

# TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS

MÓDULO III

Dr. Jaime Carmona Huerta  
Médico psiquiatra

Para uso exclusivo del profesional de la salud.





© Saned 2022

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

**Sanidad y Ediciones, S.L.**

[gruposaned@gruposaned.com](mailto:gruposaned@gruposaned.com)

Poeta Joan Maragall, 60, 1a. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2o, 2a. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41




# TRATAMIENTOS ANTIDEPRESIVOS

## MÓDULO III

Dr. Jaime Carmona Huerta  
Médico psiquiatra

<b>3.1</b>	<b>Historia de tratamientos para la depresión</b>	<b>4</b>
<b>3.2</b>	<b>Definición de un tratamiento eficaz</b>	<b>8</b>
<b>3.3</b>	<b>Objetivos y metas del tratamiento</b>	<b>13</b>
<b>3.4</b>	<b>Antidepresivos de la actualidad.</b> (MoA, comparativos, diferencias en término de eficacia, seguridad y tolerabilidad de cada uno)	<b>17</b>
<b>3.5</b>	<b>Guías de tratamiento</b>	<b>26</b>



## 3.1 Historia de tratamientos para la depresión

De acuerdo con el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* en su quinta edición,<sup>1</sup> el trastorno depresivo mayor se define como un estado de ánimo deprimido constante y/o pérdida de interés en las actividades que antes se encontraban como placenteras (anhedonia) acompañados por 5 o más de las siguientes: alteración en el apetito y en el peso, insomnio o hipersomnias, fatiga o falta de energía, agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos de inutilidad o de culpa inapropiada, problemas para pensar, concentrarse o decidir y pensamientos acerca de morir, ideación suicida o intentos suicidas.

Estos síntomas deben ser clínicamente significativos e impedir el desarrollo normal de la persona para poder diagnosticar el trastorno. El tratamiento farmacológico de la depresión tiene su origen en la década de los 50. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se introdujeron en la terapéutica junto con los antidepresivos tricíclicos clásicos.<sup>2</sup>

El primer IMAO utilizado fue la iproniazida, fármaco utilizado en el tratamiento de la tuberculosis. Se observó, a modo de serendipia, que podía inducir una mejoría del estado de ánimo, lo que hizo que fuese utilizada en el tratamiento de pacientes con síntomas depresivos. Los primeros datos sobre los efectos de la iproniazida en pacientes con depresión sin tuberculosis fueron comunicados por Kline y cols. en 1957, quienes valoraron su eficacia en pacientes con depresión psicótica, abriendo los datos al primer grupo de fármacos específicamente antidepresivos.<sup>3,4</sup>

De hecho, la iproniazida puede ser considerada el primer fármaco antidepresivo de uso masivo, aunque fue retirada pocos años después por sus potenciales efectos secundarios graves. La iproniazida dio paso a fármacos con potencia inhibidora de la MAO mucho mayor como la fenelzina




y la tranilcipromina, fármacos indicados para el tratamiento de la depresión.<sup>5</sup> Simultáneamente, tuvo lugar otro gran avance histórico en el manejo de la depresión: el descubrimiento de los antidepresivos tricíclicos cuyo primer exponente y prototipo fue la imipramina. En 1958, se comprobó que la imipramina carecía de actividad antipsicótica, pero mejoraba el estado de ánimo de los pacientes esquizofrénicos tratados, observación que condujo a que más tarde se pudiera demostrar que era un antidepresivo eficaz en pacientes depresivos. El estudio de sus mecanismos de acción (inhibición de la recaptación de monoaminas) dio paso a la formulación de la hipótesis monoaminérgica de la depresión. La imipramina nace de la investigación de agentes antihistamínicos y de la evidencia de la eficacia del primer agente antipsicótico, la clorpromazina, molécula con la que comparte algunas características estructurales.<sup>6</sup>

Poco después de los primeros ensayos con imipramina fue presentado otro fármaco similar, la amitriptilina, y posteriormente clomipramina, nortriptilina y otros. Estos agentes inauguraron una nueva era en el tratamiento de la depresión, relegando a la electroconvulsivoterapia a unas indicaciones muy puntuales, como el riesgo suicida elevado o la depresión resistente a tratamiento farmacológico.

La monoaminoxidasa es un enzima metabolizador de serotonina, noradrenalina y dopamina por lo que su inhibición provoca un incremento de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, bloquean otros neuroreceptores (muscarínicos, adrenérgicos e histamínicos) y actúan sobre los canales de sodio. Estas dos últimas acciones son responsables de sus efectos adversos, sus contraindicaciones y el riesgo letal en caso de sobredosis. El uso de IMAO irreversibles comporta importantes y molestas restricciones dietéticas y el riesgo de crisis hipertensivas potencialmente graves.<sup>7</sup>

La aparición de los primeros fármacos antidepresivos supuso una revolución en el tratamiento de la depresión y su uso, IMAO y antidepresivos tricíclicos se mantuvo durante tres décadas hasta la aparición de los primeros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.<sup>5</sup> Sin embargo, mientras los antidepresivos tricíclicos continúan utilizándose en clínica de una forma importante,



los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) prácticamente han dejado de emplearse en gran medida debido a sus problemas de interacciones con otros fármacos psicoestimulantes y con alimentos ricos en tiramina, que pueden desembocar en trágicas crisis hipertensivas.<sup>8</sup>

En los años setenta, nuevos antidepresivos, conocidos como heterocíclicos, aportaron una relativa mayor selectividad sobre la neurotransmisión, lo que suponía menores efectos secundarios y menor potencial de toxicidad, pero no mayor eficacia que los antidepresivos tricíclicos: maprotilina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina), mianserina (bloqueo de auto receptores alfa 2), trazodona (bloqueo de los receptores de serotonina 2A e inhibidor, menos potente, de la recaptación de serotonina) y otros.<sup>6</sup>

En las décadas siguientes el arsenal farmacoterapéutico de la depresión se va incrementando progresivamente a partir de una política de investigación racional de nuevos fármacos. La confirmación de las hipótesis monoaminérgicas en el tratamiento de la depresión con la implicación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina permitió la búsqueda de fármacos que actuaran específicamente sobre uno de ellos o sobre ambos. Así surge el primer antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), la fluoxetina, seguido en poco tiempo por fluvoxamina, paroxetina, sertralina y citalopram. Posteriormente los RIMA, moclobemida, (inhibidores reversibles de la MAO), y el bupropion (inhibidor de la recaptación de serotonina y dopamina). En los 90, mirtazapina (noradrenérgico y serotoninérgico específico, NaSSA), reboxetina (inhibidor de la recaptación de NA), venlafaxina y más tarde duloxetina (llamados duales por su doble acción inhibidora de la recaptación de noradrenalina y serotonina), y en este siglo la agomelatina (agonista de la melatonina).<sup>9</sup>


Los antidepresivos (AD) surgidos en las tres últimas décadas han desplazado en la prescripción habitual a los AD tricíclicos y los IMAO por la menor incidencia de efectos adversos y la ausencia de riesgos asociados a estos. Sin embargo, la eficacia en la respuesta al tratamiento no ha variado significativamente. Es a partir de la mitad de la década de los 80 que son desarrolladas nuevas familias de fármacos más selectivos y que supusieron una revolución en el tratamiento

de la depresión. Primero con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y sucesivamente con inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRND), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS) llamados por eso también antidepresivos duales, noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN), y recientemente un agonista melatoninérgico. También en los años 60 empieza a ser utilizada la sal de litio en el tratamiento y prevención de los trastornos bipolares y como coadyuvante en el tratamiento de las depresiones resistentes.<sup>6</sup>

Como ya se ha mencionado el otro gran aporte de la AD tricíclicos fue que el estudio de su actividad permitió establecer las primeras teorías etiopatogénicas de la depresión. La teoría monoaminérgica implica básicamente a tres neuromediadores cerebrales: noradrenalina, serotonina y dopamina. Actualmente la investigación se dirige hacia otros objetivos para explicar el mecanismo de acción de los AD: modificaciones en la neurona postsináptica, factores que influyen en la transcripción de la señal postsináptica, factores neurotróficos (BDNF), expresión génica. También se mantienen prometedoras líneas de investigación sobre el papel de otros neuromediadores en la regulación de estados de ánimo (neuroquininas, citocinas, glutamato, sistema GABA) en la búsqueda de nuevas dianas de acción AD más rápidas y eficaces.

Las teorías de la depresión centradas en la depresión de NA o 5-HT implicaban la posibilidad de distinguir entre depresiones noradrenérgicas y serotoninérgicas, en función de los síntomas predominantes, con la utilidad clínica de facilitar una elección racional del tipo de AD adecuado. Los estudios clínicos basados en esta teoría no mostraron claros resultados, pero en los últimos años la aparición de nuevos AD noradrenérgicos y de los AD duales ha propiciado un renacido interés en ella.<sup>5</sup>

De acuerdo con la hipótesis de las monoaminas en la depresión, una deficiencia de serotonina, noradrenalina o dopamina llevaría a la depresión. Todos los antidepresivos actúan de una u otra manera aumentando la disponibilidad de uno o más neurotransmisores en la sinapsis.



Sin embargo, se considera que el efecto antidepresivo no está directamente ligado al aumento del NT sino a la regulación a la baja de sus receptores postsinápticos, lo que explicaría el retardo en su acción terapéutica, al resultado de modificaciones en la expresión génica y al incremento en la síntesis de diversas proteínas y entre ellas una que interviene en la neurogénesis, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Los fármacos llamados antidepresivos han demostrado su eficacia no solo en el trastorno del humor por el que son conocidos sino también en un amplio espectro de otros trastornos: trastorno de ansiedad generalizada, crisis de pánico, trastornos fóbicos (fobia social, ágora y claustrofobia), trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno somatomorfo, bulimia, dolor neuropático, deshabitación tabáquica.<sup>10</sup>

## 3.2 Definición de un tratamiento eficaz

La eficacia de un procedimiento o tratamiento en relación con la condición del paciente se expresa como el grado en que la atención/intervención ha demostrado lograr el resultado deseado o esperado.<sup>11,12</sup>

La prescripción de un tratamiento no debe ser un acto reflejo ante las quejas del paciente, ni cada síntoma conlleva a la indicación de un fármaco, ni es *receta de cocina* para darles a todos el mismo tratamiento, aunque tengan la misma enfermedad, ya que estas se manifiestan de maneras diferentes en los individuos debido a factores biológicos, psicológicos, ambientales y sociales, al igual que puede ser diferente la respuesta de cada cual a un mismo medicamento debido factores antes señalados.

Entre las variables que el médico debe considerar cuando adopta decisiones respecto al tratamiento de un paciente, se encuentran:<sup>13</sup>

- Los deseos del paciente.
- El diagnóstico del problema principal del paciente.
- Otros problemas que el paciente pueda presentar.
- El pronóstico.
- La personalidad y condiciones de vida del paciente.
- Los riesgos y beneficios de las decisiones alternas.
- Los deseos de la familia.
- Cuestiones éticas.

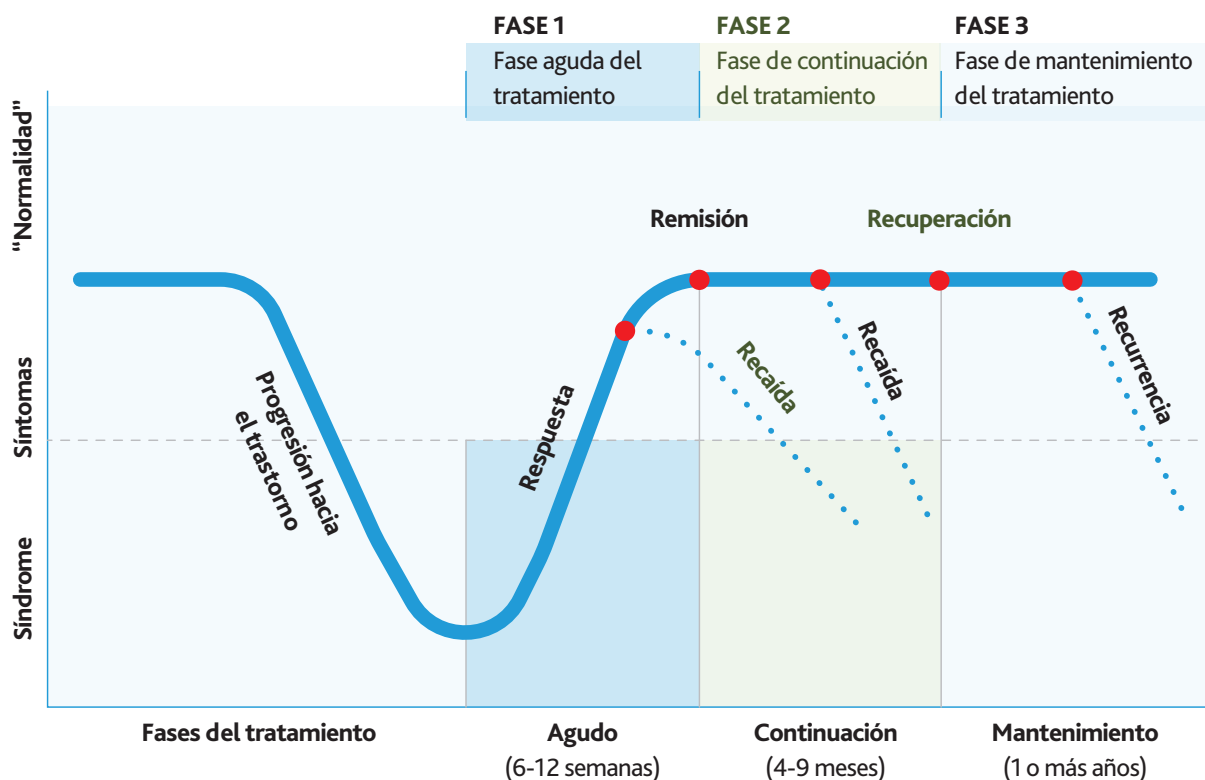
Al realizar el diagnóstico del TDM, la instauración del manejo farmacológico es imperioso para todos los casos clasificados como moderados y severos, y es, además, la mejor opción en términos de efectividad, para un trastorno depresivo mayor leve. La elección del antidepresivo, de acuerdo con la gran mayoría de las guías internacionales, debe estar determinada por el medicamento que presente la mayor posibilidad de respuesta y el menor perfil de efectos adversos.

Una vez iniciado el tratamiento farmacológico, una respuesta "inicial-parcial" se observa a las 2 o 3 semanas posteriores a dicha instauración. Se considera como una adecuada respuesta farmacológica cuando existe una disminución del 50 % de la sintomatología comparado con los síntomas basales previos a la instauración del fármaco y es evaluado a través de la disminución del puntaje de escalas clinimétricas tales como la escala Montgomery-Asberg (por sus siglas en inglés MADRS), la escala de Hamilton para la depresión (por sus siglas en inglés HDRS) o el inventario de síntomas de Beck (por sus siglas en inglés BDI).



La evaluación de una adecuada respuesta farmacológica debe realizarse en el periodo comprendido entre la semana 6 a la 8 posteriores al inicio del tratamiento, por lo que previo a dicho periodo no puede considerársele a un fármaco, en caso de no presentar respuesta, como un ensayo fallido.

Si durante el curso del tratamiento farmacológico se presenta una reinstauración de la sintomatología depresiva, se está entonces frente al fenómeno llamado recaída, es decir, en caso de que el sujeto que está siendo tratado, y que haya presentado una adecuada respuesta farmacológica (reducción de al menos 50% de síntomas con respecto a una evaluación basal), pero que en el curso de dicho proceso rumbo a la remisión total de síntomas presenta un retroceso y nuevamente los síntomas depresivos se instauran, se está entonces frente a este fenómeno denominado recaída (término que debe emplearse solo si el sujeto no ha llegado a la remisión total) (Figura 1).




**Figura 1.** Evolución del trastorno depresivo mayor posterior al abordaje terapéutico.

Por otra parte, si en la evolución frente a la implementación del tratamiento farmacológico se presenta una reducción clínica de síntomas cercano a la totalidad, situación que operacionalmente se define a través de la obtención de un puntaje en la escala HRSD-17 menor de 7 o en la escala BDI menor de 8, se puede entonces considerar que el sujeto está frente a una remisión total. A este periodo comprendido entre el inicio del tratamiento farmacológico y hasta la instauración de la remisión total, se le denomina *fase aguda* e incluye a todos los elementos que pueden, potencialmente, conformarlo (recaída, respuesta farmacológica, remisión parcial, remisión total, ensayo terapéutico, ensayo fallido).

Posterior a la fase aguda, inicia la *fase de continuación*, cuyo objetivo principal es evitar nuevas recaídas. En esta fase, el episodio depresivo mayor que está siendo tratado, aún no es considerado como resuelto o abolido, debido al riesgo incrementado de recaída que implica la suspensión del tratamiento en esta etapa, por lo que la indicación consensuada es mantener el manejo farmacológico en rangos terapéuticos hasta un periodo mínimo de 6 meses en remisión total de acuerdo con la OMS y de 9 a 12 meses de acuerdo con el resto de las guías de manejo internacionales.

La fase de continuación culmina al presentarse la remisión total sostenida (periodo de tiempo en el que el sujeto persiste al menos 6 meses en remisión de síntomas), siendo hasta entonces cuando resulta adecuado el considerar la reducción gradual (para evitar el síndrome de discontinuación) y la suspensión eventual del fármaco.

Distinto al fenómeno de la recaída, es el fenómeno llamado *recurrencia*, esta condición se define como "el desarrollo de un trastorno depresivo en una persona que previamente ha padecido otro episodio depresivo mayor" es decir, es la presencia de un episodio depresivo más y no parte del que en el pasado ocurrió, y se denominaría recurrencia puesto que temporal y evolutivamente no es considerado parte del mismo trastorno depresivo que una vez adquirió la categoría de "recuperación total" y entonces, este otro, sumaría para el historial del sujeto como un nuevo episodio.



En caso de que se determine que el sujeto tiene un riesgo considerable de recurrencia (determinado principalmente por el número de episodios depresivos previos) puede iniciarse una fase de tratamiento destinada a reducir el riesgo de que dicha recurrencia se presente, a dicha fase de tratamiento se le denomina *fase de mantenimiento*.

Cabe resaltar que esta fase no es parte del manejo estipulado como “correcto y obligatorio” dentro de la historia natural del manejo de la depresión no recurrente y está supeditado a la consideración clínica del incremento del riesgo de recurrencia; en donde, si el riesgo está incrementado por encima de la población considerada con riesgo basal, entonces dicha fase (de mantenimiento) se puede instaurar con la finalidad de minimizar la posibilidad de que se presente un nuevo episodio depresivo.

Se considera que posterior a 3 episodios depresivos mayores el riesgo de que en el futuro ocurra otro episodio es superior al 90 % por lo que suele ser el punto de corte para prescribir tratamiento en fase de mantenimiento.

Finalmente, una vez se adquiere el estatus de “remisión total sostenida” el objetivo siguiente es que el sujeto adquiera la categoría de recuperación. Este estado, más que una etapa, es una “vuelta atrás”, es el retorno al estado previo en el que se encontraba justo antes del inicio de la sintomatología depresiva, consiste en recobrar a plenitud la funcionalidad cognitiva, social, laboral/escolar y afectiva con la que se contaba y es, hoy en día, la respuesta final esperada para todo sujeto que inicia tratamiento para la depresión en donde se consuma un adecuado abordaje terapéutico multidisciplinar y hacia donde todas las herramientas, guías y protocolos de manejo deben apuntar.<sup>14,15</sup>


## 3.3 Objetivos y metas del tratamiento

El abordaje de los objetivos y metas terapéuticas puede categorizarse para su estudio en tres constructos: respuesta, remisión y recuperación.

### RESPUESTA

Como ya se dijo en párrafos anteriores, se entiende por respuesta la disminución significativa de la sintomatología depresiva, cuantificada a través de la reducción en al menos el 50 % de los síntomas depresivos respecto a los valores iniciales en alguna escala de medición (MADRS, HDRS o BDI). Si la reducción es entre el 25 y 49 % de la puntuación inicial se hablaría de respuesta parcial y si es menor del 25 %, de no respuesta. Dicha evaluación debe realizarse entre la segunda y tercera semana de tratamiento esperando que el efecto máximo del antidepresivo llegue en el periodo comprendido entre la semana 6 a la 10 de tratamiento. Este parámetro es el mayormente utilizado en estudios FASE 2 y FASE 3 para determinar la eficacia de un antidepresivo previo a su comercialización. Es un indicador que determina la capacidad que tiene un fármaco de reducir síntomas depresivos y resulta de utilidad para estimar el tamaño de su efecto cuando se compara con placebo o frente a otro antidepresivo.

Gran parte de las investigaciones desarrolladas y de la literatura publicada desde el surgimiento de los ISRS y hasta principios del inicio del siglo XXI, tomaba este indicador como el Gold standard para considerar el manejo terapéutico de un trastorno depresivo como exitoso o fallido. Sin embargo, debido a las características ya descritas de este parámetro clínico, así como de las distintas fases del manejo completo e integral de un trastorno depresivo mayor, resulta hoy en día insuficiente el considerar como adecuado el uso de este marcador como determinante de éxito de un tratamiento y su uso debe estar acotado a la fase que le



corresponde, es decir; la respuesta farmacológica es un estado por el que todo sujeto tratado con un antidepresivo debe de transitar para poder continuar en la búsqueda de la resolución de su padecimiento siendo más que una meta final una vía a cursar y superar en la fase aguda de su manejo.

## REMISIÓN

La evidencia actual es contundente con respecto a la meta que debe plantearse con respecto al tratamiento para la depresión. Si bien la mayor parte de los medicamentos desarrollados para abordar este trastorno, inician su comercialización en el mercado bajo estudios que comprueban su eficacia al demostrar que pueden producir una respuesta farmacológica, el objetivo fundamental que previene en mayor medida recaídas y recurrencias es el plantearse obtener la remisión total y no solo la reducción de al menos el 50 % de síntomas. Por ello, la meta de remisión total debe ser, hoy en día, el objetivo mínimo indispensable que un médico debe plantearse frente a un paciente con un episodio depresivo.

El constructo "remisión total" es definido, como ya fue descrito, como aquel periodo de tiempo en que el paciente está "clínicamente asintomático" por al menos 2 o más meses, teniendo en cuenta que no implica ausencia total de síntomas ya que, paradójicamente pueden persistir algunos síntomas residuales (principalmente síntomas cognitivos y alteraciones del sueño) y se alcanza cuando operacionalmente en las herramientas clinimétricas de Hamilton (HRSD 17) se obtiene un puntaje menor de 7, o en la escala de Beck (BDI) una puntuación menor de 8. Digno de resaltar son las implicaciones de la sintomatología residual, ya que su influencia en la evolución exitosa rumbo a la recuperación funcional no es poca, aunque el grado de correlación entre dichos síntomas y la falta de dicha recuperación varía sustancialmente.

Evans y cols. en 2014 reportaron que algunos déficits neurocognitivos en pacientes con TDM fungían como importantes factores clínicos que influían en la recuperación funcional. Observaron particularmente que algunas funciones ejecutivas, tales como la atención, velocidad de



procesamiento y memoria eran los dominios cognitivos que específicamente se asociaban con un retraso en la adquisición de la recuperación funcional. Otros déficits cognitivos que pueden persistir, incluso habiendo obtenido la remisión total sostenida son la falta de habilidades en la resolución de problemas y fallas en la ejecución de actividades diarias, tal y como lo describió Keefe y colaboradores, así como la persistencia de síntomas somáticos, falta de motivación e insomnio según observó Jaeger y cols.

Otros factores que guardan relación con el tiempo de remisión, así como con la recuperación de la funcionalidad son la presencia de síntomas psicóticos o el número de episodios depresivos previos; ante la presencia de sintomatología psicótica, o la presencia de 2 o más episodios depresivos, existe una disminución en la probabilidad de éxito terapéutico si la meta planteada es la remisión (la posibilidad de falla terapéutica en el tercer episodio depresivo de un individuo es de hasta 3 veces más que frente a un primer episodio depresivo), existiendo además un retraso en la recuperación de funciones.

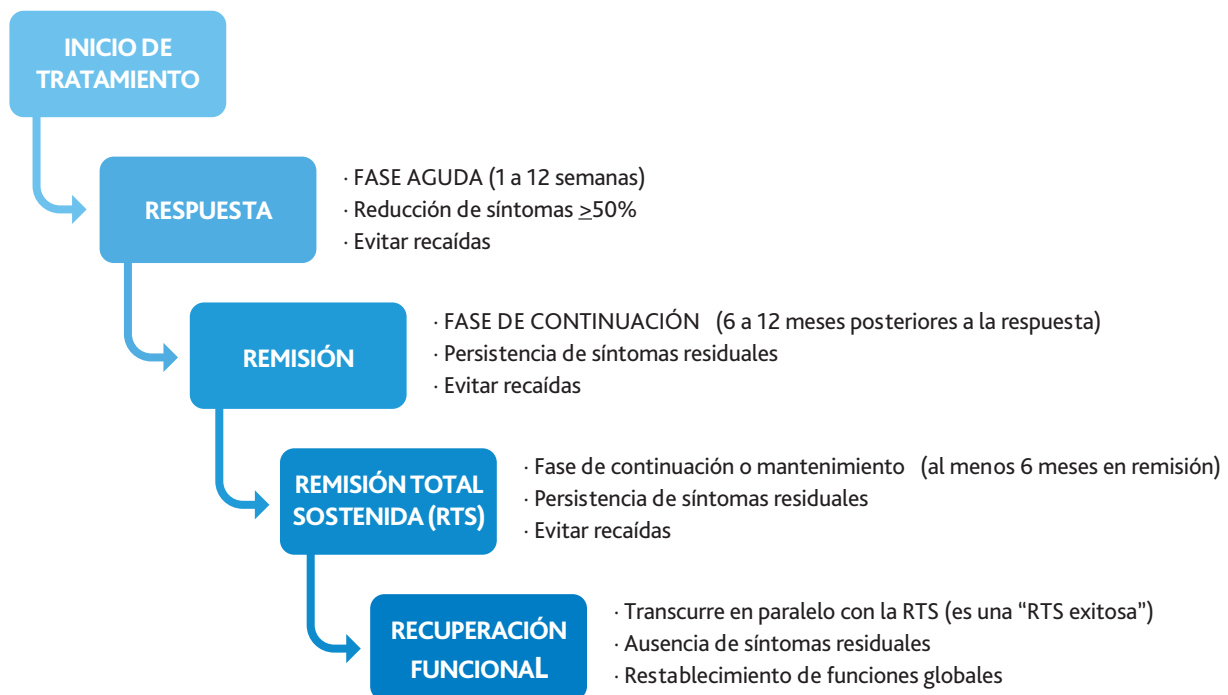
Aunado a todo esto, sabemos que la aparición del constructo remisión suele tener una relación lineal y parcialmente proporcional con la recuperación funcional, pero en muchos casos ambos transcurren en tiempos y velocidades distintos, por lo que sabemos, en la interrelación de estos fenómenos se requiere de la remisión total sostenida para una recuperación funcional, pero este factor no es la única variable que interviene y conlleva a la recuperación funcional, por lo que el estudio y análisis de dichas variables intervinientes resulta trascendente si se quiere entender de forma completa la evolución del manejo del trastorno depresivo mayor.

## RECUPERACIÓN

No existe un consenso para establecer la definición conceptual u operacional de la recuperación funcional; la prueba clinimétrica que en mayor medida se ha utilizado con tales fines es la Sheehan Disability Scale (SDS) herramienta de auto reporte que examina 3 dominios: trabajo, vida social y vida familiar; en ella, se considera que un sujeto adquiere la recuperación funcional

cuando se obtiene una puntuación total menor o igual a 6 puntos. El resto de las pruebas clinimétricas que pueden ser utilizadas en la evaluación de la funcionalidad se encuentran enumeradas en la tabla 1, junto con los dominios que evalúan. La meta final denominada recuperación funcional suele ser difícil de alcanzar, de acuerdo con la revisión sistemática realizada por Sheehan en el 2017, este estado se alcanza en tan solo un 20% a un 40% de los pacientes tratados farmacológicamente, siendo el número necesario para tratar (NNT) de 10 a 15 pacientes para obtener la recuperación funcional de un solo individuo.

Al parecer, el trayecto rumbo al restablecimiento total de las funciones es un camino que se construye a través de la confluencia de muchos otros caminos y por ello difiere con los constructos respuesta y remisión; ya que estos mantienen como el pilar del tratamiento el correcto uso de fármacos antidepresivos, sin que sea indispensable, en términos generales, el manejo de otros fármacos u otras alternativas no farmacológicas, mientras que la recuperación funcional, requiere, casi en la misma jerarquía, la utilización de alternativas farmacológicas y no farmacológicas.



**Figura 2.** Curso esperado y metas por fases de un manejo exitoso del trastorno depresivo mayor.

## 3.4 Antidepresivos de la actualidad

Los antidepresivos se encuentran entre los medicamentos más prescritos alrededor del mundo; actualmente existen múltiples medicamentos disponibles en el mercado con distintos mecanismos de acción y perfiles clínicos específicos que cuentan con eficacia bien establecida para el manejo del trastorno depresivo mayor<sup>20</sup> y los cuales han sustituido el uso de antidepresivos como los IMAO o los tricíclicos por tener un perfil de mayor seguridad y tolerancia. A continuación, se mencionan y describen brevemente las clases de antidepresivos más utilizadas hoy en día.

### 3.4.1 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Los ISRS son los antidepresivos más utilizados desde la década de los 90 y se encuentran en casi todas las guías internacionales como fármacos de primera línea, junto con algunos otros antidepresivos.<sup>21</sup> Su mecanismo de acción se enfoca en inhibir la recaptura de serotonina (5HT) a través de la inhibición del transportador de serotonina (SERT); sin embargo, sus efectos terapéuticos sobre los síntomas depresivos no son inmediatos y dependen de la regulación a la baja de los receptores de serotonina que se encuentran regulados a la alza de manera patológica además del déficit de serotonina tanto en las áreas presinápticas somatodendríticas cerca del cuerpo celular como en la sinapsis cerca del axón terminal en personas deprimidas.<sup>17</sup>

Son medicamentos en general bien absorbidos de manera oral con concentraciones máximas promedio de 4 a 8 horas, su administración con alimentos puede mejorar la tolerabilidad y la incidencia de efectos adversos gastrointestinales influyendo poco sobre la absorción del medicamento.<sup>19</sup>



## Mecanismo de acción de los ISRS

Los receptores serotoninérgicos ubicados en el área somatodendrítica son autorreceptores presinápticos denominados 5HT<sub>1a</sub>, los cuales son "sobrestimulados" cuando el ISRS aumenta la serotonina, esto no explica el efecto terapéutico de estos medicamentos, pero sí los posibles efectos adversos iniciales. Con el tiempo estos niveles de serotonina elevados sobre estos autorreceptores producen una regulación a la baja y la desensibilización de los mismos, el curso temporal de esta desensibilización corresponde al inicio de la acción terapéutica de los ISRS.

Una vez desensibilizados, la serotonina no puede continuar inhibiendo su propia liberación y por lo tanto, la neurona serotoninérgica queda desinhibida dejando una liberación encendida en los terminales axónicos y permitiendo que la serotonina fluya desde distintas proyecciones de las vías serotoninérgicas del cerebro, esto es lo que teóricamente media las diversas acciones de los ISRS.

Es decir, el mecanismo de acción de los ISRS corresponde con un mecanismo farmacológico en cascada con una desinhibición potente pero desfasada de la liberación de serotonina en las vías clave del cerebro, siendo los efectos secundarios causa directa del aumento inmediato de serotonina en vías y receptores no deseados. Aunque estos medicamentos funcionan de manera primordial como se mencionó antes, cada antidepresivo específico de este grupo tiene propiedades individuales en menor o mayor medida sobre otros receptores, lo que condiciona que cada uno tenga características diferentes en lo que respecta a su acción clínica.<sup>17</sup>

## Efectos adversos de los ISRS

Los efectos adversos a estos medicamentos aparecen típicamente entre la primera y segunda semana del inicio de la toma, suelen disminuir o desaparecer de manera espontánea si se continúa con la misma dosis de manera posterior, pero hasta un 15 % de los pacientes resulta

incapaz de tolerar este tipo de medicamentos, lo cual puede manejarse instaurando aumentos graduales con dosis fraccionadas y con la toma en conjunto con alimentos.

Hasta un 80 % de los pacientes que toman estos medicamentos llegan a reportar efectos adversos sexuales, como disminución del libido e inhibición del orgasmo. Otros efectos adversos frecuentes son la presencia de síntomas gastrointestinales como náuseas, diarrea o vómitos y suelen ser transitorios y leves. Inicialmente puede existir una disminución en el apetito y el peso, pero este suele regularse antes de las 20 semanas de tratamiento, siendo la fluoxetina la que presenta en mayor medida este efecto y la paroxetina la que comúnmente genera el efecto contrario con mayor incidencia de aumento de peso.

Un 18-20 % puede presentar cefalea. Otros efectos adversos descritos con el uso de estos medicamentos son sedación o insomnio, inquietud, temblor, boca seca o hiponatremia, este último más frecuente en pacientes geriátricos que son medicados con diuréticos y tienen fallas en la ingesta de líquidos o la presencia de sangrados, también más frecuentes en pacientes mayores con uso concomitante de AINE.


La suspensión abrupta puede ocasionar un síndrome de discontinuación con presencia de mareos, debilidad, náuseas, cefalea, depresión de rebote, ansiedad, insomnio, problemas de concentración, síntomas respiratorios superiores, parestesias y síntomas migrañoso.<sup>19</sup>

## Fluoxetina

Primer antidepresivo inhibidor de la recaptura de serotonina aprobado para el manejo de la depresión, con alto perfil de tolerabilidad y seguridad.<sup>18</sup>

Además de su mecanismo de acción clásico ya descrito, fluoxetina funciona como antagonista del receptor 5HT<sub>2c</sub> lo que tiene implicaciones sobre los niveles de noradrenalina y dopamina, posiblemente contribuyendo a que se le caracterice como un antidepresivo con propiedad activadora.<sup>17</sup> Es altamente metabolizado por el sistema de citocromos P450 a su metabolito





activo norfluoxetina. Su vida media es la más larga de todos los antidepresivos en el mercado (3-4 días para fluoxetina y 7 días para su metabolito activo) lo que lo hace un medicamento con baja probabilidad de presentar síntomas de discontinuación ante la suspensión abrupta,<sup>19</sup> pero también requiere mayor vigilancia en la presencia de interacciones con otros medicamentos.<sup>18</sup> Las dosis de administración de fluoxetina van de los 20 a los 80 mg como dosis máxima.<sup>14,20</sup>

## Sertralina

Este antidepresivo, además de su mecanismo base sobre el SERT, inhibe el transportador de dopamina y se une a receptores sigma 1, estos pueden contribuir a las acciones del medicamento en depresión psicótica y a los efectos ansiolíticos de la misma.<sup>17</sup>

Es el segundo de los ISRS, después de paroxetina en potencia al inhibir la recaptura de serotonina.<sup>19</sup> Tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad alto, su vida media es de 26 horas<sup>19</sup> y su rango de dosis va de los 50 a los 200 mg.<sup>14</sup>

## Paroxetina

Tercer ISRS en ser aprobado para el manejo del trastorno depresivo por la FDA y el inhibidor más potente de la recaptura de serotonina de esta clase de medicamentos,<sup>18</sup> cuenta con un perfil de buena eficacia sobre síntomas ansiosos debido a su efecto tranquilizador e incluso sedante en fases iniciales del tratamiento, además del mecanismo de acción propio de esta clase de medicamentos, paroxetina cuenta con acciones leves anticolinérgicas y propiedades inhibitoras débiles del NET.<sup>17</sup>

Sin embargo, es también uno de los ISRS con mayor perfil de efectos sexuales adversos por ser un inhibidor potente de la enzima óxido nítrico sintetasa y su perfil alto de síntomas de abstinencia ante la discontinuación abrupta de la toma, lo cual puede mitigarse utilizando presentaciones de liberación prolongada.<sup>18</sup> Su rango de dosis va de los 20 a los 60 mg, pero algunas personas podrían llegar a beneficiarse con el uso de 80 mg.<sup>14</sup>

## Fluvoxamina

Aunque es un antidepresivo considerado en Europa para el manejo del trastorno depresivo, en EUA se considera más un agente para el manejo del TOC y de trastornos de ansiedad, tiene efectos también sobre el receptor sigma 1 lo que en teoría le da una eficacia superior sobre casos de depresión psicótica.<sup>17</sup>

Sin embargo, se considera menos potente que otros antidepresivos respecto a su efecto inhibitor sobre el receptor de serotonina y tiene un perfil más amplio de posibles interacciones medicamentosas, por lo que requiere mayor vigilancia de estas en pacientes con esquemas de tratamiento complejos.<sup>18</sup>

## Citalopram

Se considera un antidepresivo bien tolerado y de uso seguro en población anciana.<sup>19</sup> Sin embargo, por su composición, formada por dos enantiómeros R y S, requiere normalmente de llegar a dosis altas y esto conlleva un riesgo elevado de prolongación del QT aunado al efecto antihistamínico proporcionado por el enantiómero "R".<sup>17</sup>

Su efectividad en el trastorno depresivo fue descrita en el estudio SRAR\*D.<sup>2</sup> Su rango de dosis va de los 20 a los 40 mg al día.<sup>14</sup>

## Escitalopram

Para mejorar la formulación del citalopram racémico, se elimina la forma "R" dejando solo el enantiómero "S" activo puro, lo que elimina las propiedades antihistamínicas y el riesgo de elevación del QT, y se considera que es el más basado en la inhibición del SERT como mecanismo de acción de los ISRS, así como más seguro y mejor tolerado con menores interacciones farmacológicas mediadas por el sistema de citocromos.<sup>17</sup> Su rango de dosis va de los 10 a los 20 mg.<sup>14</sup>

### 3.4.2 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina

Este tipo de antidepresivos se denominan duales ya que combinan la inhibición del SERT, ya descrita anteriormente en el mecanismo de acción de los ISRS, con diversos grados de inhibición del transportador de norepinefrina (NET) ampliando el alcance del medicamento antidepresivo a otros sistemas de neurotransmisión monoaminérgica, además de una tercera acción sobre los niveles de dopamina en el córtex prefrontal, ya que la inhibición del NET en la corteza prefrontal también eleva las cantidades de dopamina y su radio de difusión, es decir, se eleva la cantidad de norepinefrina y dopamina en el corte prefrontal, además de la cantidad de serotonina por la inhibición del SERT.<sup>17</sup>

#### Venlafaxina

Primer antidepresivo de esta clase desarrollado para el manejo de la depresión y uno de los más eficaces<sup>18</sup>, tiene la característica que desde dosis bajas presenta un efecto potente sobre la inhibición del SERT, siendo su efecto sobre la recaptación de noradrenalina solo presente y significativo a dosis altas. La presentación de liberación prolongada hace posible su administración en una sola toma diaria y mejora el perfil de efectos adversos.<sup>17</sup>

Su rango de dosis va habitualmente de los 75 a los 225 mg al día, pero puede llegar a administrarse hasta 375 mg al día como dosis máxima sobre todo en síntomas graves. Requiere ajuste de dosis en personas con función renal o hepática disminuida. Su suspensión abrupta genera síntomas de discontinuación similares a los ISRS y su efecto adverso más preocupante es el riesgo de incremento de la tensión arterial especialmente con dosis altas, los efectos adversos más comunes son náuseas, somnolencia, boca seca, mareos y nerviosismo.<sup>19</sup>

#### Desvenlafaxina

El metabolito activo de la venlafaxina tiene mayor efecto sobre la inhibición de la recaptura

de noradrenalina que de serotonina en comparación con venlafaxina. Se considera de elección en depresión en mujeres perimenopáusicas por su efecto sobre síntomas vasomotores<sup>17</sup> y tiene pocas interacciones con otros medicamentos.<sup>18</sup> Su rango de dosis va de los 50 a los 100 mg.<sup>23</sup>

## Duloxetina


Duloxetina cuenta con una inhibición más potente de la recaptura serotonina que de noradrenalina y es de elección en cuadros depresivos combinados con cuadros de dolor, pero incluso ha mostrado mejoría en síndromes dolorosos crónicos sin cuadros depresivos.<sup>17</sup> Se absorbe bien en tubo digestivo con una vida media de 12 horas, puede generar síntomas de discontinuación si se retira de manera abrupta y los efectos adversos más frecuentes con su uso son náuseas, boca seca e insomnio, además que pueden tener efectos adversos sexuales sobre todo en hombres, resistencia ureteral, aumento de la tensión arterial y debe usarse con precaución en glaucoma de ángulo cerrado por la posibilidad de causar midriasis.<sup>19</sup> Su rango de dosis va de los 60 a los 120 mg.<sup>23</sup>

### 3.4.3 Otros antidepresivos y su mecanismo de acción

Existen otros antidepresivos que se clasifican de forma similar que los mencionados previamente, dependiendo del tipo de inhibición de recaptación en el que está basado su mecanismo de acción o sobre su efecto sobre otros neurotransmisores implicados en la patógena de los síntomas depresivos. Todos los aquí mencionados son medicamentos clasificados como de primera línea en distintas guías internacionales.

## Bupropion

Antidepresivo que se clasifica como un inhibidor de la recaptura de dopamina y noradrenalina por sus acciones sobre el NET, ya mencionado, y sobre el transportador de dopamina.<sup>17</sup> Típicamente se caracteriza por mejores funciones antidepresivas que sobre síntomas ansiosos y está indicado principalmente para la depresión y el consumo de tabaco, y se considera bastante



eficaz en el uso conjunto con otros antidepresivos y como alternativa en el manejo de síntomas adversos sexuales ocasionados por los ISRS. Su absorción es buena por tubo digestivo con una vida media que oscila entre las 8 y 40 horas con un promedio de 12 horas y la formulación de liberación prolongada de 35 horas; su rango de dosis va de los 150 a los 450 mg, este documentado que el uso de dosis más altas puede incrementar el riesgo de crisis convulsivas.

Los efectos adversos más frecuentes con su uso son cefalea, insomnio, problemas respiratorios de vías superiores y náuseas. También pueden presentarse inquietud, agitación e irritabilidad.<sup>19</sup>

### Agomelatina

Antidepresivo con acciones agonistas sobre los receptores de melatonina 1 y 2 y acciones antagonistas sobre los receptores 5HT<sub>2c</sub> de la serotonina que están involucrados también en regular la liberación de dopamina y noradrenalina.<sup>17</sup> Su dosis recomendada va de los 25 a los 50 mg al día antes de acostarse, sus efectos adversos más comunes son náuseas, somnolencia, fatiga, dolor abdominal, molestias gastrointestinales y puede aumentar los niveles de transaminasas hasta 3 veces del rango normal; por tanto, está contraindicado en falla hepática.<sup>23</sup>

### Mirtazapina

Antidepresivo con acciones antagonistas alfa-2, otra forma de reforzar la liberación de monoaminas y ejercer así una acción antidepresiva; al bloquear los receptores alfa-2 que funcionan como autorreceptores de la noradrenalina se desinhiben las neuronas noradrenérgicas del rafe y el córtex, pero además se desinhiben las neuronas serotoninérgicas reforzando la liberación de serotonina. Mirtazapina tiene también acciones antagonistas sobre otros receptores de la serotonina como 5HT<sub>3</sub> y receptores histaminérgicos.<sup>17</sup>

Su perfil de efectos adversos sexuales es menor que otros antidepresivos y se considera eficaz en el manejo de la depresión en ancianos.<sup>18</sup> Su vida media es de aproximadamente 30 horas



y sus efectos adversos más frecuentes son somnolencia hasta en un 50 % de los pacientes, aumento de apetito y aumento de peso. Su rango de dosis que va de los 15 a los 45 mg.<sup>19</sup>

## Vortioxetina


Antidepresivo con un mecanismo de acción multimodal; funciona como agonista de los receptores 5HT1A, agonista parcial de los de 5HT1B y antagonista de los de 5HT3, 5HT1D y 5HT7.<sup>19</sup> El efecto de la vortioxetina sobre la depresión depende de su mecanismo de acción múltiple y se ha observado mejoría en funciones cognitivas como memoria verbal, velocidad de procesamiento de la información y flexibilidad cognitiva así como para los sistemas de valencia negativa, en particular mejorando la abulia, embotamiento emocional y la anhedonia. Fue autorizada por la FDA para el manejo de depresión el 2013.

La dosis recomendada va de los 10 a los 20 mg y no requiere ajuste de dosis en falla renal o hepática leve a moderada pero sí en falla hepática grave. Cuenta con un perfil menor de efectos adversos sexuales en comparación con otros antidepresivos y sus efectos adversos comunes son náuseas, cefalea, diarrea, mareo, boca seca, estreñimiento, vómitos e insomnio y puede generar síntomas de discontinuación con la suspensión abrupta.<sup>21</sup> Vortioxetina se encuentra como fármaco de primera línea en guías internacionales para el manejo de la depresión.<sup>22</sup>

## Eficacia de los antidepresivos

Se han realizado diversos estudios comparando la eficacia de los antidepresivos previamente mencionados. Al comparar la eficacia de los antidepresivos ISRS entre sí se han observado algunas diferencias estadísticamente significativas, aunque de dudosa relevancia clínica y la comparación entre diferentes ISRS no ha mostrado diferencias significativas en el mantenimiento de la respuesta o en alcanzar la remisión.<sup>16</sup>

Cipriani y cols. examinaron 12 antidepresivos encontrando evidencia de superioridad en la respuesta de vortioxetina, escitalopram, mirtazapina, sertralina y venlafaxina.<sup>15</sup> Existen estudios



que muestran que mirtazapina pudiera tener un inicio de acción más rápido en comparación a otros antidepresivos, pero continúa siendo similar en eficacia y otros estudios han demostrado mayor beneficio en algunas variables con el uso de venlafaxina.<sup>16</sup>

## 3.5 Guías de práctica clínica

Con la intención de describir de forma sucinta las recomendaciones internacionales entorno a las guías de práctica clínica, se describen, a modo de resumen y síntesis, los lineamientos propuestos por las guías CANMAT, NICE y APA.

El objetivo de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la depresión es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia y elaboradas por un consenso de profesionales de la salud mental que puedan ser utilizadas por los clínicos adaptándolas al contexto individual de cada paciente y los recursos de su entorno para el manejo más adecuado de las personas con un trastorno depresivo mayor.<sup>15</sup>

El abordaje integral para el manejo del trastorno depresivo mayor incluye realizar un análisis de factores biopsicosociales, el uso de clinimetrías dentro de la evaluación, la obtención de información colateral siempre que sea posible, la formulación de una probabilidad diagnóstica y diferenciales diagnósticos, la evaluación del riesgo suicida, haciendo hincapié en la formación de una buena alianza terapéutica, psicoeducación y la creación un plan de tratamiento tomando en cuenta la seguridad y la opinión del paciente, ofreciendo evidencia científica que respalde los tratamientos elegidos y proporcionando un seguimiento clínico adecuado con la aplicación de clinimetrías que puedan medir los avances terapéuticos. La evaluación debe ir más allá de los síntomas y debe enfocarse en la recuperación funcional de la persona y su calidad de vida.<sup>14,15</sup>

El manejo de la depresión está orientado a dos fases:

### Fase aguda


El objetivo es la remisión clínica de síntomas depresivos (al menos tres semanas sin ánimo triste o anhedonia o no más de tres síntomas residuales del cuadro depresivo) APA y el retorno a la funcionalidad previa. Con una duración de 8 a 12 semanas aproximadamente.<sup>15</sup>

### Fase de mantenimiento

Se enfoca en mantener a la persona libre de síntomas previniendo la recurrencia y va de los 6 a los 24 meses, o en ocasiones por tiempos más largos o indefinidos en personas que presenten factores de riesgo altos para recurrencia tales como la presencia de inicio a edades tempranas, múltiples episodios previos, severidad del episodio inicial, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, cognición negativa, antecedentes psiquiátricos familiares, comorbilidades psiquiátricas, pobre red de apoyo y eventos de vida altamente estresantes.<sup>15</sup>

## Manejo no farmacológico

La psicoterapia, sobre todo de corte cognitivo conductual parece ser efectiva en el manejo del trastorno depresivo mayor y los diferentes subtipos de depresión, tanto en hombres como en mujeres. En casos leves se recomienda como primera línea de tratamiento, sin embargo, en casos de severidad moderada a grave, se sugiere el manejo conjunto, tanto de abordajes no farmacológicos como farmacológicos<sup>14,15</sup>, siendo preferible la modalidad individual que de grupo por contar con mayor eficacia y menores tasas de abandono.<sup>15</sup> La psicoterapia cognitivo conductual, la terapia interpersonal y la terapia de activación conductual forman parte de las recomendaciones de primera línea en el manejo del trastorno depresivo mayor, siendo la primera la que al momento cuenta con más evidencia en eficacia tanto para el manejo en fase aguda



como en fase de mantenimiento. Dentro del manejo psicoterapéutico se encuentran como segunda línea la terapia basada en mindfulness, la terapia orientada a la resolución de problemas, la psicoterapia breve y las terapias que puedan realizarse a través de medios electrónicos o telefónicos de corte cognitivo-conductual. El psicoanálisis, la terapia de aceptación y compromiso y la entrevista motivacional se encuentran entre las recomendaciones de tercera línea acorde a su eficacia demostrada en ensayos clínicos.<sup>15</sup>

La psicoterapia como monoterapia en conjunto con un buen programa de psicoeducación componen el tratamiento de primera línea tanto en fase aguda como de mantenimiento en el trastorno depresivo mayor leve.<sup>14,15</sup>

## Manejo farmacológico


Tanto la guía CANMAT, como la guía NICE y la APA recomiendan el uso de manejo farmacológico combinado o no con psicoterapia para los casos que, acorde a severidad sintomática, clínicamente se clasifiquen como moderados a graves.<sup>9,14,15</sup> Para el inicio del manejo antidepresivo deben considerarse las preferencias del paciente, la respuesta previa a fármacos antidepresivos y la falla o no de respuesta a medidas no farmacológicas previas. La selección de un antidepresivo específico debe considerar también el perfil sintomático del cuadro, tomando en cuenta el perfil farmacológico del medicamento, así como la accesibilidad y los costos de este.<sup>14</sup>

Una mejoría de síntomas dentro de las 2 a 4 primeras semanas de tratamiento de al menos 20 al 30 % en escalas clinimétricas se correlaciona con una mejoría y remisión sintomática en las siguientes 6 a 12 semanas con el uso de un antidepresivo, la falla en la respuesta en estas primeras 2 a 4 semanas predice la no respuesta a este antidepresivo específico.<sup>15</sup> La guía de la APA menciona que ningún tratamiento debe mantenerse más de un mes sin modificaciones si no ha mostrado cambios sintomáticos significativos.<sup>14</sup> Una vez instalado el manejo antidepresivo y si posterior a las 2 a 4 semanas la respuesta a este es pobre o parcial, se recomienda optimizar la dosis y asegurar los factores que pudieran estar interviniendo en el correcto funcionamiento del

esquema antidepresivo<sup>15</sup>, es decir, debe asegurarse que el medicamento esté siendo administrado de manera correcta y en dosis suficiente, evaluar síntomas adversos y tolerancia, así como la adherencia terapéutica, los factores del entorno y en caso necesario, una revisión diagnóstica.<sup>14</sup> Una vez asegurados estos factores, si la respuesta continúa siendo parcial entre el 25 y 49 % o menor, se debe considerar el cambio de antidepresivo a otro de primera línea, ya sea de la misma clase o una clase diferente, a uno de segunda línea o agregar un coadyuvante.<sup>15</sup>

Los factores que se deben considerar para realizar el cambio a otro antidepresivo son los siguientes: si es el primer esquema antidepresivo con una respuesta menor a 25 %, si es poco tolerado debido a la presencia de efectos adversos y si la gravedad sintomática limita el tiempo de espera para evaluar la respuesta. Los factores para considerar para utilizar un coadyuvante son 2 o más esquemas antidepresivos previos, inicialmente buena tolerancia y una respuesta mayor al 25 %, con síntomas residuales o adversos que puedan manejarse con el manejo conjunto o la severidad sintomática y la limitación del tiempo para esperar por una respuesta.<sup>14</sup> Los ISRS, vortioxetina, antidepresivos duales, agomelatina, mirtazapina y bupropion son las recomendaciones de primera línea. Entre las recomendaciones de segunda línea se encuentra quetiapina, trazodona y antidepresivos tricíclicos y como tercera línea de manejo antidepresivo se encuentran los IMAO.<sup>15</sup>

En el caso de los fármacos coadyuvantes al manejo antidepresivo se encuentran como medicamentos de primera línea el aripiprazol, brexpiprazol, la quetiapina y la risperidona, segunda línea, bupropion, litio, mirtazapina, modafinilo, olanzapina y triyodotironina y como tercera línea el uso combinado con otro antidepresivo, otro tipo de estimulantes como metilfenidato, antidepresivos tricíclicos y ziparidona, siendo una opción en estudio el uso de ketamina como coadyuvante.<sup>15</sup> Respecto al mantenimiento del tratamiento se recomienda una vez conseguida la remisión sintomática mantener el tratamiento en un promedio de 6 a 9 meses, o en caso de presentar 2 o más factores de riesgo para recurrencia (dificultad de respuesta al manejo antidepresivo, cuadros severos y múltiples, crónicos o de alta severidad con síntomas residuales) mantenerlo por 2 años o más.<sup>14,15</sup> Durante este tiempo el medicamento debe mantenerse a la dosis en que se consiguió la remisión sintomática y deberán realizarse revisiones periódicas para evitar y



prevenir recaídas.<sup>14</sup> Una vez se cumple la fase de mantenimiento, el retiro del medicamento debe realizarse de manera gradual, con reducciones escalonadas de dosis tanto para evitar la presencia de síndrome de discontinuación al antidepresivo y con vigilancia de la presencia nuevamente de síntomas depresivos ante el retiro. En esa fase se le deben explicar al paciente la posibilidad de recurrencia e idear un plan para buscar la atención médica indicada en caso de que esto ocurra. Una vez suspendido por completo el medicamento deberá mantenerse un seguimiento por los siguientes meses para asegurar se mantenga la estabilidad clínica, en caso de una recurrencia deberá reiniciarse tratamiento como se recomienda para la fase aguda.<sup>14</sup>

## Terapia electroconvulsiva

Tratamiento eficaz en episodios depresivos graves y depresión resistente, y podría considerarse como primera línea en situaciones agudas de riesgo suicida y pacientes con complicaciones orgánicas graves, así como en mujeres embarazadas con alto riesgo suicida y síntomas depresivos graves. Se considera una técnica segura y sus efectos secundarios cognitivos tienden a ser transitorios. Los parámetros del estímulo eléctrico influyen en la eficacia, siendo la aplicación bilateral ligeramente más efectiva que la unilateral. Deberá administrarse por profesionales especializados, tras una valoración física y psiquiátrica completa y deberá ser una decisión conjunta entre el profesional, el paciente y su familia.<sup>16</sup> La guía NICE la recomienda como manejo de primera línea cuando se requiere una respuesta rápida de la sintomatología y en casos de falla a múltiples esquemas de tratamiento y se debe realizar, además de lo ya mencionado previamente, antes de su administración, evaluaciones cognitivas tanto al inicio como al final de las sesiones, y entre cada tres a cuatro sesiones.<sup>9</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. APA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5.ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2013.
2. Travé Rodríguez A L, Reneses Sacristán A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2012;26:1-8.
3. Loomer HP, Saunders IC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiat Res Rep Am Psychiat Ass*. 1958;8:129-41.

4. Loomer HP, Saunders IC, Kline NS. Iproniazid, an amine oxidase inhibitor, as an example of a psychic energizer. Congress Rec. 1957:1382-90.
5. Sánchez A. Psicofarmacología de la depresión. CM de Psico bioquímica, 2013; 2: 37 - 51.
6. López-Muñoz F y Álamo C (eds) (1998). Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid. Ed. Eurobook.
7. Azanza JR. (2011). Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central. 13 ed. Barcelona. Ed. Gumbao.
8. López M. La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepresiva. An psiquiatría. 2008;24(2):56-70.
9. Baca Baldomero B, Iruela Cuadrado L. Terapéutica farmacológica (I). Antidepresivos. En: García Salorio D, director. Tratado de psiquiatría. Madrid: Arán Ediciones; 2000.p. 689- 99.
10. Escobar A. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. Rev. Fac Med UNAM Vol.49 No.2 marzo-abril, 2006.
11. Jiménez RE. Indicadores de calidad y eficiencia de los servicios hospitalarios. Una mirada actual. Rev. Cubana Salud Pública 2004;30(1).
12. Gálvez AM. La fármaco-economía en la eficiencia de la salud pública. Rev. Cubana Salud Pública 1999; 25:81 5.
13. Díaz J. El tratamiento médico, base teórica y método. Rev. haban cienc méd. La Habana Vol. VII No. 4, oct-dic 2008.
14. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd ed. Arlington, VA2010.
15. Lam RW, McIntosh D, Wang J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. Can J Psychiatry. 2016;61(9):510-23.
16. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Conselleria de Sanidade Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
17. Stahl M. Stephen. Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas; 4ta edición; Editorial Aula Médica. Madrid. 2014. 285-317.
18. Schatzberg A, Nemeroff C. TEXTBOOK OF PSYCHOPHARMACOLOGY; The American Psychiatric Association Publishing; Quinta edición. EUA. 2017. 533-829.
19. Sadock B, Ahmad S y Alcott A. Kaplan & Sadock Manual de bolsillo de psiquiatría clínica; 6ta edición; Wolters Kluwer; España. 2019. 597-615.
20. DeRubeis R, Strunk D. The Oxford Handbook of Mood Disorders; Oxford University Press; EUA; 2017. 374.
21. Chávez E. PAC Psiquiatría-7 Depresión Mayor: Manifestaciones clínicas, alteraciones cognitivas y tratamiento antidepresivo Libro 1; Asociación Psiquiátrica Mexicana; México; 2019:25-54.
22. Depression in adults: recognition and management, Clinical guideline; NICE; 2009.
23. Stephen M. Stahl. Psicofarmacología esencial de Stahl, Guía del prescriptor. 5.ª edición. Editorial Aula Médica. Madrid. 2017.





IPP



IPP



IPP



Número de Aviso a la COFEPRIS: 223300202C5261  
Número de Registro Sanitario: 210M2018SSA-IV (Rexulti)  
Número de Registro Sanitario: 211M2014 SSA-IV (Brintellix)  
Número de Registro Sanitario: 282M2002 SSA-IV (Lexapro)

Lundbeck México, S.A. de C.V.: Av. Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México.