Servicio Andaluz de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Cadime

Centro Andaluz de Información de Medicamentos

Boletín Terapéutico ANDALUZ

EASP

Escuela Andaluza de Salud Pública

Año 1999 Número 16

Versión electrónica en:
www.easp.es/cadime
(todas las publicaciones desde 1994)

MONOGRAFIAS

Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria

Redacción: CADIME,
Escuela Andaluza de Salud Pública
Apdo. 2070. Granada 18080, España.
Tfno. (958) 02 74 00, Fax (958) 02 75 05
e-mail: cadime@easp.es
www.easp.es/cadime

Año XV, nº 16, 2.º semestre 1999

Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria

I. INTRODUCCION: PREVALENCIA E IMPACTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

La depresión es una enfermedad grave que se presenta con una prevalencia superior a la de la hipertensión en el ámbito de la atención primaria, y que tiene un impacto social y sobre la funcionalidad física superior al de enfermedades como la propia hipertensión, la diabetes, la artritis o el dolor de espalda. La depresión se asocia con una morbilidad significativa y una elevada mortalidad por suicidio, presentándose a menudo de forma crónica y recurrente (1). La enfermedad depresiva comprende un espectro continuo que va desde trastornos relativamente leves hasta alteraciones psicóticas muy graves; incluso en los trastornos leves se ve afectada la función social de los pacientes, precisando un apoyo considerable de sus familias. Esta enfermedad tiene un enorme impacto social que por su frecuencia, tiene también una considerable repercusión económica (2).

Se estima que la depresión mayor tiene una prevalencia en el curso de la vida del 17% o más, y la depresión breve recurrente del 11% o superior, con una incidencia que es aproximadamente el doble en las mujeres que en los hombres; se considera que el 75-80% de las depresiones son recidivantes. Según datos de algunos autores, el 15-20% de los pacientes con depresión desarrollan cronicidad y el 10-20% se suicidan (3). Existen predicciones que estiman que la depresión mayor se convertirá en la segunda enfermedad más incapacitante para el año 2020, superada tan sólo por la cardiopatía isquémica en cuanto al grado de incapacidad y coste social que originan (4). Un estudio realizado en nuestro país en el que se analizaron los datos de consumo de antidepresivos del sistema público entre 1985 y 1994, muestra que el consumo de estos medicamentos se ha triplicado en los últimos diez años, aunque según sus autores, se encuentra todavía muy por debajo del que corresponde a la prevalencia de la depresión (5). No obstante la prevalencia de la depresión varía en función de las características sociales,

económicas y culturales de los distintos países y regiones, por lo que los datos de otros países o regiones no son directamente extrapolables y deberían considerarse sólo orientativos.

Las personas que sufren alguna experiencia vital traumática (divorcio, viudedad, etc.), o que carecen de apoyo social, son más proclives a sufrir esta enfermedad (6). Los antecedentes familiares de depresión constituyen un importante factor de riesgo para padecerla en el futuro, particularmente en las personas con depresión recurrente, melancólica, o de inicio precoz (antes de los 20 años); sin embargo, los eventos de la vida reciente son probablemente los más importantes para precipitar una recaída (7).

A pesar de la elevada prevalencia tanto de los síntomas depresivos como de los episodios de depresión mayor en pacientes de todas las edades, se considera que la depresión es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada, especialmente en atención primaria (1,5,8); siendo éste, paradójicamente, el ámbito donde de forma inicial y mas frecuentemente son atendidos los pacientes que la padecen (8). A menudo, sólo se identifican y se tratan los síntomas en lugar de realizar un abordaje completo del síndrome de la depresión (1).

La depresión es infradiagnosticada, en parte porque aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedades psiquiátricas diagnosticables acuden al médico de primaria manifestando síntomas somáticos tales como alteraciones del sueño, dolor de cabeza, molestias gastrointestinales, fatiga o pérdida de peso, en lugar de depresión o confusión emocional. De forma adicional, sobre el 50% de los pacientes que están deprimidos, presentan una enfermedad concomitante, que generalmente cursa con un síndrome doloroso significativo o disminución funcional, por lo que existe una gran variabilidad de presentación. De lo que se deduce que la depresión a menudo se diagnostica por exclusión, si no se utilizan los procedimientos de investigación propios de esta enfermedad (1).

La situación de infradiagnóstico e infratratamiento de la depresión es particularmente problemática entre los adultos jóvenes. La prevalencia de depresión está aumentando entre las personas de menos de 25 años (varones en particular) con una elevada frecuencia de suicidios o intentos de suicidio. Dado que existe una baja sospecha de depresión entre los jóvenes, se produce un bajo nivel de reconocimiento y diagnóstico. Sin un tratamiento rápido y eficaz, la depresión en este grupo de edad puede cronificarse, con episodios recurrentes, persistiendo a menudo síntomas residuales entre episodios (4).

Existe cierta tendencia a pasar por alto la depresión en los jóvenes,

siendo bastante más proclives a identificarla en los ancianos; si bien son reacios a tratarla, al considerarla como una característica aceptable y normal en el proceso de envejecimiento y por la complicación que supone utilizar medicamentos en cuanto a dosificación y posibilidad de interacciones (4).

La mayoría de los pacientes con depresión solicitan asistencia en el ámbito de la atención primaria (8). Algunos estudios epidemiológicos muestran que los pacientes con depresión utilizan más los servicios de atención primaria, que los no diagnosticados de esta enfermedad (9). En la práctica, las encuestas muestran que es necesario fomentar la capacidad para reconocer y tratar la depresión en los médicos de este nivel asistencial (8).

Por las razones anteriormente expresadas, entre otras, en la actualidad de forma general se suele reconocer la atención primaria como el medio en el que se debe diagnosticar y tratar la depresión (10), a excepción de los casos complicados o que requieren la intervención del especialista en salud mental. Esta monografía tiene como principal objetivo aportar información sobre el tratamiento farmacológico de la depresión, para favorecer su aplicación en la práctica diaria de los médicos de atención primaria.

II. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE CON DEPRESIÓN

Se debe diferenciar la depresión clínica, que es lo suficientemente grave y incapacitante como para requerir intervención, de la tristeza o angustia, que forman parte normal de la experiencia humana. Un síndrome de alteración formal del humor debería ser tratado (8). La disfunción social u ocupacional, o un nivel elevado de angustia distinguen la depresión de la tristeza transitoria, que es una consecuencia de la vida normal. En personas con tristeza, los niveles de angustia y funcionalidad, son proporcionales al evento vital desencadenante. Entre las claves que distinguen la depresión, se incluyen: haber sufrido un episodio depresivo previo o intento de suicidio; una historia familiar de alteraciones del comportamiento; ausencia de apoyo social; haber atravesado situaciones de la vida estresantes; abuso del alcohol u otras sustancias adictivas; y, la concurrencia de enfermedad crónica, dolor o discapacidad (6).

No se dispone de pruebas de laboratorio ni marcadores biológicos que puedan utilizarse como medio para la detección rutinaria para diagnosticar la depresión. En su lugar se dispone de diversas escalas de autoevaluación, que realiza el propio paciente (Zung, BDI, GDS, etc) que permiten identificar síntomas y circunstancias presentes o no en un determinado paciente, y se

utilizan para diagnosticar o descartar la presencia de depresión (1). Sin entrar a fondo en el diagnóstico de la depresión, que excedería el objetivo de esta monografía, a continuación se presentan, en forma de tablas, los diferentes tipos de depresión y los principales criterios diagnósticos de la depresión mayor.

La depresión cursa con algunos síntomas característicos, como: disforia, alteraciones del sueño y apetito, y ausencia de alegría o placer. Se conocen diferentes tipos de depresión, cuyas principales características se describen en la tabla 1; siendo la depresión mayor la forma más común. Se considera que existe depresión mayor cuando concurren al menos cinco de los síntomas descritos en la tabla 2, durante el mismo episodio de dos semanas; siendo al menos uno de ellos: comportamiento depresivo o disminución del interés o placer, la mayor parte del tiempo. La persistencia de los síntomas en el tiempo es importante ya que algunos pacientes comentan al médico que pasan periodos cortos de bienestar, como justificación de que no están deprimidos (6).

TIPOS DE DEPRESIÓN	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS
Depresión mayor	Uno o más episodios depresivos (*)
Alteraciones distímica y ciclotímica	Al menos 2 años de comportamiento predominantemente depresivo con otros síntomas depresivos, pero sin encontrarse criterios diagnósticos de depresión mayor
Trastorno bipolar I	Al menos un episodio maníaco, usualmente acompañado de episodios de depresión mayor
Trastorno bipolar II	Uno o más episodios de depresión mayor y al menos un episodio hipomaníaco
Depresión debida a la condición médica general	Directamente relacionada con la alteración fisiológica provocada por una condición médica identificada
Depresión debida a sustancias químicas	Directamente relacionada con la alteración fisiológica provocada por una toxina, medicación o droga
Depresión sin especificar	Depresión significativa que no sigue los criterios del trastorno depresivo mayor

Tabla 1. Modificada de 7

(*) ver tabla 2

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DEPRESIÓN MAYOR

A. Al menos cinco de los siguientes síntomas deben estar presentes durante el mismo episodio de dos semanas. En cualquier caso, debe presentarse al menos uno de los dos primeros síntomas (indicado por observación o información propia).(*)

1. Comportamiento depresivo la mayor parte del tiempo.
2. Interés o placer marcadamente disminuido en casi todas las actividades la mayor parte del tiempo.
3. Cambio de peso no intencionado de un 5% durante 1 mes. Aumento o descenso significativo del apetito durante la mayor parte del tiempo.
4. Insomnio o somnolencia persistente.
5. Agitación o retardo psicomotriz persistentes (observable).
6. Fatiga o pérdida de energía persistentes.
7. Sentimientos de desprecio o culpabilidad excesiva o inadecuada la mayor parte del tiempo.
8. Disminución de la capacidad de concentración o indecisión prominente.
9. Pensamientos recurrentes de muerte o ideas suicidas.

B. Los síntomas causan alteraciones clínicas significativas o afectan la funcionalidad social, ocupacional o de otra área importante.

C. Los síntomas no se deben al efecto psicológico directo de una sustancia o a una situación clínica general (ej.: hipotiroidismo).

Tabla 2. Modificado de 7, 10,11.

(*) En pacientes con disfunción significativa o un nivel elevado de angustia en los que se han excluido previamente otros factores (consumo de drogas, condiciones médicas, duelo).

La mayoría de los episodios depresivos están precedidos por un pródromo que cursa con manifestaciones de ansiedad y depresión moderada. Se observan síntomas depresivos hasta en un 30% de personas que abusan del alcohol y, probablemente, el alcoholismo sea más frecuente entre enfermos con depresión (7). El inicio de la depresión suele ser gradual y, aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente al final de la segunda década de la vida; si bien, la aparición pasados los 50 años no es común, muchos ancianos la padecen (6). La depresión no es una consecuencia normal de la vejez (6,7), si bien se presenta a menudo en ancianos que padecen enfermedades graves y problemas psicológicos, junto a la concurrente disminución de recursos y de la capacidad para resolver problemas. Muchos

pacientes y médicos, de forma equivocada, creen que la depresión es un hecho natural en personas con enfermedades graves o incapacitantes, y que no requiere tratamiento. Sin embargo, estos pacientes podrían beneficiarse en gran medida del tratamiento, ya que la depresión aumenta la morbilidad y mortalidad total (7).

Como ya se ha señalado, resulta de particular importancia detectar la depresión en los adultos jóvenes, ya que un tratamiento precoz a esta edad puede reducir las recurrencias con su carga añadida de discapacidad y pérdida de productividad. La incidencia de depresión y suicidio están aumentando entre los jóvenes, lo que alerta sobre la importancia de prestar atención a este grupo de edad. Existen evidencias que indican que la terapia con antidepresivos puede reducir el índice de intentos de suicidio (4).

III. TRATAMIENTO

III.1. Fases del tratamiento

El tratamiento de la depresión mayor se suelen distinguir tres fases: aguda, continuación y mantenimiento (8,12).

Aguda: Su objetivo es suprimir todos los signos y síntomas del episodio en curso, restaurando la funcionalidad psicosocial y ocupacional (8). Esta fase abarca las primeras semanas de tratamiento, hasta que el paciente alcanza una respuesta clínica significativa, que usualmente es de al menos un 40-60% de mejora en los síntomas (12). Se considera que existe respuesta cuando el paciente mejora significativamente, si bien no hay una remisión total. Cuando los síntomas reaparecen y son suficientemente graves en los 6 meses siguientes a la remisión, se considera que se ha producido una recaída (8).

Continuación: Persigue prevenir las recaídas (8) consolidando la respuesta inicial (b). Se considera al paciente recuperado cuando ha permanecido asintomático durante al menos 4 a 9 meses tras el episodio depresivo (8). Una vez alcanzada la recuperación, el tratamiento de continuación puede interrumpirse (8,12); no debiendo retirarlo si aún persisten los síntomas (12). Sin embargo, en los casos de depresión recurrente, puede aparecer un nuevo episodio meses o años después (8).

Mantenimiento: Se encamina a prevenir un nuevo episodio de depresión. Su duración podría oscilar desde un año a toda la vida del sujeto, dependiendo de la probabilidad de recurrencias (8). Aunque no existe acuerdo definido, la decisión de instaurar un tratamiento de mantenimiento debe tomarse de acuerdo con criterios clínicos; entre los cuales se considera clave el número de episodios previos. Se considera razonable el tratamiento de mantenimiento en pacientes que han presentado dos episodios depresivos graves en los cinco años precedentes. Estos pacientes precisarían asistencia especializada (12).

III.2 Formas de tratamiento

La decisión de instaurar un tratamiento antidepresivo debería realizarse en función de los síntomas, del grado de disfunción, y de los episodios previos depresivos que presenta el paciente. No debería verse influenciada por la existencia de una explicación razonable para el episodio depresivo, tal como un evento vial estresante. En el tratamiento de la depresión mayor se utiliza la farmacoterapia, psicoterapia o ambas. También se utilizan la terapia electroconvulsiva (electroshock) y la luminoterapia (8).

Psicoterapia

Hasta hace algún tiempo la eficacia de las distintas técnicas de terapia psicológica en el tratamiento de la depresión se consideraba difícil de determinar, entre otras razones porque los estudios habían sido realizados en pacientes que padecían trastornos leves, y que estaban especialmente motivados por dicha forma de terapia. Por estas razones, solía considerarse la psicoterapia de elección tan sólo para los casos poco graves, sin complicaciones, sin concurrencia de síntomas melancólicos (7,8), ni psicóticos, y que no presentaban recurrencia elevada (8); particularmente, en pacientes que la consideran como terapia preferida o que ya habían respondido positivamente a esta forma de tratamiento (7). En estudios recientes, la psicoterapia se ha mostrado eficaz, considerándose particularmente útil en pacientes que no desean recibir medicamentos, por lo que algunos autores proponen por igual la farmacoterapia y la psicoterapia específica para la depresión, entre las alternativas de intervención inicial para tratar la depresión mayor. Existen diversas técnicas de psicoterapia específica para tratar la depresión (cognitivo-conductual, interpersonal y de resolución de problemas); en los estudios realizados, presentan más similitudes que diferencias en cuanto a su eficacia global durante la fase aguda del tratamiento y su impacto sobre los síntomas (13).

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva es la forma más efectiva de intervención disponible para la depresión, particularmente para las formas más graves (riesgo de suicidio inminente, melancolía o depresión psicótica). El tratamiento es seguro, incluso en pacientes con otras enfermedades o en sujetos ancianos. La utilización de esta terapia no excluye el uso de medicamentos antidepresivos; ya que, aunque la terapia electroconvulsiva es eficaz, tiene una duración limitada, por lo que la farmacoterapia previene las recaídas a largo plazo. Adicionalmente, presenta ciertos inconvenientes como los riesgos derivados de la anestesia general, y la posibilidad de producir alteración de la memoria e interaccionar con los antidepresivos (7). La terapia electroconvulsiva no se considera de primera elección para casos de depresión mayor no complicados, no psicóticos, ya que se dispone de otros tratamientos eficaces que son menos invasivos y costosos. Por el contrario, se considera de primera elección en pacientes con formas graves o psicóticas de depresión mayor, cuyos síntomas sean intensos, prolongados, y asociados a síntomas neurovegetativos y/o marcada incapacidad funcional, especialmente si estos pacientes no han presentado una respuesta completa a diferentes tratamientos farmacológicos. Esta forma de terapia también podría considerarse en pacientes que no responden a otras terapias, aquellos que presentan riesgo inminente de suicidio o complicaciones, o los que presentan condiciones médicas que impiden el uso de medicamentos (8).

Luminoterapia

Se considera indicada tan sólo en casos bien documentados de depresión estacional (leve a moderada), no psicótica y en los episodios depresivos invernales de pacientes con depresión mayor recurrente o trastornos bipolares. Su utilización debería abordarse por profesionales con experiencia tanto en su administración como en sus riesgos potenciales (8).

Farmacoterapia

Se considera que aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con depresión responden aceptablemente al tratamiento con antidepresivos. La respuesta es gradual y suele manifestarse entre la segunda y

sexta semana del inicio del tratamiento (1). Un régimen de tratamiento farmacológico -a dosis completa- está indicado para pacientes con depresión entre moderada y grave, por ejemplo, con síntomas como alteración del sueño que afecta a las actividades diarias normales, o en aquellos en los que la discapacidad funcional hace que dejen de trabajar (4). Si se interrumpe la terapia de forma inmediata, tras el cese de los síntomas agudos de depresión, se observa una recaída hasta en el 69% de los pacientes, por lo que se debería mantener la terapia hasta que la respuesta se haya estabilizado, y el paciente haya recuperado su funcionalidad (ver tabla 3). El paciente debería estar libre de síntomas de depresión, tanto leves como graves, durante 16 a 20 semanas antes de interrumpir el tratamiento antidepresivo (1). Podría considerarse el tratamiento continuado (de por vida) en aquellos pacientes que presenten episodios depresivos inusualmente graves, recurrentes, con antecedentes familiares reconocidos de depresión, o cuando presentan ideas suicidas. Una vez finalizada la fase de continuación del tratamiento, la terapia puede reducirse gradualmente –aproximadamente en un 25% por semana- en pacientes de bajo riesgo que han presentado buena respuesta durante toda esta fase. Cuando se interrumpe el tratamiento, existe un riesgo significativo de recurrencia, que se estima puede ocurrir en el 50-85% de los pacientes (1).

PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR

EPISODIO DEPRESIVO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	DOSIS DEL MEDICAMENTO
1er episodio		
• Agudo	6-8 semanas (hasta asintomático)	Completa
• Continuación	4-5 meses	Completa
• Terminación gradual	1-5 meses	Reducción 25% semanal
2º episodio	4-5 años	Completa
3er episodio	Indefinidamente	Completa

Tabla 3. Tomado de 1

Una vez diagnosticado el paciente con depresión casi siempre puede ser tratado con éxito con medicación, psicoterapia o ambas. No todos los pacientes responden a la misma terapia, por lo que cuando en un paciente una forma de tratamiento no da resultado, es altamente probable que responda a otro tratamiento diferente (8).

Todos los tratamientos deberían administrarse en el contexto del tratamiento clínico, que se define como la educación y discusión con el paciente (y, cuando es apropiado con sus familias) sobre la naturaleza de la depresión, su curso y los riesgos y beneficios de cada una de las opciones de tratamiento. Hay que distinguirlo de la terapia de apoyo, que se encarga de abordar y resolver las dificultades y decisiones vitales usando la capacidad del paciente y los recursos disponibles. El tratamiento clínico, más complejo, debería abordarse en todos los pacientes deprimidos, cuyo pesimismo, baja motivación y energía, y el sentido de aislamiento social o culpa puede llevarlo a renunciar, incumplir o abandonar el tratamiento antidepresivo (8).

Existen algunos casos complicados de depresión, entre los que se incluyen pacientes resistentes al tratamiento o que presentan comorbilidad problemática, para los que la forma más apropiada de tratamiento puede precisar asesoramiento o derivación al especialista. Cabe mencionar que la posibilidad de suicidio es la circunstancia que provoca la mayoría de las derivaciones de primaria al especialista (4). En algunas guías de práctica clínica y grupos de consenso sobre depresión relacionan (sin prioridad ni justificación empírica) algunos indicadores clínicos entre los factores que indican la necesidad de derivación al especialista: síntomas graves, riesgo de suicidio, comorbilidad médica, psiquiátrica o uso de medicamentos o drogas; y ausencia de respuesta a un tratamiento adecuado (10,13,14).

Una vez seleccionado el tratamiento a utilizar, en un paciente en concreto, éste debería aplicarse durante un periodo de tiempo suficiente que permita valorar la respuesta del paciente. Usualmente, un período de prueba de 4 a 6 semanas, permite observar la respuesta, al menos parcial. Si la respuesta es parcial, debería continuarse el mismo tratamiento durante otras 4 a 6 semanas más. Si el paciente no responde pasadas 6 semanas o sólo se observa respuesta parcial durante 10-12 semanas, debería considerarse otra alternativa. La evidencia disponible sugiere que, tanto los pacientes en los que no se manifiesta respuesta como los que presentan una respuesta parcial a un antidepresivo, podrían beneficiarse del tratamiento con otro medicamento, o bien, adicionar uno nuevo. Si el tratamiento agudo inicial combina farmacoterapia y psicoterapia, y no se manifiesta respuesta en 6 semanas, debería considerarse sustituir la medicación empleada. En algunos pacientes, en los que se han utilizado previamente antidepresivos, podría

considerarse un aumento de la dosis utilizada como alternativa al cambio de medicamento (8).

El médico de primaria debería disponer del tiempo necesario para educar al paciente sobre la enfermedad depresiva, en el sentido de explicar como sus síntomas pueden ser tratados, explorar los problemas concurrentes, indicar los objetivos del tratamiento y disipar percepciones negativas, como por ejemplo, que los antidepresivos causan adicción. Esta forma de educación psicosocial y apoyo constituyen componentes esenciales en la estrategia de tratamiento de la depresión (4).

IV. MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS

Los mecanismos por los cuales se desencadena una depresión no están totalmente aclarados, si bien se suelen relacionar con la insuficiencia funcional de los sistemas resposables de la neurotransmisión cerebrales, principalmente los mediados por serotonina, norepinefrina (11,15,16) y dopamina (11). En general, todos los antidepresivos, (por distintos mecanismos) intentan corregir dicho déficit; siendo el principal lugar de acción farmacodinámico de los antidepresivos, la sinapsis neuronal (15). Los antidepresivos actúan principalmente inhibiendo la recaptación de los neurotransmisores o previniendo su degradación, por inhibición de la monoamino oxidasa (MAO); afectando todos, en mayor o menor grado, la recaptación de la serotonina (16). Existen varias teorías que intentan explicar la acción de los antidepresivos, ya sea por producir cambios postsinápticos en la sensibilidad de los receptores, por alterar la regulación de los sistemas neurotransmisores, por afectar la relación entre los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, o añadiendo a éstas explicaciones, una intervención dopaminérgica. La evidencia clínica indica que ninguna de estas teorías es adecuada por sí sola (11).

El interés de clasificar los antidepresivos por su mecanismo de acción es bastante limitado, ya que no existe correlación evidente entre los síntomas clínicos y una anomalía bioquímica concreta; además, no se dispone de ninguna prueba diagnóstica que permita diferenciar los tipos de depresión (15); sin embargo, tiene importancia porque el mecanismo de acción explica los efectos adversos que puede determinar (9,11). Es frecuente encontrar diversas clasificaciones de éstos medicamentos, o bien que algunos de ellos se incluyan en grupos distintos; todo lo cual indica que no se dispone de una clasificación óptima. La tabla 4 presenta los medicamentos antidepresivos disponibles en España, clasificados en los grupos más frecuentemente considerados en la literatura dedicada a estos medicamentos, con el objetivo de que sea de

utilidad práctica. La tabla también presenta los intervalos de dosificación y la vida media de eliminación, de dichos fármacos antidepresivos.

ANTIDEPRESIVOS DISPONIBLES EN ESPAÑA. DOSIFICACIÓN Y VIDA MEDIA

Medicamentos	Dosificación (mg/día)	Vida media de eliminación
ATC		
Aminas terciarias		
Amitriptilina	100-300	9-46
Clomipramina	100-300	20-24
Dosulepina	75-150	20-24
Doxepina	100-300	8-36
Imipramina	100-300	6-34
Lofepramina	140-210	ND
Trimipramina	100-300	7-40
Aminas secundarias		
Amineptina	100-200	ND
Amoxapina	100-600	8-30
Nortriptilina	50-200	16-88
AHC		
Etoperidona	50-150	ND
Maprotilina	100-225	28-105
Mianserina	30-90	6-40
Mirtazapina	15-45	20-40
Pirlindol	100-300	ND
ISRS		
Citalopram	20-60	33
Fluoxetina	20-40	24-120
Fluvoxamina	50-300	15-26
Paroxetina	20-50	24-31
Sertralina	50-150	27
IMAOs		
Moclobemida	300-600	2
Tranilcipromina	20-60	1.5-3
Otros (*)		
Nefazodona	200-600	2-4
Reboxetina	8-12	13
Trazodona	150-600	6-11
Venlafaxina	75-375	5
Viloxazina 1	50-400	3-5

Tabla 4. Tomada y modificada de (8,9,11,17-20)

(*) Pueden clasificarse de diversas formas por su estructura y/o mecanismo; algunos se han clasificado como antidepresivos atípicos.

Nota. Los valores de la vida media varían según las fuentes; éste parámetro puede verse afectado por la edad, sexo, raza, medicamentos concurrentes y duración de la exposición al medicamento.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) y heterocíclicos (AHC) actúan principalmente aumentando la concentración de los neurotransmisores a nivel de la sinapsis, por inhibición de la recaptación presináptica de norepinefrina y serotonina. Asímismo diminuyen la sensibilidad de los receptores postsinápticos, si bien existen notables diferencias en cuanto a la especificidad y el nivel íntimo de actuación entre los distintos agentes (11). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como su nombre indica, actúan inhibiendo selectivamente la recaptación de la serotonina, aumentando la disponibilidad de serotonina en los receptores postsinápticos (11,21) Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) tradicionales (no selectivos) aumentan la concentración sináptica de norepinefrina, serotonina y dopamina, por inhibición de la MAO en sus formas A o B (11,15). La moclobemida es un IMAO reversible y selectivo de la monoamino oxidasa A, no relacionado químicamente con los IMAOs tradicionales (22,23).

Nefazodona y trazodona presentan una acción mixta sobre la transmisión serotoninérgica, con una escasa afinidad por los demás receptores (11,21). La reboxetina actúa preferentemente aumentando la norepinefrina postsináptica, teniendo escaso o nulo efecto sobre la recaptación de serotonina, o de la dopamina (24). La venlafaxina, al igual que los ATC, es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina y un inhibidor debil de la recaptación de dopamina; presentando a diferencia de aquellos, una escasa afinidad por los receptores muscarínicos, histaminérgicos y alfa1-adrenérgicos (11,21).

Hasta hace pocos años, el desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos se limitaba a pequeñas modificaciones estructurales de los antidepresivos tricíclicos (ATC) -aminas secundarias- que ofrecían ventajas limitadas en términos de reducción de la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas características de los ATC inicialmente disponibles (aminas terciarias). Posteriormente, el desarrollo de nuevos antidepresivos se ha dirigido a la búsqueda de agentes con mecanismos de acción más específicos, más seguros en casos de sobredosificación y con un mejor perfil de efectos adversos. Así, y de forma progresiva comenzaron a estar disponibles, los ISRS, una nueva clase de antidepresivos estructural y farmacológicamente diferentes a los ATC. La disponibilidad de estos nuevos antidepresivos ofrece la ventaja de ampliar el número de alternativas para tratar la depresión, si bien obliga al médico a realizar más consideraciones a la hora de seleccionar el medicamento a utilizar en cada caso concreto (18).

En los últimos tiempos en la literatura científica se ha originado un considerable debate en torno a la efectividad y tolerancia de los efectos adversos,

y muy especialmente sobre el papel que deben jugar los nuevos antidepresivos ISRS en el tratamiento de la depresión (25,26). No se dispone de evidencias convincentes de que los ISRS presenten un inicio de acción más rápido, por lo que al iniciar un tratamiento, deberá advertirse al paciente que probablemente transcurran varias semanas hasta que experimente una mejora sustancial (17,22,27). En la actualidad, parece que los ISRS son más utilizados como primera elección para tratar la depresión en pacientes psiquiátricos, mientras que los ATC son aun comúnmente utilizados en atención primaria (4).

IV.1. Efectos Adversos

Los efectos adversos asociados a la administración de antidepresivos, suelen estar relacionados con la dosis administrada y, consiguientemente, con las concentraciones plasmáticas del medicamento. Algunos de esos efectos adversos aparecen con mayor frecuencia al inicio del tratamiento, o tras efectuar aumentos en la dosificación, ya que los pacientes –a menudo– experimentan tolerancia a los efectos de la medicación (8).

Las diferentes clases de antidepresivos se consideran similares en eficacia, si bien, difieren en su perfil de efectos adversos. Este aspecto, además de constituir uno de los principales criterios de selección (1,4,6,7,8,15,28), puede afectar a la adherencia del paciente al tratamiento (4).

El perfil de efectos adversos de los ATC es bien conocido. Así su uso puede asociarse a la aparición de efectos anticolinérgicos, que oscilan entre la aparición de sequedad de boca y estreñimiento, hasta cuadros menos frecuentes aunque potencialmente peligrosos de retención urinaria, confusión y delirio. También pueden originar efectos adversos cardiovasculares, incluyendo: hipotensión ortostática, taquicardia o alteraciones en la conducción cardíaca. Además, en ciertos pacientes, pueden aparecer efectos sedantes o de ganancia de peso (16,22,23,29,30).

En general, se considera que los ATC con estructura de amina secundaria (por ejemplo, nortriptilina) presentan menos efectos adversos que los de estructura terciaria (amitriptilina, imipramina, etc.). Esta circunstancia hace que las aminas secundarias sean especialmente preferidas en ancianos, en los que los efectos adversos de tipo colinérgico (frecuentes con las aminas terciarias) pueden disminuir el cumplimiento del tratamiento o ser particularmente graves (8). Sin embargo, la amoxapina –amina secundaria– se ha asociado con la aparición de efectos adversos extrapiramidales, como: pseudoparkinsonismo, distonía, akatisia y discinesia tardía. Por otro lado, la maprotilina –un AHC que a veces se incluye entre las aminas terciarias– se

ha asociado con una mayor incidencia de convulsiones que los ATC, por lo que está contraindicada en pacientes con alteraciones convulsivas (11).

Cuando las características del paciente hacen que sea candidato a terapia de mantenimiento, es importante considerar los efectos adversos a largo plazo, para mantener la máxima adherencia al tratamiento. Algunos de los nuevos antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, trazodona) parecen asociarse con una menor frecuencia de efectos adversos a largo plazo, tales como la ganancia de peso, que los ATCs clásicos (31) La coexistencia de otras enfermedades no psiquiátricas puede ser un importante factor a considerar en la selección del antidepresivo a utilizar; así por ejemplo, en pacientes con afectación coronaria debería evitarse la utilización de antidepresivos que disminuyan la presión sanguínea o que afecten a la conducción cardíaca (8).

Los ISRS presentan un perfil de efectos adversos que es diferente y menos conocido que el de los ATC, que puede causar problemas en ciertos pacientes (31-37). Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al uso de los ISRS afectan al sistema gastrointestinal (nauseas, vómitos, diarrea y estreñimiento) y son generalmente dependientes de la dosis administrada. Con menor incidencia, también se han descrito cuadros de agitación, confusión, temblor, cefalea y ansiedad (22,23,29,30,33,37). Además, la aparición de alteraciones de la función sexual (anorgasmia, alteraciones en la eyaculación e impotencia) es un efecto adverso frecuentemente asociado a la utilización de ISRS (23). A pesar de que los ISRS mejoran los síntomas de ansiedad asociados a la depresión, en algunos pacientes aparecen manifestaciones de ansiedad o agitación al inicio del tratamiento, más frecuentemente con fluoxetina (11).

Una de las principales ventajas propuestas para los ISRS, frente a los ATC, es que presentan un perfil más favorable de efectos adversos (18), aspecto que constituye una importante limitación para la utilización de ATC en algunos pacientes (38); si bien, por el momento se desconoce hasta que punto el tratamiento con ISRS se traduce en una mejor tolerancia y un mejor cumplimiento del tratamiento por los pacientes (28).

Ciertos pacientes con depresión que presentan signos atípicos (comportamiento reactivo, irritabilidad, hipersomnio, hiperfagia, agitación psicomotríz, hipersensibilidad al rechazo) parecen responder mejor al tratamiento con IMAOs (8,11) o ISRS (8). No obstante, algunos autores consideran que los IMAOs deberían utilizarse bajo la supervisión del especialista (31). En el caso de la moclobemidas, IMAO selectivo y reversible, los principales efectos adversos asociados con su administración son el insomnio, nauseas (22,23), y discinesia (23), no presenta cardiotoxicidad y parece relativamente seguro en situaciones de sobredosis. Algunos autores la consideran comparable en

eficacia, o algo inferior, a los ATCs (22,23); proponiéndolo como agente de segunda elección, tras los ATCs e ISRS (22).

La venlafaxina presenta entre sus efectos adversos –que parecen relacionados con la dosis-más frecuentemente notificados las náuseas, constipación, somnolencia, boca seca, discinesia, nerviosismo, sudación, astenia, problemas de eyaculación o anorgasmia y anorexia. También puede causar un aumento de la presión sanguínea diastólica, por lo que se recomienda vigilar la aparición de hipertensión (11).

El perfil de efectos adversos de nefazodona y trazodona difiere del de otros antidepresivos; sus efectos adversos más comunes son aturdimiento mental, discinesia, hipotensión ortostática, somnolencia, boca seca nauseas y astenia, que tienden a disminuir con la duración del tratamiento. La trazodona se ha asociado con la aparición de priapismo, con una incidencia muy baja (1 de 6000) pero que puede ser grave (11).

Se han publicado dos metaanálisis que comparaban la incidencia de efectos adversos, y los abandonos del tratamiento como consecuencia de los mismos, en los estudios clínicos controlados en los que se comparaban ATC e ISRS (28). El primero (39), valoraba la eficacia y aceptación de los ATC frente a los ISRS, estableciendo un índice de abandonos del 15,4% con los ISRS frente al 18,8% con los ATC. Este metaanálisis ha sido objeto de diferentes críticas debidas a la existencia de determinados sesgos -al incluir pacientes en tratamiento con dosis subterapéuticas de ATC o en tratamiento con ISRS a dosis superiores a las establecidas- que pueden subestimar la magnitud de la diferencia existente entre ATC e ISRS, al establecer una incidencia de efectos adversos de los ATC menor a la existente en la realidad. En el segundo metaanálisis, que estaba libre de la mayoría de los sesgos observados en el anterior, se establecían unos índices de abandono como consecuencia de los efectos adversos del 14,9% con los ISRS frente a un 19% con los ATC (22,28). Por tanto, los resultados de estos metaanálisis apoyan que las diferencias existente entre ISRS y ATC en cuanto a los abandonos del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos, son bastante menos importantes de lo que en principio cabría esperar (22,38). En el mismo sentido de mostrar las escasas diferencias en cuanto al grado de abandono por tratamiento antidepresivo, independientemente de su clase, en metaanálisis más recientes realizados con un mayor número de ensayos clínicos randomizados en el ámbito de la atención primaria se observaron los siguientes valores de incidencia de abandono del tratamiento: 15.9% para los ATC, 13.3% para los AHC y 15.0% para los ISRS (13,14).

La tabla 5 presenta el perfil de efectos adversos de los antidepresivos que habitualmente aparecen en los cuadros comparativos de la literatura científica.

PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

MEDICAMENTO	EFECTOS ADVERSOS (**)							
		SNC(#)		CARDIOVASCULAR		OTROS		
	ANTICOLINÉRGICOS (*)	SOMNOLENCIA	INSOMNIO/ AGITACIÓN	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	ARRITMIA CARDIACA	MOLESTIAS GASTROIN-TESTINALES	GANANCIA DE PESO (superior a 6 kg)	DISFUNCIÓN SEXUAL
ATC								
Aminas terciarias								
Amitriptilina	4+	4+	0	4+	3+	0	4+	2+
Clomipramina	3+	3+	0	4+	3+	3+		2+
Doxepina	3+	4+	0	2+	2+	0	3+	2+
Imipramina	3+	3+	1+	4+	3+	1+	3+	2+
Lofepramina	2+	2+	1+	2+	1+	0		0
Trimipramina	1+	4+	0	2+	2+	0	3+	2+
Aminas 2ias								
Amineptina	2+	0		3+				
Amoxapina	2+	2+	2+	2+	3+	0	1+	1+
Nortriptilina	1+	1+	0	2+	2+	0	1+	2+
AHC								
Maprotilina	2+	4+	0	0	1+	0	2+	1+
Mianserina	0	4+	0	1+	1+	0		0
ISRS								
Citalopram	0	0	2+	0	0	2+		2+
Fluoxetina	0	0	2+	0	0	3+	0	2+
Fluvoxamina	0	0	3+	0	1+	3+		2+
Paroxetina	0	0	2+	0	0	3+	0	2+
Sertralina	0	0	2+	0	0	3+	0	2+
IMAOs								
Moclobemida	0	0	2+	2+	0	0		0
Tranilcipromina	2+	1+	2+	2+	0	1+	1+	1+
Otros								
Nefazodona	1+	3+	1+	1+	1+	1+	1+	
Trazodona	0	4+	0	1+	1+	1+	1+	1+
Venlafaxina	1+	1+	0	1+	1+	1+	1+	
Viloxacina	2+	2+		3+				

Tabla 5. Modificada de (7,8,9,10,15,23,35)

(#) Sistema nervioso central
(*) Boca seca, visión borrosa, alteraciones de la micción, estreñimiento
(**) Incidencia ausente o muy infrecuente (0) hasta relativamente frecuente (4+)
Nota: Los espacios en blanco indican información no disponible.

Los ISRS pueden constituir una alternativa a utilizar cuando el paciente no tolera los efectos sedantes y anticolinérgicos de los ATC, o presenta una enfermedad cardiovascular que contraindique su uso. En ciertos casos, algunos de los efectos adversos de los ATC (sedación, ganancia de peso) pueden ser beneficiosos. En aquellos pacientes que han respondido con anterioridad a los ATC, no existen razones que apoyen el cambio del tratamiento a los ISRS. En los pacientes que no responden a un grupo de antidepresivos (ATC o ISRS), puede ensayarse la utilización de otro grupo; aunque, desgraciadamente la experiencia clínica es muy limitada, lo que no permite establecer indicaciones en cuanto al antidepresivo a utilizar en estas situaciones (28).Tras la interrupción brusca del tratamiento antidepresivo pueden aparecer síntomas de abstinencia, tanto con los ISRS (especialmente con paroxetina) como con los ATC (31,33).

IV.2 Riesgo de suicidio por sobredosis de antidepresivos

Al abordar la situación en cuanto a utilizar sobredosis de antidepresivos como medio para conseguir el suicidio, conviene recordar que se estima que tan sólo el 5% de los suicidas utilizan los antidepresivos para terminar con su vida, por lo que la infraprescripción o la ausencia de respuesta a un tratamiento antidepresivos parecen tener mayor importancia en la práctica que la toxicidad por sobredosis (40). Se considera que presentan un mayor riesgo de suicidio los pacientes divorciados o viudos, ancianos, varones o que viven solos, y los que padecen otra enfermedad o presentan síntomas psicóticos. La existencia de antecedentes de intento de suicidio en el paciente, o de suicidio consumado en su familia, y la concurrencia de abuso de sustancias adictivas, son factores que aumentan dicho riesgo; recomendándose la derivación al especialista de estos pacientes (10).

El principal problema asociado a la sobredosificación de ATC viene dado por los fenómenos de toxicidad cardiovascular, aunque la aparición de convulsiones también es frecuente (31,38). La seguridad en situaciones de sobredosificación es mayor con los ISRS (16,22,29,37,38), sobre todo si se compara con los ATC más antiguos (amitriptilina, imipramina). Aunque, parece que los nuevos ATC (lofepramina, trazodona, mianserina) son bastante más seguros que los antiguos (22,31), se ha sugerido que dado que los ISRS son más seguros en caso de sobredosificación, deberían de utilizarse de forma preferente para reducir el riesgo de que el paciente utilice la medicación como medio suicida (22). Otros autores consideran que los ISRS pueden

aumentar el riesgo de suicidio por energizar al paciente o por la inducción de acatisia asociada a impulsos autodestructivos (40). En cualquier caso, el riesgo de suicidio es mayor durante las primeras semanas de tratamiento, independientemente del antidepresivo utilizado. Además, resulta muy difícil identificar aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de suicidio, por lo que tal vez el mejor predictor de este riesgo sea la existencia de antecedentes (22). Cuando el paciente se considera proclive a intentar la sobredosis, se le debería prescribir y dispensar tratamiento sólo para una semana de los antidepresivos potencialmente letales (como por ejemplo los ATC e IMAO); en estas circunstancias podrían preferirse agentes más seguros como ciertos AHC (p.e. trazodona) o los ISRS (8).

Otros autores sugieren utilizar los antidepresivos más sedantes en los pacientes con riesgo de intentar el suicidio, si bien recuerdan que no se conoce si la terapia a largo plazo con antidepresivos puede disminuir el riesgo de suicidio ni la mortalidad total de los pacientes con alteraciones afectivas. Por el contrario, existen evidencias de que una profilaxis adecuada y a largo plazo con litio reduce el riesgo de suicidio y la mortalidad en pacientes con trastornos afectivos (unipolar, bipolar y esquizoafectivo) (40).

IV.3. Interacciones

El potencial de interacción aun con otros medicamentos constituye un factor importante a tener en cuenta en la selección del antidepresivo a utilizar en ciertos pacientes (27,34). Cualquiera de los antidepresivos disponibles tiene el potencial de causar interacciones con otros medicamentos. La mayoría de las interacciones ocurren como consecuencia del efecto inhibidor del antidepresivo sobre el citocromo P450, sistema enzimático hepático que interviene en el metabolismo oxidativo de numerosos medicamentos (16,29).

Sin embargo, el grado de inhibición del citocromo P450 varía entre los distintos antidepresivos. Así, entre los ISRS, mientras se conoce que tanto la fluoxetina como la paroxetina (a dosis terapéuticas), producen una inhibición sustancial de este sistema enzimático (18,29,35); el efecto de otros ISRS ha sido menos estudiado, si bien la sertralina parece tener un menor efecto inhibitorio (18,35). En consecuencia, habrá que prestar especial atención a la administración conjunta de ciertos fármacos: carbamazepina, difenilhidantoina, antihistamínicos (terfenadina, astemizol), bloqueantes de los canales del calcio y quinidina; ya que, los ISRS podrían incrementar sus niveles plasmáticos favoreciendose la aparición de manifestaciones de toxicidad, incluso

arritmias ventriculares en el caso de los antihistamínicos (28). En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, parece que los ISRS presentan un menor potencial de interacciones de este tipo al poseer mecanismos de acción más específicos que los ATC (18). En la tabla 7 se presentan aquellas interacciones de los antidepresivos que pueden tener significación clínica.

INTERACCIONES POTENCIALES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

ANTIDEPRESIVO	FÁRMACOS CON LOS QUE INTERACCIONA	RESULTADO
ATC y AHCs (incluyendo amoxapina y maprotilina)	ISRS*, cimetidina, antpsicóticos, contraceptivos orales, fenilbutazona, ac. Acetilsalicílico., IMAOs, hormonas tiroideas, fenitoina, metilfenidato, antihistamínicos, levodopa, meperidina y otros narcóticos, sedantes hipnóticos, alcohol (ingestión aguda), quinidina, procainamida, disopiramida.	Aumento de la toxicidad de los ATC
	Barbitúricos, hidrato de cloral, tabaco, alcohol (ingestión crónica), carbamazepina.	Disminución del efecto antidepresivo.
	Clonidina, guanetidina, metildopa	Disminución del efecto antihipertensivo
	Warfarina.	Aumento del efecto anticoagulante
	Epinefrina, norepinefrina,fenilefrina.	Aumento de la respuesta vasopresora
	Efedrina.	Disminución de la respuesta vasopresora
IMAOs	Agentes simpaticomiméticos (amfetaminas, fenilpropanolamina, efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, reserpina, guanetidina, metildopa, buspirona.	Aumento de la presión sanguínea
	ATCs, dopamina, levodopa, opiaceos, barbitúricos, sedantes, anestésicos, alcohol, dextrometorfano, cocaina, meperidina.	Aumento de toxicidad
	ISRSs, clomipramina, triptófano	Síndrome serotoninérgico
Trazodona	Opiaceos, barbitúricos, anestésicos, alcohol, otros depresores del SNC	Sedación aditiva
	Antihipertensivos.	Hipotensión aditiva o inhibición del efecto hipotensor
	Digoxina, fenitoina.	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina o fenitoina

INTERACCIONES POTENCIALES DE LOS ANTIDEPRESIVOS (Cont.)

ANTIDEPRESIVO	FÁRMACOS CON LOS QUE INTERACCIONA	RESULTADO
ISRSs	IMAOs, triptófano.	Síndrome sertoninérgico.
	Haloperidol.	Aumento de la toxicidad del haloperidol (con fluoxetina pero no paroxetina).
	ATCs*	Aumento de la toxicidad de los ATCs.
	Fenitoina	Aumento de la concentración de fenitoina con fluoxetina; disminuye con paroxetina.
	Valproato	Aumento de la concentración de valproato con fluoxetina; sin cambio con paroxetina.
	Cimetidina	Aumento de la concentración de paroxetina.
	Litio	Aumento o disminución de la concentración de litio sérico con fluoxetina; sin cambio con sertralina.
	Carbamazepina	Aumento de la concentración sérica de carbamazepina con fluoxetina; sin cambio con paroxetina.
	Benzodiacepinas	Aumento de la concentración de benzodiazepinas con fluoxetina.
	Warfarina y anticoagulantes orales	Aumento del tiempo de sangría.
Venlafaxina	IMAOs	Toxicidad aumentada
	Cimetidina	Aumento de la concentración de venlafaxina
Nefazodona	IMAOs**	Aumento de la toxicidad
	Astemizol, terfenadina	Riesgo de arritmia cardiaca
	Alprazolam, triazolam	Aumento de las concentraciones séricas de benzodiazepinas
	Digoxina	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina
	Propranolol	Disminuye la biodisponibilidad del propranolol

Tabla 7. Tomada de 9

* la interacción entre ATCs y ISRS es compleja y presenta variaciones interindividuales y entre los distintos agentes de cada clase.
** no documentada pero considerada probable.

INTERACCIONES DE LOS IMAOS CON LOS ALIMENTOS	
ALIMENTOS QUE CONTIENEN TIRAMINA	OBSERVACIONES
Aguacates	Mayor contenido de tiramina en los más maduros
Camarones	Alto contenido en tiramina
Carne	Puede ingerirse con seguridad cuando es fresca
Caviar	Puede ingerirse cuando es fresco o no lleva mucho tiempo en el frigorífico
Cerveza	La embotellada no contiene cantidad apreciable de tiramina, pero puede estar presente en algunas cervezas de barril y en la cerveza sin alcohol
Derivados lácteos	La leche y el yogur se consideran seguros
Higos	Mayor contenido de tiramina en los maduros
Hígado	Sólo es seguro cuando está muy fresco. Rápidamente acumula tiramina. Precaución cuando no se tiene certeza de que sea fresco
Levaduras	Evitar su ingesta como suplemento dietético. No hay problema con los alimentos cocidos
Quesos	La mayoría de los quesos tienen una elevada concentración de tiramina (excepto algunos no fermentados) por lo que debe evitarse su ingesta
Pescado	Sólo es seguro si es fresco o refrigerado durante muy poco tiempo
Plátanos	Evitar su consumo en cantidades elevadas
Proteínas (extractos)	Evitar los suplementos dietéticos proteicos
Salsas fermentadas	Evitar por su alto contenido en tiramina
Salsa de soja	Evitar. Se ha asociado con casos de interacción grave
Semillas fermentadas	Diversos preparados con semillas fermentadas, como la soja, contienen un elevado contenido en tiramina, por lo que deben evitarse
Sopas preparadas	Pueden contener extractos proteicos, por lo que deben evitarse
Vinos	Generalmente no contienen gran cantidad de tiramina. No obstante se han asociado con casos de interacción grave el chianti, y champagne, entre otros
OTROS ALIMENTOS SIN TIRAMINA	OBSERVACIONES
Café	La cafeína puede aumentar la presión arterial, ingerida en cantidades elevadas
Chocolate	Contiene feniletilamina
Ginseng	Algunos preparados se han asociado con la aparición de dolor de cabeza, nerviosismo
Habas	Contienen dopamina, que puede aumentar la tensión ingerido en cantidades elevadas
Bebidas alcohólicas	El whisky y licores se han asociado con casos de interacción, por causa desconocida

Tabla 8. Tomada de 42.

Se puede producir una interacción potencialmente peligrosa entre los IMAO irreversibles –tranilcipromina– y los alimentos o bebidas ricos en tiramina, como son los quesos, pescados, vinos, extractos fermentados, etc.. La tiramina posee actividad simpaticomimética y normalmente es metabolizada por la monoaminooxidasa; por lo que la inhibición de esta enzima puede determinar que se absorba la tiramina en cantidad significativa, causando una crisis hipertensiva (41). Por ello, y desde antiguo, se suelen recomendar restricciones dietéticas de alimentos ricos en tiramina en pacientes tratados con IMAOs irreversibles (ver tabla 8) (42), que no siempre son fáciles de cumplir y que podrían dar lugar a abandono del tratamiento (41). La moclobemida es un IMAO selectivo y reversible de la forma A de la MAO, que al parecer no da lugar a interacciones clínicamente significativas (15). A diferencia de los IMAOs tradicionales, la interacción con alimentos ricos en tiramina (y con agentes simpaticomiméticos y opiaceos) se considera poco probable con moclobemida (22); no habiéndose observado aumento de la presión arterial en individuos tratados con este medicamento que ingirieron vino o queso con una cantidad significativa de tiramina (65mg) durante una semana (23).

IV.4 Interrupción del tratamiento con antidepresivos (Síndrome de retirada)

Antes de interrumpir un tratamiento con medicamentos antidepresivos, debería explicarse al paciente la posibilidad de que reaparezcan los síntomas, es decir de que se produzca un síndrome de retirada. Este puede ocurrir con todos los antidepresivos, usualmente suele comenzar de forma abrupta en el transcurso de los días posteriores a la retirada y se resuelve rápidamente (generalmente en 24 horas) al restaurar el tratamiento. En general, y aunque a veces no es posible, se puede distinguir entre el síndrome de retirada y la recaída de la depresión; así ésta última es poco frecuente que aparezca durante la primera semana de finalizar la terapia y se resuelve más lentamente al reiniciar la medicación. No obstante, debe vigilarse estrechamente la aparición de signos de reaparición de los síntomas depresivos, ya que si existe evidencia de recaída o recurrencia, habría que restaurar el tratamiento a la dosis efectiva inicial (12).

Algunos de los síntomas asociados a la retirada del tratamiento antidepresivo son leves y de corta duración y pueden tratarse tranquilizando al paciente mediante su explicación. Sin embargo, en algunos pacientes los

síntomas son graves e impiden su funcionalidad normal, incluso tras haber realizado una retirada gradual. En éstos casos puede aumentarse la dosificación, reintentando con posterioridad, una reducción más gradual y prolongada (12).

El síndrome de retirada con los ATC está bien descrito, cursando con síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, nauseas, vómitos y diarrea) y síntomas pseudogripales, fatiga, ansiedad y agitación, mareos y alteraciones del sueño, como rasgos más frecuentes; ocasionalmente, cursa con acatisia, y activación conductual con hipomanía. Aunque los datos disponibles son escasos, parece que los tratamientos prolongados y la retirada brusca de dosis altas, son factores contribuyentes para que aparezca el síndrme de retirada. Se ha observado la aparición de síntomas de retirada hasta en el 50% de los pacientes que interrumpieron de forma brusca un tratamiento con imipramina en dosis alta, y en el 30% de pacientes en los que se retiro bajo supervisión, el tratamiento con clomipramina (12).

Con relación a la aparición de un síndrome de retirada, tras interrumpir el tratamiento con ISRS, existen diversos informes, en los que se describe que la aparición de los síntomas comienza a las 24-72 horas de cesar la medicación, presentándose durante 1 o 2 semanas, aunque ocasionalmente pueden prolongarse mucho más. Los síntomas más frecuentemente descritos han sido: discinesia, nauseas, letargia y dolor de cabeza; también se ha observado ansiedad, parestesia, sensaciones de tipo choque, problemas de equilibrio, temblor, sudación, insomnio y pesadillas. En un estudio realizado en 171 pacientes, la frecuencia de aparición fue del 20% con paroxetina, del 14% con fluvoxamina, del 2% con sertralina y del 0% con fluoxetina. Al parecer, la prolongada vida media de la fluoxetina, y la de su metabolito activo aun mayor, determinan que no aparezcan síntomas durante la primera semana tras la retirada; sin embargo, no elimina la posibilidad de que aparezcan después. Una vida media corta parece un factor importante para la aparición de síntomas de retirada, si bien no es el único determinante (12).

También se han descrito síntomas de retirada (ocasionalmente graves) con venlafaxina, tales como: cefalea, discinesia, nauseasy diarrea (12)

Para evitar la aparición de síntomas de retirada a los antidepresivos se recomienda no interrumpir de forma brusca su administración, salvo que existan motivos suficientes, como por ejemplo, la aparición de un efecto adverso. Los pacientes deberían ser advertidos sobre las consecuencias de la retirada del tratamiento, para que no omitan dosis o interrumpan la terapia. Parece prudente realizar un cese gradual, recomendándose ir disminuyendo la dosis durante un período de 6 a 8 semanas, después del tratamiento

estándar de 6-8 meses, e incluso una disminución más gradual, de reducción de un cuarto de la dosis cada 4-6 semanas, tras la fase de mantenimiento. En los tratamientos de menos de 8 semanas de duración, se considera seguro realizar la interrupción durante 1 a 2 semanas (12).

V. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS

La evidencia disponible muestra que el tratamiento con antidepresivos es eficaz en todas las formas de depresión mayor; apoyando que el uso de farmacoterapia es apropiado en pacientes con depresión de moderada a grave, independientemente de que se instaure o no psicoterapia (8). Los medicamentos deben administrarse a dosis antidepresiva completa y mantenerse durante al menos cuatro a seis meses tras observarse una respuesta inicial (22). Ningún fármaco antidepresivo es claramente más efectivo que otro; así mismo, ningún agente consigue la remisión en todos los pacientes (8).

La selección del tratamiento antidepresivo, debería realizarse individualizadamente para cada paciente, basándose en los perfiles de efectos adversos, los antecedentes de respuesta previa, la historia de respuesta familiar, y según el tipo de depresión (8,10); adicionalmente, también se debería evaluar el estado médico general y cardiovascular del paciente (10); Como ya se ha señalado, la respuesta al tratamiento varía entre los pacientes, por lo que si un paciente ha tenido una buena respuesta previa, con efectos adversos mínimos a un antidepresivo en particular, este sería el agente a utilizar. De igual forma, debería descartarse la utilización de un medicamento con el que no se ha observado una respuesta adecuada o cuyos efectos adversos no hubieran sido tolerables para el paciente (8).

Al seleccionar el tratamiento adecuado, debe valorarse la seguridad de la respuesta frente a la probabilidad y gravedad potencial de sus efectos adversos. Así el tratamiento óptimo debería ser altamente aceptable para el paciente, predeciblemente efectivo y asociado con efectos adversos mínimos (8). Existe una gran dificultad para establecer los beneficios relativos de un antidepresivo frente a otro, y en particular para identificar las ventajas clínicas que supuestamente representan los más recientes. Ello se debe a que los estudios clínicos destinados a realizar comparaciones entre los nuevos antidepresivos frente a los disponibles con anterioridad son limitados y a menudo presentan defectos metodológicos (18,29,32,33). Adicionalmente, la mayoría de los ensayos clínicos que se han realizado con los agentes de más reciente aparición forman parte del proceso de desarrollo del nuevo medi-

camento, dirigido a conseguir la autorización para su comercialización, y por tanto orientados fundamentalmente a establecer su seguridad y su eficacia en relación al placebo (18).

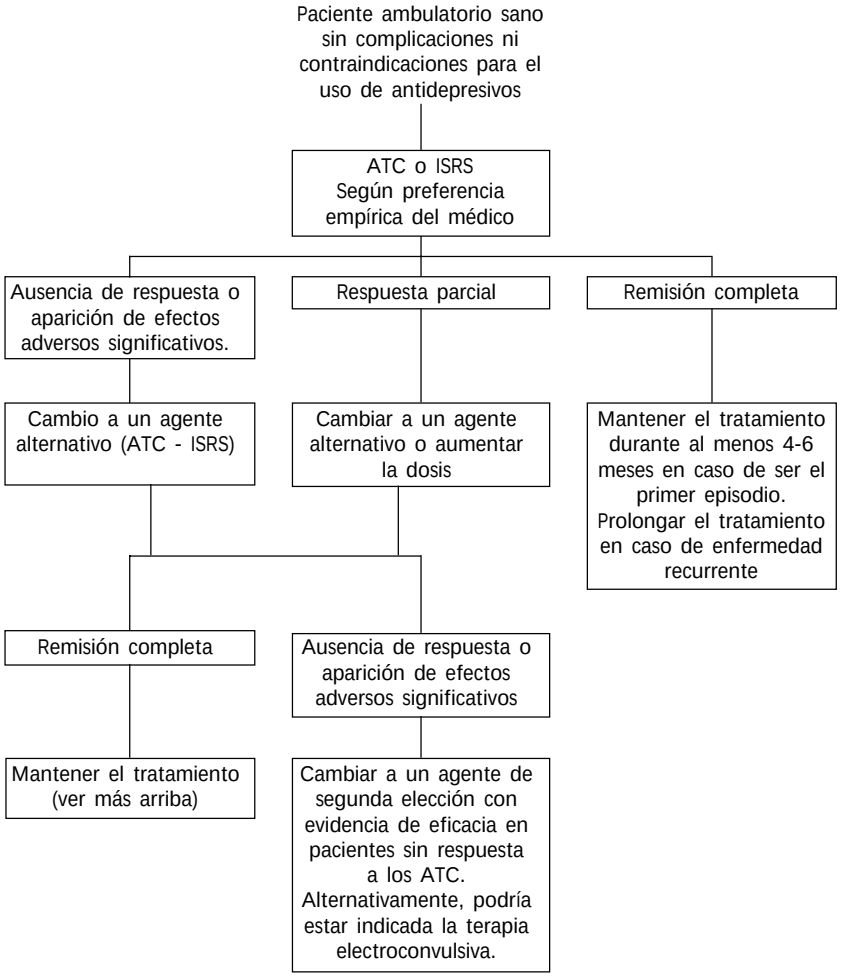
Como ya se ha señalado, la eficacia global de las distintas clases de antidepresivos es similar tanto en el tratamiento de los episodios agudos, como en el tratamiento de mantenimiento (5,8,9,16,18,19,22,25,26). Aunque los resultados de algunos estudios apoyarían que ciertos antidepresivos puedan ser preferibles en determinados subtipos de depresión (formas grave, depresión melancólica) no suponen una evidencia suficiente como para establecer recomendaciones en este sentido (18,29,38). Recientemente en los metaanálisis realizados a partir de los resultados de 28 ensayos clínicos randomizados publicados entre 1975 y 1995, se encontró que el grado de eficacia global en pacientes de atención primaria fue del 64.4% para los antidepresivos tricíclicos (ATC), 65.4% para los antidepresivos heterocíclicos (AHC) y del 53.7% para los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS); los valores correspondientes en pacientes de atención especializada, fueron del 51.5% para los ATC, del 62.3% para los AHC y del 47.4% para los ISRS (13, 14).

El siguiente cuadro orienta el tratamiento del paciente ambulatorio con depresión mayor, cuando no existen complicaciones ni contraindicaciones para la utilización de antidepresivos. La información se complementa con la que se presenta en la tabla 9, que orienta la selección del tratamiento en pacientes ambulatorios, en función de la existencia de situaciones o necesidades especiales.

Los antecedentes de ausencia de respuesta durante un ensayo de tratamiento verdaderamente adecuado de un antidepresivo de una determinada clase, sugiere fuertemente probar con un medicamento de una clase diferente, en lugar de intentarlo con otro de la misma. Si el paciente no responde nada o sólo presenta una modesta mejora sintomática durante 6 semanas, sería recomendable que el médico vuelva a evaluar la certeza del diagnóstico y la adecuación del tratamiento. Las opciones de tratamiento posterior, incluyen; continuar el tratamiento aumentando la dosis; interrumpir su administración e iniciar el tratamiento con un nuevo agente; adicionar un segundo al primero; añadir psicoterapia al primer medicamento, o derivar el paciente al especialista (ver Cuadro 1) (8).

Aunque los medicamentos antidepresivos son generalmente seguros, incluso en utilización prolongada, debería interrumpirse su uso cuando ya no se requieran. En todos los pacientes que presentan un episodio depresivo mayor único es aconsejable cesar la medicación tras 4 a 9 meses de trata-

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON DEPRESIÓN MAYOR



Cuadro 1. Modificado de 10, 35.

miento de continuación, ya que sólo el 50% de los pacientes sufrirán otro episodio de depresión mayor. Incluso entonces, el siguiente episodio puede ocurrir años después. Cuando el episodio depresivo recurre durante, o al poco tiempo de cesar el tratamiento, se considera que no ha terminado su curso; y generalmente, se restaura la dosificación terapéutica (8).

SELECCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES AMBULATORIOS	
1. Primera y segunda elección • ATC aminas secundarias (ej. nortriptilina) (*) • Fluoxetina • Paroxetina • Sertralina • Trazodona	
2. Agentes alternativos para pacientes con situación o necesidades especiales	Consideraciones
• ATC aminas terciarias (ej. amitriptilina, imipramina).	- En ausencia de enfermedad grave, incluyendo enfermedad cardiaca, que descarta su uso. - En caso de necesidad de sedación rápida.
• IMAOs.	- En caso de ausencia de respuesta o intolerancia a al menos a un ATC o a un AHC. - Historia familiar o personal de respuesta a IMAO. - Síntomas atípicos.
• Alprazolam (**)	- Contraindicación a los antidepresivos. - Sin efectos adversos cardiovasculares. - Bajo perfil de efectos adversos. - Abstinencia considerable con uso a largo plazo. - Tratamiento limitado (inferior a tres meses). - Paciente sin historia de abuso de sustancias. - Necesidad de acción rápida.

Tabla 9. Modificada de 8

(*) La consideración como antidepresivo de primera y segunda elección varía en los pacientes con arritmias, alteraciones de la conducción cardíaca, cardiopatía isquémica, miocardiopatía o valvulopatía (ver tabla 10).

(**) No se recomienda su uso en caso de depresión grave, ya que los estudios muestran una eficacia reducida. No utilizar durante períodos superiores a 12 semanas, ya que no se dispone de evidencias que justifiquen un tratamiento más prolongado. No se recomienda su uso cuando puede utilizarse un antidepresivo eficaz de forma segura.

Nota. La evidencia disponible sobre la efectividad de los antidepresivos en pacientes graves es más abundante con los ATC clásicos, que con los medicamentos de más reciente aparición.

Los pacientes que recaen una vez terminado el tratamiento de continuación pueden requerir tratamiento de mantenimiento a largo plazo para prevenir un nuevo episodio depresivo. Los pacientes que han sufrido tres o más episodios de depresión mayor tienen una probabilidad del 90% de padecer otro y, por tanto, son candidatos al tratamiento de mantenimiento a largo plazo con antidepresivos. Para el tratamiento de mantenimiento, usualmente se emplea el mismo medicamento y dosis que se mostraron efectivos durante la fase aguda (8).

El coste también tiene una importante influencia en la selección de los antidepresivos. Se han realizado algunos estudios empleando modelos de decisión analítica, así como observacionales. Tanto los unos, como los otros, no han mostrado diferencias significativas en el coste de tratamiento global de la depresión. Por ello, algunos autores concluyen que aunque los ISRS tienen un precio de adquisición superior, el coste global de tratamiento por episodio depresivo puede considerarse similar en pacientes tratados con ISRS o con ATC (13,14).

V.1. Coexistencia de otras enfermedades

Al seleccionar el antidepresivo a utilizar en un paciente concreto es importante considerar la coexistencia de otra enfermedad. Las características del antidepresivo y/o su perfil de efectos adversos, deberían ser considerados en relación con la comorbilidad que presenta el paciente. La tabla 10, considera algunas de las enfermedades cuya coexistencia debe tomarse en cuenta al seleccionar el tratamiento antidepresivo; presentando la elección más correcta, y otras alternativas menos correctas o incluso incorrectas, en cada caso.

V.2. Presentación clínica de la depresión

Como ya se ha visto anteriormente, la depresión presenta diversos rasgos clínicos, que pueden tener importancia para la selección del antidepresivo a utilizar en cada paciente concreto. La tabla 11 presenta algunos de los factores clínicos, que deberían considerarse al realizar dicha selección, aportando la mejor elección frente a alternativas menos favorables, respecto a cada factor.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO SEGÚN LAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES

SITUACIÓN CLÍNICA	ELECCIÓN INCORRECTA O MENOS CORRECTA	ELECCIÓN MÁS ADECUADA
Cardiopatía: Infarto de miocardio reciente, arritmia, prolongación del espacio QT, alteraciones de la conducción, insuficiencia cardíaca	ATC; trazodona (posibilidad de arritmia ventricular, taquicardia y ortostatismo)	ISRS, mianserina, moclobemida Precaución por interacción entre ISRS y anticoagulantes orales
Hipertensión	Venlafaxina (puede aumentar la presión arterial) ATC(excepto nortriptilina) IMAO; trazodona (pueden favorecer la hipotensión ortostática, especialmente asociados a diuréticos)	Los restantes antidepresivos
Accidente cerebrovascular	Maprotilina, clomipramina (riesgo de convulsiones en el ictus) ATC (pueden aumentar la confusión y empeorar la memoria, aumentando el riesgo de caídas)	ISRS, venlafaxina, moclobemida
Demencia	ATC (pueden aumentar confusión y empeorar la memoria, aumentando el riesgo de caídas).	ISRS (vigilar la aparición de inquietud o agitación) Venlafaxina, mianserina, trazodona (no afectan las facultades cognitivas)
Enfermedad de Parkinson	Amoxapina (bloquea los receptores de dopamina) Tranilcipromina (asociada a levodopa puede producir crisis hipertensivas)	Amineptina (favorece la transmisión dopaminérgica ISRS (vigilar la aparción de síntomas extrapiramidales. No asociar a selegilina por riesgo de síndrome serotoninérgico). ATC (nortriptilina que cuenta con mayor experiencia; aunque puede favorecer la confusión y empeorar la memoria)
Epilepsia	Maprotilina, clomipramina (mayor riesgo de convulsiones)	Los restantes antidepresivos
Asma y EPOC	IMAO (asociados a broncodilatadores presentan riesgo de crisis hipertensiva) ATC (favorecen la sequedad de las secreciones bronquiales)	Los restantes antidepresivos

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO SEGÚN LAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES (Cont.)

SITUACIÓN CLÍNICA	ELECCIÓN INCORRECTA O MENOS CORRECTA	ELECCIÓN MÁS ADECUADA
Diabetes mellitus y obesidad	ATC (pueden aumentar la apetencia por los hidratos de carbono, aumentando el peso y producir hiperglucemia) IMAO (pueden aumentar el peso y el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales)	ISRS (mejoran el cumplimiento de la dieta. Pueden potenciar el efecto de los antidiabéticos orales)
Uropatía obstructiva		Antidepresivos con efectos colinérgicos
Incontinencia urinaria		Antidepresivos con efectos colinérgicos
Cáncer Predominio de anorexia o pérdida de peso, agitación, insomnio, dolor, o existe diarrea secundaria a radioterapia	ISRS, ventalafaxia (IMA) (posible interacción con ipiáceos)	ATC (produce aumento del apetito y del peso; pueden ser beneficiosos para el control del dolor)
Edad avanzada o estomatitis postirradiación	ATC	Trazodona, mianserina (están relativamente desprovistos de efectos anticolinérgicos)
ATC contraindicado o no tolerado		ISRS, venlafaxina
Posibilidad de convulsiones	Maprotilina, clomipramina	
Infección por VIH	ATC con efectos colinérgicos (inducen sequedad de mucosas, lo que predispone a padecer infecciones oportunistas)	ISRS (comenzar el tratamiento a dosis bajas, 1/4 de la normal y aumentar cada dos días hasta alcanzar la dosis terapéutica. Trazodona (util en situaciones de insomnio, ansiedad o temblor)
Dolor crónico		ATC; ISRS
Ulcera péptica		ATC

Tabla 10. Modificada de 43.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES CLÍNICOS DE LA DEPRESIÓN

CARACTERÍSTICAS DE LA DEPRESIÓN	ELECCIÓN INCORRECTA O MENOS CORRECTA	ELECCIÓN MÁS ADECUADA
Recurrente	Antidepresivo ineficaz o mal tolerado en el episodio previo	Antidepresivo eficaz o bien tolerado en el episodio previo
Con ideas obsesivas y/o conductas compulsivas		Clomipramina (de elección) ISRS (también son eficaces)
Con insomnio	Antidepresivos que pueden producir insomnio como efecto adverso	Antidepresivos que pueden producir somnolencia como efecto adverso (administrar por la noche)
Con pánico u otros trastornos de ansiedad		IMAO (suelen ser más eficaces) ATC (imipramina es la más estudiada en este contexto); ISRS (más sencillos de utilizar. Al inicio pueden aumentar los síntomas de ansiedad y pánico, por lo que se deben iniciar a dosis bajas
Con síntomas atípicos: ansiedad grave, síntomas vegetativos de polaridad invertida, aumento del sueño, apetito y peso; sensibilidad al rechazo emocional, síntomas fóbicos, sensación de fatiga intensa, etc.	ATC (respuesta sólo del 30-50%)	IMAO (mejor indice de respuesta 55-75%)
Con disfunción cognitiva (pseudodemencia, que se resuelve con el tratamiento de la depresión subyacente)	Antidepresivos con efectos anticolinérgicos (podrían aumentar la confusión)	Antidepresivos sin efecto anticolinérgico
En el contexto de una distimia		ISRS, IMAO
En el contexto de un trastorno de la personalidad (trastorno de personalidad límite)	ATC IMAO. ISRS Tabla 11. Tomada de 43	

V.3. Situaciones especiales

Existen ciertas situaciones, que también pueden afectar la selección del tratamiento antidepresivo. Independientemente de los criterios generales de selección, que se han expuesto con anterioridad en esta monografía, la depresión durante el embarazo o en pacientes pediátricos o ancianos, precisa consideraciones específicas, para seleccionar correctamente el tratamiento antidepresivo.

Embarazo y lactancia

Aproximadamente cerca del 10% de las mujeres embarazadas presentan cuadros de depresión grave (11,44). No se dispone de estudios sobre la seguridad de la utilización de los antidepresivos durante el embarazo y, aunque algunos se han asociado con efectos teratógenos en animales, los datos no son extrapolables a los humanos (45). Los datos disponibles sobre la exposición durante el embarazo a los ATC (44), fluoxetina y –aunque menos numerosos- con fluvoxamina, paroxetina y sertralina (44,46), indican que la exposición no se asocia con un aumento de riesgo de muerte intrauterina (44) o aparición de malformaciones mayores (44,46). En un estudio se observó disminución en el peso de niños nacidos, cuyas madres fueron tratadas con fluoxetina durante el tercer trimestre del embarazo (44). Con respecto a los IMAOs, otros antidepresivos más recientes, no se dispone de datos –prospectivos controlados– en humanos que permitan establecer conclusiones definitivas de su utilización en embarazadas (11,44). Se ha observado efectos farmacológicos y síndrome de abstinencia en algunos niños que estuvieron expuestos a los antidepresivos al final del embarazo (44). Todos los antidepresivos pasan a la leche materna, lo que también podría ocasionar problemas durante la lactancia (45).

Como principio general, se prefiere una aproximación no medicamentosa para el tratamiento de la depresión durante el embarazo (11). Cuando sea necesario utilizar medicamentos, debería considerase el riesgo que puede representar para el feto (10,47). La tabla 12 presenta el riesgo potencial de teratogenia de los antidepresivos, de acuerdo con los criterios de la FDA

Pediatría

Existen varios mitos con relación a la depresión infantil. El primero es considerar la depresión como un fenómeno inusual, mientras que la evidencia indica lo contrario; el segundo es que los niños no se suicidan, cuando para algunos autores la elevada incidencia de suicidio en estas edades hace que lo consideren como un problema de salud pública. También, de forma incorrecta, se piensa que los síntomas de la depresión en los niños difieren de los de los adultos, cuando la evidencia también sugiere que son similares (11).

Los estudios realizados, muestran que la eficacia de los antidepresivos en niños y adolescentes es escasa. Así, varios ensayos clínicos controlados realizados con diversos ATCs como imipramina, nortriptilina y amitriptilina

POTENCIAL DE TERATOGENIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS	
MEDICAMENTOS	RIESGO POTENCIAL DE TERATOGENIA (CATEGORÍA FDA)
ATC	
Aminas terciarias	
Amitriptilina	D
Clomipramina	C
Doxepina	C
Imipramina	D
Trimipramina	C
Aminas secundarias	
Amoxapina	C
Nortriptilina	D
AHC	
Maprotilina	B
Mirtazapina	C
ISRS	
Fluoxetina	B
Fluvoxamina	C
Paroxetina	B
Sertralina	B
IMAOs	
Tranilcipromina	C
Otros (*)	
Nefazodona	C
Trazodona	C
Venlafaxina	C

Tabla 12. Tomada y modificada de 10,47

B: Los estudios en animales no han mostrado riesgo teratógeno aunque no se dispone de estudios controlados en humanos, o los estudios en animales han mostrado un efecto teratógeno que no fue confirmado en embarazadas durante el primer trimestre de gestación, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

C: Sólo debería administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto (los estudios en animales han revelado efectos teratógenos sobre el feto y no existen estudios en mujeres, o no se disponibe de estudios en mujeres ni en animales).

D: Existe evidencia clara de riesgo teratógeno, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar de los riesgos que comporta su uso durante el embarazo (situación límite sin disponer de alternativas más seguras).

no mostraron superioridad al placebo; algunos autores han relacionado su uso con algunos casos de muerte súbita cardíaca, si bien la relación causal no esta establecida (48). Algunas fuentes consideran también escasa la eficacia de los ISRS en esta población (11), mientras que otros los consideran eficaces, según los resultados de varios estudios no controlados realizados con fluoxetina (49). Así mismo, parece que los ISRS han sido mejor tolerados y presentan menor toxicidad por sobredosis, aspecto de esencial importancia en esta población en la que el suicidio supone la segunda causa de muerte (11).

Al no disponerse de otras alternativas con mejor perfil beneficio-riesgo, tanto los ATCs como otros antidepresivos se utilizan en niños y adolescentes. Con los ATC resulta de importancia monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco; debido a que, al igual que en los adultos las concentraciones superiores a 450 ng/ml se han asociado con un riesgo aumentado de efectos adversos graves, como: delirio, alteraciones de la conducción cardiaca y muerte súbita. Así mismo, resulta recomendable realizar un electrocardiograma antes de iniciar un tratamiento con ATCs en niños y adolescentes. Algunos autores recomiendan realizar otro cuando se alcancen los niveles plasmáticos de equilibrio. En cuanto a la dosificación, el tratamiento con antidepresivos debe iniciarse en niños a dosis algo menores que en adultos, mientras que los adolescentes usualmente requieren dosis similares a los adultos, pudiendo ser necesarias de 6 a 8 semanas de tratamiento, antes de que se observe respuesta (11).

Ancianos

La depresión en los ancianos constituye un significativo problema de salud pública, debido a que con frecuencia estos pacientes no están adecuadamente diagnosticados o son inadecuadamente tratados. Con frecuencia el diagnóstico no se realiza o es erróneo por la existencia de otras enfermedades, como la demencia (11). En éstos pacientes el comportamiento depresivo puede ser menos prominente que otros síntomas, tales como la pérdida de apetito, alteraciones cognitivas, insomnio, anergia, y pérdida de interés (11,50). El diagnóstico de la depresión en este grupo de edad, debe realizarse con una atención especial; deben considerarse en el diagnóstico diferencial un inicio de demencia, la presencia de ideas delirantes o de enfermedades orgánicas secundarias y las alteraciones del humor inducidas por otros fármacos. La aparición de depresión mayor pasados los 50 años es poco fre-

cuente y a menudo es consecuencia de una situación clínica específica (8). Es importante identificar las condiciones médicas del paciente, psiquiátricas o las terapias que pueden subyacer bajo la depresión. Antes de instaurar un tratamiento en el anciano, este debería pasar un examen físico completo (11).

El tratamiento con fármacos antidepresivos en los ancianos puede verse complicado por un bajo cumplimiento, motivado por una mayor sensibilidad o gravedad de los efectos adversos, un inadecuado apoyo familiar para continuar el tratamiento, la presencia de otra enfermedad que dificulte la dosificación del antidepresivo, las situaciones de abuso del alcohol, la necesidad de educar al paciente y a su familia acerca de la depresión y su tratamiento y el riesgo de muerte por suicidio. Entre los aspectos psicosociales que en los ancianos pueden interferir con la respuesta al tratamiento figuran los eventos negativos de la vida, la existencia de conflictos personales en términos de dependencia y transición, tristeza prolongada o no resuelta y el aislamiento social (8).

La eficacia de las distintas formas de terapia de la depresión -farmacoterapia, psicoterapia, terapia electroconvulsiva- parece similar en ancianos que en adultos; si bien cabe considerar que la mayoría de los ensayos clínicos controlados, se han realizado en ancianos sanos, por lo que sería necesario realizar más estudios en pacientes de este grupo de edad en los que concurren otras enfermedades (8).

Un ATC podría no ser apropiado como primera elección para un anciano con retardo en la conducción cardíaca. Sin embargo en un individuo sano, una ATC (p.e. nortriptilina) usado con precaución puede ser apropiado, al estar bien definidos sus niveles plasmáticos terapéuticos, y disponerse de mayor experiencia sobre su eficacia y perfil de efectos adversos (11). Otros autores proponen la lofepramina (31) o un ISRS como elección inicial para estos pacientes, comenzando con una dosis baja, e incrementandola paulatinamente (31,50).

Con frecuencia los ISRS se presentan como agentes de primera elección en los ancianos, al no presentar algunos de los efectos adversos más graves asociados con los ATCs, como los efectos sedantes, anticolinérgicos y cardiovasculares. De forma similar, a veces también se propone el uso de otros agentes como nefazodona o trazodona, por su menor frecuencia de aparición de efectos adversos anticolinérgicos y cardiovasculares (11).

Los IMAOs usualmente no se recomiendan en los ancianos, dada la tendencia a la hipotensión en este grupo de edad, y la necesidad de mantener restricciones dietéticas durante el tratamiento (11).

VI. CONCLUSIONES

- La depresión es una enfermedad grave y de elevada prevalencia, que se asocia con una morbilidad y una mortalidad por suicidio significativas, presentándose a menudo de forma crónica y recurrente.

- Incluso las formas leves, la depresión afecta la función social de los pacientes, precisando un apoyo considerable de sus familias. Tiene un enorme impacto social que por su frecuencia y una considerable repercusión económica.

- La depresión es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada, especialmente en atención primaria, siendo este, paradójicamente, el ámbito donde de forma inicial y más frecuente son atendidos los pacientes que la padecen.

- En el tratamiento de la depresión se utiliza la farmacoterapia, psicoterapia o ambas; también se utilizan la terapia electroconvulsiva (electroshock) y la luminoterapia.

- La farmacoterapia, produce resultados positivos aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes con depresión. Un período de 4 a 6 semanas de tratamiento es adecuado para valorar la efectividad del tratamiento farmacológico.

- Todas las clases de antidepresivos disponibles presentan una eficacia similar, si bien difieren en el perfil de sus efectos adversos, lo que además de representar uno de los principales criterios de selección, puede influir sobre el cumplimiento del tratamiento.

- Existen la falsa creencia de que los efectos adversos de los antidepresivos son graves y frecuentes, mientras que la experiencia muestra que en general se suelen considerar medicamentos seguros, y que los pacientes toleran mejor el tratamiento con antidepresivos, con el paso del tiempo.

- En la práctica, la selección del antidepresivo a utilizar debe realizarse teniendo en cuenta las características de cada antidepresivo y los requerimientos individuales de cada paciente. Con este fin se debería

considerar la historia clínica del paciente (antecedentes personales o familiares de respuesta a antidepresivos), la existencia de otras enfermedades concomitantes, o de contraindicaciones y el coste económico del tratamiento.

– A pesar de que los ISRS se suelen considerar genéricamente más seguros, las evidencias muestran escasas diferencias en cuanto a la incidencia de abandonos entre las distintas clases de antidepresivos como consecuencia de los efectos adversos.

– Los medicamentos deben administrarse a dosis antidepresiva completa y deben mantenerse durante al menos cuatro a seis meses tras la respuesta inicial.

– La ausencia de respuesta durante un ensayo de tratamiento adecuado de un antidepresivo de una determinada clase, sugiere fuertemente probar con un medicamento de una clase diferente, en lugar de intentarlo con otro de la misma.

– Los pacientes que recaen una vez terminado el tratamiento de continuación pueden requerir tratamiento mantenimiento a largo plazo para prevenir un nuevo episodio depresivo.

– La interrupción brusca del tratamiento produce un una elevada frecuencia de recaídas, por lo que se recomienda iniciarla cuando el paciente esté libre de síntomas de depresión –tanto graves como leves– durante 16 a 20 semanas.

– Los estudios de simulación de costes, y observacionales no randomizados, no han mostrado diferencias significativas en cuanto al coste de tratamiento global en función de las distintas clases de antidepresivos.

– Además del perfil de efectos adversos e interacciones, la existencia de enfermedades concomitantes, así como los rasgos clínicos de presentación constituyen factores importantes a considerar para la selección del medicamento antidepresivo, en cada paciente concreto.

– Como norma general, se prefiere una aproximación no medicamentosa para el tratamiento de la depresión durante el embarazo.

– A diferencia de la creencia general, la depresión infantil no es un fenómeno inusual, ni tampoco el suicidio; los síntomas de la depresión pediátrica no difieren significativamente de los que presentan los adultos. Los ensayos clínicos controlados han mostrado que la eficacia de los antidepresivos en niños y adolescentes es escasa.

– La aparición de depresión pasados los 50 años es poco frecuente y a menudo está relacionada con una etiología médica específica. La depresión en los ancianos constituye un problema grave de salud pública; muchos ancianos están sin diagnosticar o inadecuadamente tratados.

– La farmacoterapia en los ancianos puede verse complicada por un bajo cumplimiento del tratamiento, debido a una mayor sensibilidad a los efectos adversos, a un inadecuado apoyo familiar, a la presencia de otra enfermedad, y a una adicción oculta a drogas -como el alcohol-. Entre las dificultades psicosociales de los ancianos que pueden interferir la respuesta al tratamiento figuran los eventos negativos de la vida, la existencia de conflictos personales, la tristeza y el aislamiento social.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Brendan C. Recognition and treatment od depression in primary care setting. J Clin Psychiatr 1994; 55(12 Suppl): 18-34.
2. Jönsson B et al. Estudios económicos del tratamiento de la enfermedad depresiva. En. Jönsson B et al. (editores): Economía de la Salud en la Depresión. Chichester: John Wiley & Sons. 1993. p: 49-63.
3. Angst J. ¿Cuál es la recurrencia y el pronóstico de la enfermedad depresiva?. En. Montgomery S y Rouillon F (editores): Tratamiento a Largo Plazo de la Depresión. Chichester: John Wiley & Sons. 1992. p: 11-23.
4. Ballenger JC et al. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatr 1999; 60(suppl 7):54-61.
5. Alonso MP et al. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Med Clin Barc 1997; 108: 161-6.
6. Kuzel R. Management of depression. Current trends in primary care. Postgrad Med 1996; 99(5): 179-95.
7. El-Mallakh RS et al. Clues to depression in primary care. Postgrad Med 1996; 100(1): 85-96.
8. Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care: Volume 2. Treatment of Major Depression. Clinical Practice Guideline, Number 5. Rockville, MD. U.S. Department of Health amd Human

Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. 1993; AHCPR Publication No. 93-0551. (URL:http://text.nlm.nih.gov)
9. Hartman T et al. Pharmacotherapy od depression: Focused considerations for primary care. J AM Pharm Assoc 1996; NS36(8): 521-33.
10. Bhatia SC et al. Major depression: selecting safe and effective treatment. Am Fam Phys 1997; 55(5): 1683-98.
11. Wells BG et al. Depressive disorders, In. In: Di Piro JT et al, editors. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. 3rd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997. p.1395-417.
12. Wthdrawing patients from antidepressants. Drug Ther Bull 1999; 37(7): 49-52.
13. Schulberg HC et al. Best clinical practice: Guidelines for managing major depression in primary medical care. J Clin Psichiatry 1999; 60: 19-26.
14. Schulberg HC et al. Treating major depression in primary care practice. An update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 1111-6.
15. Ficha Transparencia. Antidepresivos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo / Junta Andalucía. 1996.
16. Jessen LM. Depression. US Pharm 1996; 21(5): 57-70.
17. Ho B. Principles of treatment of depression. Ther Bull 1995; 6(1): 3-11.
18. Preskorn SH. Antidepressant drug selection: criteria and options. J Clin Psychiatry 1994: 55(9, suppl A): 6-22.
19. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. Bases de Datos del Medicamento [citado de 20/12/99]. Disponible en URL: http://www.cof.es/consejo.htm.
20. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and mania.- In: Hardman JG et al, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 440-59.
21. Norman TR et al. Te new antidepressants – mechanism of action. Aust Prescr 1999; 22(5): 106-8.
22. Selecting an antidepressant. Merec Bull 1995; 6(1): 1-4.
23. Rudorfer MV et al. Comparative tolerability profile of the newer versus older antidepressants. Drug Saf 1994; 10(1): 18-46.
24. Reboxetine. Another new antidepressant. Dug Ther Bull 1998; 36(11): 86-8.
25. Harrison G. New or old antidepressants? New is better. BMJ 1994; 309: 1280-1.
26. Owens D. New or old antidepressants? Benefits of new drugs are exaggerated. BMJ 1994; 309: 1281-2.
27. Drugs for psychiatric disorders. Med Lett Drugs Ther 1994: 89-92.
28. Antidepresivos: ¿Triciclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina? Bol Ter Andal 1996; 12(4): 13-5.
29. Ereshefsky L. Antidepresants: a pharmacologic rationale for treatment and product selection. Formulary 1995; 30(suppl 1): S10-S19.
30. Drugs for depression and anxiety. Med Lett Drugs Ther 1999; 41(1050): 33-38.
31. The drug treatment of depression. Drug Newslett 1995; 6: 22-3.
32. Nuovi antidepressivi: meglio dei triciclici? Inf Farm 1995; 19(2): 45-6.
33. Paroxetina i sertralina. Butll Inf Ter 1994; 8(8).
34. Christensen DD. Rational antidepressant selection in the elderly. Geriatrics 1995; 50(suppl 1): S41-S50.
35. Preskorn SH et al. Outpatient management of the depressed patient. Dis Mon 1995; 61(5): 86-136.
36. Tiller JW. The new antidepressants. Aust Prescriber 1995; 18(5): 92-6.

37. Selective serotonin reuptake inhibitors for depression? Drug Ther Bull 1993; 31(15): 57-8.
38. Mitchel PB. The new antidepressants - are they worth the cost? Aust Prescriber 1995; 18(4): 82-4.
39. Song F et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. BMJ 1993; 306: 683-7.
40. Müller-Oerlinghausen et al. Antidepressants and suicidal risk. J Clin Psychiatr 1999; 60(Suppl 2): 94-9.
41. A knowledge of potential drug-food interactions is important. Drugs Ther Perspect 1997; 9(2): 13-6.
42. Foods interacting with MAO inhibitors. Med Lett Drugs Ther 1989; 31:11-2.
43. Selección del tratamiento antidepresivo en atención primaria, HIT 1999; nº 38.
44. Wisner KL et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. JAMA 1999; 282(13): 1264-9.
45. McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information 1999. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1999. p. 1894-1977.
46. Louis B et al. SSRIs. Assessing the reproductive risks. Can Pharm J 1999; 131(10): 22-5.
47. Briggs GG et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
48. Geller B et al. Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38(5): 513-5.
49. Emslie GJ et al. Nontricyclic antidepressants: Current trends in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38(5): 517-28.
50. Kelsey JE. The use of antidepressants in long-term care and the geriatric patient: Primary care issues. Geriatrics 1998; 53(suppl 4): S12-21.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN: PREVALENCIA E IMPACTO EN ATENCIÓN PRIMARIA 7

II. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE CON DEPRESIÓN 9

III. TRATAMIENTO 12
III.1. Fases del tratamiento 12
III.2. Formas de tratamiento 13

IV. MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS 17
IV.1. Efectos adversos 20
IV.2. Riesgo de suicidio por caso de sobredosis de antidepresivos 24
IV.3. Interacciones 25
IV.4. Interrupción del tratamiento con antidepresivos (Síndrome de retirada) 29

V. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS 31
V.1. Coexistencia de otras enfermedades 35
V.2. Presentación clínica de la depresión 35
V.3. Situaciones especiales 38

VI. CONCLUSIONES 43

VII. BIBLIOGRAFÍA 45

Bol Ter Andal Monogr
Depósito Legal: GR–507/1994
ISSN: 1130 – 5495

CONSEJO DE REDACCION
Redactor Jefe: José María Recalde Manrique. Secretario de Redacción: Antonio Matas Hoces. Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique. Consejo de Redacción: Víctor Bolívar Galiano, Juan Ramón Castillo Ferrando, José Antonio Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López, Rafael Angel Gil Rivas, Luisa Hidalgo Ardanáz, María Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero, Antonio Peinado Alvarez, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre. Diseño Gráfico: Pablo Gallego. Córdoba.
Fotocomposición: Portada, S.L. Granada.
Impresión: Copartgraf, S. Coop. And. Granada.

RELACION DE MONOGRAFÍAS EDITADAS

1 — Hipertensión arterial: tratamiento, 1988.

2 — Antiácidos y antiulcerosos, 1988.

3 — Especial farmacovigilancia, 1989.

4 — Medicamentos y lactancia, 1993.

5 — Prevención y tratamiento de la osteoporosis, 1994.

6 — Estupefacientes: prescripción y dispensación, 1994.

7 — Vasodilatadores periféricos, activadores cerebrales, agentes vasoactivos, 1995.

8 — Medicamentos y embarazo, 1995.

9 — Asma: Tratamiento, 1996.

10 — Aproximación al tratamiento farmacológico de los ancianos, 1996.

11 — Tratamiento de la tuberculosis en Atención Primaria, 1997.

12 — Tratamiento farmacológico de la infección por VIH, 1997.

13 — Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, 1998.

14 — Tratamiento hipolipemiante en adultos, 1998.

15 — Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento, 1999.

16 — Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria, 2000.