

ASPECTOS PSICOFARMACOLOGICOS DE LA DEPRESION Y SU TRATAMIENTO

Por ALFREDO SAAVEDRA C.* y MARIELLA GUERRA**

RESUMEN

Se hace una revisión actualizada de los afrontes psicofarmacológicos para el tratamiento de la depresión. Se brinda datos relacionados a la epidemiología de la depresión, el perfil de los cuadros depresivos más susceptibles al tratamiento psicofarmacológico, y los costos de la enfermedad, y su tratamiento en el Perú. Se expone la clasificación de los antidepresivos incluyendo los tradicionales como los tricíclicos (ADT) hasta los nuevos en el medio; detallando además los principales efectos secundarios, la dosificación para adultos jóvenes y mayores y las características de la farmacocinética. Con respecto a esta última se relia su importancia en los diversos antidepresivos particularmente en los más recientes como los ISRS. También se señala las interacciones entre los diversos antidepresivos y se da guías clínicas prácticas para la administración de los mismos. Se resalta que hasta el momento no hay un antidepresivo superior a otro y más bien la variación y elección está en función al perfil de los efectos secundarios mas no en la efectividad. Los nuevos fármacos cobran importancia en determinado grupo de pacientes particularmente en aquéllos que son portadores de condiciones médicas crónicas o los que son intolerantes a los efectos colaterales de los ADT. Finalmente se da pautas de afronte para los cuadros depresivos refractarios, tocando aspectos de definición, condiciones de riesgo y consideraciones específicas para su manejo.

SUMMARY

The principal psychopharmacological strategies for depression are reviewed. It's stand out the importance of the treatment of depression highlighting epidemiological data, the depressive disorders most prone to response to antidepressant drugs, as also information

* Médico Asistente del Dpto. de Farmacodependencia del Instituto Nacional de Salud Mental "H. Delgado - H. Noguchi".

** Médico Asistente del Dpto. de Adultos y Geriatria del Instituto Nacional de Salud Mental "H. Delgado - H. Noguchi".

related to the cost of the depressive disease and it's treatment in Peru. Afterwards, the classification of the antidepressants, departing from the classic tricyclic antidepressants (TCA) till the new ones is presented. It follows a description of the principal secondary adverse effects of the diverse antidepressants, the dosages of the diverse drugs for the adults and the elderly. Furthermore it's emphasized the pharmacokinetics of the diverse antidepressants, speciall the SSRI and their interactions with other antidepressants. Practical clinical guides for drug administration are giving. Some of the most important conclusions are that so far there is no antidepressant that is superior to another, the differences and the selection are related to the different profile of adverse effects, but not in the efficacy. The significance of the new ones are their better fitness to some kind of patients, specially for those severe medical compromised, as also those intolerant to the secondary unwanted effects of the TCA. Finally, practical guides to the treatment of the resistant depression, going from definition issues, risk factors and particularly considerations are given.

PALABRAS - CLAVE: Depresión, antidepresivos, clasificación, tratamiento, efectos colaterales.

KEY WORDS: Depression, antidepressants, classification, treatment, adverse effects.

INTRODUCCION

El tratamiento farmacológico de la depresión ha tenido un desarrollo notable a partir de dos fenómenos fundamentales: la aparición de los antidepresivos tricíclicos y el desarrollo de sistemas de clasificación nosográfica, particularmente el DSM-III (1980). Este último homogenizó la terminología especializada con un método operacional, consolidando el aporte psicofarmacológico y permitiendo la aplicación del método científico en la respuesta terapéutica.

El presente tema tiene por objetivo señalar las aproximaciones psicofarmacológicas para el tratamiento de la depresión en la actualidad, desarrollando principalmente los fármacos que tenemos a disposición en nuestro medio. Inicialmente se aborda los antidepresivos y luego se da aproximaciones sobre otro tipo de psicotropos usados también en el tratamiento y profilaxis de las condiciones

afectivas, particularmente en las depresiones refractarias.

IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION

Actualmente la depresión es la condición psiquiátrica más prevalente en la práctica del médico general y también en la de los centros psiquiátricos especializados. Los estudios epidemiológicos señalan que uno de cada 10 pacientes de medicina general es portador de un cuadro depresivo. Cerca del 20% de los pacientes de las especialidades médicas (cirugía, ortopedia, ginecología, etc.) sufren de patología depresiva. Los estudios comunitarios señalan que la prevalencia puntual de síntomas depresivos fluctúa entre el 13 y 20%, mientras que la enfermedad depresiva lo hace entre el 9 y 13% (LAUX, 1992). En la población adulta la prevalencia de vida de depresión es 30%. En Estados Unidos, más de un millón de

americanos sufren anualmente de depresión y pareciera que la incidencia tiende a aumentar. En nuestro medio, SOGI & WARTHON, en una revisión de 4 años -1982 a 1986-, de los diagnósticos más frecuentes en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", encontraron que la depresión (depresión mayor + distimia) ocupó el primer lugar (23%). A nivel comunitario, en Independencia (Lima), MINOBE *et al.* (1990), hallaron a la depresión mayor como el segundo diagnóstico más frecuente después de abuso/dependencia a alcohol.

Una de las complicaciones más serias de la depresión es el suicidio, el mismo que se da entre el 25% y 30% de los adultos deprimidos no tratados. Estudios al respecto señalan que cerca del 50% de los suicidas visitaron a un médico un mes antes de su muerte. Recientemente, un estudio comunitario en San Diego (USA), consistente en el despistaje de la enfermedad depresiva en una población de 400 entrevistados, encontró que el 82% era portador de cuadros depresivos y el 70% de ellos nunca había buscado ayuda de salud mental (HYMAN & SUMINSKY, 1994).

Finalmente, en Estados Unidos de Norteamérica el suicidio representa la octava causa de muerte y a nivel mundial la vigésimo cuarta (RICHELSON, 1993). Actualmente, al hablar de depresión, es importante considerar el tipo de la misma ya que en función a esta característica se delinean los esquemas terapéuticos y se baja la probabilidad de respuesta terapéutica (ARANA & HYMAN, 1991). En tal sentido, se reconoce la efectividad terapéutica comprobada en los casos de trastornos afectivos. Las condiciones donde la efectividad terapéutica es probable son la distimia (depresión crónica) y los trastornos orgánicos-afectivos. Por último, las

entidades donde probablemente se produzca algún efecto antidepressivo son la Depresión Reactiva (Trastorno de Ajuste con síntomas depresivo/ansiosos) y el Afecto Pseudobulbar (risa o llanto patológico).

Finalmente, el costo de la enfermedad depresiva constituye un aspecto importante a tener en cuenta. Estados Unidos pierde anualmente cerca de 16 billones de dólares debido a salarios y ausentismos laborales vinculados a la depresión; además, estos pacientes tienen mayor morbilidad física lo que incrementa aún más el costo (HYMAN & SUMINSKY, 1994).

ABORDAJE INTEGRAL DE LA DEPRESION

Aun cuando el desarrollo psicofarmacológico ha significado un avance notorio en el tratamiento de los diversos trastornos del humor, con la consecuente reducción de costos en términos de impacto emocional y económico en la población deprimida, el componente psicoterapéutico sigue teniendo plena vigencia. Este último aspecto, que constituye parte del abordaje del paciente, es uno de los elementos humanísticos más importantes. Recordemos que una gran proporción de los estados depresivos (incluso los melancólicos o endógenos) están inscritos en un contexto psicosocial perturbador (llámese conflictos de interrelación, pérdidas objetales, expresión emocional familiar elevada, condiciones físicas crónicas, problemas de vivienda, etc.), que ameritan una intervención psicoterapéutica específica. Aquí, por más conocimiento psicofarmacológico que se disponga, si no se hace una intervención en tales áreas, la respuesta terapéutica puede ser limitada, transitoria e incluso en algunos casos puede cronificarse por una atención sesgada ha-

cia el componente biológico. (KAPLAN *et al.*, 1994). Lo que podemos señalar en relación a la psicoterapia de la depresión es que en los últimos años se ha producido un viraje hacia intervenciones breves y mucho más objetivas, revitalizando la psicoterapia de apoyo, la cognitivo-conductual y últimamente la interpersonal. Dado que la presente revisión versa en torno a los aspectos psicofarmacológicos, sugerimos al lector que desea ahondar en estos aspectos revisar otros textos (KLERMAN, *et al.*, 1984; TALBOTT & HALES, 1988; KAPLAN *et al.*, 1994).

En cuanto al afronte psicofarmacológico, actualmente se dispone de diversos agentes entre los que resaltan los antidepresivos, los mismos que se constituyen en los medicamentos de primera línea para esta patología. Al respecto, se revisa aspectos de clasificación, perfil de efectos secundarios, farmacocinética, costo y guías prácticas para su empleo. Por último se toca aspectos de combinaciones de antidepresivos y estrategias terapéuticas para cuadros depresivos refractarios.

DEFINICION

Los antidepresivos o "timolépticos", medicamentos que se usan en el tratamiento de la depresión desde hace 4 décadas, hoy en día tienen una relevancia sustantiva en la enfermedad depresiva. Estos fármacos actúan básicamente a nivel de la sinapsis, ya sea bloqueando la captación o recaptación de neurotransmisores, bloqueando ciertos receptores o inhibiendo la enzima mitocondrial monoaminoxidasa (MAO). Su acción se da principalmente en estados depresivos, y no ejerce efecto timoléptico alguno en personas normales. Aun cuando su indicación inicial fue trastornos depresivos, su uso se ha extendido

a una gama diversa de trastornos, incluyendo trastornos de pánico, ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, cuadro obsesivo-compulsivo, trastornos de la alimentación y dolor (BALDESSARINI, 1986; RICHELSON, 1993; KAPLAN *et al.*, 1994).

CLASIFICACION

La clasificación vigente más usada para los antidepresivos es la siguiente:

1. Antidepresivos tricíclicos clásicos (ADT).
2. Antidepresivos bicíclicos y tetracíclicos.
3. Antidepresivos atípicos: Trazodone e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS).
4. Antidepresivos inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO).
5. Antidepresivos inhibidores reversibles de la MAO (RIMA).

EFFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales de los diversos antidepresivos se presentan en la Tabla 1.

FARMACOCINETICA

A continuación se revisa la vida media y dosis de los antidepresivos que tenemos disponibles en nuestro medio (Tabla 2), además se resalta otros parámetros farmacocinéticos importantes a conocer por el clínico, estos son: tiempo máximo del pico plasmático (T_{max}), estado estable (*steady state*), metabolitos activos, farmacocinética lineal o no lineal, la edad como factor de importancia y los estados mórbidos médicos pasibles de alterar el metabolismo de los diversos antidepresivos (PRESKORN, 1993; GREENBLATT, 1993).

TABLA 1
ANTIDEPRESIVOS Y PERFIL DE EFECTOS SECUNDARIOS*

FARMACO	Sedac.	Anticol.	T.Conduc.	Hipot.Ort.	E. Estim.	E.Convul.
TRICICLOS						
Amitriptilina (Tryptanol)	++++	++++	++++	++++	-	+++
Trimipramina (Surmontil)	++++	++++	++++	++++	-	+++
Nortriptilina (Motival)	+	++	++	+	++	++
BICICLICOS						
Viloxacina (Vivalan)	-	-	+	+	++	-
TETRACICLICOS						
Maprotilina (Ludimil)	+++	++	+++	++	+	+++
Mianserina (Athimil)	+++	-	-	-	-	+
ATIPICOS						
Trazodone (Trittico)	+++	-	+	+(1)	-	+
Fluoxetina (Prozac/ Fluxentac)	-	-	-	-	+	+
Paroxetina (Seroxat)	-	-	-	-	-	+
IMAO IRREV.						
Tranilcipromina (Stelapar/asoc. con trifluoperazina 1 mg.)	-	+	+	++++	++	+
IMAO REVERSIBLE						
Moclobemida (Aurorix)	-	+	-	-	+	+

* LAUX, O. (1992), HIPPIUS, B. (1986), KAPLAN, H. *et al* (1994).

(1) GLASSMAN, A. DALACK, G., (1992).

Tiempo máximo del pico plasmático

Mientras más corto sea el T_{max}, más rápido va ser el inicio de los efectos agudos (*vgr.* sedación, náusea, agitación, hipotensión ortostática, alteraciones de conducción cardíaca, etc.). En tal sentido, se ha observado que con ADT, el T_{max}

ocurre entre 1-3 horas para las aminas terciarias (amitriptilina, imipramina y trimipramina) y entre las 4-8 horas para las secundarias (desipramina, nortriptilina y protriptilina). Los ISRS, tienen una tasa lenta de absorción, típicamente de 4-8 horas, En estos últimos, las náuseas pueden ocurrir en la primera hora de admi-

TABLA 2

FARMACOCINETICA Y DOSIS DE LOS ANTIDEPRESIVOS*

	Vida 1/2 x [Rango]	Dosis Inic.mg.	Dosis mg. d/usual	Rango d/ usual	Dosis Geronte
TRICICLICOS					
Amitriptilina	21 [13- 36]	50 mg	150-200	50-300	25-300 (1)
Trimipramina	13	50 mg	100-200	50-300	25-300 (1)
Clorimipramina	21	50 mg	100-225	25-250	-
Nortriptilina	36 [14- 76]	20 mg	75-100	30-125	10-150 (2)
BICICLICOS					
Viloxacina	2- 5	100 mg	100-300	100-500	
TETRACICLICOS					
Maprotilina	43 [40- 50]	50 mg	100-150	50-225	25-150
Mianserina	17 [15- 22]	30 mg	30- 90	30-120	30- 60
ATIPICOS					
Trazodone	7 [3- 16]	50 mg	150-400	50-600	50-500 (3)
Fluoxetina	87 [26-220]	20 mg	20- 80	20- 80	10- 60 (4)
Paroxetina	21 [4- 65]	20 mg	20- 50	20- 50	10- 50
IMAO IRREV.					
Tranilcipromina	2 4 [1.5- 3]	10 mg	30- 40	30- 60	10- 20
RIMA					
Moclobemida	1- 4	300 mg	300-450	300-600	150-300

* KAPLAN, H. (1994); RICHELSON, F. (1993); SALZMAN, C.(1992); WEISS, K.(1994). 1) Estos ADT han sido usados en ancianos pero no son muy recomendables por sus efectos sedativos y anticolinérgicos. 2) Es el ADT más recomendable para ancianos y el más estudiado en investigación doble ciego y hasta en ancianos mayores de 80 años. 3) Es un antidepresivo cuya experiencia en mayores de 65 años es escasa y su efectividad y los efectos secundarios son moderados. (BALZMAN, C.,1992). 4) Es uno de los antidepresivos que más se ha experimentado en gerontes (más de 300 pacientes) y es casi el único usado en mayores de 80 años con buena efectividad y escasos efectos secundarios. (BALZMAN, C., 1992).

nistración, sugiriendo un efecto gástrico directo (PRESKORN, 1993).

Estado estable

La mayor parte de los fármacos psicoactivos se administran por un perio-

do de tiempo prolongado, con la intención de lograr un efecto terapéutico a largo plazo. Los parámetros más importantes para lograr tal objetivo son: el estado estable de la concentración plasmática de la droga en cuestión y la presencia o no de metabolitos activos. El estado estable, se

refiere a aquella condición farmacocinética donde la concentración promedio total de la droga y sus metabolitos no van a alterarse en la medida que la dosis diaria no se altere o no hayan otros factores que alteren su metabolismo o eliminación. La vida media es el tiempo que requiere la droga para ser eliminada en un 50% si el tratamiento es interrumpido luego de alcanzado el estado estable. Se ha determinado que se requiere de 4 vidas medias de la sustancia para alcanzar el estado estable. Del mismo modo, el periodo de eliminación de la droga sigue en espejo la aproximación del estado estable. De allí que son necesarias 4 vidas medias para que se elimine el 90% de la droga del cuerpo (GREENBLATT, 1993).

Farmacocinética linear y no linear

La vasta mayoría de pacientes que ingieren ADT demuestran una farmacocinética linear en la que los cambios en las dosis producen un cambio proporcional en las concentraciones plasmáticas de la droga. Sin embargo, los ISRS (en especial fluoxetina y paroxetina) suelen mostrar una farmacocinética no linear, referida a que con un aumento en la dosis produce incrementos desproporcionados de las concentraciones plasmáticas de la droga. Tal situación es consecuencia de una de sus propiedades, la de ser inhibidores de su propio metabolismo en virtud a su acción en el sistema citocromo P450.

Inducción e inhibición de enzimas hepáticas

Debido a que la mayoría de drogas psicotrópicas son eliminadas por biotransformación hepática, proceso que involucra la actividad enzimática del hi-

gado, cualquier condición que perturbe esta actividad va a alterar la eliminación y por lo tanto las concentraciones del estado estable plasmático. La mayor parte de enzimas metabolizadoras de drogas se hallan en el retículo endoplasmático hepático y los compuestos que incrementan su actividad o su síntesis son referidos. Entre los más conocidos están los barbitúricos, la carbamazepina y, como uno de los más potentes, la rifampicina. Los psicotropos también van a tener una acción inductora o inhibidora sobre las enzimas hepáticas y el uso de estos solos o coadministrados con los inductores anteriormente señalados pueden producir cambios en la respuesta al tratamiento evidenciables en la clínica. Ejemplo de ello es la administración simultánea de un psicotropo con un inductor tipo carbamazepina, dicha asociación va a producir un incremento en la eliminación del primero reduciendo los niveles plasmáticos en el estado estable. En el caso de los tricíclicos se ha descrito que el estado estable puede caer en 50% o más, lo que aumenta el riesgo de recaída (PRESKORN, 1993).

La inhibición de la actividad microsomial metabolizante ha sido un tópico de considerable interés para la biología molecular, así como para los psicofarmacólogos clínicos. Una de las enzimas recientemente estudiada es el citocromo. Del gran número de citocromos hepáticos que hay, dos variedades parecen ser responsables de la biotransformación del 90% de las drogas usadas en la práctica clínica: el citocromo P450 isoenzima IID6 y el citocromo P450 isoenzima IIIA4. Estas enzimas tienen diferentes características genéticas, moleculares, especificidad de sustrato y potencial inhibitorio. Con respecto al P450 IID6, parece ser que este citocromo

es responsable del metabolismo -vía hidroxilación- de ADT como la desipramina, nortriptilina y clomipramina, al igual que otras drogas como perfenazina, tioridazina, dextrometorfano, codeína, etc. La distribución de esta enzima en el ser humano sigue un patrón polimórfico genético y según este mecanismo existiría un gran grupo de "metabolizadores normales" y un grupo pequeño (alrededor del 5-10% de la población general) de "metabolizadores lentos" lo que explicaría los diferentes niveles plasmáticos y respuesta clínica. Por último el P450 III A4 controla el metabolismo de otros ADT (desmetilación inicial) de la imipramina y la amitriptilina, así como de triazolam, alprazolam, midazolam, ciclosporina, cocaína, etc. (GREEN-BLATT, 1993; MOLTKE *et al.*, 1994).

Metabolitos y antidepressivos

La biotransformación de los antidepressivos da lugar a metabolitos activos (Ma) e inactivos. Los primeros han sido clasificados en 4 tipos (PRESKORN, 1993): 1) Tipo I: Ma con droga parental inactiva, 2) Tipo II: Ma con el mismo mecanismo de acción de la droga parental, 3) Tipo III: Ma con un mecanismo diferente al de la droga parental, y 4) Tipo IV: Ma con un mecanismo de acción antagónico a la droga parental.

Como se sabe, los ADT tienen numerosos metabolitos cuyos perfiles farmacológicos pueden diferir significativamente de la droga parental, plasmándose esta diferencia en la clínica de diferentes maneras. Así tenemos que los metabolitos desmetilados de las aminas terciarias como la imipramina y amitriptilina, son las aminas secundarias, desipramina y nortriptilina respectivamente.

Estas últimas se caracterizan por ser más potentes, pero con un perfil de efectos secundarios más favorables, es decir con menor efecto anticolinérgico, histaminérgico, ant, alfa 1, adrenérgico, etc. Un ejemplo singular lo constituye la clomipramina, droga que se constituye en uno de los más potentes inhibidores de la recaptación de serotonina, mientras que su metabolito tipo III, la desmetilclomipramina, es un potente inhibidor de norepinefrina. La importancia de estas observaciones trasciende a la clínica; se describe que en una buena proporción de pacientes que reciben clomipramina, más del 70% de droga circulante es el metabolito y no la droga parental. Esto, de un lado puede explicar el fracaso terapéutico en trastornos como los obsesivos compulsivos, y de otro sugiere el cambio a agentes que si son selectivamente inhibidores de la recaptación de serotonina como la paroxetina o la fluoxetina.

Los ISRS también difieren entre sí de manera importante. Así, la fluoxetina tiene su metabolito activo que es la norfluoxetina (Tipo II), ésta es una droga equipotente a la droga parental en términos de inhibición de recaptación de serotonina y de inhibición de la isoenzima hepática IID6. En cambio, ni sertralina, ni paroxetina tienen metabolitos que contribuyan de manera significativa en la inhibición de la recaptación de serotonina (PRESKORN, 1993).

De otro lado, el trazodone también difiere de su metabolito activo (Tipo IV), la m-clorofenilpiperzina (m-cp). Mientras el primero tiene una acción bloqueadora serotoninérgica, el metabolito es un agonista de los receptores de serotonina. Este efecto, así como el antagonismo de los receptores alfa 2 adrenérgicos, pueden ser responsables del efecto ansiogénico de la m-cp administrada sola.

Otros aspectos farmacocinéticos

Otra condición que puede alterar el metabolismo es la insuficiencia hepática, que en términos generales reduce el metabolismo, aumentando por consiguiente, los niveles plasmáticos del fármaco. Se ha descrito que la cirrosis hepática reduce hasta un 50% el metabolismo de la fluoxetina y a su vez aumenta en tres veces su vida media (RUDORFER, 1993).

La edad es otro factor a considerar en la farmacocinética de estos psicotropos. Se sabe que la prevalencia de enfermedad mental en individuos mayores de 65 años fluctúa entre el 15% y el 25%, y puede llegar incluso hasta el 94% entre los residentes de casas de reposo, por lo cual los aspectos farmacocinéticos en esta población son muy importantes. Dentro de los cambios farmacocinéticos más importantes asociados a la edad se encuentra el incremento del volumen de distribución, dis-

minución del metabolismo hepático y disminución de la tasa de eliminación renal de las drogas. En cuanto a los ADT, se sabe que en pacientes mayores de 60 años, se desarrolla aproximadamente el doble de la concentración plasmática que en la población más joven a la misma dosis. Entre los ISRS, sertralina tiene efectos plasmáticos casi insignificantes en pacientes ancianos, sin embargo, paroxetina y fluoxetina pueden desarrollar niveles más elevados que en pacientes más jóvenes (PRESKORN, 1993).

Otro aspecto a considerar es el potencial que tienen los antidepresivos para bloquear la recaptación de neurotransmisores y la afinidad de los mismos por los diversos neurotransmisores. La Tabla 3, grafica estas características.

Para completar la información, la Tabla 4 presenta las posibles consecuencias clínicas vinculadas con los diferentes efectos potenciales de los antidepresivos.

TABLA 3

POTENCIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS PARA BLOQUEAR LA RECAPTACION DE NEUROTRANSMISORES MONOAMINERGICOS EN SINAPTOSOMAS DE RATA Y AFINIDAD POR NEUROTRANSMISORES*

	Pot. NA	Pot. 5HT	Pot. DA	Afin. H1	Afin. Musca.	Afin. Adren alf.1	Afin. D2
TRICICLICOS							
Amitriptilina	4.2	1.5	0.04	91	5.6	3.7	0.10
Trimipramina	0.20	0.04	0.03	370	1.7	4.2	0.56
Clomipramina	3.6	18	0.06	3.2	2.7	2.63	0.53
Nortriptilina	25	0.38	0.06	10	0.7	1.7	0.08
TETRACICLICOS							
Maprotilina	14	0.03	0.03	50	0.18	1.1	0.29
Mianserina	0.08	11	19	-	-	-	-
ATIPICOS							
Trazodone	0.02	0.5	0.01	0.29	0.00	2.8	0.02
Fluoxetina	0.36	8.3	0.06	0.01	0.05	0.01	0.01
Paroxetina	3.0	136	0.06	0.004	0.93	0.03	0.003

* Nor-adrenalina (NA); Serotonina (5HT); Dopamina (DA); Histamina (H1); Muscarínicos (Musca); Adrenérgico alfa 1 (Adren alfa 1); dopamina D2 (D2).
KAPLAN, H. (1994), RICHELSON, E. (1993).

TABLA 4

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS Y SUS POSIBLES CONSECUENCIAS CLINICAS*

PROPIEDAD	CONSECUENCIA CLINICA POSIBLE
Bloqueo de recaptación de norepinefrina en el nervio terminal	Tremores, taquicardia, disf. eréctil-eyaculatoria, aumento de efecto presor de simpaticomiméticos.
Bloqueo de recaptación de serotonina en el nervio terminal	Disturbios digestivos, incremento o disminución de la ansiedad (dependiente de la dosis), disfunción sexual (eyaculac.), síntomas extrapiramidales, interacción con IMAO y fenfluramina.
Bloqueo de recaptación de dopamina en el nervio terminal	Activación psicomotora, efecto antiparkinsoniano, agravación terminal de psicosis.
Bloqueo de receptores histamina H1	Potenciación de drogas depresoras centrales, sedación, somnolencia, aumento de peso, hipotensión
Bloqueo de receptores muscarínicos (anticolinérgicos)	Visión borrosa, sequedad de boca, taquicardia sinusal, estreñimiento, retención urinaria
Bloqueo de receptores alfa 1 adrenérgicos	Disfunción en memoria, potenciación de efecto antihipertensivo del Prazozin (Minipres), Terzosin (Hytrin), hipotensión postural, mareo, taquicardia refleja.
Bloqueo de receptores dopamina D2	Síntomas Extrapiramidales, cambios endocrinos, disfunción sexual (varones).

* RICHELSON, E. (1993).

COSTOS Y ANTIDEPRESIVOS

El costo del fármaco en medios como el nuestro con frecuencia va a tener gran peso en la decisión terapéutica, más aún si la prescripción es prolongada o crónica como muchos de los casos psiquiátricos. Entonces es necesario que el médico prescriba contemplando perspectivas futuras y considerando las posibilidades económicas del paciente o su familia. La experiencia en el Perú nos enseña que en los últimos años ha habido un crecimiento en la oferta de psicotropos, lo cual ha generado algunos conflictos para la elección de una determinada aproximación psicofarmacológica. Es por ello que los autores han visto por conveniente hacer un análisis del costo de los medicamentos actuales disponibles. Para este propósito se han considerado como fuentes la última edición del Diccionario de Especialidades Terapéuticas PLM, Séptima edición; así como los textos de psicofarmacología estándares (ARANA & HYMAN, 1991; HIPPIUS, 1989; KAPLAN *et al.*, 1994; LAUX, 1992) (Tabla 5).

PAUTAS CLINICAS

Para el uso de los antidepresivos se sugiere tener en consideración las siguientes pautas clínicas generales:

1. Considerar la presencia de una condición médica concomitante o el uso de otros medicamentos que interactúen farmacológicamente. Una o ambas condiciones pueden ser responsables de los síntomas psiquiátricos del paciente, incrementar la toxicidad de las drogas prescritas, o disminuir la efectividad de la terapia programada. En tal sentido, es pertinente considerar la Tabla 6 como guía para

elegir el antidepresivo adecuado cuando hayan condiciones médicas asociadas.

2. Descartar abuso de alcohol o de drogas. Estos trastornos pueden confundir el cuadro clínico del paciente. En caso que exista comorbilidad se recomienda desintoxicar al paciente de cualquier droga psicoactiva.

3. Tener un diagnóstico definitivo. Si éste no está claro, es preferible no dar medicación y observar. Si hay urgencia de medicar al paciente, elegir aquellos fármacos que tengan menor efecto tóxico, v.gr. una benzodiazepina a dosis bajas por un periodo breve hasta aclarar el diagnóstico.

4. Identificar los síntomas "blanco", y evaluarlos durante el seguimiento. En depresión es importante identificar el grado de ansiedad, insomnio, pérdida de peso, somatización, ideas suicidas, irritabilidad, desmoralización, etc.

5. No se ha comprobado que un antidepresivo sea mejor que otro. Esto se ha logrado determinar contrastando los clásicos con los nuevos incluyendo los ISRS y los RIMA, (DTB, 1993; ANGST & JOHNSON, 1994). Las diferencias entre ellos más bien se dan por los efectos secundarios.

La elección del antidepresivo va a depender del tipo de depresión, de las condiciones médicas asociadas, de los efectos secundarios y del costo; la consideración de dichos elementos va a permitir un uso juicioso del medicamento. En el caso de depresiones mayores melancólicas (DSM-IV, 1994) con síntomas de agitación psicomotriz, deben preferirse aquellos antidepresivos con efecto sedativo importante (potente antagonista H1); para aquellos con depresiones melancólicas anérgicas, son preferibles los que tienen efecto estimulante y poco sedativo (Ver Tabla 1 a 6).

TABLA 5
COSTOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS (A OCTUBRE 1994)*

FARMACO	Present.	Cos/ U/sol.	C/dos/d (sol.)	C/dos/s (sol.)	C/dos/ mes(sol)	C/m/\$
TRICICLICOS						
Amitriptilina	25 mg	0.28	0.84/75 mg	5.88/75 mg	23.5/75 mg	10.8
(Tryptanol)	10 mg		1.68/150 mg	11.7/150 mg	47.0/150 mg	21.6
Trimipramina	25 mg	0.55	1.65/75 mg	11.5/75 mg	46.2/75 mg	21.2
(Surmontil)	100 mg		3.30/150 mg	23.1/150 mg	92.4/150 mg	42.5
Clorimipramina	25 mg	1.6	4.8/75 mg	33.6/75 mg	134/75 mg	61.7
(Anafranil)	75 mg		9.6/150 mg	67.2/75 mg	268/150 mg	123.5
Nortriptilina						
(Motival - asoc. flufenaz. 0.5 mg)	10 mg	0.24	0.72/30 mg 1.2/50 mg	5.04/30 mg 8.46/50 mg	20.2/30 mg 33.6/50 mg	9.3 15.4
TETRACICLICOS						
Maprotilina	25 mg	1.4	4.2/75 mg	29.4/75 mg	118/75 mg	54.3
(Ludimil)	75 mg		8.4/150 mg	58.8/150 mg	235/150 mg	108
Mianserina	30 mg	2.95	2.95/30 mg	20.65/30 mg	82.6/30 mg	38
(Athimil)			5.90/60 mg	41.3/60 mg	165.2/60 mg	76
ATIPIICOS						
Trazodone	50 mg	1.25	2.50/100 mg	17.5/100 mg	70.0/100 mg	32
(Trittico)			10.0/400 mg	70.0/400 mg	280/400 mg	129
Fluoxetina						
(Fluxentac)	20 mg	3.0	3.0/20 mg 6.0/40 mg	21.0/20 mg 42.0/40 mg	84.0/20 mg 168/40 mg	38.7 77.4
(Prozac)	20 mg	4.4	4.4/20 mg 8.8/40 mg	30.8/20 mg 61.6/40 mg	123.2/20 mg 246.4/40 mg	56.7 113
Paroxetina.	20 mg	4.0	4.0/20 mg 8.0/40 mg	28.0/20 mg 56.0/40 mg	112.0/20 mg 224.0/40 mg	50.9 102
(Seroxat)						
BICICLICO						
Viloxacina	50 mg	0.82	1.64/100 mg	11.5/100 mg	46.0/100 mg	21
(Vivalan)	100 mg		4.92/300 mg	34.4/300 mg	137.6/300 mg	63.4
IMAO IRREV.						
Tranilcipromina	10 mg	0.35	0.70/20 mg 1.40/40 mg	4.9/20 mg 9.8/40 mg	19.6/20 mg 39.2/40 mg	9 18
(Stelapar/c) trifluoperazina 1 mg)						
RIMA						
Moclobemida	150 mg	2.85	5.7/300 mg 8.5/450 mg	40.0/300 mg 59.5/450 mg	160/300 mg 238/450 mg	73.7 109
(Aurorix)						

* Cos/U/= costo unidad; C/dos/d= costo/dosis/dia; C/dos/s = costo/dosis/semana; C/m/\$ = costo al mes en dólares.

TABLA 6

ANTIDEPRESIVOS DE ELECCION CUANDO EXISTEN
CONDICIONES MEDICAS ASOCIADAS*

A. Condiciones cardiovasculares

- a.1 Insuficiencia cardíaca congestiva o coronariopatía: fluoxetina, paroxetina, trazodone, moclobemida, mianserina.
- a.2 Defectos de conducción cardíaca: IMAOs, fluoxetina, paroxetina, mianserina.
- a.3 Hipertensión tratada con prazomina (Minipres), terazomin (Hytrim): fluoxetina; hipertensión tratada con clonidina (Catapresan), alfa metildopa (Aldomet, Tensodopa): paroxetina, fluoxetina, maprotilina.
- a.4 Hipertensión leve no tratada: imipramina, IMAOs.
- a.5 Hipotensión postural: nortriptilina fluoxetina, paroxetina, moclobemida.

B. Trastornos convulsivos: IMAOs son los de primera elección, fluoxetina, aminas secundarias tricíclicas (nortriptilina). Evitar maprotilina, trimipramina, clomipramina.

C. Trastornos orgánicos cerebrales: trazodone, fluoxetina, moclobemide (HALE, 1993).

D. Síndromes dolorosos crónicos: amitriptilina, clomipramina, maprotilina, mianserina (HIPPIUS, 1986).

E. Cefaleas migrañosas: trazodone, trimipramina, amitriptilina, mianserina.

F. Psicosis: Antidepresivo asociado a neuroléptico.

G. Parkinson: amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina (KOLLER, 1994).

H. Disquinesia tardía: trazodone, fluoxetina.

I. Trastornos alérgicos: trimipramina, amitriptilina, maprotilina, nortriptilina.

J. Trastornos gastrointestinales

- j.1 Diarrea crónica: amitriptilina, trimipramina.
- j.2 Estreñimiento crónico: trazodone, fluoxetina.
- j.3 Úlcera péptica: trimipramina, amitriptilina.

K. Trastornos urológicos

- k.1 Vejiga neurogénica: trazodone, fluoxetina.
- k.2 Impotencia orgánica: trazodone, maprotilina.

L. Trastornos oftalmológicos: (glaucoma de ángulo cerrado): trazodone, fluoxetina.

* Obtenido y modificado de RICHELSON, E. (1993): "Treatment of acute depression", *The Psychiatric Clinics of North America*, p. 461-478.

6. Iniciar con dosis mínimas, e incrementar cada 2 o 3 días hasta llegar a la dosis usual (Tabla 2). En los ancianos el inicio es generalmente a un tercio de dosis del adulto y el incremento es más espaciado.

Consideraciones especiales se requiere con los IMAO irreversibles. Aun cuando su uso está en segunda o tercera línea, su costo y su excelente acción antidepresiva los coloca en una posición importante para tratar la depresión. Estos antidepresivos, además, tienen una acción muy importante en las depresiones atípicas, entidades donde los antidepresivos tricíclicos no han tenido el mismo éxito. Aquí es importante recordar que los IMAO inactivan la MAO tipo A intestinal y hepática, como consecuencia, cuando el paciente en tratamiento con IMAOs, ingiere alimentos con aminas vasoactivas, éstas no son catabolizadas por el hígado e ingresan directamente al torrente sanguíneo siendo captadas por las terminaciones nerviosas simpaticomiméticas. Estas aminas exógenas pueden inducir la liberación de catecolaminas endógenas ocasionando crisis adrenérgicas con hipertensión severa, hiperpirexia, taquicardia, diaforesis, tremor y arritmias cardíacas. Un variado número de aminas alimentarias, en especial la tiramina, la feniletilamina y otras, pueden desencadenar estas crisis simpaticomiméticas en pacientes tratados con IMAO. La Tabla 7 nos muestra las restricciones dietéticas y medicamentosas a considerar con estos psicotropos.

Si el paciente ha estado en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, éstos deben suspenderse 10 días antes de iniciar el IMAO; si ha estado tomando fluoxetina es necesario suspenderla por espacio de 4 a 5 semanas antes de iniciar el IMAO, ello por la vida media larga de su metabolito

activo (norfluoxetina). Además se recomienda que los IMAO no se combinen con otros antidepresivos (ADT o ISRS).

Dados los inconvenientes de los IMAO irreversibles, han aparecido en el mercado los IMAO reversibles, conocidos como RIMA (ej. moclobemida). Tienen la ventaja de ser IMAOs que no requieren de restricciones dietéticas; son útiles en depresiones melancólicas, anérgicas y constituyen alternativas cuando fracasan los ADT. Debido a la falta de acción anticolinérgica son recomendables en la tercera edad. Otra ventaja importante es que no es necesario un período de espera para la instauración del tratamiento tras un ensayo con otro antidepresivo. Del mismo modo, el cambio de moclobemida a otro antidepresivo está exento de interacciones farmacológicas. (ANGST & JOHNSON, 1994).

7. Considerar la duración del tratamiento (GREDE, 1993). Para ello es pertinente conocer primero la duración promedio de los cuadros depresivos. Al respecto, estudios en poblaciones grandes describen periodos entre 7 y 14 meses.

Sin embargo, aproximadamente el 20% de los casos pueden cursar sintomático hasta cerca de 2 años (ALTAMURA & PERCUDANI, 1993). De estos datos se deducen dos fases durante el tratamiento a largo plazo con antidepresivos: 1) La fase de "continuación o consolidación" para prevenir la recaída (reaparición de los síntomas del episodio actual); y 2) el tratamiento de mantenimiento "real" o profilaxis para prevenir un nuevo episodio afectivo.

A partir de la década del 70, a través de estudios multicéntricos con muestras grandes, se ha explorado una serie de aspectos clínicos de la depresión relacionados con la terapéutica. Entre ellos resalta

TABLA 7

 INSTRUCCIONES PARA LOS PACIENTES QUE INGIEREN
 INHIBIDORES DE LA MONOAMINO-OXIDASA IRREVERSIBLES*

1. Deben evitarse alimentos y bebidas que contengan:
 - Quesos, excepto el requesón o el queso cremoso.
 - Carnes: hígado de res, de pollo, salchichas fermentadas (Pepperoni, Salami, Bologna), así como carnes no refrigeradas o ahumadas.
 - Pescado: caviar, pescado no refrigerado o ahumado, arenques, pescado seco, pasta de camarones.
 - Verduras: palta muy madura, habas, maní.
 - Frutas: frutas muy maduras, higos enlatados.
 - Otros alimentos: extracto de levadura
 - Bebidas: Vino Chianti.
 - Algunos alimentos y bebidas que deben ser usados sólo con moderación: chocolates, café, cerveza y vino.

 2. Informar al médico o dentista que está tomando IMAOs. Esto es más importante aún, si es que se le va a prescribir algún tipo de medicación o si va a ser sometido a alguna intervención dental o de cirugía.

 3. No ingerir medicación alguna sin la aprobación del médico.
 - Evitar todas las medicinas para el dolor excepto aquellas que contengan sólo aspirina (ácido acetilsalicílico), acetaminofen o ibuprofeno.
 - Evitar todas la medicinas antialérgicas o antigripales excepto aquellas que contengan sólo clorfeniramina (clorotrimenton).
 - Evitar todos los descongestionantes nasales o inhaladores.
 - Evitar toda medicación antitusiva, excepto aquellas que contengan sólo elixir de guafenesina.
 - Evitar todos los estimulantes y píldoras para adelgazar.

 4. Reportar de inmediato cualquier cefalea severa, náusea, vómitos, dolor de pecho u otros síntomas inusuales. Si el médico no está disponible, ir directamente a una sala de emergencia llevando el IMAO usado.
-

* ARANA, HYMAN, 1991.

el realizado por GORF *et al.*; este estudio internacional, en el que participaron Suiza, Canadá, Checoslovaquia, Dinamarca y Alemania y en el que se evaluó más de

1000 admisiones hospitalarias consecutivas, tuvo como objetivo determinar el curso de los trastornos del humor. Encontraron que "virtualmente cada paciente ex-

perimentó más de un episodio...”, los deprimidos unipolares tuvieron en promedio 5 episodios y los bipolares 8. A su vez, otro estudio prospectivo epidemiológico de una cohorte de pacientes seguidos desde los 21 a los 30 años realizado en Zurich, reveló que el 78% de los pacientes tuvieron recurrencias hacia los 30 años. Por otro lado, LEE & MURRAY hallaron en su estudio de 20 años de seguimiento que el 95% de su muestra tuvo episodios depresivos repetidos. Tanto el estudio que acabamos de citar como otros de seguimiento, señalan que la edad de inicio del primer episodio influye de manera importante en la probabilidad de un subsecuente episodio depresivo. Es decir, encontraron que a mayor edad en el primer episodio, mayor probabilidad de recurrencia, si es que el paciente no era tratado.

De tales experiencias se desprenden dos aproximaciones. La primera, propuesta por GREDEX quien postula el tratamiento psicofarmacológico de por vida para los siguientes tipos de pacientes: 1) Pacientes de 50 años o más en el primer episodio, 2) Pacientes de 40 años o más en el primer episodio y que han experimentado dos o más episodios depresivos, 3) Pacientes de cualquier edad que han sufrido tres o más episodios en su vida. Sobre la dosis de mantenimiento adecuada, los estudios más serios recomiendan que las dosis sean las mismas dosis antidepresivas y no dosis más bajas.

La segunda aproximación se aplica al resto de casos, donde la duración del tratamiento antidepresivo, siguiendo los parámetros señalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 6 meses, la misma que se da luego de haber hecho la intervención de la fase aguda durante los 2 - 4 primeros meses. (ALTA-MURA, 1993).

8. En cuanto a las técnicas de supresión de los antidepresivos y, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, se estipula que la suspensión de los mismos sólo se justifica en un número pequeño de casos. La decisión final de suprimir la medicación no debe basarse solamente en el logro de la eutimia, sino en la presencia de factores que puedan predecir la probabilidad de recurrencias, tales como número, periodicidad y severidad de episodios previos, edad de inicio del primer episodio, respuestas anteriores a intentos de supresión antidepresiva, etc. La forma de supresión debe ser gradual. La recomendación para los agentes tricíclicos o heterocíclicos es reducir la dosis a razón de un cuarto cada tres meses. De esa manera se logra una reducción progresiva y bien tolerada. (GREDEX, 1993).

9. El monitoreo sérico de antidepresivos (MSA) tiene varios propósitos, entre los más relevantes destacan: evaluar la aceptación y observancia al tratamiento, medir la toxicidad del antidepresivo, así como ajustar la dosis a rangos terapéuticos (PRESKORN, 1993). En nuestro medio aún no disponemos de monitoreo de antidepresivos por lo cual hay limitaciones para su uso.

Para los ADT se han establecido rangos séricos eficaces en 4 de ellos: nortriptilina: 50 - 150 ng/ml; desipramina: 100 - 160 ng/ml; amitriptilina: 75 - 175 ng/ml e imipramina: 200 - 300 ng/ml.

La tasa de remisión de la depresión con los valores citados fluctúa entre 42% y 70%, fuera de ellos los rangos fluctúan entre 15% y 29%. Aquí es necesario resaltar que la toxicidad de todos los ADT se incrementa en proporción directa al exceso de rangos previamente señalados pudiendo dar lugar a intoxicaciones que se reflejan clínicamente por presencia de

cuadros específicos. Por ejemplo, el riesgo relativo a desarrollar delirio aumenta en 14.7 veces cuando las concentraciones plasmáticas de ADT son de 300 ng/ml y en 37 veces cuando éstas llegan a 400 ng/ml. Por lo tanto se recomienda que las mediciones plasmáticas de éstos se realice al menos una vez durante el tratamiento, la misma que se puede repetir si se observan cambios en el estado clínico del paciente, cuando exista dudas sobre cumplimiento del trabajo o sospecha de una alteración en la capacidad metabólica o de eliminación del paciente.

Para los ISRS no se ha establecido los niveles terapéuticos plasmáticos mínimos. En cuanto a su toxicidad, se ha observado que éstos tienen un índice terapéutico muy grande y aún con dosis altas no se ha reportado casos de toxicidad sistémica severa. Sin embargo, los efectos adversos (inquietud, ansiedad, temblores, náuseas y diarreas) se correlacionan con la dosis y por lo tanto son dependientes de la concentración de la sustancia. El bloqueo de los ISRS de la isoenzima hepática IID6 es también dependiente de la concentración plasmática y ocurre de manera clínicamente significativa (desde las primeras dosis) con fluoxetina y paroxetina mas no con sertralina).

Finalmente, otro parámetro derivado del monitoreo sérico es la tasa de eliminación. Este parámetro farmacocinético que resulta de dividir la dosis plasmática de los ADT entre la dosis diaria oral y cuyos resultados se dan en unidades de ng/ml/mg. Tasas de eliminación de ADT menores de 0.5 ng/ml/mg indican que el paciente metaboliza rápidamente el fármaco o que no lo está ingiriendo en dosis apropiadas. Niveles entre 0.5 - 1.5 ng/ml/mg indican un metabolizador normal y niveles > 1.5 corresponden a un metabolizador lento

(PRESKORN, 1993).

10. Combinación de psicotropos en depresión y depresión refractaria: en los últimos años y en función a avances en la psicofarmacología de la depresión, han aparecido publicaciones sobre combinación de psicotropos con la finalidad de potenciar efectos terapéuticos o como recurso psicofarmacológico para los casos de depresión refractaria. En ese sentido, es importante observar las siguientes consideraciones:

a) Benzodiazepinas y antidepresivos. Se ha podido comprobar a través de diversos estudios que las benzodiazepinas en la depresión se utilizan en dos niveles, por un lado para reducir la ansiedad, atenuar agitación y mejorar el sueño al inicio del tratamiento, y por otro, como antidepresivo específico. Sin embargo, tal práctica sólo se recomienda en las primeras dos semanas, por dos consideraciones: de un lado no se ha encontrado diferencias terapéuticas en estudios doble ciego entre grupos con medicación antidepresiva sola vs. antidepresivo y ansiolítico después de las dos semanas de administración; y del otro, existe el riesgo de inducir una dependencia a dosis bajas de benzodiazepinas, particularmente en el grupo geriátrico. Esto puede pasar desapercibido más aún si el tratamiento antidepresivo -según parámetros antes reseñados- se extiende como mínimo por espacio de 6 meses, tiempo suficiente para inducir una habituación benzodiazepínica (CRAIG, 1993; SAAVEDRA CASTILLO, 1994).

b) Depresión refractaria. Uno de los mayores retos para los clínicos es la definición de depresión refractaria. En tal sentido, han habido múltiples intentos dentro de los cuales rescatamos el de NELSEN &

DUNNER (1993). Estos autores califican a un paciente deprimido como refractario, cuando ha fracasado en responder a 2 tipos de antidepresivos -tricíclicos, heterocíclicos, ISRS-, administrados a dosis adecuadas por tiempo suficiente. Para otros autores los criterios son más estrictos, incluyen entre ellos a la terapia electroconvulsiva; sin embargo, muchos de los pacientes deprimidos, tanto en Estados Unidos como en el Perú, no aceptan tal tipo de procedimiento.

Factores de la depresión refractaria

1. Dosis inadecuada: se sugiere verificar el uso de dosis adecuadas, y en los casos en que se disponga de dosaje de niveles séricos, referirse a lo descrito en monitoreo de antidepresivos. Para los ADT la dosis mínima es de 250 mg/d excepto para nortriptilina que es 100 mg/d. Para la tranilcipromina, paroxetina y fluoxetina el mínimo es de 40 mg/d.

2. Tiempo inadecuado de duración del tratamiento: la duración del tratamiento con un antidepresivo debe extenderse a 8-12 semanas, pero si no hay respuesta a las 6-8 semanas, considerar el cambio de medicación.

3. Baja observación (*compliance*): se ha estimado que sólo el 50% de los pacientes toman la medicación según la indicación del médico. Esta variable puede controlarse a través del apoyo familiar en especial en pacientes gerontes o a través del monitoreo sérico, sobre todo con los tricíclicos.

4. Efectos secundarios: la intolerancia a los efectos secundarios pueden ser la causa del 20% de pacientes considerados resistentes, por lo tanto la intervención o resolución de los mismos pueden mejorar la respuesta terapéutica. (NELSEN & DUNNER, 1993).

5. Farmacocinética inusual: debido a que una dosis en determinado paciente puede dar niveles séricos muy dispares, es importante el chequeo sérico respectivo (ver monitoreo de antidepresivos).

Factores de la resistencia terapéutica

a) Condiciones médicas. Enfermedades médicas no reconocidas o diagnosticadas son causa muy frecuente de exacerbación o inducción de la depresión. En tal sentido, los problemas endocrinos son los más prevalentes. (NELSEN & DUNNER, 1993). Se ha descrito 3 tipos de hipotiroidismo, los mismos que pueden cursar con depresión: Grado 1: hipotiroidismo con síntomas clínicos manifiestos, con T3 y T4 bajas, hormona estimulante de tiroides (TSH) elevada y respuesta exagerada a la estimulación con la hormona estimulante de la tiotropina (TRH). Grado 2: No siempre se presentan síntomas clínicos de hipotiroidismo. En las formas leves se presentan niveles T3 y T4 normales pero con niveles de TSH elevado y una respuesta exagerada a la estimulación con la TRH. Grado 3: "hipotiroidismo subclínico", sólo presenta una respuesta elevada de la TSH a la TRH, con niveles normales de T3 y T4.

Otras condiciones médicas asociadas a depresión son: Enfermedad de Parkinson, demencia, deficiencia vitamínicas (B12, B3, etc.), cáncer pancreático, depresión inducida por medicación (esteroides, contraceptivos orales, antihipertensivos, sedantes hipnóticos), diversas enfermedades metabólicas y endocrinológicas (Enfermedad de Addison, Síndrome de Cushing). Aquí es vital no sólo el diagnóstico de tales entidades, sino el tratamiento apropiado con la finalidad de obtener una buena respuesta terapéutica.

b) Depresión psicótica. Se ha estimado que entre el 20% y 30% de las depresiones cursan con síntomas psicóticos y entre ellos con mayor frecuencia se dan los delusionales. Se ha observado que este tipo de depresiones responde mejor a la combinación de antidepresivos con un antipsicótico (70% a 80% de tasa de respuesta) que a la administración por separado de cada uno de estos psicotropos (tasa de respuesta: 30% a 50%) (ARANA & HYMAN, 1991; NELSEN & DUNNER, 1993).

c) Depresión atípica. Este cuadro se caracteriza por depresión asociada a síntomas ansiosos, con hipersensibilidad al rechazo, fatiga marcada y síntomas vegetativos invertidos (hiperfagia, hipersomnía, acentuación vespertina de síntomas) y reactividad del humor. Se ha visto que este tipo de depresiones responde mejor a los IMAO, RIMAS, ISRS que a los ADT.

d) Comorbilidad psiquiátrica. La comorbilidad psiquiátrica puede contribuir a que la depresión sea refractaria. Entre los trastornos que con mayor frecuencia se encuentran asociados y que deben ser reconocidos y tratados adecuadamente están: el abuso o dependencia de sustancias psicoactivas (especialmente alcoholismo o estimulantes); trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de la alimentación; severos trastornos de personalidad (histriónica, borderline), así como trastornos dismórficos (PHILLIPS & NIERENBERG, 1994).

e) Depresión doble. Cuadro definido por KELLER & SHAPIRO a inicios de la década del 80 y que se refiere a una depresión mayor aguda sobreimpuesta en una depresión crónica tipo distimia. Dichos autores hallaron que la tasa de recuperación era más baja en pacientes con este tipo de depresión que en aquellos con cuadros depresivos simples.

Tratamiento de depresión refractaria

1) Administración de IMAOs. Luego de la ausencia de los IMAOs por sus efectos secundarios como las crisis hipertensivas, estos fármacos nuevamente han sido reconsiderados como parte de la estrategia para tratar las depresiones refractarias. Se sabe que aproximadamente el 50% de los pacientes que fallan en responder a los ADT, muestran una respuesta positiva a estos medicamentos. Los antidepresivos estudiados han sido tanto la fenelzina como la tranilcipromina (NELSEN & DUNNER, 1993).

2) Estrategias de potenciación:

a) Litio: a dosis de 900 a 1200 mg/d (niveles séricos de 0.6 - 0.8 mEq/L, puede añadirse a un ADT o a un heterocíclico por espacio de 3 semanas para evaluar respuesta. Entre 50% y 77% de los casos puede responder con esta combinación. (NELSEN & DUNNER, 1993, KAPLAN *et al.*, 1994).

b) Hormona tiroidea. La adición de hormona tiroidea en especial T3 a dosis de 25 a 50 ug/d por dos o tres semanas es otra estrategia válida. La tasa de respuesta está alrededor del 25%. Si la potenciación con tiroides es efectiva, ésta debe mantenerse por espacio de dos meses y luego reducirla a razón de 12.5 ug cada tres a siete días. (KAPLAN, *et al.*, 1994).

c) Buspirona. La potenciación con buspirona ha recibido poca atención empírica. Parece que en ocasiones es efectiva si se combina con ADT o con ISRS, en especial si existe un trastorno obsesivo-compulsivo o un trastorno dismórfico. Es importante advertir que la buspirona no debe combinarse con los IMAOs debido al riesgo de toxicidad. (PHILLIPS NIERENBERG, 1994).

d) ISRS y ADT. Varios estudios han demostrado una buena respuesta cuando

la fluoxetina es añadida los ADT y viceversa. En muestras aisladas se ha descrito hasta un 87% de respuesta. Lo importante aquí es el monitoreo sérico, dado que la fluoxetina puede elevar entre 4 a 11 veces los niveles de los ADT. (PHILLIPS & NIERENBERG, 1994).

e) Trazodone. Es útil probarlo ya sea sólo o en combinación con fluoxetina o ADT, si es que otras estrategias han fallado. (PHILLIPS & NIERENBERG, 1994).

f) ADT o ISRS asociados a mianserina. BECH (1993) recomienda que si el uso aislado de ADT o de ISRS ha fallado, se puede intentar la combinación con mianserina. Tal autor no brinda datos de efectividad con esta estrategia.

g) IMAOs con ADT. Esta es una combinación de riesgo debido a la gran toxicidad que se puede desarrollar. Se recomienda añadir el IMAO al ADT o empezar ambos al mismo tiempo. Es pre-

ferible evitar combinaciones con imipramina o clomipramina debido al posible riesgo de toxicidad.

Hay que anotar que los IMAOs no deben combinarse con fluoxetina u otro ISRS por el riesgo de desarrollo del síndrome serotoninérgico e incluso se ha reportado muertes con esta combinación. (KAPLAN *et al.*, 1994).

h) Terapia electroconvulsiva. Esta sigue siendo una de las estrategias más efectivas para el tratamiento de la depresión refractaria y puede ser la terapia de elección en ciertas condiciones médicas que contraindican el uso de medicación antidepresiva, en condiciones de elevado riesgo suicida, así como en las depresiones con síntomas psicóticos. Se sabe que aproximadamente el 50% de los casos refractarios a medicación antidepresiva van a responder a este tratamiento (RICHELSON, 1993; NELSEN & DUNNER, 1993).

RÉSUMÉ

Une révision actualisée est fait de l'approche psychopharmacologique de la dépression. Des données concernant l'épidémiologie, le profil des tableaux dépressifs les plus susceptibles au traitement psychopharmacologique sont discutés. Une exposition est fait, de la classification des antidépresseurs, en incluant les drogues traditionnelles comme les tricycliques et les nouveaux antidépresseurs, ses effets secondaires, la dosification pour les jeunes et les vieillards, la pharmacocinétique. Les interactions médicamenteuses sont signalés. Pour l'instant il n'y a pas un antidépresseur qui soit mieux qu'un autre, sont élection est en rapport du profil des effets secondaires. Les nouveaux antidépresseurs sont importants chez des patients ayant des conditions médicales chroniques ou parmi ceux qui ne supportent pas les effets colatéraux. Les dépressions réfractaires sont aussi discutées.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser haben eine Untersuchung der verschiedenen pharmakologischen Therapien vorgenommen, die bei Depressionen angewandt werden. Bei jedem Medikament hat man die Nebenwirkungen, Dosierung und pharmakokinetische Eigenschaften untersucht. Es wurden die Interaktionen zwischen einigen Antidepressiva gezeigt. Man behauptet, dass keine Antidepressiva besser als die anderen seien und die Wahl sich nur nach den Nebenwirkungen richten müsse.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition Washington, DC.- 2.
- ALTAMURA, C. & PERCUDANI, M. (1993): "The use of antidepressant for long-term treatment of recurrent depression: rational, current methodologies and future directions" *J. Clin. Psychiatry* 54:8 (suppl) p.29-37.
3. ARANA, G. & HYMAN S. (1991): "Antidepressant Drugs". En: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, Second Edition, Little Brown, Boston, p.38-78. 4.
- ANGST, J. & JOHNSON, N. (1994): «Moclobemide in special sub-groups of Depression» *Rev. Contemp. Pharmacother*, 5: 45-55. 5. BALDESSARINI, R. (1986): "Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos". En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Goodman, G.; Goodman, L.; Rall, T. & Murrad, F. (Eds) Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires.- 6. BECH, P. (1993): "Acute Therapy of Depression", *J. Clin. Psychiatry*: 54/8, suppl: 18-27.- 7. CRAIG, N. (1993): "Combined treatment strategies in Psychiatry", *J. Clin Psychiatry* 54: 9 (suppl), 42-49.- 8. DTB (1993): "¿Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina son eficaces para la depresión?", *Drug and Therapeutics Bulletin*, 13 No.15, p. 31-33.- En *Medicamentos y Terapéutica*, Vol. 11 No.7. OPS, Colegio Médico del Perú. 9.
- GLASSMAN, A. & DALACK, G. (1992): *Cardiovascular effects of heterocyclic antidepressant en: adverse effects of psychotropic drugs*. Kane, J. & Lieberman, J. (Eds). The Guilford Press, New York, p.287-297.- 10. GREDEN, J. (1993): "Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop". *J. Clin. Psychiatry* 54: 8.p.39-45.- 11. GREENBLATT, D (1993): "Basic pharmacokinetic principles and their application to psychotropic and their application to psychotropic drugs" *J. Clin. Psychiatry* 54:9 (suppl), 8-13.- 12. HALE, A. (1993): "New antidepressants: use in high-risk patients" *J. Clin. Psychiatry*, 54:8, (suppl), 61-70.- 13. HIPPIUS, B. (1986): "Antidepressiva" En: *Psychiatrische Pharmacotherapie*, Berlin, p: 7-93.- 14. HYMAN, M & SUMINISK, M. (1994): "National Depression Screening Day: The San Diego Experience", *Hosp. Com. Psychiat.* 45: 1042-1043.- 15. KAPLAN, H., SADOCK, B. & GREBB, J. (1994): "Tricyclic and Tetracyclic Drugs" En: *Synopsis of Psychiatry*, 7th edition, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 991-998.- 16. KAPLAN S., SADOCK B. & GREBB, J. (1994): "Psychotherapies" En: *Synopsis of Psychiatry*, Seventh Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 825-864.- 17. KLERMAN, G. et al. (1984): "Interpersonal Psychotherapy of Depression", Basic Books, USA.- 18. KOLLER, W.; SILVER, D & LIEBERMAN, A. (1994): "An algorithm for the management of Parkinson's disease", *Neurology suppl* (10): p.39-41.- 19. LAUX, G. (1992): "Trizyklische und chemisch neuartige Tranquilizer". En: *Pharmakopsychiatrie*, Laux, G. (Ed) Stuttgart, p. 194-224.- 20. MINOBE, K. et al, (1990): "Prevalencia de vida de trastornos mentales en Independencia, Lima-Perú". *Anales de Salud Mental VI*: 9-20.- 21. MOLTKE, L. et al. (1994): "Cytochromes in Psychopharmacology", *J. Clin. Psychopharmacology*, 14: 1-4.- 22. NELSEN, M. &

- DUNNER, D. (1993): "Treatment Resistance in Unipolar Depression and Other Disorders: Diagnostic Concerns and Treatment Possibilities". En: *The psychiatric clinics of North America. Psychopharmacology I*, Dunner, D. (Ed), 16:3, 541-566.- 23.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1992): CIE 10 *Trastornos mentales y del Comportamiento*, Meditor, Madrid.- 24.
- PHILLIPS, K & NIERENBERG, A. (1994): *J. Clin. Psychiatry* 55: 2 (suppl): 20-26.- 25.
- PLM (1994): *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, Séptima Edición, Lima-Perú.- 26.
- PRESKORN, S.H. (1993): "Pharmacokinetics of psychotropic agents: why and how they are relevant to treatment", *J. Clin. Psychiatry* 54:9 (suppl): 3-7.- 27.
- RICHELSON, E. (1993): "Treatment of acute depression" En: *Psychopharmacology I.*, Dunner, D. (Ed) *The Psychiatric Clinics of North America*, p: 461-478.- 28.
- RUDORFER, M. (1993): "Pharmacokinetics of psychotropic drugs in special populations", *J. Clin. Psychiatry* 54:9, (suppl): 50-54.- 29.
- SALZMAN, C. (1992): "Monoamine Oxidase inhibitors and Atypical Antidepressants". En: *Clinics in Geriatric Medicine: Psychiatric Disorders in Late life*. Alexopoulos G. (Ed), Vol 8,2:335-348.- 30.
- SOGI, C. & WARTHON, D. (1987): "Diagnósticos DSMI III en el Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi". *Anales de Salud Mental III*: 103-116.- 31.
- TALBOTT, J.& HALES, R (1988): "Psychotherapies". En: *Textbook of Psychiatry*, American Psychiatric Association.- 32.
- SAAVEDRA-CASTILLO, A. (1994): "Dependencia a Benzodiazepinas", *Psicoactiva* 12, p: 65-98 CEDRO.- 33.
- WEIS, K. (1994): "Management of anxiety and depression syndromes in the Elderly", *J. Clin. Psychiatry* 55:2 (suppl) 5-12.