



DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

---

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN EN EL PACIENTE MAYOR

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO



ALUMNA: BEATRIZ VIERA LÓPEZ  
TUTORA: MARÍA ÁLVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ



---

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**GRADO EN FARMACIA**

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

---

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN EN EL PACIENTE MAYOR**

*Presentado por Beatriz Viera López*

*Trabajo de carácter bibliográfico, supervisado por María Álvarez de*

*Sotomayor*

*Junio 2018*

TUTORA: MARÍA ÁLVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ

ÁMBITO: FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA

CURSO ACADÉMICO: 2017-2018

## **RESUMEN Y PALABRAS CLAVES**

*Introducción:* La depresión es un trastorno emocional que causa un sentimiento de tristeza constante y una pérdida de interés en realizar diferentes actividades. También denominada «trastorno depresivo mayor», afecta los sentimientos, los pensamientos y el comportamiento de una persona, y puede causar una variedad de problemas físicos y emocionales.

*Objetivos:* Revisar las evidencias sobre efectividad y seguridad del tratamiento en pacientes mayores, y seleccionar los más adecuados en este tipo de pacientes.

*Metodología:* Revisión bibliográfica en la que se usaron las bases de datos PubMed, Proquest, Medline y guías farmacéuticas.

*Resultados:* Recogen la revisión de distintos ensayos y metanálisis que comparan los distintos grupos de antidepresivos entre sí y frente al placebo. De ellos se consigue demostrar, por una parte, la eficacia/seguridad de estos fármacos y por otra parte el tipo de reacción adversa que son capaces de generar en el paciente mayor. Con la información obtenida se proponen estrategias, para solucionar los posibles problemas relacionados con el tratamiento, de manera que se mejore el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida del paciente mayor.

*Conclusiones:* De todos los grupos de antidepresivos se consiguen identificar a los inhibidores de la recaptación de serotonina como los más eficaces y mejor tolerados, mientras que los antidepresivos tricíclicos se establecen como el grupo de antidepresivos con más riesgo de producir manifestación adversa en el paciente mayor.

*Palabras claves:* Antidepresivos, Paciente anciano, Seguridad, Eficacia, Efectos Adversos.

## INDICE

<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
1.1. DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENÍA.....	4
1.2. CLASIFICACIÓN.....	6
1.3. DIAGNÓSTICO.....	8
1.4. EPIDEMIOLOGÍA.....	9
<b>2.TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: ANTIDEPRESIVOS.....</b>	<b>10</b>
2.1. INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS.....	11
2.1.1. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS.....	11
2.1.2. INHIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA, ISRS.....	13
2.1.3. INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA Y NORADRENALINA.....	15
2.1.4. INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA.....	16
2.1.5. OTROS ANTIDEPRESIVOS.....	17
2.2. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA.....	18
<b>3.OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>4.METODOLOGÍA.....</b>	<b>19</b>
<b>5.RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
5.1. SEGURIDAD Y EFICACIA DE ANTIDEPRESIVOS EN EL PACIENTE MAYOR: REVISIONES Y METANÁLISIS.....	21
5.2. SEGURIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS SEGÚN MANIFESTACIÓN ADVERSA.....	28
5.3. ESTRATEGIAS DE MEJORA LA SITUACIÓN CLÍNICA EN EL PACIENTE MAYOR.....	31
<b>6.CONCLUSIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>7.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>36</b>

## 1.INTRODUCCIÓN

### 1.1. DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENÍA

La depresión es una patología habitual en países del primer mundo, pero no se trata de un estado de ánimo pasajero de tristeza, que pueda curarse voluntariamente. Este es un trastorno mental, que afecta a todo el cuerpo en el que predominan una serie de síntomas entre los que destacan la pérdida de ánimo, del humor, aparecen otros como fatiga, sentimientos de inutilidad, deseo de muerte, insomnio, pérdida de apetito o de peso, entre otros. Este estado patológico emocional puede desarrollarlo cualquier persona, en cualquier momento de su vida, pero en el envejecimiento, se hace más acentuado. Las personas ancianas pasan por situaciones duras, pérdidas y fracasos, además del deterioro físico, lo que les genera situaciones depresivas. El 50% de las depresiones que se desarrollan en mayores de 65 años, son primeros episodios. La descripción psicopatológica que sufre es similar a la que ocurre en la persona joven. Aunque en los ancianos no suele aparecer la sensación o sentimiento típico de tristeza asociado a la depresión, y normalmente cuando aparece, suele parecerles una emoción nueva no conocida. A esta nueva emoción se le añade preocupaciones somáticas, como el cansancio o molestias digestivas; sentimiento de vacío, anhedonia; quejas subjetivas debidas al deterioro cognitivo; enlentecimiento motor; ansiedad o insomnio entre otros. La relevancia del problema radica en distinguir cuando la persona requiere tratamiento farmacológico (Flórez et al., 2014). El motivo así de la revisión será relacionar los medicamentos para este trastorno y los efectos adversos que le generan al paciente

### ETIOPATOGENÍA

La patogenia de la depresión se encuentra sostenida en dos ejes fundamentales:

#### ❖ Factores Genéticos

La depresión es considerada una patología heredable en un porcentaje de aproximadamente 40-50%. Distintos estudios llegan a la conclusión de que los descendientes con un pariente de primer grado con un trastorno afectivo es dos veces más probable que desarrollen la enfermedad respecto a la población general y el

riesgo aumenta hasta cuatro veces si tienen dos parientes con este trastorno (García-Delgado et al, 2003). De las investigaciones llevadas a cabo, se ha podido verificar que gran parte del riesgo deriva de los factores genéticos. Aunque no se han clarificado aún los genes implicados, del estudio sobre factores genéticos, se ha podido establecer que son las monoaminas los principales agentes implicados en el desarrollo del trastorno (Álvarez et al.,2014). El polimorfismo del gen que codifica el transportador de la serotonina, y su disminución en el transporte de este mismo neurotransmisor, se encontrarían como principales predisponentes.

#### ❖ Factores Neuroquímicos

Aunque se desconocen las áreas afectadas por la depresión, los síntomas sirven de instrumentos para reconocerlas.

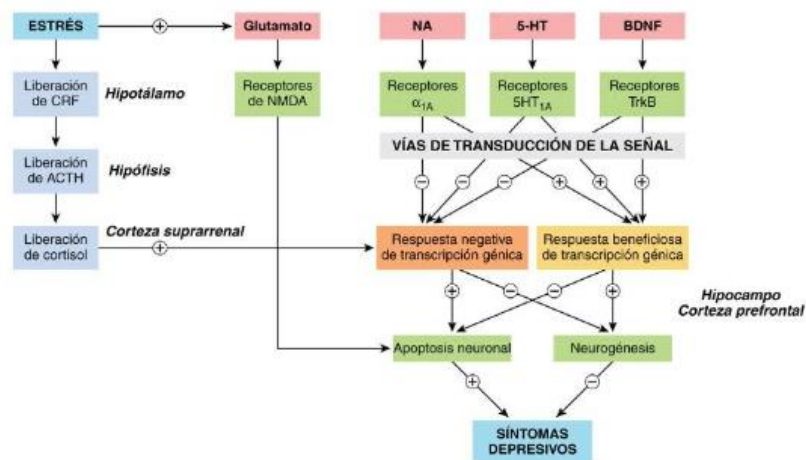
Así mismo, estudios basados en la neuroimagen, identifican a los sistemas neurales, en el procesamiento de emociones, sistemas de recompensa y gratificación, como responsables de la aparición de la depresión.

La idea principal explicaba que la existencia de mayor grado de estímulos negativos (generados en zonas, como la amígdala, el estriado ventral y la corteza prefrontal medial) junto con un deterioro de las zonas orientada a los estímulos positivos de premio y gratificación (encontramos las zonas de estriado prefrontal, corteza prefrontal dorsolateral) contribuían a la patología depresiva. Así la pérdida neuronal en el hipocampo y corteza prefrontal contribuyen al comportamiento depresivo en determinados casos. Es por ello, que algunos antidepresivos van a actuar estimulando la neurogénesis. Esta idea se sostuvo sobre varias líneas principales:

-La primera surgió de los estudios radiológicos y post mortem del encéfalo de personas deprimidas, que revelaron un aumento ventricular; y una retracción del hipocampo y corteza prefrontal, acompañado de una pérdida de neuronas.

-La segunda, surgió de estudios en animales, donde se relacionó el estrés crónico o una administración de glucocorticoides, con un aumento similar de secreción de cortisol generado en las personas deprimida.

Así, los antidepresivos usados potenciarán neurotransmisores como serotonina y noradrenalina, los cuales estimulan la neurogénesis, mediada por el BDNF. También el deporte se vio que favorecía la neurogénesis en personas con depresión leve o moderada. Una de las ideas desarrolladas fue que una baja concentración de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o una disfunción de su receptor, el receptor tirosina kinasa B (TrkB), desempeñaban una significativa aportación a la patología de esa alteración. En conclusión, una menor expresión de BDNK, está asociado al comportamiento depresivo. Hubo otros estudios que relacionaron los factores estresantes con la depresión, su explicación se basa en que estos predisponen a sufrir la depresión cuando hay una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario, mediada por el sistema CRF-ACTH y sistema hipotalámico Melanin Concentrating Hormone (MCH), que serán los principales implicados. También cambios en la transmisión glutaminérgica promueven el estado depresivo en la persona anciana, debido a unas mayores concentraciones de glutamato en la corteza (Flórez et al.,2014).



**Figura 1.** Diagrama de mecanismos considerados implicados en la fisiopatología de la depresión. (Rang et al.,2012).

## 1.2. CLASIFICACIÓN

Por ser trastornos heterogéneos, la depresión es considerada a menudo como síndrome.

La clasificación de los síndromes depresivos según las directrices del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos. Distingue:

- Según la etiología conocida o no encontramos depresión reactiva o endógena.
- Según la gravedad e incapacitación y en relación con la presencia de delirio o alucinaciones, encontramos depresión neurótica o psicótica.
- Según la causa somática desencadenante se clasifica en depresión primaria o secundaria.
- Si se distingue la existencia de un solo síndrome depresivo, o si alternan con fases de exaltación, bien manía o hipomanía, distinguimos depresión unipolar o bipolar.

Trastorno depresivo mayor (unipolar o bipolar): Se define como un trastorno del humor, caracterizado por síntomas afectivos, cognitivos y físicos. En este tipo de trastorno conviven síntomas como agitación, retardo y anorexia. Responde bien al tratamiento antidepresivo. De este encontramos subclasificaciones:

-Trastorno depresivo mayor estacional: predominan episodios entre las épocas de otoño e invierno, remitiendo en primavera. Se debe a la falta de exposición solar básicamente.

-Depresión geriátrica, aumenta en los últimos años de vida, y tiene una prevalencia superior que la de la población general. Su base esta sostenida en la propia edad avanzada, a la que se unen factores como etapa de decepción o pérdidas. Presenta síntomas inespecíficos y no refiere problemas anímicos. Responde adecuadamente al tratamiento antidepresivo, pero hay que tener consideración en el deterioro físico orgánico y sistémico del paciente

-Distimia: trastorno depresivo leve, duradero y recurrente, suele alternar con etapas de bienestar, y a pesar de que cursa con síntomas comunes de la depresión, no existen alteraciones sexuales, psicomotoras o apetito.

-Depresión breve recurrente, en ella se definen episodios breves depresivos mensuales, sin tener relación con el ciclo menstrual.



Así, nuestro objetivo en esta revisión estará centrada en la depresión geriátrica.

### 1.3. DIAGNÓSTICO

Los trastornos depresivos se diagnostican mediante una entrevista clínica con el paciente, aunque también pueden emplearse técnicas específicas (verbales y no verbales).

Como instrumentos que facilitan la entrevista y diagnóstico con el paciente, se encuentran algunas escalas exclusivas para evaluar la depresión mediante una serie de ítems. Encontramos las siguientes: la *Hamilton Rating Scale for Depression* (Ramos y Cordero,1986), la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (Lobo et al.,2002), el Cuestionario sobre la Salud del Paciente y el Inventario de depresión de Beck (Muñiz y Fernández-Hermida, 2013). En la etapa anciana, la decisión del tratamiento se debe de mantener sostenida en el número de síntomas, grado de discapacidad y presencia de episodios depresivos previos. Actualmente en la población anciana con depresión, un tercio de los pacientes remite, otro tercio mejora, pero presentan secuelas con episodios posteriores, y el tercio restante no responden adecuadamente

#### ❖ Criterios Generales

El trastorno se debe caracterizar por tener una duración inferior a dos semanas y no debe estar asociado a ningún tipo de abuso de sustancias psicoactivas ni trastorno mental orgánico.

#### ❖ Criterios Diagnósticos

1)Debe tener 5 o más síntomas de los que se describen a continuación en un periodo de dos semanas (Rang et al., 2012).

-Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día. Son considerados los síntomas psicóticos: frecuentes elementos paranoides e ideas de ruina e inutilidad, la mayoría son relacionados con el estado de ánimo, limitándose de preocupaciones nihilistas, hipocondríacas y de infravaloración y ruina. La forma más extrema podría tratarse del síndrome de COTARD.

- Preocupaciones somáticas: Disminución del interés y placer en actividades diarias, cansancio, molestias digestivas vagas, vértigo, sentimiento de vacío, anhedonia.

-Pérdida de peso o disminución del apetito

-Insomnio, que suele ser más intenso y peor tolerado que el no asociado a depresión.

-Agitación o retraso psicomotor.

-Quejas subjetivas de deterioro cognitivo con alteraciones en la memoria, atención, concentración...

-Disminución del rendimiento cognitivo.

-Intensa ansiedad o agitación psicomotriz.

2) Los síntomas no cumplen criterios de un episodio mixto.

3) Los síntomas agravan la situación social, laboral de la persona.

4) Los efectos no se relacionan con la toma de sustancias ni por la pérdida de una persona querida.

#### 1.4. EPIDEMIOLOGÍA

La depresión es una enfermedad con una prevalencia de 5-11%. La prevalencia varía según el país estudiado, así el National Comorbidity Survey Replication americano estableció una cifra del 16,2% de prevalencia-vida, para aquellas personas que desarrollan la patología de depresión mayor a lo largo de su vida, y un 6,6 % de prevalencia-año, para aquellas personas que desarrollan la enfermedad en los últimos 12 meses. La situación en España se encuentra evaluada por estudios de ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders), y establece una prevalencia-vida del 10,6% y una prevalencia-año del 4,0%, concluyendo una prevalencia inferior respecto al resto de países (Álvarez et al., 2014).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión afecta aproximadamente a 121 millones de personas en el mundo. De esta cifra, se establece

que un 25% de las personas tienen acceso a un tratamiento efectivo, y que una de cada cinco personas desarrollará un cuadro depresivo a lo largo de su vida. Los datos aumentan, si hay existencia de comorbilidades o situaciones de estrés relacionadas. Según los últimos criterios diagnósticos, destacan su incidencia del 5-6%, y añaden que la probabilidad de desarrollo en ambos sexos es dos veces mayor en mujeres que en hombres (García-Delgado et al.,2003). Esta patología cuenta con episodios de larga duración, con un 50% de probabilidad de recurrencia tras el último episodio, y mayor probabilidad aún si ha habido más de un episodio previamente, historia familiar de trastorno mental, niveles más graves de depresión, presencia de desesperanza y trastornos comórbidos, especialmente ansiedad y abuso de alcohol u otras drogas (Álvarez et al., 2014). Los episodios de intentos de suicidio tienen una incidencia cuatro veces mayor en personas deprimidas en comparación con la población general. De todas las personas gravemente deprimidas, el 15% continúan con el problema hasta el suicidio, y de ellas un 75% habían acudido al médico unas 6 semanas antes del mismo.

## **2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: ANTIDEPRESIVOS**

Se denominan antidepresivos a los fármacos empleados en el tratamiento de la depresión con la finalidad de aliviar los síntomas asociados a la misma y normalizar la alteración en diferentes neurotransmisores. Sus acciones son debidas a que potencian la acción de la noradrenalina y serotonina, gracias a diferentes mecanismos de acción en base a los que se clasifican a continuación.

ANTIDEPRESIVOS	FÁRMACOS
ATC	Amitriptilina, Clomipramina Imipramina, Trimipramina, Dosulepina, Bupropión, y Nortriptilina
ISRS	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina Vilazodona.
ISRNS	Venlafaxina Duloxetina
ISRN	Reboxetina
OTROS	Mianserina Trazodona
IMAO	Moclobemida

**Tabla 1.** Grupo de Antidepresivos. (Flórez et al, 2014).

## 2.1. INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE MONOAMINAS

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de monoaminas se pueden clasificar en los de primera (antidepresivos tricíclicos) y los de segunda generación (ISRS) y diversas variantes.

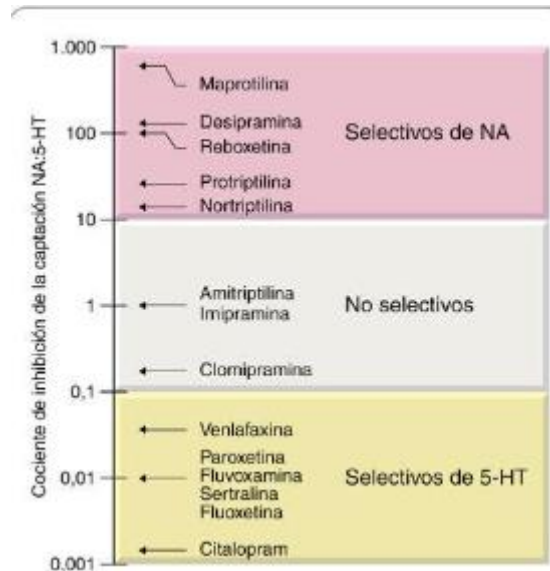
### 2.1.1 Antidepresivos Tricíclicos (ATC)

Fármacos que derivan de Imipramina, son caracterizados por inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina, además de bloquear los receptores de diversas aminas biógenas. En función de su cadena lateral se clasifican en:

-Terciarios: Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina, Trimipramina y Dosulepina

-Secundarios: Bupropión, y Nortriptilina. No comercializados: Amoxapina, Desipramina, Naprotilina

Estos fármacos son poco selectivos (**Figura 2**; Rang et al.,2012), actuando sobre diferentes dianas. Esto lo hacen más eficaces para el dolor neuropático, pero a la vez menos seguros en determinadas circunstancias.



**Figura 2.** Selectividad de la inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA). (Modificado según Rang et al.,2012).

- Mecanismo de Acción

El mecanismo principal consiste en el bloqueo de la recaptación de aminas por las terminaciones nerviosas, mediante la competencia por la proteína transportadora. Estos inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, siendo menor su acción sobre la recaptación de dopamina. De sus acciones, se atribuye la mejora del estado de ánimo a la potenciación de transmisión de serotonina, y la mejora de los síntomas somáticos, a la mejor transmisión noradrenérgica.

- Reacciones Adversas

Los antidepresivos tricíclicos son los que presentan mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, en comparación con el resto. Este tipo de antidepresivos causan un mayor riesgo de efectos anticolinérgicos y aumento de peso, sobre todo en aquellos que tienen una amina terciaria. El bloqueo muscarínico, tanto periférico como central, genera como consecuencias reacciones adversas de tipo sequedad de boca, estreñimiento o visión borrosa, desorientación, delirio y alucinaciones cuando el

bloqueo se genera a nivel central. A nivel del sistema cardiovascular, también encontramos efectos adversos como la hipotensión postural, palpitaciones, taquicardia o casos más graves como depresión de miocardio. La justificación de estos efectos es debida al bloqueo de los receptores alfa-1-adrenergico, generantes de la hipotensión postural. En cambio, las palpitaciones y taquicardias se deben al bloqueo de la recaptación de noradrenalina y del efecto antimuscarínico. Con respecto al Sistema Nervioso Central, en fármacos, con amina secundaria, más concretos como Amoxapina se han encontrados efectos de tipo extrapiramidales. En otros como Bupropión o Amitriptilina se han encontrado reacciones adversas de tipo temblores y crisis convulsivas. A nivel del sistema reproductor y sexual, todos causan algún tipo de efecto relacionado con la anorgasmia, reducción de la eyaculación e impotencia.

- Farmacocinética

Estos antidepresivos se absorben rápidamente vía oral y se unen intensamente a la albúmina. Así aproximadamente el 90-95% de las concentraciones terapéuticas corresponden al fármaco unido. También, es posible que se una a tejidos extravasculares, lo que explicaría elevado volumen de distribución y una velocidad de liberación lenta.

Los ATC son metabolizados vía hepática, mediante la N-desmetilación y la hidroxilación del anillo. Los metabolitos resultantes suelen retener la actividad biológica. Los ATC se inactivan mediante la conjugación de los metabolitos hidroxilados con ácido glucurónico, y son eliminados vía urinaria. Con respecto a su semivida biológica, ésta suele ser prolongada, de 10 a 20 horas en el caso de Desipramina e Imipramina, u 80 horas si se trata de Protriptilina. En ancianos, esta semivida se prolonga aún más, lo que puede generar una mayor acumulación, con un desarrollo lento de efectos secundarios.

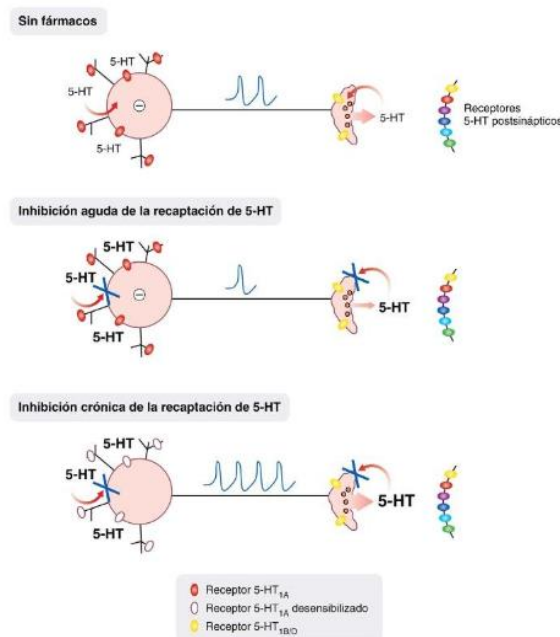
### 2.1.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Este grupo forma un amplio abanico de fármacos, cuya acción es bloquear selectivamente la recaptación de la serotonina. Su principal ventaja es la buena tolerabilidad y seguridad. No genera toxicidad cardíaca ni efectos anticolinérgicos, lo que favorece la adherencia del paciente anciano al tratamiento. Encontramos entre

ellos: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina y Vilazodona.

- Mecanismo de Acción

La inhibición de la recaptación de la serotonina aumenta su permanencia en el espacio sináptico, de forma rápida tras la administración. Sin embargo, la acción antidepresiva no se manifiesta hasta pasada varias semanas del inicio del tratamiento. Una de las explicaciones de esta discrepancia es que la serotonina presente en el espacio sináptico active los receptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub> (autorreceptores) y como con secuencia, se inhiba la propia liberación del neurotransmisor. Finalmente, el tratamiento crónico, logrará generar una desensibilización del receptor 5-HT<sub>1</sub> y, por tanto, el antidepresivo logrará potenciar la acción del neurotransmisor. Los heteroreceptores 5-HT<sub>2</sub> (5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>), se encuentran a nivel de la corteza y sistema límbico, tanto a nivel presináptico como a nivel postsináptico, lo que genera efectos excitadores e inhibitorios, potenciándose la liberación de GABA y Glutamato. Con respecto a los heteroreceptores inhibidores de neuronas noradrenérgicas, se genera una desensibilización de receptores 5-HT<sub>2A</sub>, y como consecuente se genera liberación de noradrenalina, aumentando el efecto antidepresivo (**Figura 3**).



**Figura 3.** Control de Liberación de serotonina (5-HT). (Rang et al.,2012).

- Farmacocinética

Los ISRS se absorben vía oral con una semivida plasmática de 18-24h, y tienen un periodo de latencia respecto a la aparición del efecto terapéutico similar a los demás antidepressivos. Todos fármacos de este grupo se unen a proteínas plasmáticas (más del 95%), y es importante tenerlo en cuenta cuando la persona este tratada a la vez con anticoagulantes o antidiabéticos orales, porque pueden reducir niveles de glucemia.

- Efectos Adversos

Normalmente los efectos adversos debidos a este grupo de fármacos suelen ser poco duraderos. Son frecuentes las náuseas, diarrea, estreñimiento, anorexia, insomnio, hiponatremia, pérdida de la libido o anorgasmia. Estos se deben a la estimulación potenciada de los receptores postsinápticos 5-HT, debido al aumento de la concentración de 5-HT. Se ha encontrado interacción con los fármacos IMAO, la administración conjunta hace que aumente la probabilidad de sufrir un síndrome serotoninérgico, caracterizado por nerviosismo o temblor entre otros síntomas. Ocasionalmente se han estudiado casos de pacientes, con apariencia de aumento de agresividad y violencia, principalmente los tratados con Fluoxetina. El Escitalopram se ha demostrado que aumenta el intervalo QT a nivel cardiaco, por ello en pacientes mayores, 65 años, se recomienda máximo 10 mg. En general, los estudios describen que lo inhibidores de la recaptación de serotonina tienen mayor probabilidad de riesgo de fracturas, aunque menos mortalidad asociada, en comparación con los ATC.

### 2.1.3. Inhibidores de la recaptación de Serotonina y Noradrenalina

Encontramos entre ellos la Venlafaxina y Duloxetina, tienen acción similar a los ISRS, pero se diferencian en el mecanismo de acción y efectos adversos. Estos fármacos tienen gran afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos y  $\alpha$ -



adrenérgicos. Se caracterizan por su elevado beneficio en comparación con el poco riesgo de efectos adversos.

- Mecanismo de Acción

Venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de 5-HT, aunque menos selectivo respecto a la noradrenalina, en comparación con los ISRS. Este fármaco es metabolizado a Desvenlafaxina, también usada como antidepresivo. Duloxetina, inhibe la recaptación de Noradrenalina y 5-HT, tiene un mecanismo inhibitorio dual. A nivel farmacocinético Venlafaxina tiene bajo grado de unión a proteínas plasmáticas y se elimina vía renal.

- Efectos Adversos

Sus efectos son consecuencia de la potenciación de la activación noradrenérgica, que genera cefaleas, insomnio, disfunción sexual, hiponatremia, sequedad de boca o mareo entre otros. Puede provocar elevación de la tensión arterial, fenómeno idiosincrásico que afecta a poco grupo de personas. En casos de sobredosificación, se puede generar arritmias cardiacas entre otros efectos, que suelen tener mayor grado de lesividad comparado con otros antidepresivos.

- Farmacocinética

Con respecto a su farmacocinética, es característico el bajo índice de unión a proteínas plasmáticas, siendo este del 27%. Su eliminación se lleva a cabo vía renal. Con respecto a la metabolización hepática, deben tener especial cuidado cuando son prescritos en personas con alteración hepática, o que tomen cimetidina (Forlenza et al., 2001).

#### 2.1.4. Inhibidores selectivos de la Recaptación de Noradrenalina

Un fármaco importante en este grupo es la Reboxetina, tiene poca afinidad por los receptores amínicos, como consecuencia generarán pocos efectos adversos.

- Mecanismo de Acción

El funcionalismo noradrenérgico se explica mediante la interacción de gran cantidad de noradrenalina, previamente liberada, con receptores  $\alpha_1$  y  $\beta$ -adrenérgicos postsinápticos, y con autorreceptores (inhibidores)  $\alpha_2$ -presinápticos. La inactivación es llevada a cabo por recaptación (mediante transporte activo), hacia las terminaciones presinápticas y desaminación secundaria (por la MAO mitocondrial) Inicialmente la recaptación, genera inhibición de la liberación del transmisor, para posteriormente producir desensibilización de adrenoceptores  $\alpha_2$ , restaurándose la liberación de noradrenalina. Adicionalmente, los  $\beta$ -adrenoceptores y la respuesta a la adenil-ciclasa se desensibilizarán.

- Efectos Adversos

No han sido mucho los efectos adversos encontrados sobre la Reboxetina, como más frecuentes se encuentran: náuseas, boca seca, estreñimiento, mareos e insomnio.

#### 2.1.5. Otros Antidepresivos

Aquí agruparemos algunos de acción variada. Nos centraremos en la Mianserina y Trazodona.

A) Mianserina es un fármaco bloqueante de receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ .

- Efectos Adversos

No se han demostrado aún muchos efectos adversos, solo se ha destacado la sedación, aumento de peso, hipomanía, convulsiones o bradicardia que produce su administración en pacientes, aunque se desconoce su frecuencia.

B) Trazodona bloquea la recaptación de serotonina y antagoniza los receptores  $5\text{-H}_{2A}$ .

- Efectos Adversos

Si se ha demostrado priapismo en el uso de Trazodona. Sus efectos característicos son más específicos, sudoración, hepatitis alérgica, erupciones o fotosensibilidad.

## 2.2. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Son utilizados como segunda línea, cuando fallan los anteriores. En clínica están clasificados en dos grupos:

\*No selectivos de la MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub> o irreversibles: Tranilcipromina

\*Selectivos MAO<sub>A</sub> o reversibles: Moclobemida y Befloxafona (inhibidores de la isoforma A)

- Mecanismo de Acción

MAO es una enzima ampliamente distribuida por todo el cuerpo, en el interior de las células, cuya función es la de metabolizar aminas biógenas. Hay dos isoformas, la primera la isoforma A, desamina preferentemente noradrenalina y serotonina mientras que la isoforma B tiene poca afinidad por esas dos sustancias, y más afinidad por desaminar Bencilamina y Feniletilamina. Aunque ambas metabolizan la dopamina, este neurotransmisor es sustrato preferente de la isoforma B a nivel del cerebro humano.

La implicación preferente de serotonina y noradrenalina en la génesis de la depresión es la base para que la inhibición de la isoforma A sea de utilidad en la terapia antidepressiva. Con respecto a los bloqueos reversible e irreversible, el irreversible inhibe completamente a la enzima, aunque tarda días en aparecer los efectos. Por el contrario, los bloqueantes reversibles, como la Moclobemida son bastante más útiles y con menos efectos adversos en comparación con los Antidepressivos Tricíclicos.

- Farmacocinética

La Moclobemida, es también absorbida vía oral, pero es saturado el proceso de primer paso, por lo que un aumento de dosis se traduce en un aumento de concentración.

- Reacciones Adversas

Son característicos trastornos de hipomanía, agitación, y otros, aunque más raros como alucinaciones, convulsiones, neuropatía periférica, cefaleas, debilidad, entre otros.

La Tranilcipromina es uno de los fármacos clásico del grupo, pero también es uno de los que provoca mayor problema de seguridad. Tiene un elevado riesgo de generar crisis hipertensiva, al inhibir la MAO, aumenta la concentración plasmática de noradrenalina en la sinapsis. Esta noradrenalina es necesaria para que el control llevar a cabo un adecuado control de la presión arterial. Si su concentración se descontrola, se descontrola la presión arterial, de aquí su destacada cardiotoxicidad. También se le asocian efectos adversos como mareos, cefalea, sequedad de boca o hipotensión ortostática, de aquí que su administración deba siempre controlarse por un profesional médico. De hecho, a inicios de 2018 su autorización ha sido revocada por la AEMPS. En contra, Moclobemida no es cardiotoxico, tiene menos incidencia de efectos adversos, entre los que se destacan insomnio, náuseas y discinesia (Hung et al.,2013).

### **3.OBJETIVOS**

Al encontrarse la depresión entre uno de los principales trastornos mentales que se presentan en la población anciana, el objetivo principal de este trabajo será revisar el tratamiento farmacológico de esta patología. Los objetivos específicos son:

- Identificar las reacciones adversas generadas, de cada grupo de fármacos.
- Revisar los estudios que valoren la seguridad y eficacia de los antidepresivos en la población anciana.
- Identificar los más usados para abordar la depresión en el paciente anciano.
- Identificar estrategias que mejoren la utilización de la farmacoterapia antidepresiva en este grupo de población.

### **4.METODOLOGÍA**

El trabajo que se presenta es una revisión bibliográfica basada en la evidencia científica existente actualmente sobre el tratamiento antidepresivo en pacientes mayores.

#### **4.1. Bases de datos y fuentes documentales consultadas**

- PUBMED
- PROQUEST

- MEDLINE

#### 4.2. Palabras Clave

Durante la búsqueda para la revisión, se utilizaron varias palabras claves para la base de datos de PUBMED, primera base de datos y la más utilizada. Estas mismas palabras serían las usadas en el resto de base de datos.

ESPAÑOL	INGLÉS
Antidepresivos	Antidepressant drug
Paciente anciano	Older patient
Seguridad	Safety
Eficacia	Efficacy
Revisión	Review
Efectos Adversos	Adverse Effects
Depresión	Depression
Antidepresivos tricíclicos	Tricyclic antidepressants
Trastorno depresivo mayor	Major depressive disorder

**Tabla 2:** Palabras claves utilizadas.

#### 4.3. Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión**

-Artículos publicados en los últimos 10 años.

-Estar publicados en inglés o español.

-Artículos de publicación libre, o fácilmente accesible a través de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

-Artículos, Guías o documentos que proporcionen información relevante sobre los antidepresivos y su uso, o aquellos que proporcionen información sobre los objetivos propuestos.

-También se incluyó información de artículos donde el nombre de algún fármaco en concreto estaba implícito.

- **Criterios de exclusión**

-Artículos a los que no se pudiera acceder al texto completo.

-Artículos editoriales y casos clínicos

- **Estrategias de búsqueda bibliográfica**

- **Estrategias de búsqueda bibliográfica**

Para elaborar esta revisión, la parte principal de “Introducción” y “Tratamiento Farmacológico” se ha redactado mediante la búsqueda de información en dos libros de Farmacología: Farmacología Humana de Flórez (Flórez et al.,2014) y Farmacología de Rang y Dale (Rang et al.,2012). En ambos se consultó toda la información que tratase de antidepresivos así, como mecanismo de acción, sus efectos adversos, farmacocinética, seguridad y eficacia.

- **Estrategias de búsqueda bibliográfica en PudMed**

En primer lugar, se buscaron artículos a partir de la búsqueda avanzada con los términos “antidepressant drug” AND “older patient” AND “safety” obteniéndose 190 artículos. Tras la lectura de los títulos se seleccionaron 12 en cuales en el título aparecía alguno de los conceptos tratados en el tema del que trata la revisión, y así se utilizaron en total 4.

- **Estrategias de búsqueda en Guías Farmacoterapéuticas**

Se utilizaron 3 guías Farmacoterapéuticas “Guía de seguimiento Farmacoterapéutico de la depresión” (García-Delgado et al.,2003) y “Guía de Práctica Clínica sobre el

Manejo de la Depresión en el Adulto” (Álvarez et al., 2014), Guía Farmacoterapéutico para los pacientes geriátricos (Alaba et al., 2012) para recopilar información que completase la revisión. La primera publicada por el grupo de investigación en atención farmacéutica de la Universidad de Granada, la segunda se encuentra publicada y aceptada por el Sistema Nacional Sanitario y por el Ministerios de Salud, Servicios sociales e Igualdad. En ellas se obtuvo gran parte de la información sobre seguridad-eficacia por grupos de antidepresivos, se pudo completar la información sobre efectos adversos de algunos grupos de antidepresivos y se obtuvieron datos que se aportaron a los epígrafes de diagnóstico o epidemiología.

## **5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1. SEGURIDAD Y EFICACIA DE ANTIDEPRESIVOS EN EL PACIENTE MAYOR: REVISIONES Y METANÁLISIS.**

#### **5.1.1. Antidepresivos Tricíclicos**

Para conocer su eficacia/tolerabilidad se realizó ensayo clínico ciego y controlado en adultos mayores con episodios de depresión mayor. Se basaron en la administración de 150 mg/día de Imipramina y 50 mg/día de Sertralina. Se demostró que se reducía en un 50% los síntomas o más en los puntajes basales de la Escala de Evaluación de Montgomery-Asberg en 60.7% y 55.6% en pacientes que recibieron Imipramina y Sertralina, aunque los efectos secundarios se acentuaron más en los pacientes tratados con Imipramina. En conclusión, los resultados verificaron que era más efectiva la Imipramina en pacientes mayores deprimidos, aunque los efectos adversos sean más frecuentes (Gartlehner et al.,2011).

Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE) ha elaborado metanálisis sobre la eficacia/seguridad de antidepresivos tricíclicos frente al placebo, y también frente a otros antidepresivos (Gabilondo et al.,2011)

- *Antidepresivo Tricíclico frente placebo*

El metanálisis del NICE, recogió 66 estudios sobre Imipramina, 30 estudios sobre Amitriptilina, 4 estudios sobre Nortriptilina y 3 estudios sobre Clomipramina, y concluyeron que todos eran más eficaces que el placebo (Álvarez et al.,2014). Sin

embargo, todos los participantes en los ensayos revisados tuvieron una elevada tasa de abandono precoz del tratamiento debido al perfil de efectos adversos que presentaban. En conclusión, al evaluar el índice de respuesta y remisión al tratamiento con antidepresivos tricíclicos, estos mostraron elevada tasa de respuesta, pero también de remisión, es decir alta probabilidad de obtener una curación inesperada.

- *Antidepresivos tricíclicos frente otros antidepresivos*

Para llevar a cabo de este tipo de estudios de aceptabilidad y tolerabilidad se utilizó Amitriptilina como antidepresivo estándar para compararlos con el resto. Se revisaron 48 ensayos, de los cuales los resultados no mostraron diferencia al comparar distintos grupos de fármacos. La única diferencia encontrada fue que los pacientes tratados con otros antidepresivos presentaron menos efectos secundarios y un menor índice de abandono precoz del tratamiento (Dhillon et al., 2013).

Bupropión es un fármaco, utilizado últimamente para la deshabituación tabáquica. Tiene acción mínima sobre la recaptación de serotonina de manera que hace que se tenga presente como alternativa a otros antidepresivos. No todos los pacientes con depresión responden bien al tratamiento antidepresivo, lo que genera un empeoramiento de la patología. Se han llevado a cabo estudios sobre el Bupropión y adultos mayores resistentes a otros tratamientos antidepresivos. Se realizó un estudio a 13 pacientes mayores que presentaban un cuadro de resistencia al tratamiento, 6 eran hombres y 7 mujeres. Se les trató durante 6 semanas con una dosis de 300 mg/día con Bupropión, y se evaluó su eficacia al inicio y a las 3 semanas el tratamiento, según la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton, la Escala de Valoración Depresiva de Montgomery-Asberg y la Escala de Impresión Clínica Global-Severidad de la Enfermedad. En los resultados del estudio, hubo una disminución en la escala de Hamilton Depression Rating Scale, en la Escala de Depresión Depresiva de Montgomery-Asberg. Se demostró así que el Bupropión es una adecuada alternativa, para aquellos pacientes resistentes al tratamiento (Bergman et al., 2011).

### 5.1.2. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina



Se llevaron a cabo estudios para conocer la seguridad de este tipo de fármacos cuando se utilizan en grupos de personas mayores. En el llevado a cabo por Viramontes y colaboradores el objetivo era conocer la probabilidad de que se produjese un accidente cerebrovascular. Este trabajo valoró en 28.145 sujetos mayores de 65 años, se demostró que el riesgo de producirse un accidente cerebrovascular asociado a ISRS aumentaba con la edad. Aunque los ISRS son seguro en la mayoría de sujetos, deben de tomarse las medidas de precaución adecuadas (Viramontes et al,2016). Otros estudios, llevaron a cabo comparación entre el mismo grupo de fármacos ISRS.

- *Comparación entre ISRS*

La revisión en este grupo de fármacos fue llevada a cabo por la AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality). Revisó 34 ensayos, donde se incluyeron comparaciones entre los distintos ISRS, excepto las comparaciones entre Citalopram vs Paroxetina y Escitalopram vs Fluvoxamina.

La comparación de Escitalopram-Citalopram fue llevada a cabo en base a 5 estudios donde participaron 1802 pacientes, y se obtuvo una OR favorable para el Escitalopram. Aunque no se obtuvo diferencias relevantes en cuanto a eficacia (Gartlehner et al., 2011). De la comparación de Sertralina- Fluoxetina, tras 4 estudios donde participaron 940 pacientes, se obtuvo una OR favorable para la Sertralina (Gartlehner et al.,2011).

- *Comparación ISRS-Antidepresivos de nueva generación*

Se revisaron 46 ensayos clínicos aleatorios, y no se mostraron diferencias relevantes en cuanto a eficacia. La única diferencia destacable fue tras la comparación Fluoxetina-Venlafaxina, en la cual se obtuvo una mejor respuesta por parte de Venlafaxina. De 7 estudios realizados, se mostró que Mirtazapina tenía mayor rapidez de acción frente a otros ISRS. Además, AHRQ añadió 3 ensayos clínicos aleatorios más, en los cuales comparaba algunos ISRS con otros antidepresivos.

-ISRS (Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram y Sertralina) vs Venlafaxina: este fue un ensayo clínico aleatorio multicéntrico de diseño abierto donde se pretendía comparar

la eficacia. En los resultados se obtuvieron tasas de remisión similares (Thase et al.,2011).

-ISRS (Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram y Sertralina) vs Duloxetina: fue también un ensayo clínico abierto en el cual no se mostraron diferencias significativas en cuanto a remisión (Martínez et al., 2012).

-Paroxetina-Bupropión: fue un ensayo clínico aleatorio con 74 pacientes que sufrían trastorno depresivo mayor y con elevado riesgo de suicidio. En cuanto a los resultados, no se mostraron diferencias en las tasas de riesgo de suicidio ni en la gravedad de los casos; si se mostró que los pacientes tratados con Paroxetina tuvieron mejoría significativa (Grunebaum et al.,2012).

- *Comparación entre otros antidepresivos de 2ª Generación*

La AHRQ llevó a cabo una revisión, mediante un metanálisis, en base a 8 ensayos clínicos aleatorios donde se comparaban Duloxetina-Desvenlafaxina, Mirtazapina-Desvenlafaxina, Mirtazapina-Trazodona, Venlafaxina- Bupropión y Bupropión-Trazodona. Los resultados no mostraron tampoco diferencias significativas en la tasa de respuesta (Wiles et al., 2012).

### 5.1.3. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

Las recientes investigaciones en pacientes tratados con Desvenlafaxina concluyeron la mejora de la depresión. Esta mejora era mayor en pacientes con depresión moderada y severa, y en pacientes menores de 65 años. No se pudo evaluar la eficacia en pacientes de 65 años o más, o con depresión inicial leve (Mosca et al., 2017).

La Duloxetina, es uno de los fármacos clínicamente prescrito por los profesionales para el trastorno depresivo mayor. La base de su aplicación se sostiene de dos estudios donde se observó la mejoría en signos como la cognición, depresión, ansiedad, dolor, y sobre todo en la calidad de vida de los adultos mayores. Este estudio se desarrolló en personas mayores que padecían este trastorno, se realizaron 2 ensayos de duración 8 semanas, doble ciegos y controlados donde se comparaba Duloxetina y placebo. En general se concluyó que era bien tolerada. y los efectos adversos que generaba eran derivados de la actividad noradrenérgica, además de producir náuseas y mareos.

Además, se estudió que tenía pocos efectos sobre el sistema cardiovascular y peso corporal (Perahia et al., 2006).

#### 5.1.4. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina

Para el estudio de la eficacia/seguridad de este grupo de antidepresivos, el NICE, también hace un metanálisis junto con dos revisiones adicionales llevadas a cabo por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG).

- *Reboxetina frente el Placebo*

Según la Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión en el paciente adulto, el metanálisis del NICE también incluye revisión sobre la Reboxetina. Fueron ensayos clínicos doble ciegos, en los primeros se comparó frente al placebo mediante 8 ensayos, y no se obtuvo relevancia en los datos en cuanto a tasa de remisión del tratamiento. En cambio, sí se obtuvieron datos relevantes en cuanto a heterogeneidad en respuesta. También se conoció la mejora que generaba en pacientes hospitalizados, en comparación con los de carácter ambulatorio. Estos estudios, acabaron por verificar la elevada tasa de efectos secundarios y abandonos que generaba la Reboxetina (Álvarez et al., 2014).

- *Reboxetina frente otros antidepresivos*

Se realizaron 3 ensayos clínicos aleatorios que compararon Reboxetina con ATC y se añadieron 2 que compararon Reboxetina con ISRS. De los primeros no hubo diferencia significativa en cuanto a tasa de respuesta o remisión, ni en disminución de síntomas. Tampoco se obtuvo datos sobre aceptabilidad ni tolerabilidad, ni sobre abandono precoz del tratamiento debido a efectos secundarios.

En cuanto a los otros, al comparar con ISRS, si se demostró que presentaba menor tasa de remisión. De los 11 antidepresivos con los que se comparó, se clarificó que no resultaba más útil en el tratamiento de la depresión grave (Wiles et al., 2012).

#### 5.1.5. Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

- Eficacia/Seguridad

Este grupo de fármacos son característicos por generar efectos adversos como crisis hipertensivas, siempre que el paciente ingiera alimentos ricos en tiramina, o tome fármacos que aumenten la neurotransmisión monoaminérgica. Aunque generan este tipo de efectos negativos, los IMAO son los antidepresivos más eficaces en el tratamiento de la depresión atípica.

### *Moclobemida*

Es un fármaco inhibidor reversible de la monoaminoxidasa A, a diferencia del resto de IMAO, no requieren restricciones en la dieta, las interacciones medicamentosas que acaban en crisis hipertensivas son menos importantes, y también requieren menos tiempo de lavado si se pretende cambiar la medicación a otro antidepresivo. Se concluye que es bien tolerada. Estas conclusiones se hicieron en base a 16 estudios, los cuales comparaban la Moclobemida con 8 ISRS y 7 con placebo. Los pacientes participantes eran personas mayores de 65 años que no mostraban rasgos atípicos de depresión, a los cuales se les administró 150-600mg de dosis. La base del estudio fue comparar Moclobemida con Amitriptilina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Dosulepina, Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina y placebo. De la comparación con el placebo se concluyó que los resultados fueron favorables respecto a la respuesta generada, aunque no se apreció diferencias en la reducción de la probabilidad de abandono del tratamiento. Frente al resto de antidepresivos del estudio, no se mostraron diferencias relevantes en cuanto a respuesta generado, aunque si se apreció que fue la más apta como fármaco en reducir la probabilidad de abandono (Nair et al.,1997).

#### 5.1.6. Metanálisis que incluyen todos los grupos de antidepresivos

El trastorno depresivo mayor, es una de las patologías más destacadas a nivel mundial actualmente, y uno de los principales desafíos para las investigaciones. Es así uno de los retos actuales el estudiar y clarificarla efectividad y tolerabilidad de cada grupo de fármacos, así como de los medicamentos individuales. El objetivo principal surge de la incertidumbre sobre la eficacia, beneficios a corto plazo y daños que generan. Con los resultados generados se intenta mejorar la toma de decisiones del médico profesional, para comprender mejor el trastorno de la persona, y prescribir el medicamento de manera individual y de la forma más correcta y segura.

El metanálisis, abordó 21 antidepresivos y placebo. Se llevaron a cabo ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego, en ellos se comparaban antidepresivos con placebo o con otros antidepresivos. Se incluyeron como fármacos todos los de segunda generación: Agomelatina, Bupropión, Citalopram, Desvenlafaxina, Duloxetina, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Mirtazapina, Paroxetina, Reboxetina, Sertralina, Venlafaxina, y Vortioxetina. Y se añadieron dos antidepresivos tricíclicos Amitriptilina y Clomipramina, y por sus perfiles de tolerabilidad se añadieron Trazodona y Nefazodona (Cipriani et al.,2018) Los resultados se centraron en medir la eficacia y aceptabilidad. Se explicaba la *eficacia* como el índice de respuesta por el número total de pacientes, y la *aceptabilidad*, como la interrupción del tratamiento por parte del paciente por cualquier motivo. Para los resultados, se estimaron la odds ratios (OR) de los distintos fármacos. En cuanto a eficacia, todos los fármacos eran más efectivos que el placebo, con un valor de ORs 2-13 para Amitriptilina y 1-37 para Reboxetina.

De estos estudios, se clasificaron como los más efectivos Amitriptilina, Escitalopram, Mirtazapina, Paroxetina, Venlafaxina y Vortioxetina, y en cambio como menos efectivos Fluoxetina, Fluvoxamina, Reboxetina y Trazodona.

En términos de aceptabilidad por parte del paciente destacó la Fluoxetina, la cual fue asociada a menos nivel de abandono, mientras que Clomipramina fue la peor valorada. Destacaron Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Sertralina y Vortioxetina como los más aceptables (con un rango de OR 0-43.0-77), y en cambio Amitriptilina, Clomipramina, Duloxetina, Fluvoxamina, Reboxetina, Trazodona y Venlafaxina tuvieron altos índices de abandonos.

## 5.2. SEGURIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS SEGÚN MANIFESTACIÓN ADVERSA GENERADA

### ☞ Cardiotóxicos

Entre los grupos de antidepresivos estudiados de primera generación, se asignan como cardiotóxicos a los antidepresivos tricíclicos. Destacan por generar hipotensión postural, palpitaciones, taquicardia o en los peores casos depresión de miocardio. En el

grupo de la segunda generación, son generalmente seguros a nivel cardiovascular, aunque destaca el Escitalopram, del grupo de los ISRS por generar un aumento del intervalo QT. Y el grupo de los IMAO, encontramos a la Tranilcipromina como principal cardiotóxico.

#### ☞ Neurotóxicos

A nivel del sistema nervioso se encuentran varios los grupos de fármacos generantes de reacciones adversas, principalmente debido al bloqueo muscarínico tanto central como periférico. Los antidepresivos tricíclicos, son desencadenantes de manifestaciones adversas tipo extrapiramidales como visión borrosa, sequedad de boca, y otras como delirios o alucinaciones. Dentro de este grupo también destacan Amitriptilina o Bupropión los cuales son característicos por efectos adversos como temblores o crisis convulsivas.

Por otra parte, en el grupo de los ISRS, encontramos efectos adversos como insomnio, disminución o pérdida de la libido o anorgasmia. En el grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina son características las cefaleas, insomnio, mareos o sequedad de boca como manifestaciones adversas. Por último, el grupo de los IMAO, destacan por las crisis de hipomanía, agitación, y en casos más raros alucinaciones, convulsiones, neuropatía periférica, cefaleas o debilidad.

#### ☞ Hiponatremia

La edad avanzada constituye en sí un factor de riesgo principal para que el paciente anciano desarrolle hiponatremia. Si la situación clínica del paciente presenta un cuadro depresivo y requiere la administración de antidepresivos, el riesgo de que el paciente desarrolle hiponatremia se duplica. El riesgo aumenta sobre todo en aquellos grupos de antidepresivos que tengan acción serotoninérgica ya que aumenta la liberación de ADH. Entre los antidepresivos, destacan los ISRS, hay estudios de pacientes tratados con Fluoxetina y Paroxetina (Wilkinson et al.,1999). Aunque también se encuentran efectos en los tratados con otros como Reboxetina, Clomipramina o Venlafaxina. (Pedrós y Arnau,2010).

### ☞ Cambios en el peso corporal

A nivel hormonal, son algunos grupos de fármacos los que pueden generar modificaciones en el peso, causando tanto anorexia como ganancia de peso. La anorexia es poco frecuente, salvo en el caso de los ISRS. Es más destacable la ganancia de peso, la cual es causada por varios grupos de fármacos, entre ellos los antidepresivos tricíclicos, Bupropión o Mirtazapina. En base a los estudios revisados, hay otro efecto generado a nivel hormonal, como es la hiponatremia generada por la Reboxetina.

### ☞ Alteraciones de la libido

A nivel sexual, la disfunción sexual, anorgasmia o pérdida de la libido son los principales efectos adversos encontrados asociados a la administración de antidepresivos. Los principales antidepresivos implicados son los antidepresivos tricíclicos, ISRS, Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Diversos estudios mostraron que Bupropión provoca menor riesgo de producir disfunción sexual que el Escitalopram, Fluoxetina, Paroxetina y Sertralina; mientras que las tasas de la Paroxetina son superiores a las de otros antidepresivos de segunda generación (Gartlehner et al., 2011).

		SNC				Anticolinérgicos		Cardiovasculares	Hiponatremia		Gastrointestinales		OTROS		
		SEDACIÓN	INSOMNIO	CEFALEAS	TEMBLOR	BOCA SEC'	SUDORACI	HIPO TENSIÓN			NAÚSEAS	ESTREÑIMI	ANSIEDAD	D. SEXUAL	↑ PESO
ATC	Amitriptilina	++	-	-	+					-	-	-	-	++	
	Clomipramit	+	+	-	++	++	++		+	+		+	++	+	
	Imipramina	+	+	NO	NO							NO	NO	+	
	Dosulepina	+	-	-	+				-			-	-	++	
	Bupropión	-	++	-	-	+	-				++	+		-	
ISRS	Citalopram	+	-	-	-	+	+					-	-	-	
	Escitalopra	-	-	-	-	-	-	-			+	-	-	+	
	Fluoxetina	+	+	-	+	+	-		+			+	++	-	
	Paroxetina	+	-	+	-	+	+	+			++	+	+	++	
	Sertralina	+	-	++	+	+	-				++	+	+	++	
ISRNS	Venlafaxina	+	+	+	-	+	+	+	+	++	+	+	++	-	
	Duloxetina	-	+	-	-	+	-	-	-			-	++	-	
ISRN	Reboxetina	-	+			+	-		+	-	-		+	-	
OTROS	Mianserina	++	-			+	-		-				-	-	
	Trazodona	++	-	-	-	+	-	+					-	+	
IMAO	Moclobemid	-	+	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	

**Tabla 3:** Perfil de efectos adversos de los diferentes antidepresivos. (Modificación según Angora-Canego et al., 2012)

### 5.3. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA SITUACIÓN CLÍNICA EN EL PACIENTE MAYOR

#### 5.3.1. Adecuación

Una prescripción, es considerada adecuada cuando existe una evidencia clara que verifica su uso en esa indicación, es además bien tolerada por el paciente y presenta un perfil coste- efectividad favorable.

Es importante para el profesional sanitario a la hora de prescribir un determinado medicamento contar con criterios explícitos STOPP/START (Delgado et al.,2009). Estos son herramientas útiles para facilitar la medicación en personas mayores. También encontramos otros criterios como son *ACOVE* (Assessing Care Of Vulnerable Elders), criterios *IPET* (Improve Prescribing in the Elderly Toll) o los criterios implícitos MAI (Medication Appropriateness Index) entre otros. Los que se explican en esta revisión son los STOPP-START. Los *STOPP* (Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions) son recomendaciones sobre medicamentos que se consideran inapropiados en la población anciana.

En el caso de los antidepresivos tricíclicos, las situaciones en las cuales estos tipos de fármacos están contraindicados son las siguientes:

- En personas con demencia (hay riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo).
- Personas con glaucoma de ángulo estrecho (posible exacerbación).
- En personas con problemas de conducción cardiaca (efectos proarrítmicos).
- En pacientes con prostatismo o problemas de retención urinaria (riesgo de empeoramiento).
- Personas con problemas de estreñimiento (posible empeoramiento).
- Personas tratadas con opiáceos (riesgo de estreñimiento grave).
- Personas tratadas con antagonistas del calcio (riesgo de estreñimiento grave).
- Paciente que tiene el tratamiento como primera línea.

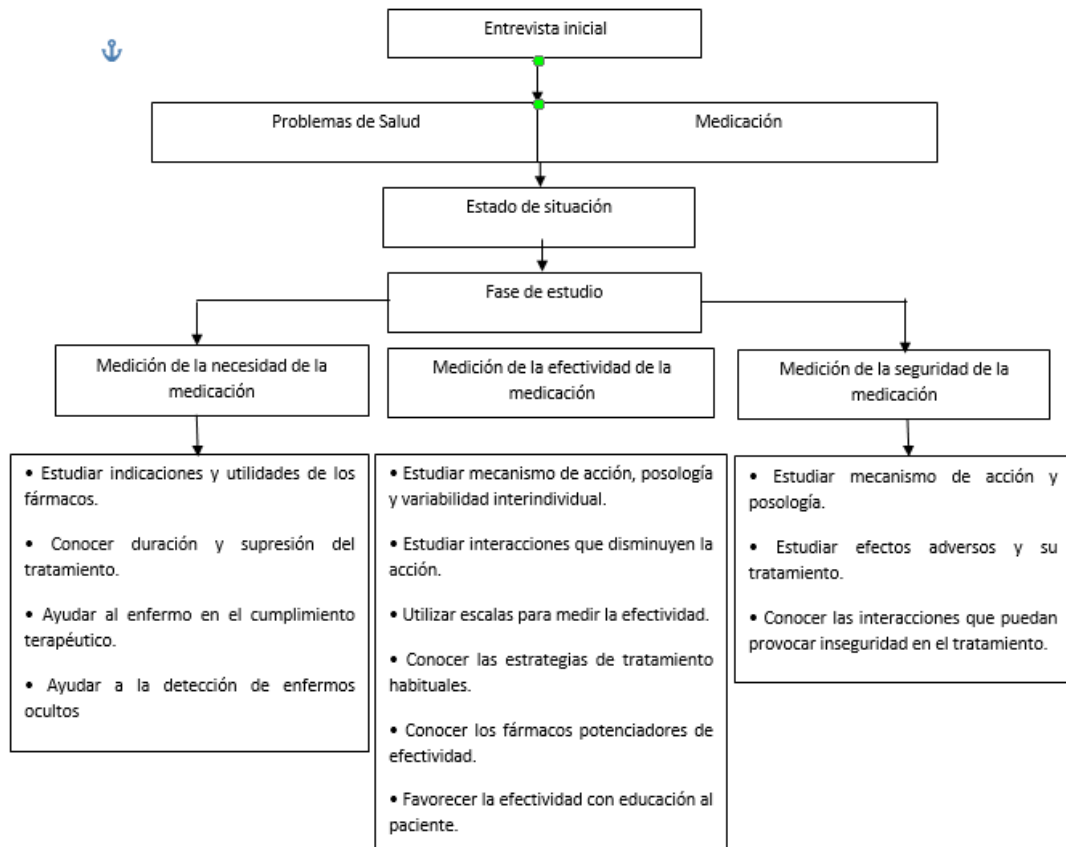


En el caso de los antidepresivos ISRS e ISRN, las situaciones en las que no están indicados serían aquellas en las que el paciente tiene hiponatremia clínicamente definida ( $>130\text{mEq/L}$ ) o la ha padecido en los últimos dos meses (Bengoa y Gandarias, 1984). Por otra parte, mencionamos los criterios *START* (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment), tratan de 22 indicadores basados en la evidencia de medicamentos necesarios para el tratamiento en personas mayores (Barris, 2015). En el caso de los antidepresivos, es evidente su necesidad cuando el paciente vive síntomas depresivos moderados-graves durante al menos 3 meses.

### 5.3.2. Seguimiento Farmacoterapéutico en el Paciente Mayor

Muchos estudios avalan la necesidad del farmacéutico para la mejora de los resultados clínicos en pacientes depresivos. En contra, el farmacéutico se encuentra inseguro en este tipo de patologías, no por falta de formación sino por falta de colaboración con el profesional médico. La depresión y su tratamiento son una de cada ocho consultas en oficinas de farmacias en España. La población considera al farmacéutico como profesional correctamente formado para colaborar con la población depresiva y en el abordaje de este tipo de problemas. Se vio así la necesidad de la implantación de un Seguimiento Farmacoterapéutico del tratamiento antidepresivo, al menos en las primeras 4 semanas de tratamiento (**Figura 8**; García-Delgado et al.,2003). Se estima que un 32% de la población, sufre y que, de esta población, un 83% reconoce que olvida o modifica la dosis del tratamiento, o incluso lo abandona. Hoy en día se están comenzando a implantar proyectos en los cuales se facilite toda información sobre el manejo y adhesión de tratamiento, y con ello se mejore su efectividad. El farmacéutico así tratará y estudiará la medicación con el fin de abordar y solucionar los PRM, y con ello se consiga mejorar la satisfacción del paciente y su cumplimiento terapéutico.

## ESTUDIO DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES DEPRIMIDOS



**Figura 4.** Esquema de Seguimiento Farmacoterapéutico en el tratamiento antidepresivo. (Modificado según García-Delgado A. et al.,2003)

### 5.3.3. Estrategias en el tratamiento cuando no hay respuesta adecuada.

#### a) Aumento de Dosis

Es una de las principales estrategias, cuando un paciente no responde adecuadamente al tratamiento prescrito con una dosis estándar. Se realizaron pruebas, donde el aumento de dosis generaba pequeñas mejoras, pero carecían de importancia clínica. La explicación en la que se sostenía era las diferencias genéticas en la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan este tipo de fármacos. Así personas que presente un perfil de metabolizadores rápidos necesitan dosis más altas (Anderson *et al.*, 2008).

b) Comparación de cambios de tratamiento

Es una estrategia basada en el cambio de tratamientos:

-Cambiar Venlafaxina *versus* cambiar a un ISRS (Citalopram o Paroxetina).

-Cambiar Fluoxetina más Olanzapina *versus* cambiar solo a Fluoxetina.

Los resultados no mostraron diferencias en el cambio de tratamiento, solo hubo un aumento en el número de pacientes que abandonaron el tratamiento por sufrir más efectos adversos, los cuales se declinaron al cambio de Fluoxetina sola, en vez de su combinación con Olanzapina. En pacientes gravemente deprimidos, los resultados si mostraron una ventaja significativa en la administración de Venlafaxina (Lenox-Smith y Jiang,2008).

c) Combinación de antidepresivos con distinto modo de acción

La combinación de fármacos serotoninérgicos y noradrenérgicos, mostraban una acción dual, mientras que las combinaciones de dos serotoninérgicos con distintos mecanismos de acción parecían aumentar más la neurotransmisión serotoninérgica que en el caso de tratar al paciente con uno solo. Es comprobada así la eficacia de la combinación de antidepresivos, aunque no en todo tipo de combinaciones, además se añade como principal inconveniente la presencia de toxicidad, por interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. En conclusión, hay mejoras, ya que se consigue reducir los síntomas depresivos, pero aumenta el índice de pacientes que muestran un aumento de variedad de manifestaciones adversas (Taylor, 1995).

## 6.CONCLUSIONES

- I. Los antidepresivos con mayor riesgo de producir reacciones adversas de perfil variado son los antidepresivos tricíclicos, y como consecuencia tienen la mayor tasa de abandono.
- II. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son los antidepresivos con mayor evidencia y con mejor balance riesgo/ beneficio, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento
- III. Los antidepresivos con menor riesgo de mortalidad asociada a caídas y fracturas, en la población mayor son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Son los antidepresivos más seguros en la población mayor, aunque presentan riesgo de genera accidente cerebrovascular.
- IV. Los criterios explícitos de adecuación de la medicación en pacientes mayores, incluyen recomendaciones concernientes a los antidepresivos.
- V. El seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico ha de ser estrecho, al menos las 4 primeras semanas
- VI. Existen pacientes resistentes al tratamiento antidepresivo, en esos casos se valora la prescripción de Bupropión como mejor alternativa.
- VII. Existen tres alternativas en caso de no encontrarse una respuesta adecuada al tratamiento: aumentar la dosis, seguir una comparación de tratamientos o combinar antidepresivos con distinto modo de acción.

## 7.BIBLIOGRAFÍA

- Alaba J, Arriola E, Beobide I, Calvo J.J, Muñoz J, Umerez G. Guía Farmacoterapéutica para los pacientes geriátricos. 3ª edición. Guipuzkoa;2012.
- Álvarez M, Atienza G, González A, Ávila MJ, Guitián D, de las Heras E, Louro A, Rodríguez-Arias JL, Triñanes Y. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014.
- Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2008; 22: 343–396.
- Angora-Canego R, Esquinas-Requena JL, Aguera-Ortiz LF. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante *Psicogeriatría*. 2012;4(1):1-19.
- Barris D. (2015). Revisión de medicación según criterios STOPP/START en pacientes mayores del servicio de sistema personalizado de dosificación de medicamentos de una farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*,7(2).
- Bergman J., Miodownik C., Palatnik A., Lerner V. Efficacy of Bupropión XR in treatment-resistant elderly patients: a case series study. *Clin Neuropharmacol*.2011; 34(1):17-20.
- Cipriani A., Furukawa T., Salanti G., Chaimani A., Arkinson L., Ogawa T., et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391(10128): 1357–1366.
- Delgado E., Muñoz M., Montero B., Sánchez C, Gallagher P., Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los

criterios STOPP/START Inappropriate prescription in older patients: The STOPP/START criteria. *Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44:273-9

- Dhillon S. Duloxetine: a review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging*.2013; 30(1):59-79.
- Dirección Territorial de Sanidad de Gipuzkoa. Guía Farmacoterapéutica Geriátrica. 2ª Edición. Matía Fundazioa. Gipuzkoa: 2009.
- Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto.2008 [en línea]. Disponible en:

[http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avaliat\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf)

- Florez, J., Castro E. , Del Rio J. Fármacos antidepresivos antimaniacos. J. Florez. *Farmacología Humana*.6ª Edicion. Santander;Elsevier Masson; (2014). p 533-546.
- Forlenza OV, Almeida OP, Stoppe A Jr, Hirata ES, Ferreira RCR. Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of depression in older adults: results from a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Psychogeriatr*. 2001; 13(1):75-84.
- Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Rodríguez A, Fernández A, Pinto-Meza A, Vilagut G, et al. Use of primary and specialized mental health care for a major depressive episode in Spain by ESEMeD respondents. *Psychiatr Serv*. 2011;62(2):152-61.
- García-Delgado Morente.A, Gastelurrutia M.A, Faus. M.J. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre la depresión. 2003.[En línea]. Disponible en:  
[http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_DEPRESION.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_DEPRESION.pdf)
- Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for

treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):772-85.

- Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second- Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. Rockville(MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Informe N.o: 12-EHC012-EF Contrato N.o: 2902-2007-10056-I.
- Grunebaum MF, Ellis SP, Duan N, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ. Pilot randomized clinical trial of an SSRI vs bupropion: Effects on suicidal behavior, ideation, and mood in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(3):697-706.
- Hung CC, Lin CH, Lan TH, Chan CH. The association of selective serotonin reuptake inhibitors use and stroke in geriatric population. *Jagp.*2013; 21(8):811-5.
- Julio Bobes, Antonio Bulbena, Antonio Luque, Rafael Dal-Ré, Javier Ballesteros, Nora Ibarra y el Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)* 2003;120(18):693-700.
- Lenox-Smith A. J., Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *International Clinical Psychopharmacology.* 2008; 23:113–119.
- Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Re R, Badia X, Baro E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc)* 2002;118(13):493-9.
- Martinez JM, Katon W, Greist JH, Kroenke K, Thase ME, Meyers AL, et al. A pragmatic 12- week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a

- moderate-to-severe depressive episode. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(1):17-26.
- Mosca D, Zhang M, Prieto R, Boucher M. Efficacy of Desvenlafaxine Compared With Placebo in Major Depressive Disorder Patients by Age Group and Severity of Depression at Baseline. *J Clin Psychopharmacol.*2017; 37(2):182-192.
  - Muñiz J, Fernández-Hermida JR. La opinión de los psicólogos españoles sobre el uso de los tests. *Papeles del Psicólogo.* 2010;31(1):108-21.
  - National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The treatment and management of depression in adults. London: The British Psychological Society; 2009. Informe No.: 90.
  - Pedrós C, Arnau MJ. Hiponatremia y SIADH por medicamentos Drug-induced hyponatraemia and SIADH. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010; 45:229-31.
  - Perahia D. G., Wang F., Mallinckrodt C. H., Walker D. J., Detke M. J. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists.* 2006; 21:367–378.
  - Ramos-Brieva J, Cordero Villafafila A. Validación de la versión castellana de la escala. Hamilton para la depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1986; 14:324-34.
  - Rang H. P, Dale M.M., Ritter J. M, Flower R.J, Henderson G. Antidepresivos. Rang y Dale. *Farmacología.* 7ª Edición. Barcelona; Elsevier; 2012. P564-581.
  - Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *British Journal of Psychiatry.* 1995; 167:575–580
  - Thase ME, Ninan PT, Musgnung JJ, Trivedi MH. Remission with venlafaxine extended release or selective serotonin reuptake inhibitors in depressed



patients: A randomized, open-label study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2011;13(1): e1-e9.

- Uribe G. y Gandarias I. (1984). Farmacoterapia en personas mayores. *El farmacéutico*, (560),29-39.
- Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *TCP*.2016; 31(3):139-50.
- Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*. 2006;74(3):449-56.
- Wiles NJ, Mulligan J, Peters TJ, Cowen PJ, Mason V, Nutt D, et al. Severity of depression and response to antidepressants: GENPOD randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):130-6.
- Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 feb;47(2):211-7.