

Antidepresivos

1. **Antidepresivos tricíclicos:** Los tricíclicos fueron los primeros en aparecer. Presentan una elevada eficacia aunque, debido a los efectos secundarios que producen, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentándolas en función de la tolerancia del paciente y del efecto antidepresivo, hasta conseguir la dosis que equilibre la mayor eficacia posible con los menores efectos secundarios. Los TCA o sus metabolitos activos tienen una vida media plasmática de 8-80 h. **Indicaciones:** Se tienden a utilizar en casos graves de depresión, los antidepresivos tricíclicos continúan siendo usados en los casos de depresiones severas, depresiones con ansiedad y depresiones resistentes a los agentes serotoninérgicos. Antes de indicar el uso de agentes tricíclicos deberá considerarse los factores cardiovasculares y ortostáticos que implican dicho tratamiento. Para aquellos pacientes con una historia de patología cardiovascular o mayores de 40 años resulta indispensable contar con una adecuada evaluación cardiovascular y con un electrocardiograma estándar. Por su perfil sedante, alguno de ellos se indica también en las depresiones con elevado nivel de ansiedad. Otros usos de los TCA incluyen el tratamiento de las afecciones del dolor, la enuresis y el insomnio. Se debe evitar el uso de estos en pacientes con enfermedades cardíacas. **Mecanismo de acción:** La acción farmacológica de los TCA radica en inhibir a SERT y NET. Además de inhibir a NET de forma selectiva (desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina) o a ambos SERT y NET (imipramina, amitriptilina), los antidepresivos tricíclicos bloquean otros receptores (H1, 5HT2, α_1 , M1). Debido a las actividades comparables de la clomipramina y los SSRI es tentador sugerir que alguna combinación de estas acciones farmacológicas adicionales contribuye a los efectos terapéuticos de los ATC y posiblemente de los SNRI. Los TCA se parecen a los SNRI en la función, y se piensa que su actividad antidepresiva se relaciona principalmente con su inhibición de la recaptura de 5-HT y norepinefrina. Dentro de los TCA, existe una considerable variabilidad en la afinidad por SERT versus NET. Por ejemplo, la clomipramina tiene una afinidad relativamente pequeña por NET pero se une de manera eficaz a SERT. Esta selectividad para el transportador de serotonina contribuye a los beneficios conocidos de la clomipramina en el tratamiento del OCD. Por otro lado, los TCA de amina secundaria, desipramina y nortriptilina, son relativamente más selectivos para NET. Aunque la amina terciaria TCA imipramina tiene en un inicio más efecto de serotonina, su metabolito, desipramina, equilibra este efecto con más inhibición de NET. Los **efectos adversos** comunes de los TCA, que incluyen boca seca y estreñimiento, son atribuibles a los potentes efectos antimuscarínicos de muchos de estos fármacos. Otros efectos adversos son temblores, sedación, hipotensión. **Ejemplos de fármacos:** imipramina, clomipramina, trimipramina y desipramina, entre otros. **Toxicidad:** Los efectos tóxicos más importantes son hipotensión, arritmias, coma, convulsiones e

hipertermia. La cardiotoxicidad se debe al efecto sobre el potencial de acción de la célula cardíaca, al efecto directo sobre el tono vascular y a un efecto indirecto mediado por el sistema nervioso autonómico. La hipertermia se debe al aumento de la actividad muscular y del tono anticolinérgico. La afectación del Sistema Nervioso Central no se conoce bien, pero parece que se debe a los efectos anticolinérgicos y antihistamínicos.

2. **Inhibidores de la Monoaminoxidasa**. Los MAOI tienen una eficacia equivalente a la de los TCA pero rara vez se usan debido a su toxicidad e interacciones importantes con algunos medicamentos. **Indicaciones:** En la actualidad, se emplea sobre todo en el tratamiento de la depresión que no responde a otros antidepresivos. Sin embargo, los MAOI también se han utilizado históricamente para tratar los estados de ansiedad, incluyendo la ansiedad social y el trastorno de pánico. Además, la selegilina se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. **Mecanismo de acción:** Los MAOI actúan mitigando las acciones de la monoaminoxidasa en la neurona y aumentando el contenido de monoamina. Hay dos formas de monoaminoxidasa. La MAO-A está presente en las neuronas de dopamina y norepinefrina y se encuentra principalmente en el cerebro, el intestino, la placenta y el hígado; sus sustratos principales son norepinefrina, epinefrina y serotonina. La MAO-B se encuentra principalmente en las neuronas serotoninérgicas e histaminérgicas y se distribuye en el cerebro, el hígado y las plaquetas. La MAO-B actúa principalmente sobre la dopamina, la tiramina, la feniletilamina y la bencilamina. Tanto la MAO-A como la B metabolizan la triptamina. **Efectos secundarios:**

- Hepatotoxicidad
- SNC: excitabilidad, agitación, insomnio, cuadros confusionales.
- Sistema nervioso vegetativo: Aumento de apetito y de peso, disminución de la libido, síntomas hiperadrenérgicos.
- Cardiovasculares: crisis hipertensivas
- Crisis hipertérmicas por interacción con espasmos, mioclonías, vértigos, convulsiones y coma.
- Síndrome de abstinencia en retirada brusca, con hipertensión arterial (HTA), taquicardia y dolor precordial.
- Abuso por el efecto euforizante de la tranilcipromina.
- Más raros: discrasias sanguíneas (anemia, leucopenia, agranulocitosis), reacciones cutáneas (erupciones, dermatitis), edemas.

Toxicidad: La crisis hipertensiva generada de las interacciones entre alimentos o medicamentos es una de las toxicidades potencialmente mortales asociadas con el uso de los MAOI. Los alimentos que contienen tiramina son un factor contribuyente. El uso concomitante de MAOI y otros medicamentos que contienen compuestos simpaticomiméticos también originan una elevación de la presión sanguínea

potencialmente peligrosa para la vida. Otro problema grave y potencialmente mortal con la administración crónica de MAOI es la hepatotoxicidad. **Ejemplos de fármacos:** selegilina, tranilcipromina, fenzelina.

3. **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.** Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors) representan una clase químicamente diversa de agentes que tienen como acción primaria la inhibición del transportador de serotonina. **Indicaciones:** generalmente usados como antidepresivos en el tratamiento de cuadros depresivos, trastornos de ansiedad, y algunos trastornos de personalidad. La sertralina y la paroxetina están aprobadas para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (PTSD). Los SSRI también son ansiolíticos con eficacia demostrada en el tratamiento de la ansiedad generalizada, pánico, ansiedad social y en trastornos obsesivo-compulsivos. Además, se usan para el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual y para prevenir los síntomas vasovagales en la menopausia. **Mecanismo de acción:** Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tratan la depresión aumentando los niveles de serotonina en el cerebro. La serotonina es uno de los mensajeros químicos (neurotransmisores) que transportan señales entre las células nerviosas del cerebro (neuronas). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina bloquean la reabsorción (recaptación) de la serotonina en las neuronas. De este modo, hay más serotonina disponible para mejorar la transmisión de mensajes entre las neuronas. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se denominan selectivos porque afectan principalmente a la serotonina, no a otros neurotransmisores. **Toxicidad:** síndrome serotoninérgico. Se lo conoce también como toxicidad por serotonina debido a que cubre un espectro de efectos de moderados a graves que se relacionan con el aumento de su concentración en el organismo. La toxicidad moderada ha sido reportada por la sobreingesta de una sola droga y ocasionalmente por aumentar su dosis. Su incidencia es difícil de evaluar. En largas series de casos revisados este tipo de toxicidad ha ocurrido en el 15% de los envenenamientos con inhibidores de la recaptación de serotonina. **Efectos secundarios:** Los efectos secundarios adversos de los SSRI provocados por la estimulación excesiva de los receptores 5HT₂ del cerebro pueden ser insomnio, aumento de la ansiedad, irritabilidad y disminución de la libido y empeoran de forma efectiva los síntomas depresivos prominentes. El exceso de actividad en los receptores 5HT₂ espinales causa efectos secundarios sexuales como: disfunción eréctil, anorgasmia y retraso eyaculatorio. Estos efectos pueden ser más prominentes con la paroxetina. **Ejemplo de fármacos:** fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina y citalopram.

4. **Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina.** Han sido aprobados para su uso en Estados Unidos cinco medicamentos: venlafaxina y

su metabolito desmetilado, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán y levomilnaciprán, con una estructura no cíclica, que inhiben la recaptación tanto de 5HT como de NE. **Indicaciones:** Depresión, trastornos de ansiedad, dolor u otras afecciones específicas, trastorno depresivo mayor, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, dolor neuropático, fibromialgia, dolor músculo esquelético crónico. **Mecanismo de acción:** Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina alivian la depresión cuando afectan a los neurotransmisores. Como la mayoría de los antidepresivos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina funcionan al efectuar cambios en la química cerebral y en la comunicación de los circuitos de las células nerviosas cerebrales que se sabe que regulan el estado de ánimo, para ayudar a aliviar la depresión. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina bloquean la reabsorción (recaptación) de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina en el cerebro. Los SNRI inhiben SERT y NET y mejoran la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. De manera similar a la acción de los SSRI, la inhibición inicial de SERT induce la activación de autorreceptores 5HT_{1A} y 5HT_{1D}, lo que resulta en una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica por un mecanismo de retroalimentación negativa hasta que estos autorreceptores serotoninérgicos sean desensibilizados. **Toxicidad y efectos secundarios:** sobredosis Citalopram: Prolonga QTc que puede aparecer hasta después de 13 horas. Escitalopram es menos tóxico, menor incidencia de prolongación de QTc y convulsiones. Los SNRI tienen efectos secundarios similares a los de los SSRI, como las náuseas, el estreñimiento, el insomnio, los dolores de cabeza y la disfunción sexual. La formulación de venlafaxina de liberación inmediata puede inducir hipertensión diastólica sostenida (presión arterial diastólica >90 mm Hg en visitas semanales consecutivas) entre el 10 y el 15% de los pacientes con dosis altas; este riesgo se reduce con la presentación de liberación prolongada. **Ejemplos de fármacos:** Venlafaxina y su metabolito desmetilado, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán y levomilnaciprán.