

## TRANQUILIZANTES E HIPNÓTICOS

Las BZD son unos de los medicamentos más ampliamente prescritos. Los principales principios activos prescritos en Asturias en 2012 fueron por orden de acuerdo a la cantidad de prescripción: Lorazepam, alprazolam, bromazepam, cloracepato, lormetacepam y diacepam.

Son fármacos con elevada relación entre efectos terapéuticos y tóxicos

Sin embargo, se ha expresado preocupación por:

- ✓ Posible prescripción excesiva
- ✓ Su capacidad para producir efectos secundarios graves
- ✓ Su capacidad de inducir dependencia farmacológica

### **1. Acciones farmacológicas**

- Ansiolítica
- Sedativa/hipnótica
- Anticonvulsivante
- Relajante muscular
- Anestésica

### **2. Indicaciones**

De primer orden:

- Ansiedad
- Insomnio
- Ataques de pánico
- Asociadas a antipsicóticos en la esquizofrenia
- Asociadas a antidepresivos

De segundo orden

- Tratamiento de efectos indeseables de antipsicóticos

En otras áreas de la medicina

- Anestesia
- Relajante muscular
- Anticonvulsivante
- Agitación

### **3. Diferencias entre las benzodiacepinas**

De acuerdo a su biotransformación, diferenciamos BZD que producen metabolitos activos y otras BZD que no producen metabolitos activos: loracepam, oxacepam y lormetacepam. La acción de estos últimos es menos influenciada por la insuficiencia hepática, la edad y la administración de otros fármacos como la cimetidina, por lo que estarían indicados en estas situaciones.

De acuerdo con su vida media diferenciamos BZD de vida media corta y BZD de vida media larga.

Las ventajas de los compuestos de vida media larga sobre los de corta, radican en que la posología es menos frecuente, hay menos variación de concentraciones plasmáticas y los síndromes de supresión son menos intensos. Sin embargo, los inconvenientes son la acumulación (de más interés en ancianos), mayor riesgo de afectación psicomotriz o sedación diurna (también cuidado en ancianos).

Las ventajas de las BZD de semivida corta incluyen la no acumulación y menor sedación diurna, pero requieren una posología más repetida, producen un síndrome de supresión más precoz y grave, además de causar más insomnio de rebote y más amnesia anterógrada.

### Principales características de las BZD y análogos

Duración de acción	Inicio de acción (vía oral)	Dosis habitual (adultos)	Dosis orales equivalentes (con diacepam 5 mg.)
<b>Ultracorta (&lt;6h)</b>			
Bentacepam	Rápido	25mg/8h	25-35 mg
Brotizoonam	Rápido	0,25-0,5mg/día	
Midazolam	Rápido	7,5-15mg/día	7,5mg
Triazolam	Rápido	0,125-0,25mg/día	0,5mg
<b>Corta (6-24h)</b>			
Alprazolam	Rápido	0,25-1mg/8h	0,25mg
Bromacepam	Rápido	1,5-6mg/8h	6mg
Flunitracepam	Rápido	0,5-1mg/día	1mg
Loprazolam	Rápido	1mg/día	1mg
Loracepam	Lento	1-2mg/8-12h	0,5mg
Lormetacepam	Rápido	1-2mg/día	1mg
Oxacepam	Lento	15-30mg/día	5mg?
<b>Larga (&gt;24h)</b>			
Clobazam	Rápido	20-30mg/día	10mg
Cloracepato	Rápido	15-30mg/día	7,5mg
Diacepam	Rápido	5-10mg/día	5mg.
Fluracepam	Rápido	15-30mg/día	15mg
Halacepam	Lento	20-40mg/día	10mg
Ketazolam	Lento	15-60mg/día	7,5mg
Nitracepam	Rápido	5-10mg/día	5mg
Quacepam	Rápido	7,5-15mg/día	15mg
<b>Análogos de BZD</b>			
Zopiclona	Rápido	7,5mg/día	
Zolpidem	Rápido	10mg/día	
Zaleplon	Rápido	10mg/día	

Las BZD también se diferencian según inicio de acción: inicio rápido o lento y según su potencia (dosis necesaria para obtener un efecto) en BZD de potencia alta (alprazolam, loracepam) y BZD de potencia baja (diacepam, cloracepato)

## 4. Riesgos de las benzodiazepinas

### 4.1. Tolerancia

Se manifiesta en forma de disminución de efectos y de la necesidad de aumentar la dosis para obtener mejoría clínica. Existe una tolerancia cruzada entre las distintas BZD.

La tolerancia no se produce por igual a todos los efectos de las BZD. Es conocida la tolerancia a los efectos sedativos/hipnóticos (disminución del efecto hipnótico de las BZD a las pocas semanas de uso continuado) y a algunos efectos indeseables como la afectación psicomotora.

Existe menos acuerdo sobre la existencia de tolerancia a los efectos ansiolíticos

Al prescribir una BZD debemos advertir al paciente la existencia de tolerancia, fundamentalmente cuando se prescriban como hipnóticos

#### 4.2. Dependencia

Aunque el abuso de BZD con fines recreativos a dosis cada vez más altas y sin la utilización concomitante de otras drogas o alcohol es rara, parece clara la existencia de adaptación fisiológica y la aparición de síntomas de supresión tras la toma regular de dosis terapéuticas después de algún tiempo (en algunos casos días o semanas).

Los síntomas que componen el síndrome de discontinuación pueden dividirse en tres categorías:

- Rebote. Recidiva de los síntomas originales para los que se prescribió la BZD más intensos que antes del tratamiento. Tiene una duración breve
- Recidiva. Los síntomas persisten a lo largo del tiempo y no son tan intensos. La recidiva sugiere falta de tratamiento adecuado del cuadro original, y el rebote sugiere cambios fisiológicos inducidos por fármacos. Ambos fenómenos pueden ocurrir juntos
- Abstinencia. Aparición de nuevos signos y síntomas que no formaban parte del trastorno original para el que se prescribió el tratamiento. Ejemplos de síndrome de abstinencia incluyen ftofobia, hipersensibilidad auditiva y visual, acúfenos, convulsiones.

Debe tenerse en cuenta este riesgo a la hora de prescribir las BZD, advertirlo al paciente y estar familiarizado con técnicas de interrupción del tratamiento cuando se detecta esta eventualidad.

##### 4.2.1. Convulsiones por supresión

De todos los síntomas de supresión, las convulsiones presentan una amenaza inmediata para la salud y la seguridad del paciente. La mayor parte de las veces ocurren cuando se suspenden de forma brusca dosis terapéuticas de BZD. Son más frecuentes tras la supresión de fármacos de semivida corta y alta potencia, en pacientes que toman muchos fármacos, en dependientes a otros sedantes o alcohol, o en pacientes que están siendo tratados con medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (neurolepticos, tricíclicos).

No debe interrumpirse de forma brusca el tratamiento con BZD, fundamentalmente cuando la dosis y la duración del tratamiento son altas.

#### 4.2.2. Factores de riesgo para la dependencia fisiológica

- a) Dosis y duración del tratamiento. La dependencia fisiológica aparece en proporción a la cantidad de fármaco consumida. Deben usarse dosis mínimas eficaces y durante periodos breves, no más de 12 semanas (incluyendo 4 semanas de retirada) para el uso como ansiolítico y no más de 4 semanas en su uso como hipnótico
- b) Diferencias farmacológicas entre BZD. Se han comunicado síntomas de discontinuación más graves con BZD de vida media corta y potencia alta (Triazolam, Alprazolam). Tendremos especial cuidado en la prescripción de estas BZD.
- c) Diferencias entre los usuarios. El riesgo de dependencia es más alto en pacientes con dependencia actual o previa a sedantes o alcohol u otras sustancias, y en personas con personalidad dependiente, que requiere continuamente “ayuda” externa para la resolución de sus conflictos. Evitar el uso de BZD en pacientes con historia de dependencia a sustancias.

#### 4.2.3. Retirada de BZD

En general si se ha hecho una buena prescripción, se puede retirar la BZD de manera progresiva a las pocas semanas de iniciado el tratamiento sin grandes problemas.

Ante paciente con un uso continuado de varios meses o años, puede plantearse dos alternativas:

- Disminución gradual de la dosis. La estrategia más adecuada es una disminución lenta, reduciendo el 50% del total de la dosis diaria con relativa rapidez, el 25% siguiente de forma más gradual y el último 25% muy lentamente.
- Sustitución por otros fármacos. Puesto que los síntomas de supresión suelen ser menos graves con las BZD de vida media larga, una posible alternativa en el consumo continuado de BZD de semivida corta, es la sustitución de ésta por dosis equivalentes de BZD de vida media larga (en general se usa el diazepam, que puede administrarse en una sola dosis al día y su presentación permite fácil ajuste de diferentes dosis) y posteriormente reducir lentamente la dosis.

En ocasiones, y en las fases finales, puede ser difícil la retirada sin la aparición de síntomas molestos. En estos casos pueden utilizarse otros fármacos ansiolíticos como antihistamínicos o betabloqueantes

#### 4.3. Toxicidad de las BZD

##### 4.3.1. Efectos secundarios generales

Los más frecuentes son la somnolencia y la excesiva sedación. Aparecen al principio del tratamiento o cuando se incrementa la dosis, suelen ser transitorias por el desarrollo de tolerancia. Las BDZ aumentan los efectos sedantes de otros medicamentos. Los ancianos son más susceptibles y debe iniciarse el tratamiento con dosis más bajas.

Las BZD pueden producir con frecuencia ataxia, disartria, incoordinación, diplopia, vértigo, vahidos. A estos efectos son más susceptibles los ancianos y existe el riesgo de caídas con consecuencias graves como la fractura de cadera

#### 4.3.2. Anomalías fetales

La posible teratogenia de las BZD es ampliamente discutida. El diazepam se ha asociado con una frecuencia aumentada de hendiduras orales. Debe evitarse el uso de BZD durante el primer trimestre de embarazo.

Las BZD atraviesan la barrera placentaria por lo que la administración a la madre durante las últimas fases del embarazo o antes del parto pueden producir problemas respiratorios que precisan respiración asistida o también, síntomas de supresión en el neonato. Por tanto deben reducirse progresivamente las dosis de BZD hasta llegar a dosis mínimas al final del embarazo.

#### 4.3.3. Efectos sobre la memoria

Las BZD pueden alterar la función de la memoria de dos formas distintas:

- Trastorno insidioso del recuerdo que ocurre durante la administración crónica. Altera la memoria en la fase de consolidación, de adquisición de nuevos conocimientos.
- Ansiedad anterógrada (no recuerdan lo sucedido después de tomar el fármaco). A menudo, tras la administración de dosis altas de BZD de vida media corta y potencia (o tras administración intravenosa), especialmente si se toman con alcohol.
- Estos efectos se manifiestan en personas muy sensibles; con más frecuencia en ancianos; y especialmente en pacientes con deterioro cognitivo (demencia senil), por lo que debería evitarse en esta patología el uso de BZD.

#### 4.3.4. Rendimiento psicomotor

Se ha documentado el trastorno de funcionamiento cognitivo y psicomotor de las BZD en pruebas experimentales tanto en dosis agudas como crónicas. La toxicidad es más probable en individuos mayores y cuando se utilizan dosis más altas que las habituales

Una de las funciones más importantes que pueden ser comprometidas por las BZD es la manipulación de un equipo complicado durante situaciones prolongadas, por ejemplo, la conducción de automóviles

Se ha demostrado que las BZD pueden alterar capacidades de conducción específicas, pero tales efectos no son consistentes en las distintas personas, y pueden depender de la dosis y del momento de administración del fármaco

Es probable que las BZD alteren la capacidad de conducción en personas mayores y en quienes no han tomado previamente tales fármacos (inicio del tratamiento); las dosis terapéuticas regulares y repetidas de BZD alteran en menor medida la capacidad de conducir automóviles en gran parte de los individuos

El uso concomitante de alcohol (aún con alcoholemias bajas) y BZD suele comprometer el rendimiento psicomotor.

## 5. Normas de prescripción

- ❖ Si están indicadas no deberíamos evitar el uso de BZD; a su eficacia se une su seguridad, sobre todo en periodos de prescripción cortos.
- ❖ Al prescribir, advertir al paciente el objetivo (tratamiento sintomático) los riesgos a corto plazo y sobre todo los riesgos a largo plazo, definiendo un límite temporal
- ❖ Usar la dosis mínima eficaz
- ❖ Evitar en pacientes con historia previa de adicciones o personalidad dependiente.
- ❖ Retirar de forma gradual
- ❖ Familiarizarse con técnicas de interrupción de tratamiento
- ❖ Evaluar al paciente al menos mensualmente antes de renovar la receta
- ❖ No olvidar interacciones
- ❖ En ancianos usar dosis más bajas y BZD sin metabolitos activos
- ❖ Evitar en primer y tercer trimestre de embarazo.

## 6. Otros tratamientos para la ansiedad

La ansiedad puede definirse como una conducta compleja de activación y alerta urgente. Su cometido es cumplir una función adaptativa en la medida que prepara al sujeto para afrontar situaciones de peligro.

Aunque la ansiedad es siempre una emoción desagradable, podemos diferenciar ansiedad normal y ansiedad patológica. La ansiedad normal cumple una función adaptativa, es base para el aprendizaje, es motivadora, mejora el rendimiento y no afecta a la libertad; no requiere ningún tratamiento. La ansiedad patológica es profunda y persistente, dificulta la adaptación y deteriora el rendimiento, reduce la libertad

Podemos encontrar la ansiedad patológica.

- En situaciones de estrés, cuando las demandas psicosociales superan los recursos del individuo. . Hablaríamos de ansiedad reactiva
- Secundaria a enfermedades médicas o psiquiátricas
- Secundaria a fármacos
- Secundaria a abuso/abstinencia de sustancias
- Trastornos de ansiedad

### 6.1. Ansiedad reactiva

Están indicadas las terapias de apoyo, la psicoeducación, cambio de hábitos, apoyo social, técnicas conductuales de relajación, técnicas cognitivas (reestructuración cognitiva, entrenamiento en habilidades sociales...).

El uso de BZD debería restringirse a situaciones de ansiedad severa, como alivio sintomático y en el contexto de un plan de tratamiento más amplio. Utilizar durante periodos cortos y nunca dar a entender que la BZD es la solución

### 6.2 Ansiedad secundaria a otras enfermedades o uso de fármacos y sustancias

El tratamiento de elección es el tratamiento de la causa. En algunos casos puede ser útil el empleo de BZD al inicio del tratamiento y por periodos cortos

### 6.3 Trastornos de ansiedad

Las BZD son el tratamiento de elección en las crisis de pánico. En la agorafobia, la fobia social, el trastorno por estrés postraumático y el trastorno de ansiedad generalizada, son de elección los ISRS estando indicada la asociación de BZD en las primeras semanas de tratamiento durante el periodo de latencia del efecto de los ISRS. La terapia de apoyo, la psicoeducación y las diferentes psicoterapias forman parte del plan global de tratamiento, con frecuencia en combinación con psicofármacos.

## 7. Otros tratamientos para el insomnio

Hablamos de insomnio cuando existe una alteración en el inicio o mantenimiento del sueño, éste se percibe como insuficiente y no reparador y afecta al rendimiento diurno

Podemos diferenciar: insomnio primario e insomnio secundario a:

- Factores ambientales
- Trastornos somáticos
- Trastornos psiquiátricos
- Fármacos
- Uso/abuso y abstinencia a sustancias

### 7.1 Tratamiento del insomnio primario

Medidas no farmacológicas.

- Psicoeducación
- Medidas de higiene del sueño
- Tratamientos conductuales (relajación)
- Tratamientos cognitivos (reestructuración cognitiva)

Medidas farmacológicas:

Insomnio de conciliación. Hipnóticos de acción corta

- Brotizolam
- Midazolam
- Triazolam
- Zaleplon
- Zolpidem

Insomnio de mantenimiento. Hipnóticos de acción media o prolongada

- Lormetacepam
- Loprazolam
- Quacepam
- Zoplicona

Despertar precoz

- Fluracepam
- Lormetazepam
- Quacepam

## **ANTIDEPRESIVOS**

Los antidepresivos son fármacos cuya principal indicación es el tratamiento de la depresión, aunque también son eficaces en otras muchas patologías.

El objetivo del tratamiento antidepresivo es la remisión completa de la depresión, es decir la vuelta a la situación promorbida. Hablamos de respuesta clínica a los antidepresivos cuando hay una mejoría del 50% de la intensidad de los síntomas.

Todos los antidepresivos conocidos estudiados en ensayos clínicos diseñados para su aprobación comercial logran que aproximadamente 2/3 de pacientes respondan dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento, mientras que solo 1/3 responden en el mismo periodo al placebo

Los pacientes que responden al tratamiento con antidepresivos y siguen tratamiento, tienen unas tasas de recaída mucho más bajas que los que siguen con placebo

Los ensayos de antidepresivos hechos en el “mundo real” (estudios de efectividad), sólo 1/3 de los pacientes remiten con un primer tratamiento antidepresivo; incluso tras un año de tratamiento, con un secuencia de cuatro antidepresivos diferentes dados cada uno durante 12 semanas, sólo cerca de 2/3 de los pacientes deprimidos alcanzan la remisión.

Si el antidepresivo logra que el paciente alcance la remisión éste tiene una baja tasa de recaídas. El problema es aún hay recaídas muy frecuentes en los que han remitido y estas tasas de recaídas son peores cuantos más tratamientos se necesitan para alcanzar la remisión

Los antidepresivos no actúan de igual forma a lo largo de ciclo vital

Los adultos entre 25 y 64 años parecen tener la mejor oportunidad de responder bien al tratamiento así como mostrar una buena tolerancia. Sin embargo, por encima de los 65 años ya puede no haber una respuesta tan rápida y fuerte a los antidepresivos, especialmente si el primer episodio aparece a esta edad y con síntomas de falta de interés y disfunción cognitiva más que humor depresivo

Los comprendidos entre 18 y 25 años se pueden beneficiar de la eficacia de los antidepresivos. Sin embargo, hoy en día, hay preocupación acerca del riesgo de los antidepresivos pueden tener induciendo el suicidio.

Todos los antidepresivos efectivos estimulan la acción sináptica de una o más monoaminas (Dopamina, Noradrenalina y Serotonina)

A menudo, no siempre, bloqueando uno o más de los transportadores para estas aminas

Aunque esta acción de los antidepresivos comienza a las pocas horas de la primera dosis, las acciones clínicas son observadas más tarde.

Esto puede deberse a que los cambios agudos en los neurotransmisores producen de forma diferida cambios adaptativos en la sensibilidad de los receptores lo cual es consistente con el inicio de las acciones clínicas de los antidepresivos. Consistente con la hipótesis de que la depresión se produce en primer lugar por una regulación al alta de los receptores

Los cambios adaptativos en el número y sensibilidad de los receptores son probablemente resultado de alteraciones de la expresión génica (puede disminuir la síntesis de neurotransmisores como aumentar la síntesis de varios factores neurotróficos).

## CLASES DE ANTIDEPRESIVOS

Existen muchos principios activos aprobados para el tratamiento de la depresión, pero solo unos pocos constituyen la práctica totalidad de los antidepresivos prescritos en Atención Primaria (en la clasificación aparecen en negrita)

1.- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

- **Fluoxetina**
- **Paroxetina**
- **Sertralina**
- Fluvoxamina
- **Citalopram**
- **Escitalopram**

2.- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)

- **Venlafaxina**
- **Duloxetina**

3.-Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)

- Bupropion

4.-Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (ISRN)

- Reboxetina

5.-Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA)

- **Mirtazapina**

6.- Antidepresivos tricíclicos

- Clomipramina
- Amitriptilina
- Imipramina
- Maprotilina

7.-Otros

- Moclobemida
- Trazodona
- Agomelatina

**INDICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS  
AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA**

	ED	TOC	TP	FS	TAG	TEP	BN	Otros
FLUOXETINA	Si	Si					Si	
PAROXETINA	Si	Si	Si	Si	Si	Si		
SERTRALINA	Si	Si	Si	Si		Si		
FLUVOXAMINA	Si	Si						
CITALOPRAM	Si	Si	Si					
ESCITALOPRAM	Si	Si	Si	Si	Si			
VENLAFAXINA	Si		Si	Si	Si			
DULOXETINA	Si				Si			(1)
MIRTAZAPINA	Si							
REBOXETINA	Si							
BUPROPION	Si							
CLOMIPRAMINA	Si	Si	Si	Si				(2)
AMITRIPTILINA	Si							(3)
MOCLOBEMIDA	Si							
TRAZODONA	Si							(4)
MIANSERINA	Si							

**ED:** Episodio depresivo. **TOC:** Trastorno Obsesivo Compulsivo. **TP:** Trastorno de Pánico con o sin agorafobia. **FS:** Fobia Social. **TAG:** Trastorno de Ansiedad Generalizada. **TEP:** Trastorno de Estrés Postraumático. **BN:** Bulimia Nerviosa

1. Dolor neuropático periférico diabético
2. Síndrome de narcolepsia con crisis de cataplejía. Enuresis nocturna
3. Enuresis nocturna. Dolor crónico neuropático
4. Estados mixtos de depresión y ansiedad con o sin insomnio secundario
- 5.

Fuente: Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios.  
(<http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>)

Febrero de 2013

## INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Introducidos a finales de los 80. En raras ocasiones un tipo de fármacos transforman tanto como lo han hecho los ISRS un campo de la farmacología clínica. Se han convertido en los antidepresivos más utilizados en la mayoría de los países desarrollados. Carecen de muchas de las acciones de los antidepresivos tricíclicos, lo que los convierte en fármacos mucho más seguros y mejor tolerados. Son poco propensos a modificar el umbral convulsivo o a producir alteraciones en la conducción cardíaca

Las indicaciones de los ISRS van más allá de la depresión (ver tabla)

¿Qué tiene en común?

Inhibición potente y selectiva de la recaptación de 5HT (inhibición del transportador de la 5HT -TSER-)

Cuando se administra ISRS la 5HT aumenta, pero no implica su elevación en muchas sinapsis, al principio la 5HT aumenta mucho más en áreas somato dendríticas en el rafe medio, en esta área los receptores son 5HT1A y la estimulación de estos receptores explicaría los efectos secundarios al inicio del tratamiento. Posteriormente la mayor disponibilidad de 5HT en la sinapsis estimularía los receptores postsinápticos 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y otros que enviarían información al núcleo de la célula, y actuando sobre el genoma daría lugar a una desensibilización y regulación a la baja de los receptores serotoninérgicos

El incremento de la serotonina en diferentes vías explicaría los efectos terapéuticos y algunos efectos secundarios de estos fármacos:

- Incremento de 5HT en diversas proyecciones de neuronas serotoninérgicas de rafe medio: efecto terapéutico
- Incremento de 5HT sobre receptores 2A y 2C de rafe a amígdala y córtex límbico: agitación, ansiedad, hostilidad
- Incremento de 5HT en ganglios basales: alteración de movimientos motores (por inhibición de vías dopaminérgicas por la 5HT), acatisia, inquietud psicomotriz, parkinsonismo
- Incremento de 5HT en el centro del sueño: mioclonus
- Incremento de 5HT en receptores 2A y 2C de espina dorsal: disminución del orgasmo
- Incremento de 5HT en receptores 2A mesocorticales: apatía, disminución de la libido
- Incremento de 5HT en receptores 3 hipotalámicos: náuseas y vómitos
- Incremento de 5HT en receptores 3 y 4 intestinales: incremento de la motilidad intestinal, calambres, diarrea.

¿Qué les diferencia?

En la clínica, pacientes individuales reaccionan de forma muy diferente con un ISRS que con otro. Esto no se observa generalmente en ensayos clínicos

Aunque no hay una explicación generalmente aceptada, tiene sentido pensar que las acciones no compartidas sean debidas a características farmacológicas no compartidas. Cada ISRS tiene acciones propias diferentes de TSER(Transportador de la serotonina)

## **Fluoxetina**

Tiene propiedad antagonistas de receptor 5HT<sub>2C</sub> y por tanto desinhibe la NA(noradrenalina) y la DA(dopamina), debido a que la acción serotoninérgica sobre los receptores 5HT<sub>2C</sub> inhibe la liberación de NA y DA. El aumento de NA y DA en el córtex prefrontal tiene una acción activadora

Los efectos de la fluoxetina sobre los receptores 5HT<sub>2C</sub> contribuye al efecto sobre la anorexia y la bulimia cuando se administra a dosis altas

La fluoxetina tiene una vida media larga (2-3 días) y un metabolito activo con vida media aún mayor (2 semanas) lo que explica lo infrecuente de que se produzca un síndrome de retirada con este fármaco

Se debe comenzar con dosis de 20 mg y elevar la dosis según la respuesta clínica. Hasta el momento no ha podido demostrarse de forma fehaciente que dosis superiores a 20 mg sean más efectivas

## **Paroxetina**

Tiene acciones anticolinérgicas e inhibición (débil) del transportador de la NA

Es el preferido para los síntomas de ansiedad. Tiende a producir más sedación y más temprana quizás por el efecto anticolinérgico

Es un inhibidor de la nitroso-sintetasa, por lo que produce disfunción sexual

Es además un potente inhibidor de la isoenzima CYP2D6, del sistema citocromo P450 y es metabolizada por esta isoenzima. La saturación de CYP2D6 explica la cinética no lineal de la paroxetina. Además su semivida está aumentada en ancianos, enfermos hepáticos y enfermos renales, lo que exige dar una dosis menor en estos casos

El ser sustrato e inhibidor de la CYP2D6 lleva a una rápida disminución de los niveles plasmáticos del fármaco y la aparición de un síndrome de discontinuación (acatisia, inquietud, molestias gástricas, mareos, hormigueos) a lo que también contribuye el efecto colinérgico de rebote

La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. Algunos pacientes no responden a esta dosis y requieren incrementos de 10mg/día en intervalos de 7-14 días hasta un máximo de 50 mg/día

## **Sertralina**

Es también inhibidor del transportador de la DA (TDA) aunque de una forma mas débil que la inhibición del transportador de la serotonina (TSER)

Ese pequeño efecto dopaminérgico podría ser suficiente para producir una mejoría sobre la anergia, motivación y concentración

Se han observado acciones suaves y deseables en la depresión atípica (caracterizada por hipersomnia, baja energía, reactividad emocional).

Se ha descrito sobreactivación de ataque de pánico en algunos pacientes

La sertralina tiene acción sobre los receptores Sigma-1, las acciones sobre este receptor aun no son entendidas del todo pero podrían contribuir a su acción ansiolítica y sobre depresiones psicóticas.

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, ésta dosis puede incrementarse en un plazo de 14-28 días hasta un máximo de 200 mg/día

### **Fluvoxamina**

Estuvo entre los primeros ISRS que se lanzaron para el tratamiento de la depresión. Una segunda acción de la fluvoxamina, al igual que la sertralina es el ser agonista sigma-1

La dosis inicial es de 50 mg/día e incrementar cada 4-7 días. La dosis efectiva suele estar entre 100 y 200 mg. Dosis máxima 300mg/día

### **Citalopram**

Es una mezcla racémica de S-citalopram y R-citalopram, siendo el enantiómero S el farmacológicamente activo. El citalopram tiene propiedades antihistaminicas y de inhibición del CYP2D6 suaves localizadas en la forma R.

Se ha encontrado útil en la depresión en los ancianos, sin embargo de alguna forma tiene acciones inconsistentes a dosis bajas, requiriendo a menudo incrementos de dosis. Se ha postulado que la forma R interfiere con la habilidad de la forma S de inhibir el transportador de 5HT.

Para el tratamiento de la depresión se recomienda 20mg/día como dosis eficaz, aunque se puede llegar a utilizar hasta 60 mg

### **Escitalopram**

La solución para mejorar las propiedades del citalopram racémico es eliminar la forma R, el fármaco resultante es el conocido escitalopram. Es el antidepresivo mejor tolerado con las menores interacciones farmacológicas mediadas por el CYP450.

La posología recomendada en la depresión es de 10 mg/día y, según la respuesta individual, alcanzar hasta los 20 mg/día

## INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN).

Combinan la fuerte inhibición del transportador de serotonina (TSER) con el transportador de noradrenalina(NA)

Los antidepresivos tricíclicos tenían muchos mecanismos de acción (fármacos sucios), la idea fue entonces “limpiar” y nacieron los ISRS, pero la selectividad, con todas las ventajas que se mencionaron más arriba, también hace que se pierdan múltiples efectos terapéuticos

Los datos apuntan a que hay mayor remisión de la depresión con IRSN frente a ISRS, pero los ISRS, como ya hemos dicho, frecuentemente consiguen la remisión, por lo que sería una buena opción considerar IRNS cuando los ISRS no la produzcan

Teóricamente había alguna ventaja terapéutica en añadir inhibición TNA a la inhibición TSER. Una indicación parcial de que los mecanismos duales sobre las monoaminas pueden llevar a más eficacia es el descubrimiento de que Venlafaxina frecuentemente parece tener más eficacia cuando se incrementan las dosis, en teoría debido a que al aumentar la dosis se produce más inhibición del TNA

Las vías de acción terapéutica y las implicadas en los efectos secundarios, se deben a sus efectos sobre la 5HT y la NA. Las acciones serotoninérgicas se explicaron más arriba

En cuanto a las acciones sobre la NA:

- El incremento de NA en diversas proyecciones del locus coeruleus de mesencefalo: acción antidepresiva
- La estimulación aguda de los receptores beta-1 y/o beta-2 en el cerebelo o sistema nervioso periférico: activación motora, temblor
- Incremento de NA en receptores de la amígdala o el córtex límbico, así como en el córtex prefrontal ventromedial: agitación
- La estimulación adrenérgica en los centros cardiovasculares de cerebro que descienden a la médula espinal: alteración de la tensión arterial
- Estimulación de los receptores beta-1 en el corazón: cambios en la frecuencia cardíaca

### Venlafaxina

Dependiendo de las dosis tiene distintos grados de inhibición en de la recaptación de 5HT (más potente y presente incluso a dosis bajas), frente a la recaptación de NA (potencia moderada y presente a altas dosis)

Estudios recientes muestran muy baja recurrencia de depresión tras el tratamiento con 1 años, e incluso 2 años, con venlafaxina

La venlafaxina es un sustrato para la CYP2D6, la cual la convierte en el metabolito activo desvenlafaxina, que posee mayor inhibición sobre el TNA que sobre el TSER comparada con la venlafaxina

La presentación retard de la venlafaxina produce menos efectos secundarios

La venlafaxina puede producir síndrome de discontinuación

La dosis habitual recomendada de venlafaxina retardada (venlafaxina retard) es de 75 mg/día administrados en una sola dosis. Si tras dos semanas de tratamiento no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg/día en una sola dosis. Puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg/día en una sola dosis

### **Duloxetina**

Aprobada para la depresión y también para otros trastornos de ansiedad y el dolor neuropático periférico en la diabetes

Parece también efectiva en la fibromialgia

Ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas cognitivos de la depresión, destacando en la depresión geriátrica

Se asocia menos que la venlafaxina a Hipertensión arterial y síndrome de discontinuación

Es un inhibidor CYP2D6

La dosis recomendada es de 60mg una vez al día. Aunque no hay evidencias de que dosis mayores produzcan un beneficio adicional, en los ensayos clínicos se han llegado a dosis de 120 mg/día

## INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA (IRND)

### **Bupropion**

Efectivo sobre síntomas de depresión

No produce disfunción sexual. Se han descrito experiencias favorables con la administración de dosis bajas en la disfunción sexual yatrógena por ISRS

## INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA (ISRN)

## **Reboxetina.**

Parece que tiene una eficacia inconsistente en la depresión mayor, con la posibilidad de menos eficacia que los ISRS

## **ANTIDEPRESIVOS NORADRENÉRGICOS Y SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS (NaSSA)**

Estos fármacos actúan inhibiendo los receptores alfa-2 presinápticos. Estos receptores ejercen una acción inhibitoria sobre la neurona presináptica inhibiendo la liberación de NA y 5HT en la sinapsis

Al bloquear estos neurotransmisores, desinhibe la neurona presináptica y facilita la liberación de ambos neurotransmisores

A diferencia de los IRNS que logran este mismo efecto por otro mecanismo, el bloque de transportadores. A veces se asocian fármacos de estos dos tipos para potenciar los efectos antidepresivos

## **Mirtazapina**

Además de bloquear los receptores alfa-2 presinápticos, bloquean los receptores 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub> e histaminérgicos; luego solo deja que la serotonina estimule los receptores 5HT<sub>1A</sub>, que provoca además liberación de dopamina y también tendría acciones sobre la ansiedad

Las acciones antagonistas 5HT<sub>2C</sub> y 5HT<sub>2A</sub> deberían contribuir al efecto ansiolítico, o la restauración del sueño y antidepresiva sin provocar disfunción sexual

Las propiedades antagonistas 5HT<sub>2C</sub> y antihistamínicas H<sub>1</sub> pueden producir ganancia de peso

La acción antihistamínica H<sub>1</sub> pueden revertir el insomnio y mejorar la ansiedad pero ocasionar mareos durante el día

El intervalo de dosis eficaz en la depresión oscila entre 15 y 45 mg/día. Se recomienda iniciar el tratamiento con 15 mg como dosis única preferentemente nocturna. En pocos días se puede alcanzar la dosis de 30 mg. Posteriores incrementos deben realizarse en periodos de al menos 15 días

## **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS**

Se denominan así por su estructura química, originalmente se diseñaron para el uso en la esquizofrenia. Como antipsicóticos fueron un fracaso, sin embargo durante las pruebas para su uso en la esquizofrenia, se descubrió que eran antidepresivos

A corto plazo producen disminución de la recaptación de serotonina y noradrenalina como mecanismo principal de actuación y, en menor medida, de dopamina. Además bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos, los histaminérgicos H-1 y los alfa-1 adrenérgicos. Mientras que el bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina produce las acciones antidepresivas, se cree que el bloqueo de los otros sistemas explicaría sus efectos secundarios

La posterior introducción de otros antidepresivos con menos efectos secundarios, relegó el uso de estos fármacos a un segundo plano

## OTROS ANTIDEPRESIVOS

### **Moclobemida**

Es un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO) selectivo sobre la MAO-A y reversible; lo que le confiere un riesgo disminuido interacciones graves, con otros fármacos y con alimentos que contienen tiramina, que poseen los IMAO clásicos

A dosis adecuadas conserva el mismo perfil terapéutico que los IMAO, con importante acción antidepresiva y mejor actividad que otros antidepresivos frente a la depresión a .

### **Trazodona**

Es un inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina y bloquea el receptor 5HT<sub>2</sub>, por la que se le denomina dentro de grupo de antagonistas e inhibidores de la recaptación de serotonina (AIRS)

Debido a su propiedad bloqueante de los receptores de histamina, es extremadamente sedante. Por ello está bien establecido su uso como hipnótico que no origina dependencia

### **Agomelatina**

Se trata de un derivado de la melatonina que ha demostrado capacidad antidepresiva, ansiolítica y reguladora del ciclo sueño-vigilia.

Es agonista de los receptores de la melatonina M-1 y M-2 y antagonista 5HT<sub>2C</sub>

## INTERACCIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos y otros fármacos son metabolizados por enzimas del citocromo P-450. Los antidepresivos y otros fármacos pueden tener acciones sobre alguno de estos enzimas, o bien inhibiéndolos o bien induciendo su acción metabólica, con la consiguiente repercusión sobre el fármaco que es metabolizado por esa enzima en concreto.

Son múltiples las interacciones de los antidepresivos con otros fármacos, pero afortunadamente no todas tienen repercusión clínica.

Las interacciones con un miembro de un grupo farmacológico no necesariamente implica que el resto también las produzca.

Por otro lado las interacciones descritas en casos clínicos aislados constituyen una señal de alerta, pero en modo alguno debe generalizarse.

Aunque, como hemos dicho, las interacciones teóricas no significan necesariamente trascendencia clínica debemos tener especial cuidado con la asociación de antidepresivos y:

- Anticoagulantes
- Antiarrítmicos
- Antiepilépticos
- Betabloqueantes
- Nuevos antihistamínicos
- Opiáceos
- Hipoglucemiantes orales
- Otros psicofármacos

## EFFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES CON ANTIDEPRESIVOS

Efectos Secundarios relativamente menores que generalmente desaparecen al poco tiempo

- Náuseas
- Malestar gástrico
- Mareo
- Sequedad de boca
- Cefaleas
- Diarrea
- Sudor
- Temblores

Efectos secundarios más persistentes o graves

- Disfunción sexual: pérdida de la libido, dificultades para lograr erecciones, anorgasmia.
- Aumento de peso
- Nerviosismo o inquietud
- Pensamientos de suicidio

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS PARA EL SÍNDROME DE RETIRADA A ANTIDEPRESIVOS (Salazar, Peralta, Pastor.2011)

Criterio	Descripción
A	Discontinuación o reducción de la dosis de un ISRS/IRSN después de un periodo de uso mínimo de 1 mes
B	Dos o más de los siguientes síntomas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mareo, vértigo o sensación de desmayo</li> <li>• Sensación de shock eléctrico o parestesias</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Fatiga u otros síntomas pseudogripales</li> <li>• Inestabilidad en la marcha</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Nauseas o vómitos</li> <li>• Temblor</li> <li>• Trastornos visuales</li> <li>• Ansiedad</li> <li>• Insomnio</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Crisis de llanto</li> </ul>
C	Los síntomas del grupo B provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del paciente
D	Los síntomas no son debidos a una enfermedad médica general y no pueden explicarse mejor por la recurrencia de los síntomas del trastorno mental para el cual se prescribió el antidepresivo, ni por la reducción concurrente de otra sustancia psicoactiva que estuviera tomando

ELECCIÓN DE ANTIDEPRESIVO

- 1.-Diagnostico de episodio depresivo
- 2.- Información a paciente y familiares
- 3.- Elección del antidepresivo
- 4- Información sobre el antidepresivo
- 5.-Evaluación de respuesta a antidepresivo
- 6.-Mantenimiento de antidepresivo tras remisión
- 7.-La no remisión, actitud a seguir
- 8.-La potenciación de los antidepresivos

1.- Diagnostico de depresión

Como hemos indicado, los antidepresivos han mostrado eficacia en el tratamiento de los episodios depresivos

Para llegar a un diagnóstico de episodio depresivo, la alteración del estado de ánimo debe ser de una intensidad suficiente para afectar de manera grave el funcionamiento habitual del individuo y además los síntomas han de estar presentes durante un periodo de 15 días, lo que descarta otros episodios afectivos breves, reactivos y autolimitados y que no está probado que respondan al tratamiento con antidepresivos

Conviene diferenciar la depresión monopolar de aquella que aparece en el trastorno bipolar (presencia de al menos un episodio maniaco o hipomaniaco previo). En estos casos el manejo de antidepresivos ha de realizarse con cautela, por el riesgo de provocar nuevo episodio (hipo)maniaco, y puede ser conveniente la asociación de medicamentos estabilizantes de ánimo (en caso de la depresión bipolar valoraríamos el uso de lamotrigina)

## 2.- Información

El siguiente paso previo a la prescripción con antidepresivos es la información al paciente y a la familia sobre lo que es la depresión.

Los objetivos principales son orientar al paciente sobre el propio concepto del trastorno depresivo, enfatizando qué es (un trastorno) y qué no es la depresión (una debilidad personal) para neutralizar los prejuicios y el estigma asociados a la depresión, que tan negativamente puede influir en la autoestima del paciente, en el propio manejo terapéutico y en la evolución del trastorno depresivo. Enfatizar sobre cuán frecuente es la depresión en la población general, hacer saber al paciente que lo que le ocurre no es inaudito, le ayudará a no sentirse tan raro

Como trastorno mental la depresión puede y es necesario tratarla. En la actualidad disponemos de gran número de tratamientos eficaces. El riesgo de que una depresión no consiga recuperarse se incrementa cuando no recibe el tratamiento

La depresión es un trastorno complejo en cuyo origen interviene diferentes factores biológicos y del entorno que se relacionan entre sí

Los cambios biológicos que se dan en la depresión provocan gran parte de sus síntomas. Los fármacos actúan sobre estos cambios para compensarlos o normalizarlos y mejorar con ello la enfermedad

## 3.-Elección de antidepresivo y uso de medicación concomitante.

Habíamos comentado que todos los fármacos comercializados como antidepresivos mostraban en ensayos clínicos una eficacia similar frente a la depresión; en teoría estaría indicado empezar por cualquiera de ellos. Sin embargo, la presencia de efectos secundarios es aconsejable iniciar el tratamiento con ISRS o IRSN.

En mi opinión desde la atención primaria optaría por inicio de tratamiento con ISRS

En principio no habría ventajas entre unos y otros, sin embargo en función de los síntomas predominantes podemos optar por alguno de ellos.

Así en casos de que haya un componente ansioso importante podríamos pensar en paroxetina o sertralina. Si dominan síntomas de inhibición, pensaríamos en fluoxetina

En tercera edad, por su mejor tolerancia, daríamos citalopram o su racémico escitalopram.

En el caso de existir importante ansiedad/angustia pueden asociarse benzodicepinas a dosis efectivas o bien hipnóticos en el caso de insomnio pertinaz o si va acompañado de empeoramiento de síntomas e importante malestar psicológico (estos fármacos se retiraran lo antes posible, y en caso de los hipnóticos, antes de 4 semanas de tratamiento

#### 4.- Información sobre el tratamiento antidepresivo.

Una vez optado por un antidepresivo deberemos informar al paciente sobre los objetivos del tratamiento, cuando empezarán a notarse los efectos terapéuticos y la posibilidad de aparición de efectos secundarios.

Informaremos que pretendemos con el tratamiento la desaparición de los síntomas (que nos ha relatado el paciente) asociados a la depresión. Todos los síntomas no mejorarán con el mismo ritmo.

Advertiremos que el inicio de la respuesta no va a presentarse antes de 2-4 semanas de tratamiento, de modo que si tras unos días del mismo no nota efectos buscados, no debe abandonar el tratamiento.

Si hemos añadido algún medicamento para la ansiedad o el insomnio, advertiremos que estos efectos sí han de notarse desde el primer día de tratamiento y que su uso será limitado en el tiempo en espera de la respuesta al antidepresivo y nuestra intención será retirarlo cuanto antes.

Se advertirá sobre la aparición de efectos secundarios. Los más frecuentes, al principio del tratamiento, son también los menos graves, y suelen mejorar en los días sucesivos (de ahí que los primeros días optemos por dar una dosis mas baja). En cualquier caso, si estos efectos fueran importantes o insoportables para el paciente, o bien surgen otros efectos secundarios que no hemos indicado, deberá suspender el tratamiento y llamarnos para valorar actitud a seguir

#### 5.- Evaluación de respuesta a antidepresivos

Las visitas de seguimiento permiten realizar el control de la evolución de la enfermedad. Esto permitirá realizar las modificaciones del tratamiento y determinar la duración del mismo. También la valoración y control de los síntomas y de los efectos adversos del tratamiento

En siguientes consultas analizaremos la respuesta a los antidepresivos

Decimos que hay respuesta cuando remiten un 50% los síntomas de depresión y entendemos que se ha resuelto el episodio depresivo cuando han desaparecido todos los síntomas y se vuelve a un estado de salud previo al inicio del episodio depresivo

Se puede programar una primera consulta a los 15 días de tratamiento que usaremos para valorar cumplimiento del tratamiento, aparición de efectos secundarios, y ahondar en los aspectos de información (psicoeducación) previos, tanto al paciente como a los familiares.

Nueva cita a las 2 semanas (tras cuatro semanas de tratamiento)

Podemos encontrarnos con que en las primeras semanas hay respuesta al tratamiento. Es sugerente de que la mejoría se debe al antidepresivo, si ésta se ha demorado en torno a 2 semanas; algunos pacientes pueden manifestar mejoría desde el inicio del tratamiento; en este caso, aunque no tengamos certeza absoluta pensaríamos en otras causas (otros fármacos, efecto psico-terapéutico de primera consulta, efecto placebo, cambios ambientales...)

En caso de respuesta iremos retirando progresivamente la medicación coadyuvante si la hubiera y mantendríamos el tratamiento antidepresivo a la misma dosis hasta siguiente consulta (dos semanas después)

#### 6.- Mantenimiento del antidepresivo tras la remisión.

Puede ocurrir en las siguientes consultas que haya una remisión del episodio depresivo, en esos casos aconsejaremos mantener el tratamiento antidepresivo durante 6-9 meses más tras la remisión. Transcurrido este tiempo, si persiste asintomático hablaremos de recuperación.

#### 7.-La no remisión, actitud a seguir

Si se mantiene respuesta, pero no resolución, nos plantearemos la posibilidad de incrementar la dosis hasta lo máximo autorizado y valorar a las 2 semanas

Si tras el incremento de dosis no se obtiene la remisión, cambiar a otro antidepresivo de la misma familia, que ya hemos indicado que aunque comparten el mecanismo de acción son químicamente diferentes y algunos pacientes responden mejor a uno que a otro

Si de este modo se consigue la remisión, actuaremos como indicamos más arriba manteniendo el tratamiento 6-9 meses más con la dosis necesaria para conseguir la resolución

Si a pesar de todo no se consigue la remisión, cabría la opción de cambiar a un antidepresivo dual, un IRSN (Venlafaxina o duloxetina) y seguiríamos las mismas pautas de control y consultas de seguimiento.

#### 8.- La potenciación de los antidepresivos.

Si no hay remisión nos plantearemos pautas de potenciación de los antidepresivos. La combinación de dos antidepresivos con acciones complementarias, como asociación de un ISRS y un IRND (actuando sobre los 3 neurotransmisores) o la

asociación de un IRNS a un NaSSA (mirtazapina), buscando una mayor acción sobre 5HT y NA además de acción sobre DA

La potenciación de antidepresivos con otros fármacos (litio, hormonas tiroideas, estimulantes, etc) deberían realizarse en atención especializada, por el mal pronóstico de estos casos.

## BIBLIOGRAFIA

En general se puede consultar el tema en múltiples tratados de psicofarmacología o de psiquiatría.

En este caso se han consultado:

Kaplan, H.; Sadock, B: “Manual de farmacoterapia en Psiquiatría”. Waverly hispanica s.a. Argentina 1993.

Rahola J y cols “lo que siempre quiso saber de los psicofármacos...” 4ª edición. 2011

Bueno, A. Y cols “Psicofarmacología clínica” .Salvat editores. Barcelona 1988

Casas, M. y cols “Psicofarmacología de las drogodependencias” fundació promédica. Barcelona 2002.

American Psychiatric Association. Informe del grupo de trabajo “Benzodiacepinas: Dependencia, toxicidad y abuso” Nuevas generaciones de neurociencias. Barcelona 1994.

Stephen M Stahl. “Psicofarmacología esencial de Stahl”. Grupo aula médica S.L. 2010

Salazar, M.; C.Peralta; F.J. Pastor. “Manual de psicofarmacología”. 2ª Edición. Editorial médica panamericana. 2011

Aranza J.R. “Guía práctica de psicofarmacología”. Gambau Relaciones Gráficas. 2011  
Alan F. Schatzberg; Charles D. Nemeroff. “Tratado de psicofarmacología”, Masson. 2006

Alvarez. E.; Puigdemont D. “Antidepresivos” en “Tratado de psiquiatría” 2ª Edición. Ars Médica. 2010

Stephen M. Stahl. “Guía del prescriptor” Tercera Edición. Grupo Aula Médica. 2010

