

PSICOFARMACOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN.

Antonio J. Sánchez.

Psiquiatra USM Pere Bonfill de Valencia.

E-mail: secretaria@psicobioquimica.org

RESUMEN

En el presente artículo se realiza una revisión de la evolución del tratamiento psicofarmacológico de la depresión, desde sus inicios hasta la actualidad, basado en la experiencia clínica del autor.

PALABRAS CLAVE:

Depresión, Psicofarmacología, Antidepresivos

El bupropion es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina con un metabolito activo con mayor potencia en la recaptación que el fármaco en sí y que además se concentra en el cerebro. Es un fármaco activador, incluso estimulante, por lo que tiene una indicación más precisa en aquellas depresiones que cursan con apatía, fatiga y dificultades de concentración. Entre sus efectos adversos no parece estar el aumento de peso ni la disfunción sexual, posiblemente por la ausencia de acción sobre la serotonina por lo que podría ser una alternativa a los ISRS en pacientes que las padezcan. Como AD se ha comercializado en su forma de liberación retardada. Está indicado en el tratamiento de la deshabituación tabáquica aunque en este caso es más eficaz el bupropion de liberación inmediata por su diferente farmacocinética. Se ha señalado el riesgo de convulsiones sobre todo con dosis altas, por encima de 450 mgrs/día (Davidson, 1989). Es un débil inhibidor del enzima CYP450 por lo que sus interacciones tienen escasa relevancia clínica, aunque se han descrito toxicidad por la administración de bupropion y fluoxetina (Ciraulo y Shader, 1990) y con AD tricíclicos (Shad y Preskorn, 1997).

BUPROPION IRND

< disfunción sexual, no sedación, no aumento de peso, no síndrome de discontinuación, no efectos adversos cardiovasculares.

En insuficiencia renal o hepática: < dosis.

Efectos adversos: Cefaleas, náuseas, sequedad de boca, insomnio, sudoración, estreñimiento. Convulsiones.

REBOXETINA

La reboxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina. De forma similar a lo que sucede con los ISRS respecto a la serotonina, la estimulación de todo el sistema noradrenérgico es la causante de los efectos adversos que puede ocasionar al inicio de su tratamiento y que se atenúan con el tiempo. El síndrome pseudocolinérgico, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, no se debe a acción sobre receptores muscarínicos sino a una reducción del tono parasimpático correlativa a la estimulación del tono simpático.

REBOXETINA IRN

- Efectos adversos: temblor, alteración de la presión sanguínea, taquicardia, síndrome pseudoanticolinérgico: sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria
- Interacciones: Riesgo de hipopotasemia (diuréticos, tiazidas, topiramato)

VENLAFAXINA

La venlafaxina fue el primer AD llamado dual: inhibidor de la recaptación de serotonina y, con menor potencia de noradrenalina, sin afinidad apreciable sobre receptores muscarínicos e histaminérgicos, por lo que debía conservar la eficacia antidepressiva de los ADT sin sus molestos efectos adversos. Se ha propuesto que a dosis de 75-150 mgrs se comporta como un ISRS aumentando progresivamente su potencia noradrenérgica al incrementar la dosis. A dosis elevadas tiene una débil afinidad dopaminérgica.

Venlafaxina es sustrato y a la vez inhibidor débil de la enzima 2D6 del citocromo P450 pero sus posibles interacciones no son clínicamente relevantes.

Venlafaxina puede producir un incremento sostenido de la presión arterial en relación con la dosis (mayor riesgo a dosis de 300mgrs/día o superiores) por lo que es prudente un control de la TA antes de iniciar el tratamiento y un seguimiento de la misma en pacientes con dosis de venlafaxina elevadas.

Recientemente ha sido aprobada en España la **DESVENLAFAXINA** un metabolito activo de la venlafaxina que aporta ventajas interesantes:

- Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina más potente que la venlafaxina.
- No se metaboliza hepáticamente por lo que es un fármaco de elección en insuficiencia hepática.
- No es sustrato de las enzimas CYP 450 por lo que carece de interacciones.

VENLAFAXINA IRSN

- A bajas dosis se comporta como un ISRS, siendo su acción noradrenérgica proporcional al aumento de la dosis.
- No influye en la conducción cardíaca, no reduce el umbral convulsivo.
- Efectos adversos: náuseas, mareos, somnolencia, insomnio, alteración de la sexualidad, cefaleas, sequedad de boca, estreñimiento, sudoración.
- Puede aumentar la presión arterial, puede presentar síntomas de discontinuación.
- Insuficiencia hepática y renal < dosis

DULOXETINA

La duloxetina es un fármaco dual más “puro” pues ejerce su acción inhibitoria de la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica desde dosis bajas. Se ha sugerido que muestra una mayor afinidad sobre la recaptación de NA que sobre la 5HT (Engleman et al, 1998). Tiene también una débil acción dopaminérgica así como sobre los receptores muscarínicos, alfa1 adrenérgicos, histamínicos, y opiáceos.

Duloxetina puede causar efectos adversos más intensos que los ISRS que como en el caso de éstos son transitorios y tienden a atenuarse con el tiempo. La incidencia de disfunción sexual es baja y no se han descrito incrementos del peso con su uso. Estudios de control de tensión arterial en pacientes tratados con duloxetina 60 mg/día y placebo no encontraron diferencias significativas, sin embargo se ha señalado la posibilidad de respuestas hipertensivas con los IRNS, por lo que es prudente el seguimiento de la TA si se administran dosis elevadas.

DULOXETINA IRSN

- Efectos adversos: náuseas, mareos, sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, fatiga.
- No alteración de la función sexual, no aumento de peso, no influye en la conducción cardíaca. Puede aumentar la presión arterial.
- Contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave.

TRAZODONA

Trazodona es un fármaco serotoninérgico con un doble mecanismo de acción: inhibe la recaptación de serotonina de forma mas debil que los ISRS y los IRNS, y es un potente antagonista del receptor 5HT2A de la neurona postsináptica, característica esta última que puede reducir los efectos adversos provocados por de la estimulación de dicho receptor por los ISRS.

Trazodona tiene propiedades bloqueadoras de receptores alfa1 e histaminérgicas pudiendo causar hipotensión y provocando sedación.

Trazodona comparte con las fenotiazinas la posibilidad de suprimir el comportamiento de autoestimulación y los efectos de las anfetaminas (Schatzberg et al, 2006).

Un efecto adverso poco frecuente de la trazodona es el priapismo que puede ser de larga duración, requerir intervención quirúrgica y dejar secuelas en la erección.

TRAZODONA ASIR

(antagonista del receptor serotoninérgico 2A e inhibidor de la recaptación de serotonina)

- Antagonista del receptor H1: sedación.
- Antagonismo 5HT2A: aumenta la tolerancia a los ISRS (insomnio, nerviosismo, disminución del deseo sexual)
- Por sus efectos antimuscarínicos puede ser usado en hipertrofia de próstata, glaucoma de ángulo cerrado, estreñimiento grave.
- Riesgos: síncope en el anciano, arritmias, priapismo.

MIRTAZAPINA

Mirtazapina es un fármaco de acción dual serotoninérgica y noradrenérgica a través del bloqueo de los receptores alfa2. El antagonismo H1 (histamina) produce sedación, somnolencia y aumento del apetito y el bloqueo de receptores 5HT3, 5HT2A Y 5HT2C evita los efectos adversos de náuseas, ansiedad y disfunción sexual causados por la estimulación serotoninérgica además de contribuir a su efecto sedante.

El efecto noradrenérgico de mirtazapina parece ser dependiente de la dosis y aumenta significativamente con dosis mayores de 15 mgrs/día, por lo que si se usa en combinación con otro AD y con el objetivo de tratar el insomnio es preferible utilizar dosis bajas.

Mirtazapina no parece causar efectos clínicamente significativos sobre el umbral convulsivo ni sobre el sistema cardiovascular.

La sedación causada por mirtazapina, trazodona y entre los ADT, fundamentalmente, amitriptilina los hace indicados para tratar el insomnio como alternativa a los hipnóticos y BZD.

MIRTAZAPINA NaSSA

(antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico)

- **Antagoniza los auto y heteroreceptores alfa 2 serotoninérgicos, H1, 5HT3, 5HT2A, 5HT2C.**
- **Efectos adversos: somnolencia, aumento de peso, aumento del apetito, sequedad de boca, cefalea, reducción de la libido.**
- **Insuficiencia renal o hepática < dosis**
- **Contraindicado en IAM**

AGOMELATINA

La agomelatina es un agonista de receptores de melatonina y tiene el efecto de aumentar la liberación de noradrenalina y dopamina probablemente por antagonismo del receptor 5HT2C en el cortex prefrontal.

Por su acción melatoninérgica contribuye a la regulación de los ritmos circadianos, pero al no tener efecto sedante se aconseja su toma en la cena o incluso a media tarde.

Sus efectos adversos más frecuentes son cefaleas, mareos y nerviosismo.

Especial atención merece el seguimiento de la función hepática dado que en ensayos clínicos se ha observado un posible aumento de las transaminasas séricas por encima de tres veces su rango normal.

Es sustrato del CYP 1A2 por lo que debe evitarse su asociación con fluvoxamina. Es habitual combinarlo buscando una potenciación antidepresiva con otros ISRS.

POSIBLES COMBINACIONES AD

Podemos usar distintos criterios para combinar con fines terapéuticos los distintos AD buscando potenciar su eficacia o reducir sus efectos adversos para mejorar la tolerabilidad.

Un primer criterio de combinación podría ser el de la acción sobre distintos neurotransmisores, así los ISRS en combinación con la reboxetina (IRN) o con maprotilina (tetracíclico de acción NA) nos permite actuar sobre las vías serotoninérgica y noradrenérgica. Si en lugar de reboxetina añadimos a un ISRS el bupropión estaremos potenciando noradrenalina, serotonina y dopamina. La combinación de un ISRS con un IRN (o IRND) podría disminuir los efectos secundarios sobre la sexualidad de los ISRS. En la

combinación de ISRS y mirtazapina estaremos potenciando la vía serotoninérgica, con un doble mecanismo de acción, más el efecto de esta última sobre la noradrenalina.

La reboxetina o el bupropión utilizados junto a la trazodona (ASIR) y la mirtazapina (NaSSA) también permite actuar sobre NA y 5HT mas el efecto dopaminérgico en el caso del bupropión.

Si combinamos venlafaxina o duloxetina con trazodona estaremos potenciando la transmisión de serotonina por dos mecanismos de acción diferentes, y en el caso de la mirtazapina añadiríamos una potenciación doble NA y 5HT con dos acciones farmacológicas distintas.

Por último la trazodona con un ISRS potencia la transmisión de serotonina y puede aumentar la tolerabilidad al ISRS por el bloqueo de receptores 5HT postsinápticos de la primera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stahl, Stephen M. (2008) *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 3ª ed. New York. Cambridge University Press. Del mismo autor traducida al español (2002) *Psicofarmacología esencial*. 2ª ed. Barcelona. Ed. Ariel.
2. Lopez-Muñoz F y Alamo C (eds) (1998). *Historia de la neuropsicofarmacología*. Madrid. Ed. Eurobook.
3. Schatzberg AF y Nemeroff CB (eds) (2006). *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona. Ed. Masson.
4. Azanza JR. (2011). *Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central*. 13 ed. Barcelona. Ed. Gumbao.

INTRODUCCIÓN

La era de los tratamientos farmacológicos en psiquiatría para los trastornos psicóticos, ansiosos y afectivos se inicia en los años 50 del siglo pasado. En los trastornos del humor con el descubrimiento de los antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas, y de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). En la década de los 70 aparecen los llamados AD atípicos, heterocíclicos o de segunda generación. Es a partir de la mitad de la década de los 80 que son desarrolladas nuevas familias de fármacos más selectivos y que supusieron una revolución en el tratamiento de la depresión. Primero con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y sucesivamente con inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRND), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS) llamados por eso también antidepresivos duales, noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN), y recientemente un agonista melatoninérgico. También en los años 60 empieza a ser utilizada la sal de litio en el tratamiento y prevención de los trastornos bipolares y como coadyuvante en el tratamiento de las depresiones resistentes. La aparición de los fármacos antidepresivos sustituyó a las terapias biológicas de gran difusión durante la primera mitad del siglo pasado como eran los comas insulínicos, las terapias convulsivas o las conocidas "curas de sueño". Actualmente pervive la terapia electroconvulsiva, de elección en depresiones graves resistentes a la farmacoterapia o en las que ésta estaría contraindicada.

El origen de los IMAOs comienza con la observación del efecto euforizante en algunos pacientes de la isoniazida y la iproniazida, fármacos antituberculosos que se empezaron a utilizar a finales de la década de los 40 y en la década de los cincuenta. De hecho la iproniazida puede ser considerada el primer fármaco antidepresivo de uso masivo aunque fue retirada pocos años después por sus potenciales efectos secundarios graves. La iproniazida dio paso a fármacos con potencia inhibidora de la MAO mucho mayor como la fenelzina y la tranilcipromina, éstos, ya si, fármacos indicados para el tratamiento de la depresión.

El primer antidepresivo tricíclico (ADT), la imipramina, nace de la investigación de agentes antihistamínicos y de la evidencia de la eficacia del primer agente antipsicótico, la clorpromazina, molécula con quien comparte algunas características estructurales. Poco después de los primeros ensayos con imipramina fue presentado otro fármaco similar, la amitriptilina, y posteriormente clomipramina, nortriptilina y otros.

La aparición de los primeros fármacos antidepresivos supuso una revolución en el tratamiento de la depresión y su uso, IMAOS y AD tricíclicos se mantuvo durante tres décadas hasta la aparición de los primeros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La monoaminoxidasa es un enzima metabolizador de serotonina, noradrenalina y dopamina por lo que su inhibición provoca un incremento de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Los AD tricíclicos inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, bloquean otros neuroreceptores (muscarínicos, adrenérgicos e histamínicos) y actúan sobre los canales de sodio. Estas dos últimas acciones son responsables de sus efectos adversos, sus contraindicaciones y el riesgo letal en caso de sobredosis. El uso de IMAOS irreversibles comporta importantes y molestas restricciones dietéticas y el riesgo de crisis hipertensivas potencialmente graves.

En los años setenta, nuevos antidepresivos, conocidos como heterocíclicos, aportaron una relativa mayor selectividad sobre la neurotransmisión, lo que suponía menores efectos secundarios y menor potencial de toxicidad, pero no mayor eficacia que los AD tricíclicos: maprotilina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina), mianserina (bloqueo de autoreceptores alfa 2), trazodona (bloqueo de los receptores de serotonina 2A e inhibidor, menos potente, de la recaptación de serotonina) y otros.

En las décadas siguientes el arsenal farmacoterapéutico de la depresión se va incrementando progresivamente a partir de una política de investigación racional de nuevos fármacos. La confirmación de las hipótesis monoaminoérgicas en el tratamiento de la depresión con la implicación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina, permitió la búsqueda de fármacos que actuaran específicamente sobre uno de ellos o sobre ambos. Así surge el primer AD inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), la fluoxetina, seguido en poco tiempo por fluvoxamina, paroxetina, sertralina y citalopram. Posteriormente los RIMA, moclobemida, (inhibidores reversibles de la MAO), y el bupropion (inhibidor de la recaptación de serotonina y dopamina). En los 90, mirtazapina (noradrenérgico y serotoninérgico específico, NaSSA), reboxetina (inhibidor de la recaptación de NA), venlafaxina y más tarde duloxetina (llamados duales por su doble acción inhibitoria de la recaptación de noradrenalina y serotonina), y en este siglo la agomelatina (agonista de la melatonina). Los AD surgidos en las tres últimas décadas han desplazado en la prescripción habitual a los AD tricíclicos y los IMAOS por la menor incidencia de efectos adversos y la ausencia de riesgos asociados a éstos. Sin embargo la eficacia en la respuesta al tratamiento no ha variado significativamente.

Tricíclicos	Tetracíclicos	ISRS	IRSN	IRN
Amitriptilina	Maprotilina	Fluoxetina	Venlafaxina	Reboxetina
Clomipramina	Mianserina	Fluvoxamina	Duloxetina	
Imipramina	Trazodona	Paroxetina	Desvenlafaxina	
Nortriptilina		Sertralina		
Doxepina		Citalopram		
		Escitalopram		

NaSSA	RIMA	IMAO	IRND	AM
Mirtazapina	Moclobemida	Fenelzina	Bupropion	Agomelatina
		Tranilcipromina		

Como ya se ha mencionado el otro gran aporte de la AD tricíclicos fue que el estudio de su actividad permitió establecer las primeras teorías etiopatogénicas de la depresión. La teoría

monoaminérgica implica básicamente a tres neuromediadores cerebrales: noradrenalina, serotonina y dopamina. Actualmente la investigación se dirige hacia otros objetivos para explicar el mecanismo de acción de los AD: modificaciones en la neurona postsináptica, factores que influyen en la transcripción de la señal psotsináptica, factores neurotróficos (BDNF), expresión génica. También se mantienen prometedoras líneas de investigación sobre el papel de otros neuromediadores en la regulación de los estado de humor (neuroquininas, citocinas, glutamato, sistema GABA) en la búsqueda de nuevas dianas de acción AD mas rápidas y eficaces.

Las teorías de la depresión centradas en la depleción de NA o 5-HT implicaban la posibilidad de distinguir entre depresiones noradrenérgicas y serotoninérgicas, en función de los síntomas predominantes, con la utilidad clínica de facilitar una elección racional del tipo de AD adecuado. Los estudios clínicos basados en esta teoría no mostraron claros resultados, pero en los últimos años la aparición de nuevos AD noradrenérgicos y de los AD duales ha propiciado un renacido interés en ella.

SINDROME DE DEFICIT	SINDROME DE DEFICIT
SEROTONINA	NORADRENALINA
<ul style="list-style-type: none"> • Animo deprimido • Ansiedad • Pánico • Fobia • Obsesiones y compulsiones • Ansia de comer, bulimia 	<ul style="list-style-type: none"> • Animo deprimido • Problemas de concentración • Deficiencia memoria de trabajo • Lentitud en el procesamiento de la información • Debilitamiento de la atención • Retraso psicomotor • Fatiga

De acuerdo a la hipótesis de las monoaminas en la depresión, una deficiencia de serotonina, noradrenalina o dopamina llevaría a la depresión. Todos los antidepresivos actúan de una u otra manera aumentando la disponibilidad de uno o más neurotransmisores en la sinapsis. Sin embargo se considera que el efecto antidepresivo no está directamente ligado al aumento del NT sino a la regulación a la baja de sus receptores postsinápticos lo que explicaría el retardo en su acción terapéutica, al resultado de modificaciones en la expresión génica y al incremento en la síntesis de diversas proteínas y entre ellas una que interviene en la neurogénesis, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Los fármacos llamados antidepresivos han demostrado su eficacia no solo en el trastorno del humor por el que son conocidos sino también en un amplio espectro de otros trastornos: Trastorno de

ansiedad generalizada, Crisis de pánico, Trastornos fóbicos (Fobia social, Agora y claustrofobia), Trastorno obsesivo-compulsivo, Trastorno por estrés postraumático, Trastorno somatomorfo, Bulimia, dolor neuropático, deshabitación tabáquica.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA

Los ISRS tienen en común una más intensa inhibición de la recaptación de serotonina que los AD tricíclicos y una baja o nula afinidad por otros receptores. La carencia de actividad sobre los canales de sodio evita los riesgos letales de la sobredosis por alteración de la conducción cardíaca, y los hace seguros en el tratamiento de la depresión en pacientes cardiopatas. Como la inhibición de la recaptación se produce en todas las vías y receptores serotoninérgicos se explican no solo sus efectos positivos (acción sobre el receptor 5HT1A) sino también los negativos (receptores 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 Y 5HT4).

Los efectos secundarios de los ISRS son debidos a la estimulación de todas las vías serotoninérgicas en médula espinal, sistema gastrointestinal y cerebro, y no están relacionados con su efecto antidepressivo a nivel central. Generalmente se producen durante las dos primeras semanas y tienden a atenuarse con el tiempo. Suele ser conveniente iniciar el tratamiento con dosis bajas e incremento posterior para minimizar sus efectos.

Especial interés por su frecuencia y persistencia es la disminución de libido o placer sexual, anorgasmia y/o retraso en la eyaculación. Se ha valorado que afecta entre el 10% y el 60% de los pacientes. Hay que considerar al mismo tiempo que una reducción del deseo sexual suele ser un síntoma acompañante de la propia depresión. Ha sido descrita una mayor incidencia de la disfunción sexual para paroxetina, venlafaxina (a dosis bajas actúa fundamentalmente como ISRS), escitalopram y sertralina.

ISRS Efectos adversos

Agitación, Ansiedad, Temblor, Mareo, Cefalea, Alteración del sueño,

Disfunción sexual (principalmente anorgasmia), Náuseas, Sequedad de boca,

Sudoración, Riesgo de hiponatremia, mayor en ancianos,

En ancianos se han descrito hemorragias digestivas en combinación con AINES.

Aunque todos los ISRS comparten mecanismos de acción y efectos adversos la práctica clínica nos muestra que hay pacientes que responden a uno u otro de ellos o que toleran mejor sus efectos secundarios. También los diferencian otras características como bloqueos de la recaptación

noradrenérgica, dopaminérgica, antagonismos muscarínicos, acciones sobre el receptor sigma, inhibición enzimática del citocromo P450 y su distinta farmacocinética.

	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram	Fluvoxamina	Escitalopram
Semivida (h)	48-72	20	24-26	33	15-20	25-30
Id. metabolito	4-16 días	NP	66 horas	NP	NP	
Rango dosis	20-60	10-60	50-200	10-40	50-300	10-20
Modificación de semivida de ancianos	No	Si	No	No/Si	No	Si
Insuficiencia renal	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Insuficiencia hepática	+	+	+	+/-	+	+

De todo ello interesa resaltar aquí las siguientes características diferenciales:

- Citalopram y su enantiómero escitalopram son los más selectivos en su acción puramente serotoninérgica.
- Paroxetina y fluoxetina tienen una débil acción sobre la recaptación de noradrenalina e inhibición sobre enzimas del citocromo P450 (CYP 2D6 y 3A4).
- Paroxetina tiene acciones antagonistas muscarínicas.
- Sertralina provoca una inhibición débil de la recaptación de dopamina.
- Fluvoxamina ejerce una acción inhibitoria del citocromo P450 (CYP 1A2 y 3A4).

Farmacocinéticamente los ISRS tienen una vida media similar lo que permite una única dosis diaria. Significativamente fluoxetina y sertralina poseen un metabolito activo de semivida más prolongada lo que disminuye el riesgo en estos dos fármacos de síndrome de discontinuación. Paroxetina es el único ISRS que ve modificada su vida media en ancianos lo que aconsejaría en caso de prescripción el uso de dosis menores y todos son relativamente seguros en insuficiencia renal y hepática no severas, aconsejándose en estos casos valorar una reducción de dosis.. En insuficiencia renal es común la elección en primer término de sertralina.

INTERACCIONES ISRS

Conocer las posibles interacciones por inhibición, inducción metabólica o sumación de efectos es uno de los retos principales en la prescripción de fármacos hoy en día dado que muchos pacientes están polimedcados. No podemos aquí hacer mención a todas las interacciones posibles por lo que nos limitaremos a citar las más habituales.

CYP 450

1A2. Sustratos: clomipramina, imipramina, duloxetina, agomelatina, propranolol, cafeína, haloperidol, antipsicóticos atípicos, teofilina, warfarina.

Inhibidor potente fluvoxamina.

2C9. Sustratos: diazepam, ADT, warfarina, fenitoína, tobutamida.

Inhibidores: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina.

2D6. Sustratos: ADT, antipsicóticos, codeína, donepezilo, metadona, tramadol, warfarina, venlafaxina, propranolol, verapamilo.

Inhibidores potentes: paroxetina y en menor grado fluoxetina y sertralina.

3A4. Sustratos: alprazolam, triazolam, diazepam, antipsicóticos atípicos, carbamazepina, codeína, metadona, progesterona, omeprazol, donepezilo...

Inhibidores: fluoxetina y fluvoxamina.

Un IMAO (incluido los reversibles RIMA) no debe administrarse tras la interrupción de un AD previo hasta transcurridas dos semanas de la suspensión. Este intervalo debe aumentarse a tres semanas en el caso de la imipramina y la clomipramina y a cinco semanas con la fluoxetina ya que su semivida, metabolito activo, es más prolongada. La interacción del IMAO con otro AD puede dar lugar a un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal.

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico con el uso conjunto de tramadol con paroxetina, fluoxetina y sertralina, y parece haber también un aumento del riesgo de convulsiones.

La combinación de casi todos los AD podría provocar riesgo de síndrome serotoninérgico por lo que deben ser usadas con precaución. Este riesgo parece ser mayor en el caso del uso combinado de ISRS, principalmente la fluvoxamina, con duloxetina y venlafaxina. También se desaconseja el uso concomitante de fluvoxamina con reboxetina. La combinación de ISRS y mirtazapina o trazodona se considera segura.

El síndrome se caracteriza por síntomas y signos cardiovasculares, abdominales, nerviosos (pseudomanía, logorrea, euforia, disforia, confusión, cefalea, agitación o sedación...), sudoración profusa e hipertermia. Es potencialmente letal. Las intervenciones terapéuticas principales son la retirada del fármaco(s) y medidas generales de apoyo.

Entre los fármacos que han dado lugar al síndrome, generalmente en combinación, están los ISRS, venlafaxina, trazodona, IMAO, litio, triptófano, peptidina, anfetaminas, selegilina y tramadol.

SINDROME SEROTONINERGICO

Dolor abdominal, Diarrea, Sudoración profusa, Fiebre, Taquicardia

Elevación presión arterial, Alteraciones psicopatológicas (p. ej. Delirium)

Mioclónicas, Incremento de la actividad motora, Irritabilidad, Hostilidad

Alteraciones del estado de ánimo.

Hiperpirexia, colapso cardiovascular y muerte.

TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS

Los AD tricíclicos ejercen su acción terapéutica a través del bloqueo de las bombas de recaptación de serotonina y de noradrenalina, con mayor o menor potencia de cada una de ellas según el fármaco, pero el bloqueo de otros receptores es la causa de sus efectos secundarios. El bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos (su acción anticolinérgica) causa sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa por alteración del reflejo de acomodación; el de receptores adrenérgicos alfa1 hipotensión ortostática y mareo; el de receptores histamínicos (H1) la sedación y el aumento de peso, y el bloqueo de los canales de sodio puede causar arritmias cardíacas y parada en sobredosis. También se comprobó que disminuían el umbral convulsivo.

Esta afinidad por receptores causantes de efectos adversos es compartida por los AD tetracíclico maprotilina y mianserina a pesar de los diferentes, entre sí y respecto a los AD tricíclicos, mecanismos de acción antidepressiva: en el caso de la maprotilina inhibición del bloqueo de la recaptación de noradrenalina, y en el de la mianserina antagonismo alfa2 (aumenta la neurotransmisión noradrenérgica) más antagonismo 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 (incrementa la neurotransmisión serotoninérgica). La mirtazapina un AD más reciente tiene el mismo mecanismo de acción que la mianserina incluyendo su antagonismo de receptores histamínicos lo que explica la incidencia de sedación y el posible aumento del apetito. Entre las acciones de la trazodona se incluyen efectos antihistamínicos (sedación) y bloqueo alfa1 (hipotensión).

En general en los ensayos clínicos la incidencia de abandono temprano por la aparición de un efecto adverso ha sido del 5-10% con placebo, del 10-20% para los ISRS y del 30-35% con los ADT (Schatzberg et al, 2006).

TRICICLICOS Y TETRACICLICOS Efectos adversos

- **Efectos anticolinérgicos (receptores muscarínicos):** Sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria - dificultad para iniciar la micción.
- **Efectos antihistamínicos (receptores histamina):** Aumento del apetito – aumento de peso, sedación
- **Efectos cardiovasculares (receptores adrenérgicos):** Hipotensión ortostática, taquicardia, alteraciones de la conducción cardiaca (arritmias, bloqueos), Sudoración

La acción anticolinérgica de los AD tricíclicos y tetracíclicos puede suponer un riesgo en pacientes con Glaucoma de ángulo cerrado por lo que su uso está contraindicado. Las alteraciones de la conducción cardiaca suponen un riesgo mortal en sobredosis.

Todos los AD pueden presentar síntomas de síndrome de discontinuación si se retiran de forma brusca y el riesgo es mayor cuanto más corta es su vida media. Generalmente los síntomas aparecen 48 horas después de la última dosis, su intensidad máxima suele darse en el 4-5º día y puede durar hasta 2 semanas.

La intervención terapéutica consiste en reintroducir el fármaco y retirarlo de forma gradual.

Se han descrito para paroxetina, venlafaxina y fluvoxamina.

SINDROME DE DISCONTINUACION (paroxetina, venlafaxina, fluvoxamina)

Mareo, Nauseas, Vómitos, Fatiga, Letargo,

Sintomatología catarral (algias, escalofríos), Alteraciones sensoriales

Alteraciones del sueño, Ansiedad, Irritabilidad, Crisis de llanto.

BUPROPION