

1. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS: Los antidepresivos tricíclicos afectan a tres sustancias químicas del cerebro. Son la serotonina, la norepinefrina y la dopamina. Este es uno de los tipos más antiguos de antidepresivos. Los medicamentos son eficaces, pero se usan con menos frecuencia debido al aumento de los efectos secundarios.

La función de este tipo de fármacos se basa en bloquear el transporte de serotonina y noradrenalina, y en menor medida de dopamina, de forma que estos químicos no pueden ser enviados de vuelta a la neurona que envía las señales para ser reutilizados, consiguiéndose así una mayor concentración de neurotransmisor, aumentando el nivel de la actividad neuronal y por tanto la mejora del estado de ánimo en la persona. Los ADT tienen una buena absorción oral y su pico máximo es de dos a seis horas. La vida media es de 16 a 72 horas. Actualmente, en el mercado hay un buen número de fármacos ADT: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina, y son de primera elección para el tratamiento de la depresión. Se consideran muy efectivos, consiguen mejorar las alteraciones del sueño propias de la depresión.

La indicación principal de los tricíclicos es el tratamiento de los trastornos depresivos, tanto la depresión mayor como otras variantes más leves, en particular la distimia. En la actualidad se prescriben sobre todo en la depresión melancólica y en casos que no mejoran mediante el consumo de otros antidepresivos con menos efectos secundarios.

Algunos tricíclicos son utilizados ocasionalmente para tratar distintos trastornos de ansiedad.

En el caso de los fármacos antidepresivos tricíclicos se han observado los siguientes efectos:

- Cardiovasculares: arritmias cardíacas, taquicardia, hipotensión.
- Nerviosos: delirio, visión borrosa, coma.
- Digestivos: diarreas y vómitos.
- Motores: no se ha encontrado ninguno en importancia mayor.
- Respiratorios: coma con respiración asistida.

2. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA (IMAO): son un tipo de psicofármacos antidepresivos que son utilizados para tratar síntomas de la

depresión mayor. Al igual que otros medicamentos antidepresivos, los IMAOS ayudan a reducir sintomatología típica de la depresión, que incluye la sensación de tristeza, la desesperanza y la falta de interés por la vida o anhedonia.

Fluoxetina Sertralina Citalopram Fluvoxamina Paroxetina Escitalopram.  
Antidepresivos Heterocíclicos: Inhibidores selectivos de la Recaptación de NA  
Maprotilina, Inhibidores de la Recaptación de 5-HT y NA: Venlafaxina Duoxetine  
Bloqueantes  $\alpha_2$  adrenérgicos Mirtazapina Inhibidores de la Recaptación de 5-HT y antagonistas 5-HT<sub>2a</sub> Trazodona Inhibidores de la Recaptación de Dopamina  
Bupropion.

Este tipo de fármacos bloquean la acción de la enzima monoamino oxidasa (MAO), evitando así la degradación de noradrenalina, serotonina y dopamina por parte de la neurona presináptica, consiguiendo que haya mayor concentración de neurotransmisor disponible en la sinapsis (puente encargada de la comunicación en las neuronas) y, por ende, un aumento en la actividad del cerebro. Estos fármacos se absorben de manera rápida y con una acción máxima de una a tres horas. Su vida biológica es sólo de dos a cuatro horas, pero si es del tipo IMAO irreversible, se administra sólo una vez al día por su largo tiempo de acción. En general, este tipo de antidepresivos tiene poca utilidad hoy día. El médico se basa principalmente en pacientes que necesitan una intervención rápida, debido a episodios depresivos constantes y muy cortos, se debe tomar en cuenta una dieta con cierta restricción calórica, debido a que puede presentarse aumento de peso en el paciente.

Los inhibidores de MAOA se utilizan en el tratamiento de la depresión. Las personas con depresión tienen niveles más bajos de lo normal de monoaminas y los inhibidores de MAOA restauran los niveles dentro del intervalo normal.

Los efectos secundarios más frecuentes de los inhibidores de la monoaminoxidasa son los siguientes:

- Sequedad de la boca
- Náuseas, diarrea o estreñimiento
- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Insomnio
- Mareos o aturdimiento
- Reacción en la piel en el lugar del parche

Otros efectos secundarios posibles son:

- Espasmos del músculo liso
- Presión arterial baja
- Disminución del deseo sexual o dificultad para llegar al orgasmo

- Aumento de peso
- Dificultad para comenzar a orinar
- Calambres musculares
- parestesia

### 3. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos que se recetan con más frecuencia. Pueden aliviar los síntomas de la depresión moderada a grave, son relativamente seguros y, por lo general, ocasionan menos efectos secundarios que otros tipos de antidepresivos.

- Citalopram (Celexa): Inhibición selectiva de recaptación de serotonina en
  - membrana presináptica neuronal
- Escitalopram (Lexapro): Inhibición selectiva de recaptación de serotonina en
  - membrana presináptica neuronal
- Fluoxetina (Prozac): Inhibición selectiva de la recaptación de serotonina en la
  - membrana presináptica neuronal. No recomendada en menores de 14 años
- Paroxetina (Paxil, Pexeva): Inhibición selectiva de la recaptación de serotonina
  - en membrana presináptica neuronal
- Sertralina (Zoloft)

Su mecanismo principal de acción es la inhibición de la recaptación de serotonina a nivel pre-sináptico lo que determina una neurotransmisión serotoninérgica aumentada y prolongada. Esta mayor disponibilidad del neurotransmisor estimula a muchos subtipos de receptores serotoninérgicos (post-sinápticos, pre-sinápticos y somato-dendríticos) que regulan la modulación de serotonina y otros neurotransmisores en el sistema nervioso central, así como otros mediadores y aún la propia expresión del transportador de serotonina. El efecto antidepresivo de los ISRS comienza en forma tardía, probablemente vinculado a modulaciones más allá de su mecanismo receptorial de acción, por efectos adaptativos a nivel del sistema nervioso central y modificaciones a nivel genómico. El efecto ansiolítico también es tardío y puede ser considerado terapéutico o adverso, según el caso. A pesar de que la eficacia antidepresiva y la latencia en el inicio de acción de los “nuevos” (llamados de “segunda generación”) ISRS no difiere del resto de los fármacos antidepresivos, se consideran fármacos con características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas diferentes, que le otorgan un mejor perfil de seguridad para los pacientes y una monitorización más sencilla que los antidepresivos clásicos.

Ha desplazado a los antidepresivos tricíclicos (ADT) como tratamiento del trastorno depresivo mayor y el trastorno de angustia, con un consumo elevado que se ha magnificado en las últimas décadas a nivel internacional. Los ISRS no están recomendados para el tratamiento de rutina de la depresión menor persistente (menos de dos años de duración) o depresión mayor leve, porque la relación riesgo - beneficio es pobre, considerándose que su efecto en la depresión menor es similar al placebo según diferentes guías de consenso.

Los efectos adversos poco frecuentes cobran importancia dado su mayor uso. Es necesario considerar esta apreciación, para evitar la generación de una falsa confianza en el prescriptor, que ante la idea de un grupo terapéutico “mas seguro”, desconozca que en números absolutos, con la masificación del uso (y por tanto en poblaciones mas heterogéneas, comórbidas o en tratamientos farmacológicos múltiples) se evidencien mayor número de reacciones adversas a corto y largo plazo, leves y graves. El porcentaje de reacciones adversas atribuidas a los ISRS varía entre los diferentes autores con cifras de hasta 80%, y tasas de abandono por esta causa entre 22 y 38%. Según Soler, aún reacciones adversas sin gravedad, sin mayor trascendencia para la salud en general, pueden influir en el abandono del tratamiento: los de índole sexual, trastornos de termoregulación, bostezos, modificación del apetito, alteraciones digestivas, prurito, alteraciones del sueño, entre otros. A esto se suma la cada vez más frecuente aparición de efectos adversos graves, como hiponatremia, sangrados, aumento del riesgo de ideación suicida, riesgo cardiovascular de algunos ISRS, entre otros.

4. INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina son una clase de medicamentos antidepresivos utilizados en el tratamiento de la depresión y otros trastornos del estado de ánimo.

- Desvenlafaxina (Pristiq)
- Duloxetina (Cymbalta)
- Levomilnacipran (Fetzima)
- Venlafaxina (Effexor XR)

Actúan sobre dos neurotransmisores en el cerebro que se sabe desempeñan un papel importante en el estado de ánimo, la serotonina y la noradrenalina o norepinefrina. Este medicamento puede ser contrastado con el más ampliamente utilizado inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que actúa solo sobre la serotonina.

Funcionalmente se emparentan con el mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos; no obstante, no ejercen acción significativa sobre los receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfaadrenérgicos. Debido a ello no se generan

efectos significativos a nivel autonómico, ni reacciones anticolinérgicas, sedantes, hipnóticas o cardiovasculares, como sí ocurre con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sufren metabolismo hepático, en concreto por parte de las isomerasas CYP1A2 y CYP2D6. La venlafaxina es un inhibidor moderado de la CYP2D6, lo cual hay que tener en cuenta de cara a las interacciones con otros fármacos.

Si bien como antidepresivos que son todos los IRNS son utilizados para el tratamiento de la depresión, no es el único uso que pueden tener. Muchos de ellos son utilizados en el tratamiento de diferentes trastornos de la ansiedad, a veces incluso con mayor preferencia que sustancias clasificadas como ansiolíticos, como ocurre en el trastorno por ansiedad generalizada o las fobias (como por ejemplo la social).

La mayoría de estos fármacos también son utilizados para el tratamiento de padecimientos vinculados al dolor, como la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y las neuropatías.

Por norma general este tipo de fármacos tiende a generar sedación, alteraciones gastrointestinales, náuseas y vómitos, sequedad en boca, cefalea y mareos, hiperhidrosis, alteraciones en la micción o excreción, problemas de sueño como el insomnio, alteraciones sexuales como inapetencia, disfunción eréctil, problemas eyaculatorios y para llegar al orgasmo.

Asimismo, en algunos casos más graves pueden producirse arritmias y alteraciones de la tensión sanguínea. También hay que tener en cuenta que pueden generar o facilitar la ideación suicida, especialmente al inicio del consumo, y en algunos casos convulsiones.

## SINDROME SEROTONERGICO

El síndrome serotoninérgico (SS) o toxicidad por serotonina, es una condición clínica potencialmente mortal (aunque en raras ocasiones), observada en todos los grupos de edad, resultado de la sobre actividad serotoninérgica en las sinapsis de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP).

Se puede desarrollar ante el uso terapéutico de medicamentos, interacciones inadvertidas entre distintas sustancias y ante envenenamiento intencional, entre otras situaciones especiales.

Clasicamente se presenta con la tríada:

1. Cambios en el estado mental.
2. Hiperactividad autonómica.
3. Anormalidades neuromusculares.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son el grupo farmacológico mayormente involucrado con este síndrome. También se asocian los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), analgésicos opiodes, antieméticos, drogas ilícitas, y otros. Las isoenzimas mitocondriales encargadas del 75% del metabolismo de la serotonina son la CYP2D6 y CYP3A4, por lo que cualquier sustancia que interfiera con ellas elevará los niveles de serotonina. Cuando se ven involucrados IMAO (ej. Isocarboxazida, Fenelzina, Selegilina, Tranilcipromina...), los episodios suelen ser más severos y con peor pronóstico, incluyendo la muerte.

El diagnóstico se puede realizar por medio de los criterios de Sternbach, Radomski o Hunter.

Aunque no hay pruebas de diagnóstico definitivas, los Criterios de toxicidad de serotonina de Hunter son 84% sensibles y 97% específicos para hacer un diagnóstico de síndrome serotoninérgico.

Las presentaciones leves incluyen:

- Transpiración, fiebre, agitación, confusión, acatisia, ansiedad, taquicardia, diarrea, tembor, mala coordinación.

Mientras que las completas:

- Hipertermia, temblor, diaforesis, sudoración, hipomanía, hípervigilia, hipertensión, hiperreflexia, clonus y mioclonos.

Y en formas severas:

- Rigidez, hipertermia mayor a 40° centígrados, convulsiones, coma, muerte.

El manejo del SS se centra en cinco principios primordiales:

1. Descontinuación de todos los agentes serotoninérgicos.
2. Cuidados de soporte y normalización de signos vitales.
3. Sedación con benzodicepinas.
4. Administración de antagonistas serotoninérgicos.
5. Evaluación de la necesidad de reiniciar los agentes serotoninérgicos después de la resolución de la sintomatología.