusion and lithium carbonate: a synergistic effect? *Lancet*. 1973;2:974.

24. Lam RW, Wan DDC, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:685-93.
25. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:131-4.
26. Hirose S, Ashby CR. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:733-6.
27. Angst J. Natural history and epidemiology of depression. Results of community studies. En: Cobb J, Goeting N, editors. Prediction and treatment of recurrent depression. Southampton: Duphar Medical Relations; 1990.
28. Gonzales LR, Lewinsohn PM, Clarke GN. Longitudinal follow-up of unipolar depressives: an investigation of predictors of relapse. *J Consult Clin Psychol*. 1985;53:461-9.
29. Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lobraccio S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 1992;149:795-800.