

## **ANTIDEPRESIVOS**

### **Bases para su comprensión, en atención primaria y equipo interdisciplinario de salud mental**

Juan Carlos Ferrali

Se denominan antidepresivos a un conjunto de medicamentos usados para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, muchos de ellos no son sólo utilizados en la depresión, también se aplican al tratamiento de otros trastornos y asimismo para algunas dimensiones alteradas en la salud humana. Por ejemplo en el trastorno obsesivo-compulsivo o en la dimensión impulsiva del trastorno límite cuando alcanza niveles clínicamente significativos. La gama de usos terapéuticos validados es mucho más amplia, pero por ahora nos vamos a restringir al carácter de antidepresivos que nomina a este grupo farmacológico heterogéneo.

Cabe en este punto efectuar una aclaración. ¿Qué se entiende por depresión? Pues como sabemos toda droga que se utiliza para el tratamiento de afecciones humanas necesita ser probada en contextos de investigación. Usualmente, en nuestros tiempos, se utilizan para definir a la depresión de manera estandarizada para la investigación farmacológica los criterios del **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)**.

Desde su aparición a principios de la década del 50 esta clase de fármacos ha venido creciendo cuantitativa y cualitativamente conformando en el presente un nutrido racimo de elementos que requiere ser clasificado siguiendo algunos principios sistemáticos. Hay clasificaciones químicas, farmacodinámicas, clínicas, históricas, por efectos adversos y, por supuesto, heterodoxas. Vamos a transitar por esto últimos caminos, pues nuestro propósito es ser claros e ilustrativos.

Previamente a ello haremos alguna consideración. Cuando se habla de depresión, como en cualquier otra patología, es menester distinguir entre causas y mecanismos. Las causas constituyen aquello que en medicina denominamos etiología y los mecanismos la patogenia. Pues bien, los conocimientos acerca de la producción de la depresión, han estado dominados por largo tiempo, en el terreno biológico, por la hipótesis monoaminérgica. Este dominio se verá reflejado en la nomenclatura y clasificación de los antidepresivos. Muchos creen ver en esta visión polarizada de la biología de la depresión una influencia que limitó la comprensión fisiopatológica y, a la vez, el desarrollo de la terapéutica a través de la investigación, impidiendo avances del tenor apreciable en otros campos, como ser la farmacología cardiovascular<sup>13</sup>.

La hipótesis monoaminérgica fue formulada por Schildkraut en 1962, y se refiere al papel de las monoaminas, noradrenalina, serotonina y dopamina, en el trastorno depresivo. Durante años se pensó acerca de las deficiencias en la neurotransmisión nerviosa, que eran corregidas por los antidepresivos. Al respecto prosperó la idea referente a que esas deficiencias podían dar cuenta de la génesis del problema. El incremento de neurotransmisores en la biofase, sea por inhibición de su recaptación o por la de aquellas enzimas que los degradan, es un fenómeno temprano, en tanto que el efecto antidepresivo tarda semanas en manifestarse. Es así que poco a poco llegó a entenderse mejor el mecanismo de acción de los ADP, como producto de una cascada de fenómenos de pasos sucesivos<sup>1</sup>. El efecto antidepresivo se produce cuando las drogas pueden provocar cambios y modificaciones que van reparar los daños provocados por las causas de la depresión y los modos de acción de las mismas sobre el SNC. Y, además, nuestra comprensión de la

fisiopatología de las depresiones se amplió más allá de los límites de la simplificadora hipótesis de la neurotransmisión monoaminérgica<sup>13</sup>.

Sin embargo, mucho debemos a la teoría monoaminérgica y al laborioso proceso ulterior que permitió entender principios del mecanismo de acción de este grupo de medicamentos. Ello permitió avanzar hacia una comprensión racional de algunos aspectos vinculados a este gran problema que llamamos depresión.

Hemos hecho estas salvedades. Por ello se incluye en este número un artículo destinado a ampliar el entendimiento de diversos factores que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad depresiva.

Vamos a dejar de lado, por el momento, el análisis apasionante de estas cuestiones para adentrarnos en el objetivo central de este trabajo. El mismo consiste en aproximarse a las bases de comprensión del grupo de fármacos llamados antidepresivos, desde la nomenclatura, la clasificación y algunos elementos sencillos de farmacodinamia. Con ciertos comentarios particulares que permitan introducirse en el tema a quienes trabajan en dos áreas estrechamente vinculadas, con múltiples solapamientos:

1. Atención primaria de la salud
2. Equipo interdisciplinario de salud mental

Decimos que las áreas se encuentran entrelazadas porque, actualmente, un tema básico en salud pública lo constituye la atención de la salud mental en atención primaria. Por otra parte la epidemiología de la enfermedad es abrumadora por el grado de sufrimiento que ocasiona, la discapacidad que conlleva y los riesgos propios de una patología severa, de alarmantes y crecientes cifras de prevalencia.

### **Clasificación de los antidepresivos**

Una clasificación, en ciencia, pretende ordenar objetos de estudio en base a algunos principios sistemáticos, para facilitar el trabajo con dichos objetos de estudio. En nuestro caso dicha clasificación se va a efectuar, tal cual lo anticipamos, de manera heterodoxa, a los fines de aportar mayor claridad en la comprensión de la materia de estudio. Hablamos de criterios químicos, farmacodinámicos, históricos, por efectos adversos, clínicos. También existen modelos bimodales o multimodales con un apreciable grado de sistematización. La heterodoxia supone alta flexibilidad. Veamos entonces las clases y subclases de antidepresivos que pertenecen a la familia de los mismos:

1. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
2. Antidepresivos tricíclicos clásicos
3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
4. Inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina
5. Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y dopamina
6. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
7. Antidepresivos con otro mecanismo de acción

Al finalizar nuestra exposición vamos a volver sobre el tema clasificación, pues, si adoptamos una posición rigurosa, hemos hecho por ahora una mera enumeración, con el propósito de permitir el acercamiento, con cierta racionalidad, al problema.

### ***Inhibidores de la monoaminoxidasa***

Actúan inhibiendo la enzima MAO (monoamino-oxidasa) e impidiendo, por lo tanto, que la misma pueda ejercer su acción. En esta misma revista se ha tratado el papel de la MAO sobre los neurotransmisores monoaminérgicos. Favorecen su degradación por oxidación. Los IMAO, al unirse a esta enzima, le impiden ejercer efectos. Entonces, aumentan la disponibilidad de monoaminas.

Aunque la inhibición de la MAO no explica en forma completa los efectos antidepresivos de estas sustancias, en buena parte esto es así. Sin embargo, el tema merece alguna consideración mayor, que procuraremos hacer de manera sencilla para favorecer la claridad expositiva.

La unión entre la enzima y el sustrato puede ser de naturaleza reversible o irreversible y, además hay que tener en cuenta que existen dos tipos de MAO, la A y la B.

Los primeros fármacos de este grupo fueron descubiertos accidentalmente, pues eran drogas utilizadas en el tratamiento de la tuberculosis. Estas sustancias se unen de manera irreversible a ambos tipos de MAO. Más adelante aparecieron moléculas que se unen en forma reversible, y además, con propiedades de selectividad sobre uno u otro tipo de MAO. Es necesario saber que la noradrenalina, la adrenalina y la serotonina son sustratos de la MAO A, que sería la de mayor implicación en la depresión, porque solamente la dopamina es sustrato de ambos tipos<sup>2</sup>.

En la tabla 1 se puede ver la clasificación de las drogas inhibidoras de la monoaminoxidasa, simplificada al extremo.

La ***fenelzina*** no se produce en Argentina. La ***tranilcipromina*** es un fármaco que tuvo una extensa aplicación en otras épocas. Hoy su uso ha quedado reservado a situaciones muy puntuales, entre otras cosas por sus interacciones, entre ellas con la tiramina, que es una sustancia amínica presente en los quesos y cuya ingesta en pacientes tratados con la droga puede desencadenar crisis hipertensivas. Recientemente, ha dejado de fabricarse en nuestro país. La ***moclobemida*** fue introducida con gran expectativa y luego retirada del mercado, seguramente por razones de orden comercial.

**Tabla 1 Clasificación de las drogas IMAO**

	No selectivos	Selectivos de la MAO-A	Selectivos de la MAO-B
Irreversibles	IMAO hidrazínicos (ej. <b><i>Fenelzina</i></b> )		<b><i>Selegilina</i></b>
Reversibles	<b><i>Tranilcipromina</i></b>	Drogas IRMA (ej. <b><i>Moclobemida</i></b> )	

La *selegilina* se utiliza en la enfermedad de Parkinson y no hemos citado otros fármacos que carecen de interés en la práctica clínica actual de nuestro país.

Los IMAO son drogas que deben ser utilizadas por médicos entrenados profundamente en el uso de antidepresivos, para situaciones muy particulares. Depresiones refractarias y atípicas suelen ser tributarias de su prescripción. También los cuadros fóbicos, como la fobia social severa, o el trastorno de pánico, cuando no responden a indicaciones de primer orden en los hologramas decisorios.

### *Antidepresivos tricíclicos*

Si en el apartado anterior hemos empleado un criterio ligado al mecanismo de acción, en este lo haremos con uno vinculado a la estructura química. La nomenclatura de antidepresivos tricíclicos obedece a que su estructura orgánica está formada por tres anillos.

Su acción antidepresiva fue descubierta por Kuhn<sup>15</sup>, cuando investigaba la imipramina para el tratamiento de la psicosis. La imipramina fue el primer antidepresivo tricíclico e inauguró una etapa importantísima en el tratamiento de la depresión. El grupo es conocido por todos los clínicos y se utilizó en cualquier clase de depresión.

La acción antidepresiva obedece al bloqueo de la bomba recaptadora de noradrenalina, serotonina y, más débilmente, de dopamina. Pero a su vez tienen acciones bloqueantes sobre los receptores histaminérgicos, colinérgico-muscarínicos y  $\alpha_1$ . El bloqueo del receptor  $H_1$  ocasiona sueño y ganancia de peso. La acción anticolinérgica provoca sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y trastornos prostáticos en el varón. El bloqueo  $\alpha_1$  genera hipotensión arterial, fundamentalmente de tipo ortostática. La eficacia de los tricíclicos entra en conflicto con su eficiencia. Generan un alto costo de efectos colaterales que se pagan en efectividad clínica, pues dichos efectos colaterales son responsables de mal cumplimiento y, aún abandono del tratamiento.

Sin embargo han cumplido y siguen cumpliendo un papel significativo en el tratamiento de la depresión. Los clínicos que iniciamos nuestra práctica profesional en los años de su surgimiento y consolidación, guardamos una profunda gratitud a esta generación de antidepresivos que nos permitieron resolver problemas hasta entonces inabordables con procedimientos tan sencillos y eficaces. Supimos acomodarnos a las molestias de su uso y nos familiarizamos largamente con ellos.

También nos permitieron valorar el avance de los nuevos antidepresivos, no tanto en eficacia, cuanto en eficiencia. Eficiencia en lo relativo a efectos colaterales, pues el costo de los nuevos ADP es mayor.

La imipramina fue lanzada al mercado farmacéutico en 1957. La fluoxetina, el primer IRSS (grupo que estudiaremos más adelante) en 1988. Esos treinta años fueron de pleno dominio de los ATC en el tratamiento farmacológico de la depresión.

Debemos mencionar que algunos ATC bloquean el receptor  $5HT_2$ , por lo cual participan de las ventajas de los fármacos que poseen esa propiedad. Pero de ello nos ocuparemos más adelante. Solo les pedimos que lo tengan presente.

En la tabla 2 se pueden ver los principales antidepresivos tricíclicos.

**Tabla 2 Antidepresivos Tricíclicos**

Imipramina	Maprotrilina
Clomipramina	Amoxapina
Amitriptilina	Doxepina
Nortriptilina	Desipramina
Protriptilina	Trimipramina

En 1964, Donald Klein dio a conocer su experimentación de disección farmacológica en los cuadros de ansiedad<sup>4</sup>. Observó que los pacientes afectados de ansiedad aguda (cuadros conocidos en la actualidad como trastorno de pánico) respondían favorablemente a la imipramina, la cual impedía la aparición de los ataques. Los que padecían ansiedad crónica y difusa (hoy trastorno de ansiedad generalizada), por el contrario, no lo hacían. Ello lo condujo a elaborar la teoría de la discontinuidad en los problemas de ansiedad y suponer que los mecanismos implicados en las dos circunstancias eran diferentes. Tengamos presente que en aquel entonces la nosografía freudiana unificaba ambos fenómenos, desde los escritos de 1894<sup>5</sup>, considerando a la crisis de angustia (ansiedad aguda, pánico) como una exacerbación de la neurosis de angustia (ansiedad crónica, difusa, generalizada). La comprobación clínica de la eficacia de la imipramina en los ataques de ansiedad amplió el campo de aplicación de los tricíclicos, cosa que tendrá su extensión poco más adelante.

En 1967 se publica un trabajo precursor en el abordaje del trastorno obsesivo compulsivo<sup>6</sup>. En el mismo aparece la utilidad clínica de la clomipramina en los estados obsesivos resistentes a otros tratamientos. La clomipramina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina, que se sigue utilizando en la actualidad para el tratamiento del TOC, si bien las drogas de elección para este trastorno son los IRSS que estudiaremos más adelante en este mismo artículo.

De a poco los antidepresivos tricíclicos se fueron transformando en agentes activos sobre el sistema nervioso central de espectro amplio, anticipando el curioso destino de esta familia de fármacos, los antidepresivos, que se utilizan en una gama muy amplia de los trastornos mentales o en dimensiones alteradas de la conducta.

### ***Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) o SSRI (Selective Serotonin Reuptakes Inhibitors)***

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fueron los primeros psicofármacos desarrollados en forma racional. Hemos hablado de los IMAO y los ATC, cuyos hallazgos se dieron de manera diferente, que podemos calificar como accidental.

Con los IRSS el proceso llevó a cabo luego del conocimiento que los investigadores pudieron tener sobre el lugar de acción (LA) de los fármacos antidepresivos.

El propósito de los miembros de este grupo de drogas es actuar selectivamente y con precisión sobre el bloqueo de la bomba neuronal de recaptación de serotonina. Siguiendo a

Preskorn<sup>7</sup> vamos a recordar los pasos que tiene que cumplir un fármaco para producir efectos clínicos:

1. Llegar al LA y actuar sobre él. Recordemos que este lugar de acción puede ser, por ejemplo, (entre otras posibilidades que no vamos a considerar aquí en aras de la simplicidad expositiva), una bomba de recaptación neuronal, una enzima, un receptor.
2. Reconocer el LA y ligarse al mismo
3. Generar activación o inhibición en ese punto, lo cual constituye el mecanismo de acción.

El fenómeno del desarrollo racional de moléculas nos permite comprender porque surgieron, más o menos simultáneamente, diversos principios activos IRSS generados a través de empresas farmacéuticas con capacidad de producir las investigaciones. El primero, la zimelidina, tuvo que ser retirado del mercado por algunas observaciones de efectos adversos importantes.

Luego fue el turno de la fluoxetina, quien inició el periplo exitoso de este grupo de fármacos, que han promovido un cambio en las formas de medicar la depresión y de muchos otros trastornos y, asimismo, tratar alteraciones dimensionales en el hombre. En la tabla 3 pueden verse los IRSS actualmente en uso:

**Tabla 3 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS)**

Fluoxetina
Sertralina
Paroxetina
Fluvoxamina
Citalopram
Escitalopram

Los IRSS actúan en el LA específico. La diferencia con los TCA, es que éstos lo hacen, además en otros LA, no deseados, promoviendo efectos colaterales muy importantes. Por ejemplo, los TCA actúan en los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, en el colinérgico (ACh), en el adrenérgico  $\alpha_1$ , provocando aumento de peso, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa e hipotensión, fundamentalmente ortostática.

Igualmente, los IRSS distan de ser drogas ideales, aunque presenten significativamente menores efectos adversos que la primera generación de antidepresivos. Todos ellos ocasionan disfunciones sexuales en un porcentaje significativo de los pacientes tratados. Eyaculación retardada en el varón y, a veces, imposibilidad de lograrla. Anorgasmia en la mujer. En este aspecto difieren los porcentajes de acaecimiento en protocolos de investigación y las observaciones de la clínica que parecen indicar un mayor peso de este tipo de problemas.

Ahora tendríamos que considerar el tema de las enzimas citocromo P450 (CYP). Al decir de Preskorn ellas constituyen como un descubrimiento de la noche a la mañana de los que

la naturaleza tardó mil millones de años en evolucionar<sup>7</sup>. No vamos a profundizar mucho en esto. Solo mencionar que tienen un papel muy importante en el metabolismo de los fármacos. Están en el hígado. Y, además, el hecho que los IRSS tienen mucho que ver con ellas provocando fenómenos de interacción con otras drogas. Este es un fenómeno indeseable. No debemos exagerar ni subestimar todo esto, pero si respetar el complejo acto de medicar.

Los IRSS son hoy, para muchos, drogas de primera elección en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y elementos de altísima relevancia en la terapéutica de muchos trastornos (trastorno de pánico, TOC, impulsividad patológica, trastornos de la conducta alimentaria, etc.).

Algunas investigaciones demuestran que la administración de IRSS (en relación a la administración de placebo):

- Aumentó la interacción social
- Redujo los niveles autoinformados de afectividad negativa (neuroticismo), impulsividad y hostilidad

*“Esta representa la primera demostración empírica de que la administración crónica de IRSS puede tener efectos significativos en la conducta y la personalidad de humanos normales en ausencia de una depresión basal u otro tipo de psicopatología” (Knutson et al., 1998)<sup>8</sup>*

Como vemos, este capítulo de la psicofarmacología no solo impuso una visión racional de los fármacos psicotropos, sino que también abrió las fronteras de su aplicación a la vida humana. Con mucha calma, parece apropiado mantener la cuestión dentro de los límites simples, rigurosos y austeros de la ciencia.

### ***Inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina***

Suele llamarse a este grupo inhibidores duales o antidepresivos duales, denominación confusa pues la propiedad dual de actuar sobre dos neurotransmisores a la vez es compartida, también, por otros fármacos, por ejemplo el bupropión que estudiaremos luego. Tal vez será oportuno, en el futuro, evitar la nomenclatura de “dual” y precisar el tipo de dualidad a la cual se alude.

En este grupo existen tres fármacos actualmente, que merecen ser mencionados:

- Venlafaxina
- Milnacipram
- Duloxetina

Los tres comparten la característica de actuar en los mismos LA. Reconocen y se ligan a las bombas de recaptación de serotonina y de noradrenalina, para ejercer sus efectos clínicos. El más difundido es la venlafaxina, que actúa como inhibidor 5HT a dosis baja, extiende su acción a la bomba de NA a dosis mayores y, hasta es, aunque débil, un inhibidor, también en dosis altas, de la recaptura de dopamina. En ese sentido, se parece a los ATC, teniendo la ventaja de no bloquear el receptor histaminérgico, ni comportarse como antimuscarínico, así como tampoco bloqueante  $\alpha_1$ . No influyen, como los IRSS, sobre los canales iónicos rápidos vinculados a la conducción intracardíaca<sup>2</sup>.

La venlafaxina es una droga interesante por sus propiedades farmacodinámicas. La acción sobre la serotonina y la noradrenalina la aproxima a los potentes ATC, sin los efectos

colaterales de aquellos. Además de ciertos efectos colaterales similares a los IRSS tiene un inconveniente a considerar. Puede incrementar los niveles de la tensión arterial, particularmente la diastólica, lo cual obliga a ser cuidadosos en la prescripción a pacientes hipertensos y mantener un monitoreo de la presión arterial en las personas bajo tratamiento con esta droga.

La duloxetina fue introducida en el mercado local recientemente. Tiene una propiedad sumamente atractiva, cual es la de ser antiálgica, particularmente en cefaleas y dolores del dorso somático. También puede ser de utilidad en la incontinencia urinaria femenina.

### ***Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina***

En este apartado está el bupropión, que es una droga antidepresiva de naturaleza francamente activante. Su propiedad de inhibir la recaptura de NA y DA es débil y los efectos clínicos se deben a un metabolito activo producto de su hidroxilación. En tal sentido podría considerarse un fármaco precursor o prodroga<sup>9</sup>.

Es menester tener en cuenta la posibilidad de inducir convulsiones, observada en un 0,4% de los casos, por lo cual deben descartarse todos los factores de riesgo antes de prescribirlo. Por su carácter estimulante puede generar ansiedad e insomnio. Debe ser administrado con cautela ante la posibilidad de detonar fenómenos psicóticos en terrenos de predisposición.

Carece de acciones sobre los receptores histaminérgico, muscarínico y  $\alpha_1$ , no es cardiotóxico, ni tiene efectos colaterales en la esfera de la sexualidad. Este último atributo lo hace particularmente útil para los casos en que dichos fenómenos colaterales alteran el cumplimiento terapéutico.

El bupropión se utiliza en la deshabituación tabáquica y también en otros casos de trastornos por sustancias psicoactivas, en el período de supresión de la droga de dependencia.

El bupropión parece un agente apropiado para el tratamiento de la depresión en el trastorno bipolar cuando el uso de ADP se hace inevitable. Existe consenso en que es baja la posibilidad de inducir manía. Esta característica lo hace apropiado para tener en cuenta en los difíciles cicladores rápidos.

### ***Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina***

La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. En los estudios de investigación se probó su eficacia y eficiencia en el tratamiento de pacientes depresivos, con episodio depresivo mayor y distimia. Su perfil de acción parecía básicamente de naturaleza activante y particularmente útil en depresiones severas. Los efectos colaterales más frecuentes están emparentados con los efectos proadrenérgicos (boca seca, por aumento de la saliva espesa, síntomas de carácter urinario en el varón, por estimulación de los receptores  $\alpha_1$ , hipotensión). Posteriormente su comercialización fue discontinuada, pues no se obtuvieron las mismas respuestas de investigación en contextos clínicos. Este mecanismo de acción parece teóricamente interesante. De hecho otro fármaco con dicha



propiedad, la atomoxetina se utiliza en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad<sup>10</sup>.

Recordemos que la desipramina es un potente inhibidor de la captación de NA, que hemos estudiado en el grupo de antidepresivos tricíclicos.

### ***Antidepresivos con otros mecanismos de acción***

Antes de analizar el caso de dos drogas de mecanismo de acción más complejo (**mianserina y mirtazapina**) vamos a recordar algunas cuestiones de neurotransmisión. Sabemos que el estímulo de los autorreceptores  $\alpha_1$  presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina. El estímulo de los auto y heterorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina y serotonina causados por estímulo nervioso. Por tanto, siguiendo con este razonamiento, el bloqueo  $\alpha_1$  aumenta la liberación de NA. El bloqueo  $\alpha_2$  aumenta la liberación de NA y de 5-HT. Tanto la mianserina como la mirtazapina son bloqueantes de los autorreceptores  $\alpha$ . La mianserina de los  $\alpha_1$ , solamente. La mirtazapina de los  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ . Entonces la mianserina incrementa la neurotransmisión noradrenérgica y la mirtazapina tanto la noradrenérgica como la serotoninérgica, comportándose como un dual<sup>2</sup>.

Entre ambos hay algunas diferencias y similitudes más, que podemos ver en la tabla 4 de la página siguiente, donde también agregamos lo expuesto en el párrafo anterior.

La mianserina y la mirtazapina son excelentes antidepresivos de perfil sedativo. La hipnoinducción poderosa de ambos fármacos los hace muy apropiados para el tratamiento del insomnio que acompaña a la depresión. Comparten la dificultad de generar aumento de peso.

Mianserina puede producir alteraciones en la fórmula sanguínea (neutropenia y, aún, agranulocitosis, anemia aplásica): Es conveniente efectuar controles periódicos durante los primeros meses de tratamiento.

Mirtazapina es un excelente antidepresivo que comparte dificultades y ventajas al unísono: sedación e hipnoinducción. En los depresivos que han perdido peso su efecto histaminérgico actúa favorablemente. A largo plazo esta cualidad se vuelve en contra y dificulta el cumplimiento. La diversidad de efectos que posee la ha llevado a ser denominada como droga NASSA (Noradrenergic Serotonin Selective-Antidepressant)

Podemos entender que estas drogas pueden denominarse, tal cual lo hacen diversos autores, **antidepresivos bloqueantes de los receptores presinápticos**.

**Tabla 4 Comparación entre Mianserina y Mirtazapina**

(ADP bloqueantes de receptores presinápticos)

Acción sobre el receptor	Mianserina	Efecto consecuente	Mirtazapina	Efecto consecuente
H <sub>1</sub>	Antagonista	Aumento de peso. Sedación Hipnoinducción	Antagonista	Aumento de peso. Sedación Hipnoinducción
5-HT <sub>2</sub>	Antagonista	Bloquea la ansiedad y disfunción sexual de los agonistas	Antagonista específico	Bloquea la ansiedad y disfunción sexual de los agonistas
5-HT <sub>1</sub>	Antagonista (más débil)	Inhibe la liberación de 5-HT	Favorece la unión de 5-HT al receptor por bloqueo 5-HT <sub>2</sub> , 5HT <sub>3</sub>	Induce la liberación de 5-HT en el LA
5-HT <sub>3</sub>	No tiene		Antagonista	Evita las náuseas y vómitos de los agonistas
α <sub>1</sub> neuronal presináptico	Antagonista	Induce la liberación de NA	Antagonista	Induce la liberación de NA
α <sub>2</sub> neuronal presináptico	No tiene		Antagonista	Induce la liberación de 5-HT

**Trazodona y Nefazodona** son drogas implicadas en la inhibición de la recaptura de serotonina, conjuntamente con acciones sobre los receptores 5-HT.

La *trazodona* inhibe la recaptura de serotonina, bloquea el receptor 5-HT<sub>2</sub> y actúa a través de su metabolito activo, la m-clorofenil-piperazina (*mCPP*)<sup>2</sup>. La *mCPP* es agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> y 5HT<sub>1D</sub><sup>11</sup>. Finalmente, su efecto resulta en una mejora de la neurotransmisión serotoninérgica. El bloqueo 5-HT<sub>2</sub> evita la disfunción sexual de los ADP con perfil serotoninérgico. Pero puede producir un evento adverso temido como es el priapismo. Es un antagonista H, por lo cual se comporta como sedante y potente inductor del sueño. Esta propiedad también lo hace favorecer el aumento de peso. Como bloquea los receptores α<sub>2</sub> postsinápticos tiende a provocar hipotensión ortostática. Actualmente se lo

utiliza preferentemente como sedante e hipnoinductor, pues sus propiedades antidepresivas no se equiparan con el resto de drogas del conjunto.

La *nefazodona* bloquea la captación de 5-HT y tiene una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub>. Tiene un metabolito principal que es el  $\alpha$ -hidroxinefazodona, hay un segundo metabolito, el desmetil-hidroxinefazodona y, finalmente, el *mCPP*<sup>12</sup>. Su acción antihistaminérgica y bloqueante  $\alpha_2$  es menor, en relación a la trazodona. Como ella, no provoca disfunciones sexuales. Recientemente se han reportado casos de hepatopatías fatales, que si bien se dan en una proporción escasa (1 en 350.000), por su gravedad han promovido severas advertencias acerca de su uso. Actualmente no se comercializa en Argentina, ha sido discontinuada, pero si se encuentra en Estados Unidos.

**Respecto a estos dos fármacos podemos decir que son potentes antagonistas 5-HT<sub>2</sub> y bloqueantes de la recaptación de serotonina .**

Debemos recordar que existe un fármaco **inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina**, el **amineptino**. Desde principios de la década del 80 fue utilizado, hasta que se suspendió la comercialización pocos años atrás, porque los sistemas de fármaco vigilancia detectaron su fuerte tendencia a producir dependencia. Además tiene marcados efectos hepatotóxicos.

**Tianeptina** está emparentado químicamente con el anterior, pero su mecanismo de acción es sustancialmente diferente a todos los ADP conocidos. Aumenta la recaptación de serotonina, efecto opuesto al que ejercen los IRSS. Esto no constituye una acción paradójica sino que es una muestra acerca que nada es tan simple. En efecto, algunos autores señalan que en la depresión existe una disregulación de los mecanismos serotoninérgicos<sup>11</sup>, más allá de una sencilla cuestión de exceso o de déficit. Por tanto lo que importa es la mejora de la comunicación entre neuronas en el circuito serotoninérgico.

Pero con tianeptina pasan muchas otras cosas. Puede reducir la secreción de ACTH y glucocorticoides en un organismo bajo estrés. Existe alguna comprobación de su acción en el hipotálamo reduciendo el CRF. Todo esto redundaría en un incremento del neurotrofismo hipocámpal, que está disminuído en los organismos bajo estrés. Tiene un efecto, también, sobre la transmisión colinérgica, la cual mejora..

No actúa sobre los receptores histamínicos, muscarínicos ni tampoco sobre los adrenérgicos. Carece de efectos adversos sobre la sexualidad

Durante su aplicación en contextos clínicos se ha comportado como un ADP para depresiones leves, distimias y como un buen ansiolítico. Se puede administrar en la depresión asociada al alcoholismo.

Tiene un buen perfil de tolerabilidad. Puede ocasionar molestias gástricas, boca seca, náuseas, temblores, mareos y, en ocasiones, cefaleas.

En el cuadro siguiente, el Dr. Hernán Martínez Glattli ha procurado realizar una síntesis ilustrativa de lo expuesto, en relación al mecanismo de acción de los ADP. En el cuadro original incluyó la buspirona, que es un agonista 5-HT<sub>1</sub>. En realidad la buspirona se ha comportado más como un agente para el trastorno de ansiedad generalizada. Actualmente se discontinuó su comercialización en Argentina. Lo mencionamos porque es una vía de acción interesante y merecedora de ser tenida en cuenta.

**Tabla 5 Antidepresivos según mecanismo de acción primordial (Martínez Glattli, 2005)**

INHIBICIÓN DE LA MAO (IMAO)	NO SELECTIVO (IMAO-AB)		TRANILCIPROMINA	
	SELECTIVO (IMAO-A)		MOCLOBEMIDA	
INHIBICIÓN DE LA RECAPTACIÓN DE:	5-HT	IRSS: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA		FLUOXETINA SERTRALINA CITALOPRÁM ESCITALOPRÁM FLUVOXAMINA PAROXETINA
	5-HT	NA	ANTIDEPRESIVOS DUALES	VENLAFAXINA MILNACIPRAM DULOXETINA
	5-HT	NA	ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	CLOMIPRAMINA AMITRIPTILINA IMIPRAMINA NORTRIPTILINA
		NA	DA	BUPROPIÓN
			DA	AMINEPTINO
		NA	IRNA : INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA	
	(5-HT)	ANTAGONISTA 5-HT <sub>2A</sub>	ASIR : ANTAGONISTA SEROTONINÉRGICO INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN SEROTONINA	TRAZODONA
ANTAGONISTA	5-HT <sub>2A/2C</sub>	ALFA <sub>2</sub> (AUTO)		MIRTAZAPINA
POTENCIADOR DE RECAPTACIÓN	5-HT			TIANEPTINA

### Consideraciones prácticas

Una vez expuesto desde cierto enfoque y de una manera introductoria la cuestión de los antidepresivos vamos a pasar a puntos de orden práctico, para facilitar la inmersión inicial en la temática.

Nos referimos a los ADP con sus nombres genéricos y puede resultar ilustrativo relacionarlos con sus nombres comerciales. Nos vamos a circunscribir a los productos más importantes existentes en Argentina. Este punto no pretende ser exhaustivo, pues solo se trata de orientar y guiar a quien se relaciona por primera vez en la materia, familiarizándolo con nombres y terminologías de uso extendido, corriente y habitual. A continuación del nombre genérico de la droga, entre paréntesis figuran algunos nombres con los cuales los laboratorios farmacéuticos comercializan la droga. No vamos a considerar las diferentes formas de presentación farmacéutica, ni tampoco las diversas dosificaciones de cada presentación.

## **IMAO**

Tranilcipromina (Parnate) (combinado con otras drogas se encuentra en Cuait D, Stelapar)

## **Tricíclicos**

Imipramina (Tofranil, Elepsin CL)

Clomipramina (Anafranil)

Amitriptilina (Tryptanol, Uxen Retard)

Nortriptilina (Karile)

Doxepina (Doxederm)

## **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Fluoxetina (Prozac, Foxetin, Neupax, Saurat)

Sertralina (Zoloft, Atenix, Irradial, Insertec)

Paroxetina (Paxil, Aropax, Psicoasten, Meplar, Neurotrox)

Citalopram (Seropram, Psiconor, Humorap, Zentius)

Escitalopram (Lexapro, Meridian)

## **Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y serotonina**

Venlafaxina (Efexor, Elafax, Sesaren)

Milnacipran (Dalcipran, Ixel)

Duloxetina (Cymbalta, Duxetin)

## **Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y dopamina**

Bupropion (Wellbutrin SR, Odranal)

## **Antidepresivos con otro mecanismo de acción**

Mianserina (Lerivon)

Mirtazapina (Remeron, Comenter, Noxibel)

Trazodone (Taxagon AD)

Tianeptina (Stablon)

Como puede apreciarse hemos mencionado 19 productos genéricos, comercializados por la industria farmacéutica, en muchos casos, con nombres diferentes. Ordenamos esas 19 drogas en seis grupos siguiendo un criterio heterodoxo, sacrificando rigurosidad clasificatoria, en aras de lo simple y lo práctico.

## **Conclusiones**

Hemos dado por terminada la presentación de los antidepresivos. Su parábola en el mundo de la medicina lleva más de medio siglo. Desde su aparición se desarrollaron las neurociencias y cobró espesor la psiquiatría actual. Es menester recordar aquello que mencionamos al comienzo: en la compleja problemática de la depresión, apenas estamos comenzando y nuevos horizontes se abren tras las primeras hipótesis centradas en la neurotransmisión de monoaminas. Es cierto que, en el futuro, nuevas moléculas puedan ser diseñadas en base a un mejor conocimiento fisiopatológico de la depresión. Pero, a la vez, estas nuevas moléculas permitirán una mejor comprensión de esa fisiopatología y ampliarán conocimientos e interrogantes. Pero, sin duda, los médicos que comenzamos el ejercicio profesional en los albores de la era psicofarmacológica, supimos de la satisfacción de nuestros maestros por disponer aquellas herramientas pioneras. Pudimos ver desplegarse el campo de aplicaciones y experimentamos junto a nuestros pacientes una nueva generación de antidepresivos, con un apreciable progreso en la eficiencia.

En este punto es menester tener en cuenta algunas reflexiones para terminar el artículo. Los postulados de la terapéutica basada en la evidencia, se refieren a pruebas producidas en contextos de investigación. La investigación en nuestro caso requiere simplificar lo complejo. Pero dichas pruebas, en el acto de tratar, se aplican en contextos clínicos, donde lo complejo no puede ser simplificado, sin caer en reduccionismos o, peor aún, utilizar incorrectamente los elementos generados y probados en investigación. Dicho en otros términos existe un desencuentro natural y paradigmático, entre la investigación y la clínica. En ese punto opera el clínico, tal cual lo hemos tratado reiteradamente<sup>14</sup>, re-encontrando el des-encuentro. Esa tarea de traducción de códigos implica el acceso a un tercer nivel de codificación. La clínica está en ese tercer nivel. Por ahora, las cosas son así. La oportunidad para aplicarse al asunto se ha de reavivar en ocasión de ocuparnos del tratamiento de las depresiones. Más allá de la vigencia permanente de los debates que circundan la cuestión enunciada como colofón.

### Referencias bibliográficas

1. Bauleo A, Alvano S. Avatares de la Clínica. Editorial Mediciencia. Buenos Aires. 2004
2. Zieher L M y otros. Neuropsicofarmacología clínica. Colección de Farmacología. Primera Edición. Buenos Aires. 1997
3. Stahl S. Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Clinical Applications. Cambridge University Press. 1996
4. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. Psychopharmacology 5:397, 1964
5. Freud S. La Neurastenia y la Neurosis de Angustia. En Las Primeras Aportaciones a la Teoría de las Neurosis (1892-1899). Obras Completas. Vol I. Traducción de López Ballesteros. Editorial Biblioteca Nueva. Madrid. 1948
6. Fernández Córdoba E, López Ibor Aliño J. Clorimipramine in resistant psychiatric disorders and others treatments. Actas luso españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines 26: 119-147, 1967
7. Preskorn SH. Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Professional Communications. USA. 1996
8. Knutson B, Wolkowicz OM, Cole SW, et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. Am J Psychiatry 155:373-379, 1998
9. Rojtenberg S. Depresiones y Antidepresivos. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 2001
10. Herlyn S. Actualizaciones en trastornos por déficit de atención. Hojas Clínicas de Salud Mental. N° 1. 2004
11. Moizeszowicz J. Psicofarmacología Psicodinámica IV. Paidós, 1998
12. Chinchilla Moreno A et al. Tratamiento de las Depresiones. Masson. Barcelona, 1997.
13. Hindmarch I. Ampliación de los horizontes de la depresión: más allá de la hipótesis de las monoaminas. Hum Psychopharmacology Clin Exp; 16:203-218. 2001
14. Ferrali J. Las obsesiones y el arte de la clínica. Desarrollos en Psiquiatría Argentina. 1, 1. 1996

15. Kuhn R. The treatment of depressive status with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J Psychiatry*, 115, 459-464, 1958.