

FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS ANTIDEPRESIVAS

L.A. Malgor - M E. Valsecia

Definiciones y marco conceptual:

La depresión psíquica puede ser definida como un cuadro clínico caracterizado por una serie de manifestaciones ideativas, de conducta y afectivas, con disminución de la autoestima, presencia de angustia y tristeza como síntomas predominantes, inhibición psicomotora y algunas manifestaciones somáticas típicas.

En forma mas o menos rápida frecuentemente, o insidiosamente otras veces, el paciente comienza a padecer abatimiento, tristeza, desánimo, pérdida de interés por todo lo que lo rodea, e incapacidad para experimentar placer. La tristeza es habitualmente de intensidad progresiva, hasta llegar a veces a un estado de "tristeza infinita" como manifiestan algunos pacientes con depresión mayor.. El pensamiento se vuelve lento, la ideación monotemática, con expresiones de dolor, culpa y vivencias de ruina inminente. Al mismo tiempo se comienza a descuidar las obligaciones laborales y familiares, con desaliño, falta de aseo, y manifestaciones similares, creándose un agudo problema social. También es factible observar diversos trastornos físicos y orgánicos como anorexia, pérdida de peso, trastornos funcionales digestivos y respiratorios, insomnio, falta de energía, embotamiento intelectual y franca disminución de la libido. El cuadro clínico se completa finalmente con ideas de autodestrucción, pensamientos relacionados con la muerte y el suicidio.

La depresión psíquica es una de la mas frecuentes enfermedades psiquiátricas, afectando en algún periodo de la vida, al 5-10 % de las poblaciones. Se estima que es mas frecuente en las mujeres. Por supuesto, la enfermedad depresiva debe ser diferenciada claramente del estado de decepción, tristeza o desmoralización que también frecuentemente afectan al ser humano por diferentes motivos propios del normal transcurrir de la vida y que no constituyen una enfermedad psiquiátrica.

CLASIFICACIÓN. FORMAS CLÍNICAS.

Existen varias clasificaciones de la depresión. Por su relación fármaco-terapéutica es necesario definir algunos conceptos al respecto. Anteriormente la depresión podía ser **Primaria** o **Secundaria** dependiendo de la existencia de una causa desencadenante. También se la clasificaba como **Psicótica** o **Neurótica**, si afectaba al juicio crítico o no. Una clasificación muy utilizada, aún en el presente, es la que consideraba a las depresiones en dos formas clínicas diferentes: **Reactiva** que posiblemente ocurre en personas con una predisposición genética, obedece a una causa o motivo central (fallecimiento de un ser querido, grave traspié económico, etc.) y aunque la intensidad de la depresión puede ser muy elevada, su pronóstico es en general, bueno y **Endógena**, que es la forma mas grave, no obedece a una causa o motivo central desencadenante, de evolución cíclica con periodos de normalidad. Se la considera como integrando la fase depresiva del síndrome maniaco-depresivo, que cuando ocurre aisladamente sería el mismo fenómeno psicótico, sin la expresión maniaca. Su pronóstico es reservado. Las dos formas clínicas tienen varias diferencias. Una importante es que en la depresión endógena los síntomas se intensifican, o el cuadro clínico es mas grave, en las primeras horas del día, mientras que la depresión reactiva se agrava al atardecer.

En la actualidad se utiliza preferentemente la clasificación de la American Psychiatric Association de 1987 conocida como **DSM - III - R** (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders), que establece los siguientes tipos:

1. Trastornos Bipolares: Son las psicosis maniaco-depresivas, diferenciándose los cuadros de :

- a) Trastorno bipolar mixto.
- b) Trastorno bipolar maniaco.
- c) Trastorno bipolar depresivo (los episodios depresivos son siempre mayores)
- d) Ciclotimia (depresión moderada e hipomanía)

Las características fundamentales son las siguientes: alternancia de episodios maniacos y depresivos, no existe causa determinante, no

se observan alteraciones somáticas, son de comienzo solapado e intensidad progresiva, con antecedentes familiares, edad de comienzo entre los 15 y 30 años, evolucionan en fases periódicas con periodos de normalidad, son habituales los trastornos del sueño y sin tratamiento el tiempo que transcurre entre cada episodio se va acortando.

El trastorno bipolar mixto comprende episodios depresivos y maníacos de aparición cíclica, a veces con periodos de aparente normalidad psíquica, o con episodios actuales maníacos o depresivos (trastorno bipolar maníaco o depresivo). La ciclotimia, a la que algunos autores la consideran como una variante mas benigna, tiene la característica de ser crónica, 2 o mas años de evolución, con alternativas de depresión moderada y de hipomania.

2. Trastornos Depresivos: Se diferencian los siguientes tipos:

- a) Síndrome de depresión mayor o depresión endógena, episodio único.
- b) Síndrome de depresión mayor recurrente, o de tipo melancólico o melancolía.
- c) Distimia o neurosis depresiva.

La primera forma clínica es un síndrome depresivo completo, de días o meses de duración, que puede ser de gran intensidad pero que no se repite en el tiempo. La depresión mayor recurrente, se caracteriza por la presencia de episodios del síndrome depresivo mayor, seguidos por periodos de completa recuperación. El humor depresivo es permanente, casi todos los días. Se observan trastornos del sueño, sobre todo insomnio, a veces hipersomnia, pérdida del interés por las cosas cotidianas de la vida, emperreamiento matinal, despertar temprano, falta de respuesta a los estímulos placenteros, pensamientos recurrentes de muerte e ideación suicida. Una característica importan-

te de la depresión mayor es que se observa una mejor respuesta a la terapéutica antidepresiva, ya sea con los fármacos antidepresivos, sales de litio o terapia electroconvulsiva, en comparación con las depresiones reactivas o neuróticas.

La distimia se caracteriza por un estado de ánimo depresivo mas o menos crónico, un síndrome incompleto de depresión, en el que el paciente, a pesar de padecer síntomas depresivos típicos, espera una mejoría definitiva en algún momento.

3. Depresión Secundaria: son depresiones sintomáticas, de diversa etiología:

- a) De origen endocrino: Hiper e hipotiroidismo. Hiper o hipoaldosteronismo. Hiperfunción suprarrenal.
- b) Tumores: tumores del aparato digestivo.
- c) De origen neurológico: Enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, Corea de Huntington.
- d) Enf. sistémicas o autoinmunitarias: Lupus eritematoso diseminado.
- e) Por agentes químicos y tóxicos: plomo, mercurio, monóxido de carbono, alucinógenos.
- f) Por fármacos:

Antihipertensivos: Reserpina, alfa metil dopa, clonidina, guanetidina, beta bloqueantes.

Corticoides.
Neurolépticos.
Anticonceptivos hormonales.
Analgésicos.
Antineoplásicos.
Depresores del SNC (alcohol).

Estas formas de depresión, como su nombre lo indica, son secundarias a la enfermedad o problema de fondo, son de buen pronóstico ya que en general, desaparecida la etiología determinante el cuadro depresivo también desaparece.

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS DEPRESIVOS

DSM III R (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders - American Psychiatric Association - 1987)

TRASTORNOS BIPOLARES

1. TRASTORNO BIPOLAR MIXTO
2. TRASTORNO BIPOLAR MANÍACO
3. TRASTORNO BIPOLAR DEPRESIVO (Los trastornos depresivos son mayores).
4. CICLOTIMIA (Depresión moderada con episodios hipomaníacos)

TRASTORNOS DEPRESIVOS

1. DEPRESIÓN MAYOR. DEPRESIÓN ENDÓGENA (EPISODIO ÚNICO).
2. DEPRESIÓN MAYOR RECURRENTE (DE TIPO MELANCÓLICO O MELANCOLÍA).
3. DISTIMIA O NEUROSIS DEPRESIVA

DEPRESIÓN SECUNDARIA

1. DE ORIGEN ENDOCRINO: Hiper e hipotiroidismo. Hiper o hipoaldosteronismo. Hiperfunción suprarrenal.
2. TUMORALES: Tumores del aparato digestivo.
3. DE ORIGEN NEUROLÓGICO: Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple, Corea de Huntington.
4. POR ENFERMEDADES SISTÉMICAS O AUTOMINUNITARIAS: Lupus Eritematoso Diseminado.
5. POR TÓXICOS: Plomo, mercurio, monóxido de carbono, alucinógenos.
6. POR FÁRMACOS: Antihipertensivos: Reserpina, alfametildopa, clonidina, guanetidina, beta-bloqueantes. Glucocorticoides. Anticonceptivos hormonales. Neurolépticos. Analgésicos. Antineoplásicos. Drogas depresoras del SNC.

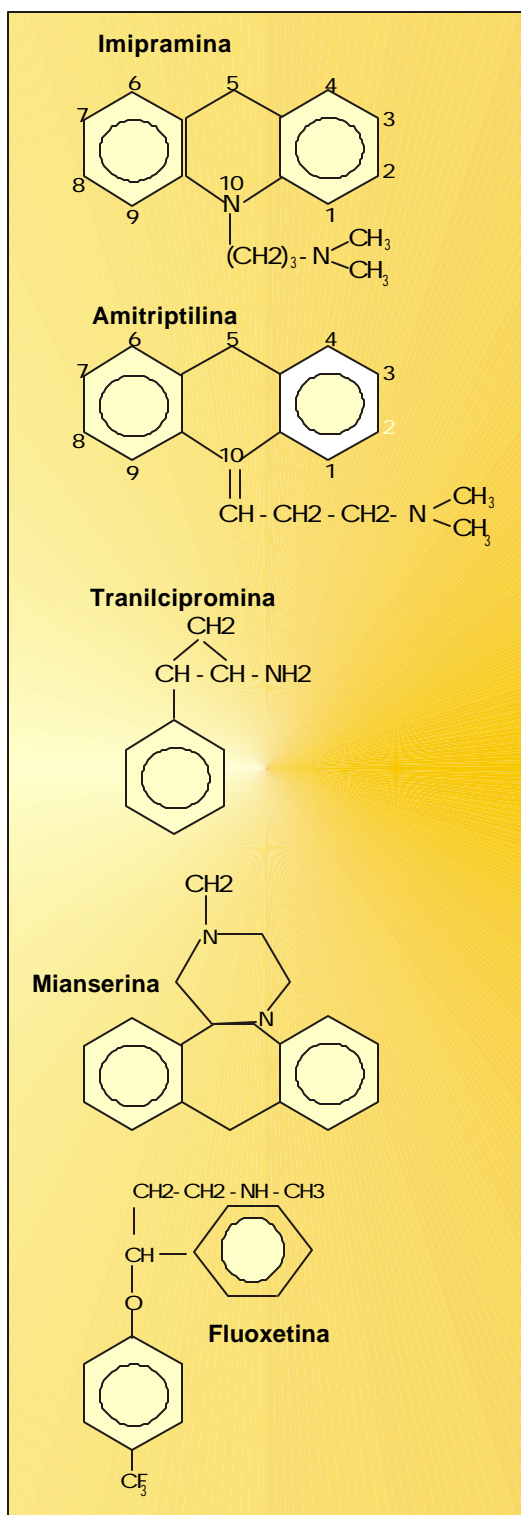
FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

En la actualidad existen numerosas drogas antidepresivas de eficacia terapéutica demostrada, aún para las formas más graves de depresión. Se cuentan con agentes antidepresivos tricíclicos, los más antiguos pero aún no superados en eficacia específica, los tetracíclicos de reciente aparición, los inhibidores de la recaptación de serotonina o 5-HT, cuya principal ventaja es la disminución de la incidencia de varios efectos adversos, los inhibidores de la MAO, algunos específicos de la MAO-B, de acción reversible, y las sales de litio de acción profiláctica o preventiva de los trastornos bipolares mixtos y de la depresión mayor o endógena. También tiene aplicación terapéutica la terapia electroconvulsiva, que aunque muy limitada, posee indicaciones precisas.

Finalmente debe considerarse especialmente a la psicoterapia como un arma terapéutica más. En la casi totalidad de los pacientes con depresión psíquica, la psicoterapia actúa sinérgicamente con las drogas antidepresivas.

ORIGEN, QUÍMICA Y FARMACOCINÉTICA.

Antidepresivos tricíclicos: Las drogas de este grupo son todas derivadas de la dibenzoa-cepina o iminodibencilo, núcleo heterocíclico con dos anillos bencénicos, semejante a la fenotiazina en el que se reemplaza el átomo de azufre de ésta por un puente de etileno en la estructura cíclica central. Al igual que las fenotiazinas el iminodibencilo tiene una cadena lateral ligada al nitrógeno, con 3 átomos de carbono y un nitrógeno terminal. La **imipramina** tiene 2 grupos metilos en el N terminal. Huhn describió en Suiza en el año 1957, que la imipramina carece de efectos en la esquizofrenia, para la que originalmente fue sintetizada, pero en cambio resultó sumamente efectiva en el tratamiento de la depresión psíquica mayor, iniciando otra línea de avance terapéutico en psiquiatría de gran trascendencia.



Pequeñas modificaciones en la cadena lateral de la imipramina, que determinan cambios de tipo farmacocinético principalmente, dan lugar al resto de los componentes del grupo. El agregado de un Cl en posición 7, origina la **mono-**

clorimipramina. La supresión de un metilo en la cadena lateral de la imipramina, demetilación, da origen a la **desipramina**. El agregado de un metilo en la cadena lateral da lugar a la **trimipramina**. El reemplazo en la molécula de la imipramina del puente de nitrógeno (N-CH2-...), en posición 5 por un puente de carbono (C=H2-....), origina la **amitriptilina** y la demetilación de ésta la **nortriptilina**.

Estos agentes son inhibidores de la recaptación axonal de NA y 5-HT que constituye el principal mecanismo de inactivación fisiológica de los neurotransmisores, con distinta potencia y selectividad. También son antagonistas de los receptores muscarínicos, de los Alfa 1 y de los histamínicos H1 y H2, con potencia de moderada a elevada.

Se absorben bien por vía oral. Debido a su elevada lipofilia se distribuyen ampliamente. La máxima concentración plasmática se alcanza en 8 a 12 horas. Poseen una vida media en general, prolongada, de 20 a 30 horas. La vida media de los derivados demetilados, como la desipramina o la nortriptilina es por lo menos el doble de los congéneres metilados. Los tricíclicos se metabolizan en hígado, con la participación de enzimas microsomales. El mecanismo más importante es la oxidación y posterior conjugación con ácido glucurónico. Un paso intermedio también muy importante es la demetilación ya que los metabolitos, como la desipramina por ejemplo, poseen acciones farmacológicas y adquieren mayor capacidad de inhibición de recaptación de NA, que los congéneres iniciales.

Antidepresivos tetracíclicos: Son derivados de la imipramina. La **maprotilina** posee un puente de etileno que atraviesa la estructura central de la molécula. Antagoniza principalmente la recaptación de NA. Su vida media es prolongada. La **mianserina** posee una estructura cíclica adicional unida al ciclo central de la molécula, lo que le confiere la característica tetracíclica. Es un antagonista de los receptores presinápticos Alfa 2, por lo que activa la liberación de NA. Bloquea también los Alfa 1, los 5-HT 2, los 5-HT 1c y los H 1 y tiene escasas acciones antimuscarínicas. Su vida media es intermedia duración.

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT o Serotonina. Estos agentes carecen casi por completo de actividad sobre la recaptación de otros neurotransmisores aminérgicos. Tampoco tienen afinidad por adrenoceptores postsinápticos, o receptores mus-

carínicos, histaminérgicos, GABAérgicos o de 5-HT. La **fluoxetina** fué el primer agente utilizado y el prototipo del grupo. También es un potente inhibidor de una enzima citocromo P-450 hepática, conocida como CYP2D6, que metaboliza a los antidepresivos tricíclicos, algunos neurolépticos, antiarrítmicos y betabloqueantes. Ello explica las conocidas interacciones de la fluoxetina con los tricíclicos cuando se los administra conjuntamente (aumento de los niveles plasmáticos de éstos y potenciación de sus acciones) y sugiere la posibilidad de otras interacciones.

La fluoxetina se absorbe completamente por vía oral pero su biodisponibilidad se reduce por su gran metabolización de primer paso por el hígado. Se metaboliza por oxidación y conjugación posterior. La vida media de la fluoxetina y de su metabolito norfluoxetina es prolongada, de 40 a 70 horas. Se ligan firmemente a proteínas tisulares, por lo que después de suprimir su administración, la eliminación del organismo es muy prolongada.

La **sertralina**, derivado 1-amino-tetrahidronaftaleno, diferente químicamente de la fluoxetina, es otro potente inhibidor de la recaptación de 5HT. Se absorbe bien por vía oral, aunque más lentamente que los otros agentes del grupo. Su metabolito demetilado pierde gran parte de su actividad farmacológica. La vida media plasmática es aproximadamente la mitad de la fluoxetina, es decir de 22 a 30 horas.

La **fluvoxamina** es otro inhibidor de la recaptación de 5HT cuya composición química es diferente de sertralina y fluoxetina. Es una arilcetona-2-aminoetil oxima. Se absorbe bien y rápidamente por vía oral. Se une firmemente a proteínas plasmáticas y tisulares. Se metaboliza en hígado, en forma similar a los otros agentes pero no produce metabolitos activos. Su vida media es corta, 24 horas, aproximadamente.

Todos los inhibidores de la recaptación de 5-HT pueden interactuar con los antidepresivos tricíclicos y producir efectos adversos de sobredosis o intoxicación por tricíclicos de acuerdo al mecanismo metabólico explicado precedentemente. Lo mismo puede ocurrir, y a través del mismo mecanismo, con el uso simultáneo de neurolépticos. La administración conjunta de estos agentes con fármacos MAO pueden acusar importantes efectos adversos, siendo el principal el llamado “**síndrome de la seroto-**

nina”, producido por un marcado incremento de serotonina en el espacio intersináptico, caracterizado por hipertermia, temblores, mioclonos, ansiedad, inquietud, incoordinación, ataxia, delirios, extrema agitación y coma. Este síndrome puede ser fatal.

Inhibidores de la MAO (Monoaminoxidasa).

Estos fármacos inhiben la desaminación oxidativa de las monoaminas. Existen 2 isoenzimas de la MAO. La MAO-A es la forma más común en el intestino y desdobla selectivamente la 5-HT y la NA. La MAO-B es más común en el cerebro y sus substratos preferidos son la fenil-etilamina y la bencilamina. El resto de las aminas biógenas son metabolizadas indistintamente por las 2 isoenzimas.

Los primeros utilizados (fenelzina, nialamida y posteriormente tranilcipromina) son inhibidores irreversibles de ambos tipos de MAO, siendo éste su principal inconveniente, ya que la reactivación de la actividad enzimática depende prácticamente de nueva síntesis de la misma, proceso que necesita 2 - 3 semanas para alcanzar la situación inicial. Durante ese tiempo las monoaminas se acumulan por falta de metabolización y pueden causar importantes efectos adversos. Los inhibidores reversibles de la MAO sólo lo hacen por unas horas, menos de 24, por lo que su uso es más seguro.

La **fenelzina** y **nialamida** son derivadas de la hidrazina, y como ella son hepatotóxicas. Por eso la utilización de estos agentes ha disminuido ampliamente. La **tranilcipromina** es un inhibidor de MAO, que resulta de la ciclización de la anfetamina. No es un derivado hidrazínico. Son agentes no selectivos que inhiben indistintamente a la MAO-A como a la MAO-B. La **moclobemida** es un derivado benzamídico, inhibidor selectivo de la MAO-A, de acción reversible. Inhibe selectivamente la desaminación de la 5-HT, NA y DA. El **deprenil** o **selegilina** es una fenilisopropil-N-metilpropinilamina, inhibidor altamente selectivo de la MAO-B. Esta isoenzima predomina en ciertas regiones del SNC, como los ganglios de la base. Por eso, la selegilina ha demostrado utilidad en la enfermedad de Parkinson ya que inhibe selectivamente la degradación de la dopamina intracerebral.

Algunas benzodiazepinas del grupo de las triazolobenzodiazepinas han demostrado poseer también acciones antidepresivas, aunque su uso en esa indicación es limitado. El ol del **alprazolam** ha sido evaluado en tal sentido

demostrando ciertas acciones antidepresivas y para el control de las crisis de pánico. Un compuesto relacionado, el **adinazolam**, ha demostrado en forma experimental sensibilizar a neuronas hipocámpales a la serotonina, de tal manera que posiblemente sea un agente potencialmente útil como antidepresivo.

MECANISMOS DE ACCIÓN.

El mecanismo de la acción timoanaléptica de los antidepresivos es aún un tema de discusión. Previamente se consideraba que la depresión psíquica se originaría en una desregulación del sistema noradrenérgico cerebral, sobre todo de las neuronas localizadas en el locus coeruleus, cerca del piso del IV^o ventrículo, neuronas que se proyectan ampliamente a centros cerebrales superiores. Posteriormente cobró vigencia la desregulación del sistema serotoninérgico, localizado principalmente en el cerebro medio y núcleo del rafe, que también se proyecta ampliamente en el cerebro. Sin embargo, como los sistemas monoaminérgicos cerebrales están interconectados, es posible que el origen del problema depresivo incluya a más de un sistema. Existen también hormonas como el cortisol, la T3, y sus factores hipotalámicos de liberación que juegan un rol en la génesis de las depresiones.

De acuerdo con las acciones que producen los agentes antidepresivos, parece lógico relacionar dichas acciones con mecanismos de adaptación o regulación de receptores, sobre todo los de NA y 5-HT.

Los antidepresivos que se utilizan actúan de acuerdo a uno de los siguientes mecanismos: reducen la degradación de neurotransmisores, como por ejemplo los inhibidores de la MAO, o bloquean la recaptación de los mismos en las sinapsis, como por ejemplo los tricíclicos o la fluoxetina. Otros como los tetracíclicos, además bloquean autoreceptores como los Alfa 2 adrenérgicos. En cualquier caso, la concentración de los neurotransmisores en el espacio intersináptico se incrementa marcadamente. Sin embargo, aunque esta acción ocurre inmediatamente, la respuesta clínica antidepresiva se observa recién después de varias semanas. Esto indica que se desarrollan mecanismos de adaptación, compensación o autoregulación de los receptores involucrados y que dichos mecanismos son más importantes que la disponibilidad inmediata de los neurotransmisores en las sinapsis para la determinación del comienzo de la acción antidepresiva.

Los siguientes efectos sobre los receptores a monoaminas se desarrollan por la acción de los agentes antidepresivos tricíclicos y por los inhibidores de la recaptación de 5-HT.

1. Bloqueo de la captación axonal de NA y de 5-HT, lo que produce aumento de la concentración y mayor disponibilidad de los neurotransmisores en la sinapsis.
2. Como consecuencia, se produce un estímulo desencadenado por la NA y 5HT sobre los autoreceptores presinápticos Alfa 2 y de 5-HT.
3. Como el tratamiento es continuado, la actividad de las neuronas sufre una progresiva adaptación, que incluye una desensibilización de los receptores presinápticos, continuamente activados.
4. Ello da lugar a un retorno progresivo al estado previo y un aumento de la respuesta a los agonistas Alfa 1 y posiblemente a una aumentada sensibilidad a la 5-HT.
5. En la administración crónica, por la mayor disponibilidad de NA, se reduce el número y la sensibilidad de los receptores Beta adrenérgicos, por regulación en descenso.
6. También se observa un aumento de la respuesta de los receptores Alfa 1, por aumento del número y sensibilidad de los mismos. Ello ocurre porque los antidepresivos tricíclicos son también bloqueadores Alfa 1, lo que origina una regulación en ascenso de estos receptores, situación opuesta a lo que ocurre con los receptores Beta.
7. En tratamientos prolongados, la inhibición de la recaptación de 5-HT, sobre todo por los agentes inhibidores específicos, se traduce por un aumento de la disponibilidad de 5-HT y potenciación de la transmisión serotoninérgica postsináptica. También disminuye la sensibilidad de los autoreceptores presinápticos de 5-HT.
8. Los antidepresivos tricíclicos producen efectos similares sobre la transmisión serotoninérgica y los inhibidores de MAO disminuyen la sensibilidad de los receptores presinápticos de la 5-HT y en consecuencia, también incrementan la actividad de 5-HT postsináptica.

9. En resumen, el efecto neto de los agentes mencionados, es incrementar la transmisión serotoninérgica.

10. Los agentes tetracíclicos no parecen interferir con la recaptación axonal de catecolaminas. La mayor disponibilidad de NA en la sín-

napsis se debería a un bloqueo de los receptores Alfa 2 presinápticos.

11. Los tricíclicos también son antagonistas de los receptores muscarínicos y de los histamínicos H1 y H2. Como fuera especificado precedentemente, también bloquean los Alfa

DROGAS ANTIDEPRESIVAS				
Fármaco	Inhibe Recaptación de:	Acción Anticolinérgica	Acción Sedativa	
1. TRICÍCLICOS				
Imipramina	NA y 5-HT	+++	+	
Monoclorimipramina	NA y 5-HT	++	+	
Desipramina	NA	+	++	
Trimipramina	NA	+	+	
Amitriptilina	NA y 5-HT	+++	+++	
Nortriptilina	NA (potente) 5-HT (débil)	++	++	
Protriptilina	NA	++	+	
Doxepina	NA y 5-HT	++	++	
2. TETRACÍCLICOS				
Mianserina	Antag. Alfa 2	—	+++	
Maprotilina	NA (potente)	++	++	
3. INHIBIDORES RECAPTACIÓN DE 5-HT				
Fluoxetina	5-HT (potente)	—	—	
Sertralina	5-HT “	—	—	
Fluvoxamina	5-HT	—	—	
Trazadona	5-HT (Antag. central)	—	—	
4. INHIBIDORES DE MAO - A Y MAO B				
Tranilcipromina	(no hidrazínico)			
Pargilina	(no hidrazínico)			
Nialamida	(hidrazínico)			
Fenezina	(hidrazínico)			
5. INHIBIDORES SELECTIVOS DE MAO - A REVERSIBLES				
Moclobemida (RIMA)				
Brofaromina				
Toloxatone				
6. INHIBIDORES DE MAO - B				
Deprenil o Selegilina				
7. SALES DE LITIO				
Carbonato de Litio.				

12. Ninguno de los antidepresivos parece ejercer acciones importantes en el sistema dopaminérgico, al contrario de los neurolépticos que son antagonistas de la DA.

En resumen, la acción de los antidepresivos ocurriría por un aumento de la disponibilidad de NA y sobre todo 5-HT en la hendidura sináptica,

por inhibición de la recaptación axonal de las monoaminas. El desarrollo de los efectos antidepressivos demora 2-3 semanas o a veces más en aparecer, porque el incremento de la concentración de los neurotransmisores en el espacio intersináptico activa los autoreceptores presinápticos, que inhiben la liberación de los mismos y se recupera el equilibrio inicial.

Sin embargo, el mantenimiento de la terapéutica origina una adaptación progresiva de los receptores presinápticos por disminución de la sensibilidad y por regulación en descenso. De esa manera, luego de 2-3 semanas de tratamiento, a pesar de la mayor concentración de los neurotransmisores en la hendidura, no se produce la autoregulación negativa de la liberación fisiológica. El resultado final, luego de ese tiempo, es el incremento de la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica principalmente, o su potenciación en las estructuras cerebrales involucradas.

El bloqueo de los receptores muscarínicos, de los H₁ y H₂ y de los Alfa 1, por los fármacos tricíclicos, se relaciona primariamente con los efectos adversos de estos agentes (efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática) y no con sus acciones antidepressivas.

El incremento de la transmisión serotoninérgica por parte de los agentes antidepressivos es coincidente con las teorías que involucran a la serotonina en la génesis de la depresión. Algunos investigadores postulan que la depresión psíquica está relacionada con una función incrementada de los autoreceptores presinápticos de 5-HT que trae como consecuencia una inhibición de la transmisión serotoninérgica. Coincidentemente con esta postulación, también fue demostrado que la supresión del triptofano, precursor en la síntesis de la 5-HT, de la dieta, produce una depresión moderada o leve en personas normales, y agrava la depresión de pacientes deprimidos. La administración del triptofano hace desaparecer el cuadro clínico o provoca una importante mejoría. La 5-HT es también esencial para el mantenimiento de funciones orgánicas como el sueño, ritmos circadianos y la temperatura corporal, funciones que se encuentran alteradas en los pacientes con depresión. Todos estos hallazgos y el mejor conocimiento los mecanismos de acción de las drogas antidepressivas, tienden a ratificar la relación entre déficit de la transmisión serotoninérgica y la génesis de la depresión psíquica.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Sistema Nervioso Central:

Acción Psicotrópica Antidepressiva: En personas normales los antidepressivos no producen efectos muy aparentes, salvo ligera euforia y discreta sedación o somnolencia inicial, cansancio, efectos anticolinérgicos y dificultad para la concentración, principalmente en los tricíclicos. En cambio en pacientes con depresión, luego de un periodo de latencia de 2 a 3 semanas, el estado de ánimo comienza a mejorar, el humor también mejora, y aparece paulatinamente una sensación de bienestar. Los trastornos del sueño tienden a desaparecer y disminuye el número de veces que el paciente se despierta. Disminuye el número de REM (movimientos oculares rápidos) y aumenta la latencia o tiempo de aparición de los REM, una vez iniciado el sueño. La amitriptilina, la clorimipramina y la trazodona son especialmente sedantes, en tal sentido. También los IMAO corrigen los trastornos del sueño, insomnio o hipersomnia.

Por acción de los antidepressivos, el apetito mejora progresivamente, lo mismo que se eleva la autoestima y disminuyen las ideas de culpa.

No todos los pacientes responden con una mejoría similar. Aparentemente la depresión mayor recurrente es la forma clínica que responde mejor. Un escaso número de pacientes no responde al tratamiento, aunque también es frecuente observar insuficientes dosis y abandono precoz del tratamiento por no obtenerse respuesta rápidamente.

En algunos pacientes, el efecto antidepressivo puede desencadenar un cuadro de excitación hipomaniaca o manía franca, sobre todo en pacientes con trastornos bipolares y con dosis altas. Debe considerarse en tal sentido, que la fluoxetina y congéneres tienen efectos estimulantes, y se presume (ya que no existen evidencias definitivas), que también incrementan en los pacientes la hostilidad y agresividad. Excluyendo estos pacientes, la incidencia de hipomanía o manía es de menos del 1 %.

Acciones sobre SNA:

Los derivados tricíclicos poseen un potente efecto anticolinérgico, particularmente antimuscarínico de tipo atropínico. Los pacientes tratados con tricíclicos pueden desarrollar constipación, disminución de las secreciones exocri-

nas, de la salivación, por ejemplo, midriasis, visión borrosa, taquicardia, palpitaciones y retención urinaria. Este último efecto puede ser importante en pacientes de edad, sexo masculino, con adenoma de benigno de próstata, ya que la complicación es frecuente en los mismos.

La fluoxetina y los inhibidores específicos de la recaptación de 5-HT, prácticamente carecen de efectos anticolinérgicos.

Los agentes tetracíclicos también ejercen escasas acciones antimuscarínicas pero como bloquean los receptores Alfa 2 presinápticos, los Alfa 1, los 5HT₂, y los H₁, poseen acciones sedativas marcadas.

Los IMAO, aunque no son bloqueadores de los receptores muscarínicos, producen con frecuencia sequedad de boca, visión borrosa, constipación y trastornos de la micción. También se ha observado aumento de la secreción sudoral localizada por activación de los receptores Alfa 1 de las glándulas sudoríparas.

Acciones cardiovasculares.

Los agentes tricíclicos pueden producir hipotensión ortostática, efecto relacionado con sus acciones bloqueadoras Alfa 1 y taquicardia sinusal por bloqueo muscarínico. Estas acciones son frecuentes (5 al 20 %). También pueden producir algunos trastornos del ritmo cardíaco, particularmente en pacientes con patología preexistente como un bloqueo de rama por ejemplo, y desencadenar un bloqueo A-V completo. Los tricíclicos son además cardiodepresores, efecto tipo quinidina, que es potencialmente peligroso por las interacciones con otras drogas, de acción similar. El ECG de los pacientes tratados con tricíclicos puede demostrar prolongación de los tiempos de conducción (P-R ; QRS y Q-T), e inversión o aplanamiento de la onda T. La mayor disponibilidad de catecolaminas a nivel miocárdico puede resultar en varias formas de cardiotoxicidad. Por las razones aludidas, el estado funcional cardiovascular de los pacientes tratados crónicamente con antidepresivos tricíclicos debe ser periódicamente evaluado.

La fluoxetina y otros inhibidores de la recaptación de 5-HT producen pocos efectos cardíacos. La trazadona incluso produce una leve bradicardia.

Los IMAO no selectivos, del tipo de la tranilcipromina o los hidrazínicos como la fenelzina, producen frecuentemente hipotensión ortostática, invocándose varias razones como causa: inhibición de la liberación de NA por activación de los receptores Alfa 2 presinápticos, formación de octopamina, inhibición de la tirosin-hidroxilasa, todo ello por mayor disponibilidad neuronal de la NA y DA. Por el mismo mecanismo los IMAO, son agentes antihipertensivos, aunque su uso en tal sentido es limitado. Además la inhibición irreversible de MAO, determina que el efecto persiste por 2-3 semanas, ya que la recuperación depende de nueva síntesis de MAO. Ello puede llevar a una acumulación de tiramina, precursor de las catecolaminas en el proceso biosintético y también presente en numerosos alimentos. El exceso de tiramina puede desencadenar uno de los efectos adversos más serios de los IMAO, la crisis hipertensiva. **Los IMAO-A**, de acción reversible poseen menos efectos adversos cardiovasculares. La MAO-A metaboliza preferentemente a la tiramina y como la acción de inhibidores reversibles, como la **meclobemida**, dura sólo unas horas el efecto adverso mencionado es mucho más difícil de ocurrir. Por otra parte, los inhibidores de la MAO-B, como el deprenil, a las dosis que son necesarias en terapéutica, dejan de ser selectivos y afectan preferentemente el metabolismo de la DA, por lo que son de utilidad en la enfermedad de Parkinson.

Otras acciones:

La fluoxetina y los inhibidores de la recaptación de 5-HT desarrollan efectos anorexígenos, que deben ser considerados en la institución del tratamiento. Su indicación sería más conveniente en pacientes obesos. Estos agentes también fueron involucrados en la regulación del consumo de alcohol en alcohólicos crónicos, reduciendo el consumo.

EFFECTOS ADVERSOS

Antidepresivos Tricíclicos:

La incidencia de efectos adversos de los agentes tricíclicos es relativamente elevada, 5 % aproximadamente. Los mismos dependen principalmente de las acciones que se generan por el bloqueo de los receptores sobre los que actúan. Pueden mencionarse los siguientes:

1. Trastornos de la acomodación visual, midriasis y posibilidad de desarrollo de glaucoma o complicación de un glaucoma de ángulo estrecho.

2. Retención urinaria ,sobre todo en ancianos con hipertrofia prostática. Micción retardada.

3. Trastornos aparato digestivo: sequedad bucal , trastornos para hablar, constipación, disminución de las secreciones, retardo del tiempo de vaciamiento gástrico, interacciones entre drogas a nivel de la absorción.

4 Efectos sobre SNC: Trastornos de la memoria, confusión, debilidad, fatiga, delirio (tipo atropínico). Sedación. Además, potenciación de la acción depresora de otros agentes como el alcohol, barbitúricos o benzodiazepinas. Reacciones extrapiramidales. Temblor, (que responde a los betabloqueantes), convulsiones tónico-clónicas, sobre todo en niños. Hipomanía o manía franca.

5. Efectos sobre aparato cardiovascular: hipotensión ortostática, taquicardia, modificaciones del ECG (prolongación del PR, QRS y QT). Bloqueo A-V. Depresión miocárdica. Precipitación de una insuficiencia cardíaca en pacientes predispuestos.

6. Trastornos de la función sexual: disminución de la libido, anorgasmia, impotencia.

7. Erupciones cutáneas, agranulocitosis, ictericia colestásica, aumento de peso (efecto común de los antidepresivos, a excepción de la fluoxetina y congéneres). Sudoración excesiva, de causa no bien determinada.

Inhibidores de MAO:

1. Hipotensión ortostática, por la desregulación noradrenérgica. Posibilidad de crisis hipertensiva, síndrome tiramínico o "síndrome del queso", sobre todo con los IMAO irreversibles. La crisis hipertensiva por IMAO debe ser tratada con un bloqueador de los receptores Alfa 1, de acción rápida y corta vida media como la fentolamina (Regitina) , i.v., 5-10 mg

2. Hepatotoxicidad: ictericia hepatocelular (mas grave con los compuestos hidrazínicos).

3. Irritabilidad, hiperreflexia, trastornos de la eyaculación y de la libido, agitación y alucinaciones, sobre todo en casos de sobredosificación.

Inhibidores de la Recaptación de 5-HT.

La fluoxetina y sus congéneres no producen efectos anticolinérgicos. Tampoco producen hipotensión ortostática o trastornos del ritmo cardíaco. Por ello son considerados agentes mas seguros que los tricíclicos o IMAO.

1. Sin embargo, son frecuentes otros efectos adversos como la náusea, anorexia y diarrea. También ansiedad, nerviosismo, insomnio, mareos, fatiga o astenia, sudoración y disfunción sexual como disminución de la libido y trastornos de la eyaculación. La frecuencia de estos los efectos adversos es de 5 a 30 %. Un pequeño porcentaje de pacientes debe suspender la administración de fluoxetina por los efectos adversos, pero debido a la vida media relativamente prolongada de este agente y su metabolito activo, norfluoxetina, la desaparición de los efectos adversos puede demorar en resolverse. Otros efectos frecuentes derivan de sus acciones estimulantes: ansiedad, nerviosismo, temblor e insomnio.

2. Pueden desencadenar hipomanía o manía franca , sobre todo en pacientes con trastornos bipolares. También reacciones psicóticas o paranoides. Se han registrado reacciones distónicas, convulsiones, disquinesia orolingual, acatisia y empeoramiento de reacciones extrapiramidales en pacientes tratados con neurolépticos.

3. Poco después de la comercialización de la fluoxetina, se describieron sospechas acerca que podría inducir ideación suicida y comportamiento violento. El primer efecto (ideación suicida), ha sido descartado en la actualidad pero se sigue dudando que no aumente la agresividad y la hostilidad.

INTERACCIONES ENTRE DROGAS.

Los agentes antidepresivos pueden provocar graves interacciones cuando se administran conjuntamente y además interaccionan con otros fármacos o comidas por lo que su uso terapéutico debe ser cuidadoso en todos los casos.

La interacción de antidepresivos tricíclicos con IMAO puede desencadenar graves efectos caracterizados por hiperpirexia, excitación del SNC, convulsiones, hipertensión arterial y øma. Su mecanismo no es bien conocido. Se aconseja un periodo libre de fármacos de por lo menos 14 días para prescribir el otro. En la actualidad se ha experimentado con la combi-

nación de IMAO con tricíclicos, en dosis pequeñas, vigilando sus efectos.

Los tricíclicos también potencian la acción del alcohol y otros depresores del SNC. Los efectos de los tricíclicos pueden potenciarse si se administran conjuntamente con fenitoina, fenilbutazona, aspirina, neurolépticos derivados de la fenotiazina, ya que los mismos desplazan a los tricíclicos del transportador plasmático, la albúmina, incrementando su fracción libre. De la misma manera también potencian sus efectos por inhibición del metabolismo los anticonceptivos hormonales y otros esteroides, el metilfenidato, otros neurolépticos, la cimetidina, el propranolol. Finalmente, los barbitúricos y el tabaquismo activan su metabolismo por inducción enzimática.

Los IMAO producen un marcado incremento de las concentraciones de las aminas biógenas en el sistema nervioso. Por lo tanto la administración conjunta de agentes como las anfetaminas, efedrina, tiramina (presente en muchas comidas, vinos añejos, quesos estacionados), levodopa, aminas simpaticomiméticas, nafazolina, pseudoefedrina y otras, producen un desplazamiento de las catecolaminas almacenadas que pasan al espacio intersináptico y pueden desencadenar graves reacciones hipertensivas. Se han descrito accidentes cerebrovasculares y muerte por este mecanismo.

Los inhibidores de la recaptación de 5-HT, fluoxetina y derivados, también pueden producir

graves interacciones. La interacción con tricíclicos ya fue mencionada. La fluoxetina inhibe un citocromo P-450, conocido como CYP2D6, enzima que metaboliza a los tricíclicos. El resultado de la administración conjunta puede entonces producir un aumento de la concentración plasmática de los tricíclicos de 4 a 5 veces la concentración inicial con efectos de intoxicación por estos últimos. La interacción con neurolépticos puede también ser de gravedad. Es un efecto de inhibición enzimática de la fluoxetina para los neurolépticos y viceversa. Por ejemplo la concentración de haloperidol puede incrementarse marcadamente si se lo administra en conjunto con fluoxetina.

La administración conjunta de fluoxetina e IMAO, puede desencadenar el "síndrome de la serotonina" caracterizado por gran ansiedad, inquietud extrema, temblores, escalofríos, incoordinación, insomnio y efectos cardiovasculares. Puede ser fatal. Ha ocurrido incluso en pacientes que han suprimido la fluoxetina una o dos semanas antes de los IMAO. La combinación de fluoxetina y carbamazepina puede también desencadenar el síndrome de la serotonina.

Otros agentes no psicotrópicos, como algunos betabloqueantes como el metoprolol y varios antiarrítmicos son también metabolizados por la enzima CYP2D6 y por lo tanto su combinación con fluoxetina puede resultar en intoxicación por dichos fármacos.