

Salvador Lou Arnal [[Buscar autor en Medline](#)]



Alternativas de abordaje de la depresión en atención primaria: intervenciones farmacológicas.

[Ver resumen y puntos clave](#)

[Ver texto completo](#)

[Volver al sumario](#)

Texto completo

INTRODUCCIÓN.-

El desarrollo de fármacos antidepresivos ha avanzado notablemente desde el hallazgo casual, a fines de la década de los 50, de efectos antidepresivos en fármacos inicialmente investigados para otras indicaciones (iproniazida, imipramina), hasta la aparición a partir de la década de los 80 de fármacos de síntesis diseñados para interactuar de forma específica con determinadas dianas terapéuticas moleculares. Este desarrollo racional de antidepresivos ha sido posible por un mejor conocimiento de las alteraciones de la neurotransmisión involucradas en la aparición de la depresión y de los mecanismos de acción de estos fármacos, responsables tanto de sus efectos terapéuticos como de sus reacciones adversas¹. El abundante vademécum farmacológico actualmente disponible para el tratamiento de la depresión nos ofrece una interesante cantidad de alternativas terapéuticas, pero nos confronta con la dificultad de seleccionar la más adecuada para cada paciente.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS.-

El mecanismo de acción de los antidepresivos se relaciona con su acción sobre el transporte o metabolismo de los neurotransmisores cerebrales, fundamentalmente la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA), aumentando su concentración a nivel del espacio sináptico, lo que origina una regulación a la baja (*downregulation*) de los receptores post-sinápticos (5-HT₁, α-2, β-1) responsable del inicio de su acción antidepresiva. En la **Figura 1** se representan las posibles dianas terapéuticas de los fármacos antidepresivos que sirven de base para completar una clasificación basada en su mecanismo de acción¹ (**Tabla 1**). La acción sobre otros receptores (H₁, M₁, α₁, 5-HT₂, 5-HT₃) explica también buena parte de su perfil de reacciones adversas (**Tabla 2**). Su eficacia clínica es, en general, similar y sus principales diferencias se centran en el perfil de reacciones adversas (**Tablas 3 y 4**) y de interacciones farmacológicas.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se unen irreversiblemente a la monoaminoxidasa (MAO) e impiden la degradación de NA y 5-HT; su efecto se revierte con la nueva síntesis de la MAO después de la suspensión del antidepresivo. Este efecto se da sobre las isoenzimas A y B, tanto a nivel cerebral como intestinal. La inhibición a ese nivel periférico es responsable de la crisis hipertensiva que ocurre con la ingesta de tiramina (amina simpaticomimética), en alimentos como quesos, cerveza y chocolate, que no pueden ser metabolizados, y la interacción en el mismo sentido con fármacos simpaticomiméticos. Los IMAO, en la actualidad, por las restricciones para el paciente y por los efectos adversos (hipotensión, disfunciones sexuales) han dejado de ser la primera indicación. Su uso suele reservarse como alternativa al fracaso con otros fármacos más seguros y manejables, especialmente en depresiones atípicas o con comorbilidad psiquiátrica (agorafobia, ataques de pánico, ...).

La moclobemida es un inhibidor reversible de la MAO-A (RIMA), con el consecuente menor riesgo de interacciones alimentarias y medicamentosas y mejor perfil de tolerancia, si bien su eficacia clínica no parece superponible a la de los IMAO.

El perfil de efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos (ATC) va ligado a su acción no selectiva sobre múltiples neurotransmisores (5-HT, NA, H₁, M₁, α₁, ...) lo que determina su perfil de reacciones adversas (efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, descenso del umbral convulsivante, aumento de peso, sudación excesiva y

bibliografía

1. Stahl SM. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2ª ed. Ariel S.A. Barcelona 2002.
2. American Psychiatric Association. Work Group on Major Depressive Disorder. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2nd ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2002.
3. National Institute for Clinical Excellence: Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23 London: NICE, 2004
4. Hermens ML, van Hout HP, Terluin B, van der Windt DA, Beekman AT, van Dyck R, et al. The prognosis of minor depression in the general population: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry. 2004; 26:453-62.
5. Shea MT, Elkin I, Imber SD, Sotsky SM, Watkins JT, Collins JF, et al. Course of depressive symptoms over follow-up: findings from the NIMH treatment of depression collaborative research. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 782-787.

[Ver más](#)

enlaces

No hay enlaces de interés



disfunción sexual). Producen también alteraciones en la conducción cardíaca (efecto quinidínico), lo que explica su letalidad en sobredosis, y hace que se recomiende, sobre todo en pacientes de edad superior a los 40 años, la realización de un ECG previo al inicio de tratamiento.

Los antidepresivos heterocíclicos y afines (HT) son derivados estructurales de los anteriores, con una acción similar y menos efectos secundarios.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) presentan una ausencia casi total de actividad sobre los receptores muscarínicos, histaminérgicos y alfaadrenérgicos, junto a ausencia de cardiotoxicidad que los hace más seguros en caso de sobredosis. Los efectos secundarios más frecuentes a corto plazo son de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea), cefaleas y, en algunos casos, inquietud psicomotriz o ansiedad e insomnio, para los que en muchos casos se produce un fenómeno de tolerancia con el paso de las primeras semanas; a largo plazo puede aparecer disfunción sexual y ocasionalmente apatía.

Después de la introducción en el mercado de los ISRS se han desarrollado nuevos antidepresivos buscando una mayor selectividad sobre distintos mecanismos reguladores de la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica, reduciendo así los efectos adversos asociados a los fármacos no selectivos. Entre ellos tenemos la reboxetina, el bupropion, la venlafaxina y la mirtazapina.

La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN), con un perfil activador que lo haría especialmente útil en cuadros en los que predomine la anergia, falta de motivación, enlentecimiento y retraimiento social.

La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina en dosis bajas (< 75 mg/d), y de la de 5-HT y la NA en dosis altas (> 150 mg/d). Es decir, se comporta inicialmente como los IRSS y, con el aumento de la dosis, como un agente dual por la aparición de los efectos noradrenérgicos. Su perfil de efectos secundarios es similar al de los ISRS y, a dosis altas, puede producir un incremento de la presión arterial que debe monitorizarse.

La mirtazapina tiene un efecto dual con un mecanismo de acción diferenciado, ya que facilita la liberación de serotonina y noradrenalina por bloqueo de los receptores alfa presinápticos. Tiene también acción moduladora serotoninérgica mediante bloqueo de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, por lo que sus efectos adversos gastrointestinales y de disfunción sexual son menores. Su acción sobre los receptores histaminérgicos le confiere un perfil sedante, sobre todo a dosis bajas, y puede producir aumento del apetito con tendencia al aumento de peso.

El bupropion ha sido autorizado en nuestro país para la deshabituación tabáquica, pero en otros países ha sido ampliamente utilizado como antidepresivo. Además de su importante efecto de inhibición de la recaptación de la DA, tiene un débil efecto en la inhibición de la recaptación de NA y se comporta como modulador serotoninérgico (bloqueo 5-HT₂ y 5-HT₃). Tiene un perfil activador y, frente a los ISRS, presenta una menor incidencia de disfunción sexual y de efectos secundarios de tipo gastrointestinal.

PAUTAS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN.

La eficacia terapéutica de los antidepresivos está claramente establecida en todos los grados del trastorno depresivo, si bien la psicoterapia puede ser una alternativa efectiva en los casos de depresión leve o moderada. La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico frente a alternativas no farmacológicas, debe basarse en la severidad sintomática y en otra serie de factores (**Tabla 5**), entre los que hay que considerar también las preferencias del paciente^{2,3}.

En la depresión leve la relación riesgo-beneficio del tratamiento farmacológico es incierta³, ya que en muchas ocasiones evoluciona espontáneamente a la remisión y en otras responden a intervenciones sencillas como el ejercicio, la autoayuda guiada o la psicoterapia de apoyo^{3,4}. En algunos estudios se ha observado que la administración de placebo, acompañada de un seguimiento clínico que no incluía ni siquiera una psicoterapia formal, proporcionaba alivio sintomático duradero a alrededor del 50% de los pacientes con depresión leve⁵. De ahí que en estos casos sea recomendable un periodo de al menos 2 semanas de control evolutivo antes de introducir un tratamiento farmacológico, que si debe ser considerado cuando la clínica persista, se asocie con problemas psicosociales o comorbilidad médica, o existan antecedentes de episodios previos de depresión moderada / severa³.

Cuando el malestar del paciente compromete su vida cotidiana, y con más razón cuando las ideas de muerte o de suicidio se hacen presentes, el tratamiento farmacológico resulta imprescindible. También es prudente tenerlo en cuenta en pacientes en psicoterapia en los que los síntomas no se resuelven satisfactoriamente, ya que la experiencia indica que la asociación de antidepresivos con psicoterapia muchas veces no sólo mejora el desempeño



del paciente en su vida diaria, sino también su proceso psicoterapéutico⁶.

El curso habitual de la depresión mayor es recurrente, con períodos asintomáticos de duración variable, por lo que en su tratamiento se diferencian tres fases: inicial, de continuación y de mantenimiento⁶. La identificación de cada una de ellas depende de la evolución sintomática, definida, con los conceptos de respuesta, remisión, recaída y recurrencia⁷ (**Figura 2, Tabla 6**).

La fase inicial o aguda del tratamiento dura entre 4 y 12 semanas, y su objetivo es suprimir todos los signos y síntomas del episodio en curso, restaurando la funcionalidad psicosocial y ocupacional; comienza con el diagnóstico del episodio depresivo y concluye cuando se obtiene la remisión del cuadro.

La fase de continuación, con una duración entre 4 y 12 meses, persigue la consolidación en la remisión de síntomas y la prevención de recaídas.

La fase de mantenimiento se propone evitar las recurrencias, o aparición de un nuevo episodio depresivo meses o años después de la resolución del previo; su indicación y duración deben individualizarse en función de diversos criterios, entre los cuales se consideran claves la severidad y número de episodios previos.

TRATAMIENTO INICIAL.-

El objetivo principal de esta etapa es lograr la remisión, ya que la persistencia de síntomas depresivos, aun dentro del rango subsindrómico, supone mayor riesgo de recaídas y recurrencias⁸. Estos primeros meses de tratamiento son cruciales para el éxito a largo plazo. El mayor porcentaje de abandonos se produce entre el primero y el tercer mes de tratamiento⁹ y su consecuencia es la evolución hacia la cronicidad. Aunque la decisión más importante de esta primera etapa es la elección del antidepresivo, no es menos importante garantizar la adhesión al tratamiento. Para ello, debe advertirse al paciente de los posibles efectos adversos de tratamiento, del periodo de latencia hasta la aparición del efecto terapéutico, y ajustar así sus expectativas al curso normal que sigue la farmacoterapia.

En líneas generales no existen diferencias relevantes en cuanto a la eficacia de las distintas clases de antidepresivos, y dentro de ellas tampoco las hay entre los diferentes principios activos¹⁰⁻¹². La elección del tratamiento para cada caso concreto se debe de guiar por una serie de factores que se resumen en la **Tabla 7**.

El antecedente de respuesta favorable a un fármaco antidepresivo en un episodio previo es el mejor predictor de respuesta en una nueva fase; también se puede tener en cuenta al respecto la existencia de antecedentes de respuesta a un determinado fármaco por parte de familiares de primer grado. Fuera de esta consideración, las principales guías de tratamiento recomiendan como primera opción de uso los ISRS, por su perfil de efectos secundarios más favorable, facilidad de dosificación y su menor riesgo de letalidad en sobredosis^{2,3}.

Seleccionado el antidepresivo que se juzgue más adecuado para el paciente, se darán las indicaciones para alcanzar la dosis efectiva y se realizará el seguimiento tanto de la respuesta terapéutica como de los posibles efectos adversos (**Figura 3**). La **Tabla 8** muestra el rango de dosis para cada antidepresivo y la dosis con que conviene iniciar el tratamiento. Cuando el aumento de la dosis es gradual, los ajustes pueden hacerse a lo largo de 7 a 14 días, según la tolerancia y la presencia de efectos adversos; no es conveniente comenzar el tratamiento con dosis altas, ya que los efectos adversos pueden inducir a abandonarlo. Los antidepresivos con efectos anticolinérgicos o los que ejercen efecto bloqueante de los receptores adrenérgicos deben ser aumentados gradualmente (por ejemplo, imipramina 25-50 mg e ir aumentando 25 mg cada 3 ó 4 días hasta llegar a 150 mg/día). En contraste, salvo para la fluyoxamina, los ISRS pueden administrarse desde el inicio en la dosis terapéutica mínima. La fluvoxamina puede provocar náuseas y astenia al inicio, por lo que conviene titular la dosis a lo largo de una o dos semanas⁶.

En caso de intolerancia puede cambiarse el tratamiento a otro fármaco del mismo grupo o a un fármaco de distinto grupo que tenga distinto perfil de reacciones adversas.

Una vez alcanzada la dosis terapéutica media, conviene esperar cuatro semanas, al cabo de las cuales debe evaluarse la respuesta obtenida. Si no ha habido ninguna respuesta después de estas cuatro semanas o la tolerancia es pobre, puede plantearse un cambio de antidepresivo; si ha habido una respuesta parcial, el tratamiento debe mantenerse hasta 6 semanas. En ancianos la respuesta debe evaluarse a las seis semanas, y mantener el tratamiento inicial durante otras seis semanas si ha habido respuesta parcial^{2,3,6}.

Aproximadamente el 75% de los pacientes muestra signos de mejoría entre la sexta y la octava semanas de tratamiento. Por lo tanto, si después de 4 a 6 semanas se observa una respuesta parcial, es prudente esperar unas semanas más, ya que la mejoría puede seguir acentuándose incluso a lo largo de las primeras 12 semanas. Si la evolución parece haber

alcanzado una meseta, pero no la remisión del cuadro depresivo, se debe evaluar la conveniencia de optimizar el tratamiento antidepressivo. Si, por el contrario, la mejoría sigue acentuándose, lo recomendable es esperar, ya que algunos pacientes muestran una latencia mayor a la media⁶.

La bibliografía actual acepta que en torno al 25 % de los pacientes deprimidos no responde al primer tratamiento administrado, y que un porcentaje aún mayor no logra la remisión completa¹³. Ante la falta de respuesta o respuesta parcial al tratamiento inicial debe plantearse una revisión del tratamiento antidepressivo (**Figura 3**) para intentar alcanzar la remisión del cuadro, ya que si esta no se alcanza los pacientes tienen una probabilidad mucho mayor de sufrir recaídas y, a largo plazo, peor funcionamiento personal, laboral y social.

Un primer paso es revisar el cuadro clínico en busca de parámetros que permitan confirmar o corregir el diagnóstico de depresión unipolar, así como identificar factores o formas clínicas de la depresión predictoras de una respuesta inadecuada al tratamiento (**Tabla 9**), y que puedan ser indicativas de la necesidad de un abordaje específico, ya sea farmacológico o psicoterapéutico¹⁴.

Seguidamente, la primera opción es optimizar el tratamiento inicial, descartando, y corrigiendo en su caso, posibles errores de cumplimentación, valorando después la adecuación del tratamiento inicial, en el sentido de haber utilizado una dosis suficiente durante un periodo de tiempo adecuado^{2,3}. Suele haber una tendencia a mantener las dosis de tratamiento por debajo de las recomendadas, si bien no existe un consenso claro sobre cuáles son las dosis de los distintos antidepressivos que se deben considerar para evaluar un intento de tratamiento como óptimo⁶. Algunos autores consideran que una dosis suficiente es al menos 2/3 de la dosis máxima del antidepressivo elegido o la máxima dosis tolerada; otros consideran la dosis de 150 mg/día de imipramina, o su equivalente para los otros antidepressivos. Cuando el antidepressivo administrado es imipramina, desipramina, amitriptilina o nortriptilina, se pueden utilizar las concentraciones plasmáticas que se correlacionan con la respuesta terapéutica.

Aunque la evidencia disponible sobre la estrategia de maximizar la dosis del antidepressivo es más firme para los ATC y venlafaxina que para los ISRS y otros nuevos antidepressivos¹⁵, en general las guías de práctica clínica recomiendan ante una respuesta inadecuada, y si no hay efectos adversos significativos, considerar un aumento gradual de la dosis siguiendo las indicaciones establecidas en las recomendaciones posológicas de cada fármaco hasta aproximarnos a su dosis máxima recomendada^{2,3}.

En casos de no respuesta, o si existe mala tolerancia al incremento de dosis, lo usual es indicar un cambio de fármaco, preferiblemente con un mecanismo de acción distinto, con lo que se inicia una nueva fase inicial de igual duración^{2,3}. Los cambios sobre los que se dispone de una mayor evidencia se resumen en la **Tabla 10**.

Una alternativa al cambio de fármaco, sobre todo en casos de respuesta parcial, es la combinación de antidepressivos, buscando potenciar el efecto antidepressivo alcanzado con el tratamiento inicial con la asociación de un segundo antidepressivo con distinto mecanismo de acción¹⁶. Este tipo de combinaciones tiene una sólida base teórica¹, pero las evidencias que apoyan su utilidad son limitadas¹⁷ y además pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas por la posibilidad de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los fármacos asociados¹⁸. Algunas de las mejor referenciadas se resumen en la **Tabla 11**.

En los cuadros que no responden al tratamiento convencional se han ensayado estrategias de potenciación, combinando el antidepressivo con otro agente que incrementa su acción antidepressiva. Se han utilizado distintos fármacos (triyodotironina, buspirona, olanzapina, lamotrigina, psicoestimulantes, clonazepam, ...) ⁶, pero la estrategia de potenciación mejor validada por ensayos clínicos controlados en condiciones doble ciego es el litio¹⁹, utilizando dosis que permitan alcanzar concentraciones plasmáticas entre 0,6-1,2 mEq/l.

FASE DE CONTINUACIÓN

El objetivo de la fase de continuación es prevenir las recaídas. Hay numerosos trabajos que demuestran, a través de la sustitución de un tratamiento activo por placebo, que la continuidad en el tratamiento farmacológico disminuye significativamente dicho riesgo²⁰. Cuanto más larga es la fase de continuación, menor es el riesgo de recaídas; en un estudio prospectivo con fluoxetina, el riesgo de recaída fue mayor en los primeros tres meses de la suspensión del tratamiento, mucho menor (aunque persistió) en los siguientes 3 meses, y se redujo sustancialmente cuando la finalización se realizó después de la semana 50²¹.

Una vez obtenida la remisión del cuadro depresivo el tratamiento debe mantenerse, a la misma dosis, al menos durante 4 a 6 meses; algunos autores recomiendan incluso un periodo más prolongado (9 meses). En ancianos se recomienda una duración del

tratamiento de continuación más prolongada, de unos 12 meses²².

Concluida la fase de continuación, si no se reaparecen síntomas del trastorno depresivo, puede considerarse la terminación del tratamiento o bien dar paso a la fase de mantenimiento. En el primer caso, la medicación debe ser suspendida lentamente, a lo largo de semanas, durante las cuales debe observarse la reaparición de síntomas. Si se observa una recaída, debe interrumpirse la disminución de la dosis, restablecerse las dosis completas del antidepresivo, y continuar el tratamiento por algunos meses más.

FASE DE MANTENIMIENTO

La depresión es un trastorno con un índice de recurrencia sumamente elevado, ya que entre un 50 y un 85 % de los pacientes que han sufrido un episodio depresivo mayor volverá a presentar al menos otro episodio²³. El mantenimiento del tratamiento antidepresivo puede contribuir significativamente a prevenir la recurrencia del episodio depresivo, y su indicación debe valorarse tomando en consideración, por un lado, el riesgo de recurrencia (**Tabla 12**), y por otro, la presencia e intensidad de efectos secundarios al tratamiento y las preferencias del paciente²⁰.

Cuando se opta por el tratamiento de mantenimiento, se debe mantener el mismo tratamiento utilizado en la fase de continuación y a las mismas dosis^{2,3}. La eficacia de dosis menores no está bien estudiada, y sólo si los efectos adversos cuestionan la continuidad del tratamiento a largo plazo se puede ensayar la disminución de la dosis, vigilando estrechamente la aparición de síntomas de recurrencia; si esto sucede, debe volverse a la dosis inicial⁶.

La duración óptima del tratamiento de mantenimiento puede variar también en función de la frecuencia y severidad de las recurrencias, la tolerabilidad del tratamiento, y las preferencias del paciente. En pacientes que han tenido dos o más episodios en el pasado reciente, con un significativo deterioro funcional durante los mismos, debe aconsejarse el mantenimiento del tratamiento durante al menos 2 años³. En otras situaciones (**Tabla 13**) puede recomendarse una duración superior (3-5 años) y, en algunos pacientes, el tratamiento de mantenimiento puede requerirse de forma indefinida²³.

Si durante la fase de mantenimiento reaparecen los síntomas de depresión, debe confirmarse el diagnóstico de depresión unipolar y evaluar la indicación de tratamiento psicoterapéutico, si el paciente no lo está realizando, o iniciar las estrategias de tratamiento farmacológico señaladas anteriormente para la depresión resistente (aumento de la dosis del antidepresivo o el añadir otro fármaco). Si ésta fuera la elección, una vez recuperada la remisión es necesario evaluar la necesidad de este segundo fármaco, lo que puede hacerse suprimiéndolo gradualmente y observando la evolución clínica⁶.

Cuando la decisión es no iniciar o finalizar el tratamiento de mantenimiento, la medicación antidepresiva debe suspenderse de forma gradual a lo largo de 4-8 semanas, para minimizar los riesgos de aparición del síndrome de retirada o de discontinuación de dosis. Aunque pueden ocurrir con cualquier antidepresivo, su aparición es más frecuente en el caso de tratamientos prolongados y a dosis altas con ATC o IMAO, o con fármacos de vida media corta (paroxetina, venlafaxina,...); en estos casos puede ser necesario incluso una disminución más gradual, de reducción de un cuarto de la dosis cada 4-6 semanas. Algunos de los síntomas asociados a la retirada del tratamiento antidepresivos 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 prolongada²⁴.

Después de la interrupción de tratamiento activo, deben vigilarse la posible reaparición de síntomas depresivos y, si existe evidencia de recaída o recurrencia, habrá que restaurar el tratamiento a la dosis efectiva inicial y reiniciar un ciclo completo de tratamiento (inicial, continuación y, posiblemente, mantenimiento).

