



## ¿Antidepresivos novedosos o de recientes aparición?

***A pesar de la evidente seguridad relativa de los nuevos antidepresivos, existen datos que ponen de relieve la importancia de llevar a cabo un estricto seguimiento de los pacientes y analizar su indicación a la luz del balance riesgo / beneficio / costo.***

Los trastornos depresivos resultan frecuentes en los pacientes que concurren a consultorios de medicina general y, a la vez, son subdiagnosticados e inadecuadamente tratados, lo que provoca una disminución en la calidad de vida, aumento de la utilización de los recursos de salud y dificultad en la relación médico-paciente.

Se estima que **alrededor del 21% de los pacientes que concurren a consultorios de medicina general con sintomatología física, padecen un trastorno depresivo** (depresión mayor, distimia, depresión menor)<sup>1</sup> mientras que aproximadamente **el 20% de la población presentará al menos un episodio de depresión en algún momento de su vida**<sup>2</sup>. Si bien las tasas de admisión hospitalaria son mayores para las mujeres (alrededor de 6/10.000 personas/año), las correspondientes al sexo masculino han crecido en los últimos años, lo cual podría reflejar tanto un aumento de la prevalencia como una modificación de los criterios de admisión<sup>3</sup>. Como consecuencia de la prevalencia de estos trastornos, la búsqueda de tratamientos eficaces en este campo resulta de sumo interés desde el punto de vista sanitario a la vez que determina la existencia de un inmenso «mercado potencial» para la comercialización de medicamentos.

Las estrategias de comercialización han remarcado (explícita o

subliminalmente) las diferencias entre las estructuras químicas (bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos), la «innovación» (clásicos o típicos vs. atípicos), el momento de su comercialización (primera, segunda, ... generación) como así también el supuesto mecanismo de acción responsable de sus efectos antidepresivos. Es así como surge la tendencia a clasificarlos en términos atrayentes como selectividad, especificidad, etc. acompañados generalmente de un acrónimo para competir con los antiguos TCAs (antidepresivos tricíclicos) y MAOIs (inhibidores de la monoaminoxidasa): NARIs (inhibidores de la recaptación de noradrenalina), SSRIs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), RIMAs (inhibidores selectivos y reversibles de la MAO<sub>A</sub>), NASSA (antidepresivos de efectos bloqueantes  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>).

Resulta importante tener presente que las hipótesis biológicas de la depresión han sido escasamente confirmadas y los modelos propuestos resultan, en gran parte, de inferencias basadas en los mecanismos de acción atribuidos a los antidepresivos. Por consiguiente, estamos frente a un verdadero círculo vicioso cuando promocionalmente se justifica el uso de estos fármacos. Asimismo, del mismo modo que Prometeo, algunos fármacos como el 5-hidroxitriptófano y la S-adenosilmetionina resurgen pe-

riódicamente (¿se justifica que algún ensayo clínico controlado -que podría denominarse Hércules- resuelva la incertidumbre?). Por último, no podríamos dejar de mencionar a la «muy nuestra» d-fenilalanina.

Más allá de que comparten perfiles de eficacia/ineficacia terapéutica similares (en el mejor de los casos responde el 65 al 70% de los pacientes, cifra que varía significativamente de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos), la elevada eficacia del «marketing» convirtió al «Prozac»\* en el antidepresivo de los años 90<sup>4</sup>.

Aunque no se ha demostrado que los fármacos de aparición reciente sean superiores a los más antiguos, su seguridad y tolerabilidad relativas han motivado que se les acepte con rapidez, para convertirse en los antidepresivos prescritos con mayor frecuencia<sup>5</sup>.

La popularidad de los «nuevos antidepresivos» se atribuye a que la presentación de efectos adversos cardiovasculares y anticolinérgicos, así como la letalidad en caso de sobredosis, son menos frecuentes que con los tricíclicos.

Si bien el bloqueo de la recaptación de aminas es relativamente rápido, la aparición de los efectos antidepresivos requiere de manera característica, al igual que los antidepresivos clásicos, la administración del fármaco durante varias semanas<sup>6</sup>. Por lo tan-



to, queda claro que la potenciación en la neurotransmisión monoaminérgica puede ser sólo una etapa inicial de una cascada potencialmente compleja de acontecimientos que culminan con la actividad antidepressiva.

Dentro de las reacciones adversas de presentación más frecuente con el uso de los llamados SSRI y NARI se incluyen las náuseas que pueden ser leves y transitorias y se relacionan con la dosis. También pueden producir ansiedad, cefalea, insomnio y trastornos sexuales que pueden motivar la suspensión del tratamiento. Se han descrito casos aislados de síncope<sup>7</sup> y de hepatotoxicidad con aumento de enzimas hepáticas<sup>8</sup>.

**A pesar de la evidente seguridad relativa de los «nuevos antidepressivos», no se ha establecido con certeza la toxicidad cardíaca ni la eficacia sobre la sintomatología depresiva en poblaciones de pacientes ancianos o cardíacas<sup>8</sup>, por lo cual la**

coexistencia frecuente de depresión y enfermedad vascular en poblaciones geriátricas plantea un difícil dilema clínico. Si además consideramos que **la mayoría de los nuevos antidepressivos presenta el riesgo de producir interacciones potencialmente significativas con otros fármacos**, la situación se torna aún más compleja<sup>9</sup>.

Asimismo, se ha informado la aparición de un síndrome de abstinencia 1 a 10 días después de suspender la administración del fármaco, especialmente cuando se interrumpe el tratamiento de manera abrupta. El mismo se manifiesta con vértigo, parestesias, náuseas, temblor, ansiedad, palpitaciones, trastornos del sueño (somnia o insomnio), agitación, irritabilidad y cefalea. El cuadro no suele ser grave y se resuelve espontáneamente en dos semanas o al reintroducir el fármaco. A pesar de que no se conoce acabadamente su mecanismo, se ha sugerido que sería conse-

cuencia del descenso brusco de las concentraciones de serotonina en el espacio sináptico. Las variaciones en la incidencia de este síndrome estarían relacionadas con las características farmacocinéticas de cada droga. Por ejemplo, la vida media corta de la paroxetina (21h) junto con el hecho de que no origina metabolitos activos, favorecería la aparición de estos síntomas<sup>10</sup>.

Estos datos ponen de relieve la importancia de llevar a cabo un estricto seguimiento de los pacientes tratados con los «nuevos antidepressivos» y **analizar su indicación a la luz del balance riesgo/beneficio/costo, teniendo en cuenta que cuanto más recientes son, obviamente, menos sabemos.** ★

E.C. y G.E.

\*N de R: Prozac corresponde al nombre genérico fluoxetina.

## Bibliografía

1. Kroenke et al. Depression, Anxiety and Physical complaints. *The American Journal of Medicine*. 1997 ;103 :339-347.
2. Merikangas Res K., Swendsen J. Genetic Epidemiology of Psychiatric Disorders. *Epidemiologic Reviews*. 1997; 19 (1) :144-155.
3. Polash M., Cavanagh. Admission for depression among men in Scotland. 1980-95: Retrospective study. *BMJ* 1998; :1496-1497.
4. Stanford C. Prozac: panacea or puzzle?. *Review. TIPS*. 1996; (17) :150-157.
5. Moller J., Volz P. Drug Treatment of Depression in the 1990s. An overview of Achievements and Future Possibilities. *Drugs*. 1996; 52: 625-638.
6. Anónimo. *Butlletí Groc. Institut Catalá de Farmacología. Universitat Autònoma de Barcelona. Síndrome de Abstinencia de nuevos antidepressivos*. 1998; vol. 11, n 2.
7. Tandan T, Giuffre M, Sheldon R. Exacerbation of neurally mediated syncope associated with fluoxetine. *Lancet*. 1997; 349 :1145-6.
8. Anónimo. *Butlletí Groc. Institut Catalá de Farmacología. Universitat Autònoma de Barcelona. Seguridad del nuevo antidepressivo fluoxetina*. 1993; vol 6(1).
9. Nemeroff CH et al. Newer Antidepressant and the Cytochrome P 450 System. *American J Psychiatry*. 1996; 153 :311-320.
10. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. *Journal Clinical Psychiatry*. 1997; 58. suppl 7, :5-27.