

Informe Area Farmacológica



Martín Cañás
Héctor Buschiazzo

Antidepresivos: Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).Cuál Elegir?

INTRODUCCION

Los trastornos depresivos son una causa frecuente de consulta en todos los niveles asistenciales. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) han constituido la base del tratamiento farmacológico de la depresión durante más de cuatro décadas, siendo habitual que los trastornos depresivos se diagnosticaran por debajo de su prevalencia, y que, con frecuencia, los casos diagnosticados fueran tratados insuficientemente.¹ En los últimos años ha aparecido una nueva generación de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). **Los datos disponibles sugieren una eficacia equivalente para los medicamentos antidepresivos entre y dentro de una misma clase**. La elección de un antidepresivo en la práctica entonces se debe realizar teniendo en cuenta las características de cada fármaco y los requerimientos de cada paciente.

En la elección de un tratamiento antidepresivo se debe considerar la historia clínica (antecedentes personales o familiares de respuesta a antidepresivos), la existencia de otras enfermedades concomitantes (como hipertensión, enfermedad cardíaca, glaucoma, uropatía obstructiva, demencia, epilepsia), las contraindicaciones, medicación concomitante, y el costo.

A medida que se han acumulado datos sobre el uso con estos medicamentos, se ha discutido sobre la eficacia y efectividad comparativa de los nuevos antidepresivos frente a los clásicos, y sobre la tolerancia de sus efectos adversos. La posibilidad de establecer ventajas o desventajas relativas entre distintos

antidepresivos es muy limitada durante las primeras fases de comercialización y la mayor parte de los ensayos clínicos publicados forman parte del proceso de desarrollo del fármaco, y por tanto están planteados para probar su eficacia y seguridad frente a placebo. Los ensayos clínicos comparativos entre los clásicos y los nuevos antidepresivos son muy pocos, y con frecuencia presentan serios errores de diseño²⁻⁶.

Diversos metaanálisis publicados y revisiones concluyen que la eficacia global de las distintas clases de antidepresivos es similar tanto en el tratamiento de los episodios agudos, como en el tratamiento de mantenimiento.^{7,8,9}

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

Los ISRS son la alternativa a utilizar cuando el paciente no tolera los efectos sedantes y

anticolinérgicos de los Antidepresivos Tricíclicos (ATC), o cuando presenta una enfermedad

cardiovascular que contraindique su empleo. En ciertos casos, algunos de los efectos secundarios de los ATC (sedación, aumento de peso) pueden ser beneficiosos. En aquellos pacientes que han respondido con anterioridad a los ATC, no parecen existir razones que apoyen el cambio del tratamiento a los ISRS. La falta de respuesta a fármacos de uno de los grupos es indicación para intentar el tratamiento con los del otro grupo

Los ISRS son estructuralmente diferentes entre sí, pero comparten el mismo mecanismo de acción, todos son inhibidores de la recaptación de serotonina, con un efecto mucho menor en la recaptación de noradrenalina. Además, no tienen prácticamente efectos inhibitorios en los receptores histaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos o colinérgicos ⁹.

La mayor ventaja de los ISRS sobre los antidepresivos tricíclicos (ATC) es la menor incidencia de efectos anticolinérgicos y la ausencia de cardiotoxicidad severa. Sin embargo, tienen un amplio espectro de reacciones adversas, desde gastrointestinales leves hasta reacciones raras pero graves como hiponatremia o síndrome serotoninérgico. Los resultados de dos metaanálisis, que comparan la incidencia de efectos adversos y los abandonos del tratamiento como consecuencia de los mismos en los ensayos clínicos comparativos entre ATC e ISRS, apoyan que las diferencias existentes entre las dos clases de antidepresivos en cuanto a los abandonos del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos son bastante menos importantes de lo que en principio cabría esperar, (15% de abandonos con ISRS frente a 19% con ATC) ⁹.

Indicaciones

Las indicaciones autorizadas por varias agencias nacionales difieren según el fármaco estudiado ¹⁰.

Fármaco	Indicaciones	Dosis Usual	Rango
Citalopram	Depresión Trastorno de pánico con/sin agorafobia	20-60mg/día	10-60mg/día
Fluoxetina	Depresión c/s ansiedad Trastorno Obsesivo Compulsivo(TOC) Bulimia nerviosa	20-60mg/día	60mg/día
Fluvoxamina	Depresión Trastorno Obsesivo Compulsivo(TOC)	100-300mg/día	
Paroxetina	Depresión c/s ansiedad Trastorno Obsesivo Compulsivo(TOC) Trastorno de pánico con/sin agorafobia Fobia Social	20-50mg/día	10-60mg/día
Sertralina	Depresión c/s ansiedad	50-100mg/día	

Pruebas de EFICACIA

La mayoría de los estudios han comparado los ISRS con los antidepresivos tricíclicos, pero en aquellos estudios donde se compararon entre sí dos ISRS se encontró que eran igualmente eficaces en las patologías estudiadas ¹⁰⁻¹⁵.

Aunque la eficacia global sobre la depresión ha sido comparable en algunos estudios pequeños se han encontrado diferencias en subgrupos de pacientes. Por ejemplo la sertralina fue más efectiva que la fluoxetina en pacientes melancólicos con depresión mayor y más efectiva que paroxetina en la depresión delusional ¹⁶, también la sertralina mostró mayor mejoramiento de la calidad de vida comparada con fluoxetina y mejorar las funciones cognitivas en ancianos

ambulatorios ^{17,18}. Sin embargo estos estudios fueron pequeños y sus hallazgos necesitan ser confirmados por estudios más grandes que comparen todos los ISRS.

Un estudio observacional de cohortes de gran tamaño comparó fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina. Los médicos sintieron que la fluvoxamina fue menos efectiva que otros ISRS pero la eficacia no fue medida con variables objetivas ¹⁷.

El tiempo del comienzo del efecto antidepresivo es un tema de controversia. Aunque se ha sugerido que no existe evidencia de que el comienzo de la acción varíe entre los ISRS, un reciente metaanálisis proveyó evidencia de que la fluoxetina tiene un comienzo de acción más

lento que otros ISRS ¹⁸. Esto puede explicarse por la mayor vida media de la fluoxetina y así mayor tiempo para alcanzar la concentración

meseta, aunque el efecto antidepresivo de un fármaco no siempre se correlaciona con su concentración plasmática.

FARMACOCINETICA E INTERACCIONES

La fluoxetina tiene mayor vida media que los otros ISRS. La vida media de la fluoxetina es de 2 días y la vida media de su metabolito principal, norfluoxetina, es de aproximadamente 7 días. Los demás ISRS tiene una vida media de aproximadamente 1 día. La vida media prolongada de la fluoxetina puede ser beneficiosa en pacientes poco cumplidores y probablemente explique porque los síntomas de abstinencia son menos frecuentes con fluoxetina. Sin embargo, su larga duración del efecto y la persistencia de los niveles plasmáticos pueden ser una desventaja cuando se rote a otro antidepresivo, y se solicita un período de lavado más prolongado cuando se cambia de fluoxetina a un IMAO.

Los ISRS son metabolizados las enzimas del sistema citocromo P450 y pueden causar su inhibición. Las enzimas CYP2D6, 1A2 y 3A4 son responsables del metabolismo de una amplia variedad de fármacos y los ISRS inhiben estas enzimas en grados variables. La fluoxetina y la

paroxetina son los inhibidores más poderosos de CYP2D6. La fluoxetina y la fluvoxamina son los inhibidores más potentes de CYP3A4, mientras que la fluvoxamina inhibe más fuertemente la CYP1A2. El citalopram y la sertralina son los que menor potencial para causar interacciones tienen. Sin embargo es difícil predecir la probabilidad de que ocurra una interacción clínicamente significativa ya que la mayor parte de los datos provienen de estudios in vitro y la complejidad y heterogeneidad de este sistema hacen difícil extrapolar estos datos a una situación clínica ¹⁸.

Además de las interacciones con los sistemas enzimáticos puede darse una interacción de tipo farmacodinámico cuando los ISRS se administran junto con otros fármacos serotoninérgicos, lo que daría lugar al denominado “síndrome serotoninérgico”, una reacción caracterizada por signos de toxicidad del SNC como excitación, rigidez, hipertermia, hiperactividad del sistema nervioso autónomo, y raramente coma y muerte.

PRINCIPALES INTERACCIONES DE LOS ISRS

ISRS	FÁRMACO CON EL QUE INTERACCIONA ISRS	POSIBLE RESULTADO
Todos	Anticoagulantes	efecto anticoagulante
Todos	Terfenadina, astemizol	riesgo de arritmias
Todos	Ritonavir	Conc. plasmática de ISRS
Fluvoxamina	Teofilina	conc. plasmática de teofilina
Fluoxetina	Selegilina	Excitación SNC, hipertensión
Todos Fluvoxamina (en especial)	Agonistas 5-HT 1 Sumatriptán Zolmitriptán	Toxicidad SNC, evitar asociación Inhibe metabolismo de zolmitriptán (reducir dosis de zolmitriptán)
Fluoxetina, fluvoxamina Fluoxetina	Clozapina Haloperidol	Conc. plasmática de clozapina conc. plasmática de haloperidol
Todos	IMAO ATC(Antidepresivos Tricíclicos)	Toxicidad de SNC conc. plasmática de algunos ATC
Todos Fluoxetina, fluvoxamina	Antiepilépticos Carbamazepina	efecto anticonvulsivante conc. plasmática de carbamazepina
Fluoxetina, fluvoxamina Paroxetina	Fenitoína Fenitoína	conc. plasmática de fenitoína conc. plasmática de paroxetina
Todos	Litio	Toxicidad SNC

SEGURIDAD

La mayor parte de los estudios han mostrado que la tolerabilidad de todos los ISRS es similar aunque, aunque un estudio grande mostró una mayor incidencia de efectos adversos con fluvoxamina que con fluoxetina, sertralina o paroxetina¹⁷, lo cual no fue confirmado en otro estudio comparativo a gran escala¹⁹. Aunque la mayor parte de los estudios informan de una incidencia global de efectos adversos similar, existen diferencias definitivas en los perfiles de efectos adversos de los ISRS.

Los *síntomas de abstinencia* comprenden algunos o todos de los siguientes síntomas somnolencia, parestesia, temblor, ansiedad, náuseas y palpitaciones son más frecuentes con paroxetina que con los demás ISRS. La fluoxetina parece menos probable que produzca síntomas de abstinencia^{17,19}.

Los efectos adversos gastrointestinales son más frecuentes con fluvoxamina que con otros ISRS¹⁹.

La fluoxetina causa pérdida de peso y efectos adversos dermatológicos^{18,19}. Tiene un efecto estimulante sobre la vigilia y tiene mayor tendencia a producir insomnio y agitación que otros ISRS^{18,19}.

El citalopram y la fluvoxamina se han asociado levemente con arritmias cardíacas mientras que el resto de las drogas de la clase son consideradas seguras en pacientes con patologías cardiovasculares incluyendo las arritmias¹⁸.

La sedación y temblor es más probable que ocurran con paroxetina y fluvoxamina^{18,19}.

Aunque los antidepresivos tricíclicos son los preferidos en el embarazo, en algunos casos un ISRS puede ser el apropiado y la droga de elección en este caso es la fluoxetina dada la gran experiencia con su uso.

Selección del ISRS en base a las características de cada fármaco¹⁸

TIPO DE PACIENTE	COMENTARIOS
<i>Depresión severa.</i>	Si es importante el efecto antidepresivo rápido, fluoxetina puede no ser de primera elección debido a su posible inicio de acción más lento
<i>Pacientes agitados</i>	Fluoxetina puede empeorar la agitación
<i>Riesgo de suicidio</i>	Se han comunicado 6 casos de muertes con citalopram tras ingestión de sobredosis
<i>Medicación concomitante</i>	Tener en cuenta interacciones de los distintos ISRS; sertralina y citalopram pueden tener menor potencial de Interacciones.
<i>Pacientes poco cumplidores</i>	Considerar fluoxetina por su vida media larga
<i>Pacientes que no toleran un ISRS por efectos Secundarios</i>	Puede probarse otro antidepresivo (incluyendo otro ISRS)
<i>Pacientes que han tenido problemas de abstinencia</i>	Evitar paroxetina, considerar fluoxetina. Reducir gradualmente la dosis
<i>Pacientes en los que es probable que se necesiten IMAO en el siguiente escalón</i>	Evitar fluoxetina, son necesarias hasta 5 semanas de intervalo antes de comenzar con IMAO (otros ISRS: 1-2 semanas).

CONCLUSIONES

Los ISRS son fármacos eficaces y bien tolerados. Son la alternativa a utilizar cuando el paciente no tolera los efectos sedantes y anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos, o cuando

presenta una enfermedad cardiovascular que contraindique su empleo.

No existen evidencias que sugieran una superioridad clara de uno sobre otro. Sin

embargo, las patologías concomitantes del paciente, la susceptibilidad para efectos adversos específicos y el tratamiento concurrente con otro medicamento pueden hacer que un ISRS sea más apropiado que otro en determinadas situaciones. Por ejemplo la larga vida media de la fluoxetina significa los pacientes tendrán menor tendencia a padecer síntomas de abstinencia si se olvidan de tomar algunas dosis. Mientras que en un paciente con cáncer y anorexia y pérdida de peso la fluoxetina sería

una mala elección como también lo sería la fluvoxamina que tiene mayor probabilidad de causar náuseas y efectos adversos gastrointestinales que otros ISRS. En pacientes bajo tratamiento con múltiples fármacos el citalopram o la sertralina podrían ser buenas elecciones debido a que tiene menor potencial de causar interacciones, aunque como se dispone de escasos datos clínicos se recomienda una vigilancia estrecha.

Bibliografía

1. Richelson E Pharmacology of antidepressants - characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1069-1081.
2. Workman EA, Short DD. Atypical Antidepressants versus Imipramine in the Treatment of Major Depression: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*, 1993; 54(1):5-12.
3. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ*, 1993; 306: 683-7.
4. Anderson IM Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ*. 1995; 310: 1433-8.
5. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ*, 1995; 310: 897-901.
6. Piccinelli M, Pini S, Belantuono C, et al. Efficacy of Drug Treatment in Obsessive-Compulsive Disorder. A Meta-Analytic Review. *Br J Psychiatry*, 1995;166: 424-43.
7. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and Tolerability of Serotonin Transport Inhibitors in Obsessive-compulsive Disorder. A Meta-Analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1995; 52: 53-60.
8. Anón. Drugs for Psychiatric Disorders. *Med Lett*, 1997; 39 (998): 33-40.
9. Anón. Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) *INFAC* 2000. 8(5): 23- 27
10. BNF No 38, Sep 1999.
11. Bennie EH et al A double-blind multicentre trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56(6):229-37.
12. Van MM et al A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Human Psychopharmacology* 1995;10(5):393-405.
13. Haffmans PMJ et al Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: A double-blind, multicentre study. *International Clinical Psychopharmacology* 1996;11(3):157-164.
14. Patris M et al Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(2):129-36.
15. Mundo E et al Efficacy of fluvoxamine, paroxetine and citalopram in the treatment of obsessive compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):267-71.
16. Zanardi R et al Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996;153(12):1631-3.
17. Mackay FJ et al A comparison of fluvoxamine, fluoxetine, sertraline and paroxetine examined by observational cohort studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1997;6:235-46.
18. Edwards JG et al Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999;57(4):507-533.
19. Price J et al A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin, re-uptake inhibitors. Including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *J Clin Pharmacol* 1996;42:757-763.