

SUMARIO

- Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión.
- Nuevos principios activos: Revisión 2001 (1ª parte).
- Informaciones de interés:
 - Nuevas indicaciones autorizadas en el año 2001.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 26-Nº 1- 2002

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacologia/informacion>

Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión

Travé Rodríguez AL*
Reneses Sacristán A**

RESUMEN

■ La farmacología se ha convertido en un componente fundamental del tratamiento de los trastornos afectivos. Nuestra intención consiste en proporcionar una introducción al manejo de los fármacos antidepresivos. Algunos temas importantes, como la selección, forma de uso, duración de la terapia y consideraciones relacionadas con situaciones patológicas particulares, son abordados en este artículo.

PALABRAS CLAVE: Trastornos afectivos. Antidepresivos.

Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 1-8.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los trastornos afectivos se han convertido en objeto preferente de atención como problema sanitario. Diversos motivos influyen sobre este proceso. Se ha confirmado su elevada prevalencia en la población; así, disponemos de estimaciones de la misma procedentes de estudios epidemiológicos realizados en nuestro medio, que la cifran en un 6.19% (3.81% de neurosis depresiva, 2.38% de psicosis maníaco-depresiva) (1). La Organización Mundial de la Salud ha previsto que se sitúen junto a las enfermedades cardiovasculares en cabeza de las causas médicas de discapacidad (2). Los servicios implicados han concedido una importancia creciente a la mejora de los métodos de detección y diagnóstico, tanto en el ámbito de Atención Primaria como de Especializada. Todo ello ha conducido a una presencia creciente de las patologías del humor en la actividad médica cotidiana y a un incremento del número de casos de depresión tratados en las consultas de Atención Primaria. Se considera que los trastornos depresivos sólo son superados por los trastornos adaptativos como causa de consulta psiquiátrica más frecuente en asistencia

ABSTRACT

■ Pharmacology has become a fundamental component of treatment of affective disorders. Our intention is to provide an introduction to the management of antidepressants. Some important issues, such as selection, way of use, duration of therapy and considerations related to particular pathologic conditions, are treated in this article.

KEY WORDS: Affective disorders. Antidepressants.

primaria. El incremento de frecuencia de los trastornos afectivos es un fenómeno francamente llamativo, y de difícil explicación; debido a esta expansión nuestra época ha sido llamada la "era de la melancolía".

Data de comienzos de los años 50 la observación de que la iproniazida, fármaco utilizado en el tratamiento de la tuberculosis, podía inducir una mejoría del estado de ánimo, lo que hizo que fuese utilizada en el tratamiento de pacientes depresivos. Fue éste el primer paso que condujo a la síntesis de los *inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO)* y a la generalización de su uso en la terapia de la enfermedad depresiva.

En 1958, Kuhn comprobó que la imipramina carecía de actividad antipsicótica, pero mejoraba el estado de ánimo de los pacientes esquizofrénicos tratados, observación que condujo a que más tarde se pudiera demostrar que era una antidepresivo eficaz en pacientes depresivos. El estudio de sus mecanismos de acción (inhibición de la recaptación de monoaminas) dio paso a la formulación de la hipótesis monoaminérgica de la depresión y a la síntesis del resto de los *antidepresivos tricíclicos*, que han sido durante décadas el tratamiento de elección de la patología depresiva.

* Médico Psiquiatra. Centro de Salud Mental de Collado-Villarba.

** Médico Psiquiatra. Centro Médico Móstoles.

El desarrollo de los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)* y la comprobación de que mostraban una eficacia similar a la de los tricíclicos sin algunos de sus inconvenientes modificó sustancialmente la situación previa, de forma que en los últimos años se ha asistido a un incremento progresivo de su uso de tales dimensiones que incluso ha llevado a replantearse diferentes aspectos de lo que pudieran ser las relaciones entre patología, estados mentales y normalidad humana.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Aunque queda fuera del alcance de este artículo una exposición de las diferencias estructurales, farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los distintos agentes disponibles, nos parece conveniente recoger un esquema básico de clasificación (Tabla I) (3,4).

A) Los más conocidos son los **INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE AMINAS**, destacándose principalmente dos tipos de antidepresivos según su estructura: tricíclicos y heterocíclicos.

* Los ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas, mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios similares. Se incluyen en este grupo las aminas terciarias (imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina y clomipramina) y las aminas secundarias (desipramina, nortriptilina y protriptilina). Muy semejantes son los "Antidepresivos tetracíclicos", como maprotilina, mianserina y amoxapina.

Aunque ejercen su *efecto antidepresivo* por su acción sobre los sistemas neurotransmisores noradrenérgico y serotoninérgico, también actúan sobre los receptores colinérgicos e histaminérgicos, lo que se relaciona con sus *efectos indeseables*. Entre éstos hay que mencionar los síntomas anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria, o síntomas graves como provocación de crisis de glaucoma, confusión o delirium), la sedación (relacionada con su acción antihistaminérgica, y más pronunciada con amitriptilina y doxepina), los síntomas cardiovasculares (hipotensión ortostática, taquicardia, prolongación del QT; contraindicados por tanto cuando existen trastornos de la conducción previos) y el aumento de peso.

* Los ANTIDEPRESIVOS HETEROCÍCLICOS son *peligrosos en caso de sobredosificación* voluntaria o accidental, de forma que la intoxicación puede resultar mortal, lo que debe ser tenido en cuenta en situaciones con riesgo autolítico.

Cabe señalar como características diferenciales el perfil predominantemente serotoninérgico de la clomipramina (que explica su utilidad en el trastorno obsesivo compulsivo) y la posible actividad antipsicótica de la amoxapina (derivada del neuroléptico loxapina). También es destacable la menor actividad anticolinérgica de nortriptilina, amoxapina, maprotilina y desipramina, en contraste con el mayor efecto sobre los receptores muscarínicos de amitriptilina, imipramina, trimipramina y doxepina. Otros antidepresivos heterocíclicos a destacar son la trazodona y la nefazodona.

La trazodona tiene una marcada acción sedante e inductora del sueño. Se ha utilizado también para tratar el insomnio, así como cuadros de agitación en ancianos. Puede provocar hipotensión ortostática y se han descrito casos de priapismo.

La nefazodona, estructuralmente parecida a la trazodona, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina (con menor intensidad), y está indicada en el tratamiento de trastornos depresivos y ansiosos. Parece producir poca interferencia en la esfera sexual; puede provocar cefalea, somnolencia y náuseas.

B) Los **ISRS** fueron desarrollados buscando una mayor especificidad sobre el sistema serotoninérgico. Componen esta familia: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Su forma de dosificación es más sencilla y permite iniciar tratamientos con dosis terapéuticas, lo que hace menos frecuente la necesidad de ajustar la dosis; por otro lado, tienen un diferente perfil de efectos secundarios, en general mucho más benigno, y resultan mucho más seguros tanto en su uso terapéutico como en caso de sobredosis.

Respecto a la influencia de las *formas de dosificación* en el seguimiento del tratamiento, un estudio sobre el uso de antidepresivos tricíclicos en atención primaria en Gran Bretaña mostró que sólo el 12% de las prescripciones alcanzaban la considerada dosis terapéutica (5); en otro estudio longitudinal se comprobó que sólo el 6% de las pautas de tricíclicos y el 33% de ISRS completaban un tratamiento adecuado del episodio (6). Por otro lado, los meta-análisis de los ensayos clínicos comparativos de ambas clases de medicamentos muestran una eficacia similar y sólo pequeñas diferencias en los índices de interrupción del tratamiento debida a efectos adversos (7,8).

Entre los ISRS, la fluoxetina es la que tiene la semivida más prolongada (de unos 9 días aproximadamente, debido a la existencia de metabolitos activos), mientras el resto se mueve alrededor de las 20 horas; la paroxetina muestra la mayor potencia de acción sobre la recaptación serotoninérgica, pero esa diferencia no

TABLA I
FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS
(Mecanismo de acción, posología e indicaciones especiales)

PRINCIPIO ACTIVO	MECANISMO ACCIÓN		DOSIS (mg)		NOMBRE COMERCIAL	CONSIDERACIONES INDICACIONES ESPECIALES
	5-HT	NA	Inicial	Diaria		
A) INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE AMINAS						
• <i>Amitriptilina</i>	+	+	75	150-300	Tryptizol. Deprelío	Efecto sedante. Dolor crónico
• <i>Clomipramina</i>	+++	+	25	150-300	Anafranil	Trast. obsesivo-compulsivo (TOC). Pánico
• <i>Doxepina</i>	+	+	75	75-300	Sinequam	Efecto sedante
• <i>Imipramina</i>	+	+	75	150-300	Tofranil	Enuresis nocturna. Pánico
• <i>Lofepramina</i>	+	+	140	140-210	Deftan	
• <i>Nortriptilina</i>	+	+	25	75-150	Paxtibi Norfenazin	Niveles plasmáticos (ventana terapéutica)
• <i>Trimipramina</i>		+	50	150-300	Surmontil	Efecto sedante
• <i>Amoxapina</i>		+	100	300-400	Demelox	
• <i>Maprotilina</i>		+	25-75	150-225	Ludiomil	
• <i>Mianserina</i>		+	30	90-120	Lantanon	
• <i>Nefazodona</i>	+	+	200	400	Dutonin. Rulivan. Menfazona	
• <i>Trazodona</i>	+		100	400	Deprax	Insomnio
B) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)						
• <i>Citalopram</i>	+++		20	20-60	Seropram. Prisdal	TOC. Pánico
• <i>Fluoxetina</i>	+++		20	20-60	Genéricos. Prozac. Adofen. Reneuron. Astrin. Nodepe	TOC. Pánico Bulimia nerviosa
• <i>Fluvoxamina</i>	+++		50	150-300	Dumirox	TOC. Pánico
• <i>Paroxetina</i>	+++		20	20-40	Frosinor. Casbol. Motivan. Seroxat	TOC. Pánico. Fobia social
• <i>Sertralina</i>	+++		50	50-200	Aremis. Besitran. Sealdin	TOC. Pánico
C) INHIBIDORES IRREVERSIBLES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)						
• <i>Tranilcipromina</i>	+	+	20	30-60	Parnate	Fobia social. Pánico
D) INHIBIDORES REVERSIBLES DE LA MONOAMINOOXIDASA (RIMA)						
• <i>Moclobemida</i>	+	+	300	300-600	Manerix	
E) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA						
• <i>Venlafaxina</i>	+++	+	75	150-375	Vandral. Dobupal	
F) NORADRENÉRGICOS Y SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS (NaSSA)						
• <i>Mirtazapina</i>	+	+	15	30-45	Rexer	Insomnio. Efecto sedante
G) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA						
• <i>Reboxetina</i>		+++	4	8	Norebox. Irenor	

parece influir sobre su utilidad terapéutica. La paroxetina es el ISRS más sedante, mientras que la fluoxetina parece tener una acción más estimulante.

Los *efectos secundarios* más habituales se deben a su acción sobre el aparato gastrointestinal; pueden aparecer náuseas, vómitos, hiporexia y diarrea. También provocan frecuentes disfunciones sexuales, cambios ponderales (se ha señalado adelgazamiento con fluoxetina y ganancia de peso con paroxetina), cefalea, inquietud (fluoxetina) e insomnio (fluoxetina); paroxetina y fluvoxamina tienen ligeros efectos anticolinérgicos.

C) Los **IMAO** potencian la transmisión monoaminérgica al inhibir la acción degradadora de la enzima monoaminoxidasa. Aunque su eficacia antidepressiva es similar a la del resto de los medicamentos antidepressivos (y particularmente alta en los cuadros depresivos atípicos), su *utilización* se ha visto *restringida* por la importancia de sus *efectos indeseables*, sobre todo por la posibilidad de crisis hipertensivas con riesgo vital cuando se producen interacciones con medicamentos o con la tiramina de determinados alimentos (se hace preceptiva la limitación dietética, evitando quesos, embutidos, pescados ahumados, habas, algunos vinos y cervezas). Los **IMAO no deben utilizarse habitualmente asociados a otros antidepressivos**, aunque en casos resistentes se ha propuesto que esta asociación puede ser potencialmente útil.

D) La moclobemida forma parte de una nueva clase de fármacos, denominados inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (**RIMA**), que no tienen los riesgos de interacciones con la dieta de sus antecesores, aunque está pendiente la demostración de que si comparten todas sus ventajas clínicas.

E) La venlafaxina es un **INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA**; comparte por tanto el mecanismo de acción de los tricíclicos, pero con un perfil de seguridad y efectos secundarios más parecido al de los ISRS, salvo la posibilidad de incremento de la tensión arterial cuando se utilizan dosis altas. La tasa de respuestas en los episodios depresivos mayores parece ser dosis-dependiente; se ha sugerido que su efecto antidepressivo puede aparecer de forma más rápida que con el resto de los antidepressivos.

F) La mirtazapina (antidepressivo noradrenérgico y serotoninérgico selectivo, **NaSSA**) tiene un diferente mecanismo de acción (antagonismo de los receptores alfa 2 adrenérgicos centrales, potenciación de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico). Tiene un efecto favorecedor del sueño y ansiolítico, aunque

puede provocar somnolencia y ganancia de peso; parece no tener efectos secundarios en la esfera sexual.

G) La reboxetina es un **INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA** recientemente comercializado; se ha señalado su posible utilidad en depresiones inhibidas; debido a su perfil activador, puede provocar insomnio, motivo por el que no se recomienda la administración durante la tarde-noche.

ELECCIÓN DEL ANTIDEPRESIVO

El diagnóstico de un trastorno afectivo (episodio depresivo único o recurrente, fase depresiva de un trastorno bipolar, trastorno distímico) conduce a la evaluación del procedimiento terapéutico indicado en cada caso. Aunque en los últimos años se han aportado datos que apoyan la eficacia de determinadas técnicas psicoterapéuticas (psicoterapias cognitivo-conductual e interpersonal), nos centraremos en los recursos psicofarmacológicos disponibles para el tratamiento de los cuadros depresivos.

La primera conclusión a la que cabe aludir se relaciona con la *falta de un acuerdo general acerca de lo que pudiera considerarse el antidepressivo de elección* en un paciente no tratado. Los expertos sí coinciden al afirmar que el antecedente de respuesta favorable a un fármaco antidepressivo en una fase previa 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 cercanos afectados de trastornos depresivos.

La consideración de que *no existen diferencias significativas de eficacia* entre los distintos antidepressivos disponibles plantea diversas cuestiones acerca de los procedimientos de selección del medicamento indicado.

En primer lugar, el *perfil de efectos secundarios, la tolerabilidad y la posible toxicidad deben ser tenidos en cuenta a la hora de la elección*, en particular cuando se trata a pacientes ancianos o que padecen algún tipo de patología orgánica que pudiese contraindicar el uso de determinados fármacos. En este sentido, los efectos anticolinérgicos de los antidepressivos tricíclicos y su posible cardiotoxicidad, en combinación con el más benigno perfil de efectos secundarios de los ISRS, han llevado a que muchos expertos se decanten hacia estos últimos como antidepressivos de primera línea. Otro factor involucrado en esa preferencia estriba en la mayor toxicidad y riesgo vital de los antidepressivos clásicos en caso de sobredosis, sobre todo considerando el inherente riesgo de suicidio que llevan aparejados los trastornos afectivos.

Los trastornos depresivos con síntomas de melancolía responden mejor a los tricíclicos de lo que lo hacen los trastornos no melancólicos. Los pacientes con trastornos de la personalidad responden peor a los tricíclicos.

Desde el punto de vista farmacoeconómico, el coste directo de los tratamientos con tricíclicos es muy inferior al que suponen los nuevos medicamentos (Tabla II). En los últimos años, se suceden los estudios que tratan de demostrar que dicha diferencia se ve compensada cuando se consideran los gastos médicos totales y los costes indirectos de los trastornos depresivos (para una revisión, véase referencia bibliográfica 9). No obstante, y una vez más, el patrocinio de esos estudios por parte de las empresas farmacéuticas, y su influencia en “reuniones científicas” y publicaciones, difunde un velo de duda acerca de los resultados expuestos. Como en tantas otras cuestiones, se echa de menos una participación de la sanidad pública en el desarrollo de estudios comparativos serios entre los fármacos antidepresivos.

TABLA II

COSTE DIRECTO DE LOS FARMACOS ANTIDEPRESIVOS

Principio activo	Coste mensual Euros / Pesetas
Imipramina (150mg/día)	5,41 / 900
Clomipramina (150mg/día)	17,62 / 2931
Maprotilina (150mg/día)	14,89 / 2477
Mianserina (60mg/día)	15,3 / 2546
Fluoxetina (20mg/día)	23,9 / 3976
Fluvoxamina (100mg/día)	17,66 / 2938
Paroxetina (20mg/día)	35,56 / 5917
Sertralina (50mg/día)	32,52 / 5411
Citalopram (20mg/día)	31,92 / 5311
Venlafaxina (150mg/día)	67,3 / 11198
Mirtazapina (30mg/día)	46,04 / 7660

MANEJO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Una vez establecidos el diagnóstico y la indicación del tratamiento antidepresivo como parte del plan terapéutico, se ofrecerán *pautas claras acerca de la forma de inicio y posología y se advertirá de la posibilidad de reacciones adversas*; es importante informar al

paciente de la existencia de un período de latencia de respuesta, que oscila entre 2 y 4 semanas (10).

Si no se aprecia respuesta en un plazo de 6-8 semanas, se pueden plantear varias posibilidades:

1. En primer lugar, se puede recurrir a un ajuste de la dosis del medicamento utilizado, en particular cuando se ha producido una respuesta parcial. En caso de ausencia de mejoría, estaría indicado un cambio de medicamento; en esta situación parece lógico optar por un cambio a un antidepresivo con diferente mecanismo de acción, aunque se ha comprobado que los no respondedores pueden mejorar cuando se utiliza otro fármaco perteneciente a la misma familia terapéutica (hasta un 50% de respuestas).
2. Otra opción consiste en la asociación del antidepresivo inicial con un segundo antidepresivo de diferente perfil de acción (por ejemplo, añadir un fármaco noradrenérgico al tratamiento con un serotoninérgico, combinar un ISRS con un tricíclico).
3. En casos de depresión resistente, se puede proceder a las diferentes estrategias de potenciación disponibles: añadir litio, hormonas tiroideas (triiotironina), anticomieles o psicoestimulantes. Se considera el litio como la posibilidad coadyuvante que ofrece las mayores posibilidades de respuesta, en un plazo que oscila entre varios días y tres semanas.

Una vez obtenida la remisión comienza la denominada *fase de continuación* (alrededor de 6 meses, 16-20 semanas según las directrices de la APA)(10). Durante este periodo se debe mantener el tratamiento con el que se ha obtenido la respuesta, en la misma dosis pauta, para evitar la aparición de recaídas (frecuentes si se produce una suspensión precoz de la terapia).

Finalizado este periodo, se debe valorar la conveniencia de prolongar el tratamiento, en la denominada *fase de mantenimiento*. Entre un 50 y un 85% de los pacientes que han sufrido un episodio depresivo mayor volverá a padecer al menos otro episodio (11). El objetivo del tratamiento de mantenimiento es prevenir la aparición de recidivas. Se valorará en este sentido el riesgo de recidivas y la gravedad de los episodios, así como la disposición del paciente. Aunque la *decisión debe ser individualizada*, se acepta que tras un episodio depresivo inicial o cuando existen antecedentes de episodios más distanciados (más de 5 años), el tratamiento se mantendrá entre 6 y 12 meses; si los episodios están separados por menos

de tres años, la terapia se prolongará entre 3 y 5 años; en los casos de recidivas frecuentes, el tratamiento puede ser indefinido (10).

Cuando se proceda a la interrupción del tratamiento, convendrá hacerlo de una forma gradual en el curso de varias semanas.

USO DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

1. Tratamiento del trastorno depresivo mayor (Episodio único o recurrente)

La existencia de antecedentes de respuesta terapéutica a un antidepresivo es el criterio fundamental que debe ser considerado en la elección del fármaco.

No se cuenta actualmente con estudios que permitan asegurar la superioridad o indicación selectiva de ninguno de los fármacos antidepresivos disponibles, de modo que la decisión se sigue basando en el criterio clínico y en la consideración de la tolerancia y el perfil de efectos secundarios en cada tipo de pacientes.

Así, por ejemplo, en pacientes ancianos o afectados de trastornos cardíacos parece aconsejable recurrir preferentemente a los ISRS, lo que no es obstáculo para que se puedan utilizar los heterocíclicos en determinados casos. Entre ellos, por su menor tendencia a provocar hipotensión ortostática, la nortriptilina ha sido recomendada repetidamente.

Se ha señalado que el diagnóstico de “Depresión Mayor” conduce a resultados equívocos en los ensayos terapéuticos; la confusión provendría de su carácter heterogéneo, que incluiría diversos tipos de trastornos, y en particular del olvido de la consideración de la dimensión de melancolía o endogeneidad, que muchos clínicos consideran relacionada con una mejor expectativa de respuesta a los agentes antidepresivos, y en particular a los tricíclicos. Desde este punto de vista, serían necesarios más estudios que asegurasen la eficacia comparativa de los nuevos antidepresivos en los pacientes depresivos melancólicos; los datos disponibles apuntan hacia una eficacia equivalente. La depresión melancólica habría quedado englobada en el confuso concepto de depresión mayor, y se habría perdido con ello su potencialidad predictiva y su importancia en la definición nuclear de la patología afectiva. En la tabla III se recogen las características fundamentales que definen la melancolía (12).

Por otro lado, frente a esos síntomas melancólicos, otros trastornos depresivos se caracterizan por una presentación clínica diferente. La denominada “Depresión Atípica” (Tabla IV) (13) muestra un

TABLA III
CARACTERÍSTICAS DE LA DEPRESIÓN MELANCOLICA

• Tristeza vital, cualidad distinta del humor
• Autonomía del humor
• Anhedonia anticipatoria y consumatoria
• Inhibición psicomotriz o agitación
• Insomnio de tercera fase (despertar precoz)
• Disminución del apetito y el peso
• Ritmo circadiano con empeoramiento matutino
• Ideación deliroide, vivencias de culpa

TABLA IV
CARACTERÍSTICAS DE LA DEPRESIÓN ATÍPICA

• Ansiedad
• Fatigabilidad, letargia
• Empeoramiento vespertino
• Síntomas vegetativos atípicos (aumento del apetito, hipersomnias)
• Irritabilidad, sensibilidad al rechazo
• Hiperreactividad emocional, reactividad del humor
• Hiperactividad
• Síntomas histéricos, fóbicos o hipocondríacos

menor porcentaje de respuesta a los antidepresivos tradicionales; en estos cuadros, se ha comprobado un mejor índice de respuestas a los inhibidores de la monoaminoxidasa. Algunos estudios apuntan hacia la posibilidad de que los ISRS sean también eficaces en el tratamiento de este tipo de trastornos.

2. Tratamiento de las fases depresivas del trastorno bipolar

Los fármacos fundamentales en el tratamiento del “Trastorno Bipolar” son los denominados estabilizadores del estado de ánimo, y sobre todo el litio, que tiene una demostrada eficacia en cuanto a la disminución de la intensidad y frecuencia de las fases

depresivas, maníacas e hipomaníacas que caracterizan el curso de esta enfermedad.

Todos los antidepresivos pueden inducir un viraje desde el polo depresivo hacia el maníaco; incluso los pacientes que sólo han padecido fases depresivas pueden sufrir síntomas maniformes en respuesta a la acción de este tipo de fármacos. Hoy en día se considera que dicho potencial es similar para los diversos antidepresivos, aunque probablemente falten estudios comparativos entre las diversas sustancias. El bupropion (comercializado en España sólo para la desintoxicación de la nicotina) ha sido recomendado para el tratamiento de los síntomas depresivos de los pacientes bipolares, en relación con un menor riesgo de desencadenamiento de manía.

Son los antidepresivos tricíclicos los que han sido objeto de mayor número de estudios clínicos en el tratamiento de la depresión bipolar. No se cuenta todavía con pruebas suficientes acerca de la utilidad de los ISRS en este tipo de enfermos, aunque los datos existentes parecen avalar su eficacia y seguridad.

Los antidepresivos deben ser usados en combinación con el agente estabilizador que haya sido seleccionado para el mantenimiento (carbonato de litio, ácido valproico o carbamazepina). Debido al riesgo de precipitar un viraje maníaco y a que su uso ha sido relacionado con la inducción de aceleramiento de fases (pacientes cicladores rápidos, definidos como aquellos que sufren 4 ó más fases en un año) o estados mixtos, se recomienda que los antidepresivos sean utilizados sólo en caso de necesidad, en la dosis eficaz más baja y mantenidos durante el menor tiempo posible.

3. Tratamiento de la distimia

El concepto de "Distimia" sólo resulta parcialmente coextensivo con el tradicional de Depresión Neurótica; su definición respecto al Episodio Depresivo Mayor en términos de menor gravedad y mayor duración, la alta comorbilidad entre ambos trastornos (Depresión doble) y las controversias acerca de su naturaleza e hipotética relación con los trastornos de personalidad son factores que explican en parte la falta de acuerdo acerca de la utilidad de los tratamientos disponibles.

No obstante, diversos estudios apuntan hacia la conveniencia de recurrir a tricíclicos, ISRS o IMAO como tratamiento de la distimia (10), y señalan un alto índice de respuestas. El solapamiento con el concepto de depresión atípica explica que se haya defendido la ventaja comparativa de los IMAO.

4. Tratamiento de la depresión delirante

Cuando el trastorno depresivo se acompaña de síntomas psicóticos, el clínico debe optar entre dos posibilidades terapéuticas: la asociación de un antidepresivo y un neuroléptico (en dosis menores a las habituales en otros trastornos) o la terapia electroconvulsiva.

5. Tratamiento de trastornos depresivos asociados con trastornos obsesivo-compulsivos

Se debe recurrir al uso de antidepresivos de perfil serotoninérgico, como la clomipramina o los ISRS. Las dosis utilizadas suelen ser superiores a las habituales en los trastornos depresivos.

6. Tratamiento de trastornos depresivos asociados a bulimia nerviosa

El antidepresivo de elección en estos casos es la fluoxetina, en una dosis de 60 mg diarios.

7. Comorbilidad entre trastornos depresivos y trastorno de angustia (Crisis de pánico)

Han mostrado eficacia en ambas patologías los tricíclicos imipramina y clomipramina y los diversos ISRS. Por la mayor frecuencia de reacciones adversas, incluyendo un incremento inicial de la angustia, se recomienda comenzar los tratamientos con dosis menores y proceder después a un ajuste gradual, aunque la respuesta se suele obtener con dosis similares a las que se consideran eficaces en los trastornos afectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez-Barquero J et al. A community mental health survey in Cantabria: a general description of morbidity. *Psychol Med* 1987; 17:227-241.
2. Murray CJ, López AD. The global burden of disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
3. Schatzberg A, Nemeroff C, eds. Textbook of Psychopharmacology. Washington: American Psychiatric Press, 1995; 896.
4. Kaplan H, Sadock B, eds. *Sinopsis de Psiquiatría*. 8ªed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2000; 1061-1283.
5. Donoghue JM, Tylee A. The treatment of depression: prescribing patterns of antidepressants in primary care in United Kingdom. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 164-168.

6. Dunn R, Donoghue JM, Ozminkowski R, Hylan T. Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the United Kingdom: a comparison to treatment guidelines. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 136-143.
7. Anderson I, Tomenson B. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol* 1994; 8: 238-249.
8. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 120-127.
9. Crown W. Economic outcomes associated with tricyclic antidepressant and selective serotonin reuptake inhibitor treatments for depression. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101 (Suppl 403): 62-66.
10. American Psychiatric Association. *Trastornos del estado de ánimo*. Autoevaluación y actualización en Psiquiatría. Barcelona: Medical Trends, 2001.
11. Consensus Development Panel: NIMH/NIH Consensus Development Conference Statement: mood disorders: pharmacological prevention of recurrences. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 469-476.
12. Gastó C. Melancolía. En: Vallejo J, Gastó C. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 242-260.
13. Vallejo J, Urretavizcaya M. Depresión atípica. En: Vallejo J, Gastó C. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 308-327.