



Antidepresivos de nueva generación: perfil de seguridad y elección en la práctica clínica



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo fin de grado

Javier Corazón Villanueva



Grado en Farmacia
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla
Trabajo de fin de grado

**ANTIDEPRESIVOS DE NUEVA
GENERACIÓN:
PERFIL DE SEGURIDAD Y ELECCIÓN
EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Javier Corazón Villanueva

Revisión Bibliográfica

Tutora: Rocío de la Puerta Vázquez

Departamento de Farmacología

Sevilla 10 de Julio de 2020

RESUMEN

La depresión es un trastorno del estado de ánimo grave, con una alta incidencia a nivel global, que impide el desarrollo de una vida plena y que puede encaminar al suicidio. Su tratamiento debe ser integral, combinando el tratamiento psicológico con el farmacológico. Sobre este último, existe una amplia variedad de fármacos antidepresivos, que podemos clasificar en: clásicos (ATC e IMAO) y de nueva generación (ISRS, IRSN, IRNA, IRDN, NASSA y Agonista melatoninérgico).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es aportar una visión general sobre el balance beneficio/riesgo y tolerabilidad de los antidepresivos de nueva generación para su elección en la práctica clínica.

Para ello, se recoge la información de distintas revisiones, metaanálisis y ensayos clínicos, obtenidas en bases de datos como Pubmed, ScienceDirect o Google Academic, donde se presentan estudios que analizan la eficacia y seguridad de los antidepresivos de nueva generación en comparación con el resto de antidepresivos y entre los propios representantes de este grupo. Además se incluyen una serie de artículos sobre el perfil de seguridad de diferentes fármacos de nueva generación según: las principales interacciones y reacciones adversas que pueden producir, entre ellas: hiponatremia, disfunción sexual, ideación suicida y riesgo cardiovascular; según las diferentes poblaciones específicas, como son la población anciana, los jóvenes y niños, o las embarazadas y madres lactantes; y por último, según pacientes con comorbilidades como pueden ser trastornos alimenticios, diabetes o epilepsia.

Los antidepresivos de nueva generación han demostrado la misma eficacia, pero mejor perfil de seguridad que el resto de antidepresivos. Entre ellos, los ISRS han demostrado ser los de mejor tolerabilidad y perfil de seguridad, por esto son los de primera línea de tratamiento. A pesar de esto, los antidepresivos de nueva generación también causan un gran número de reacciones adversas y la elección del fármaco adecuado para el tratamiento exige una intervención clínica que tenga en cuenta las diferentes consideraciones individuales del paciente.

Palabras claves: Antidepresivos de nueva generación, ISRS, Efectos adversos, Seguridad, Eficacia.

ABREVIATURAS:

- ADs: Antidepresivos
- ASIR: Antagonista de receptores serotoninérgicos
- ATC: Antidepresivos tricíclicos
- CYP: Citocromo
- DA: Dopamina
- MDD: Trastorno depresivo mayor
- IC: Intervalo de confianza
- IMAO: Inhibidores de la monoamino oxidasa
- INR: Razón normalizada internacional
- IRDN: Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina
- IRNA: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
- IRSN: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- NASSA: Antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina
- NA: Noradrenalina
- OR: Odds ratio
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- 5-HT: Serotonina

INDICE

I.INTRODUCCION.....	4
I.1.Definición y epidemiología de la depresión.....	4
I.2.Diagnóstico	5
I.3.Etiopatogenia	6
I.4.Tratamiento	8
I.4.1. Clásicos:	11
A. Antidepresivos tricíclicos (ATC).....	11
B. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	12
I.4.2. Nueva Generación:.....	12
A.Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS).....	12
B.Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRNA)	14
C.Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) 14	
D.Otros	15
II.OBJETIVO.....	17
III.METODOLOGIA	17
IV.RESULTADOS Y DISCUSION.....	18
IV.1 Eficacia y seguridad de los antidepresivos de nueva generación	18
IV.2 Seguridad de los antidepresivos de nueva generación según reacciones adversas. 21	
IV.2.1. Hiponatremia	21
IV.2.2.Disfunción sexual	22
IV.2.3.Riesgo cardiovascular.....	23
IV.2.4. Ideación suicida.....	24
IV.2.5.Interacciones.....	25
IV.3. Antidepresivos de nueva generación en poblaciones especiales	27
IV.3.1. Niños y adolescentes	27
IV.3.2. Embarazo y lactancia.....	27
IV.3.3. Ancianos	29
IV.4 Antidepresivos de nueva generación en pacientes con comorbilidades	29
IV.4.1Trastornos alimenticios	29
IV.4.2 Diabetes	30
IV.4.3.Epilepsia	31
V.CONCLUSIONES.....	34
VI. BIBLIOGRAFÍA	35

I.INTRODUCCION

I.1.Definición y epidemiología de la depresión

La depresión es un trastorno del estado de ánimo, caracterizada por un conjunto de alteraciones a nivel central, causando un cuadro clínico típico, en el cual predomina la alteración afectiva (estado de tristeza, apatía, anhedonia, pesimismo, irritabilidad...). Sin embargo, también es representativa la afectación cognitiva (falta de concentración, pensamiento lento) y somática (anergia, reducción de la actividad...). En definitiva, esta patología causa un impacto claro en el desarrollo de la vida diaria y las actividades cotidianas en las personas que lo padecen, llegando en el peor de los casos a encaminar al suicidio. Se ha calculado que un 15% de personas con depresiones graves muere por suicidio y un 56% lo intentan (PAM, 2017).

No todos los trastornos depresivos son iguales, según *Diagnóstico and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuya versión actualizada es la DSM-V, la patología depresiva puede clasificarse en: (American Psychiatric Association,2014).

- Depresión mayor (unipolar): Única o recurrente, sufre la sintomatología descrita anteriormente. Esta revisión se centra en este tipo de trastorno.
- Distimia: Se trata de una depresión crónica e insidiosa, que en el caso de niños y adolescentes es más un estado de irritabilidad que de depresión, se diferencia de la depresión mayor en su duración (los síntomas suelen persistir más de 2 años) y en su intensidad (a pesar de su gravedad no alcanza la intensidad suficiente).
- Depresión atípica: Grupo residual para cuadros atípicos, incluyen, por ejemplo: trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo menor...

La depresión es un problema de salud grave, según cálculos de la OMS (2020) afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, esto supone alrededor de un 4% de la población total y su número continúa en aumento año tras año, la OMS estima que entre 2005 y 2015 se dio un aumento del 18,4% y mantiene la tendencia en los últimos años. Si se estudia el caso de España, se estima que algo más de 2,4 millones de personas padecen depresión, lo que representa un 5,1% de la población.

La prevalencia media oscila entre un 5-11%, que varía según el país de estudio. Observando de nuevo el caso de España, presenta una prevalencia-vida y prevalencia-año del 3,9% y el 10,5% respectivamente, siendo siempre mayor, incluso llegando a duplicar los valores en mujeres respecto a los hombres (AEMPS, 2015).

La relevancia de esta patología en nuestro entorno es clara, ya que afecta a un gran número de personas en nuestro país y en el mundo, indistintamente de la edad o condición social y su incidencia en el desarrollo de una vida plena y su relación con el suicidio es muy alta. Todo esto, junto a la necesidad y variedad de tratamientos farmacológicos, con diferentes perfiles de seguridad/eficacia, son los principales motivos de esta revisión.

I.2.Diagnóstico

En la actualidad no existen biomarcadores que permitan una correlación demostrable con los trastornos depresivos ni con la gravedad de estos. En cambio, poseemos otras herramientas diagnósticas fiables como son las entrevistas clínicas, que están basadas en criterios estrictos, homologados y consensuados por la comunidad sanitaria y que están recogidos en el DSM-V y la CIE-11. Estas guías permiten, por tanto, valorar y clasificar los síntomas o signos desgranados de la entrevista clínica, con el fin de determinar si un paciente sufre depresión y la gravedad de esta (PAM, 2017).

El DSM-V especifica que deben darse 5 o más síntomas de una lista de 9, siendo además necesario que estos síntomas se hayan producido durante un periodo de tiempo de 2 semanas y que siempre estén presente el síntoma 1 y/o 2 de la lista citada.

1. Estado de ánimo depresivo.
2. Pérdida de interés, apatía en la mayor parte de las actividades diarias.
3. Alteración del apetito y/o pérdida o ganancia de peso.
4. Modificación del sueño (insomnio o somnolencia).
5. Intensa ansiedad o agitación psicomotriz.
6. Lentitud en el pensamiento, falta de concentración.
7. Anergia o fatiga.
8. Baja autoestima, sentimiento de inutilidad y sentimiento de culpa casi a diario.
9. Ideas autolíticas, ideación suicida...

Por su parte la CIE-10 ha elaborado una lista de 10 síntomas y estructura el diagnóstico en cuadros depresivos leves, moderados o graves. A pesar de esto al igual que en la anterior guía de diagnóstico, para considerar un cuadro de depresión es necesario que se presenten los dos casos de sintomatología más importantes descritos anteriormente y por un plazo de 2 semanas (Louro et al., 2019a).

Es imprescindible descartar a la hora de realizar el diagnóstico, que la sintomatología se pueda deber al consumo de sustancias psicoactivas o a trastornos mentales orgánicos, debido por ejemplo, a pérdida de un ser querido (Louro et al., 2019a).

I.3.Etiopatogenia

La fisiopatología de la depresión sigue hoy en día sin estar totalmente definida, se trata de una enfermedad compleja, de influencia multifactorial y que se justifica sobre la base de distintas teorías complementarias e influenciadas entre ellas (Catálogo de medicamentos, 2017).

La teoría principal, aunque no permite la explicación total de la patología depresiva es **la teoría monoaminérgica**. Planteada en 1965, afirma que el trastorno depresivo tiene su base en la alteración de los sistemas de neurotransmisión de monoaminas (Noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) y dopamina (DA)), que provoca una reducción de la actividad monoaminérgica en el sistema nervioso central. Las monoaminas, principalmente la serotonina y noradrenalina, están ampliamente implicadas en aspectos conductuales, influyendo sobre el estado de ánimo (Figura 1). Tal es su relación, que esta teoría es la base para el mecanismo de acción de un gran número de fármacos antidepresivos actuales (Rang et al., 2020).



Figura 1. Papel de las monoaminas en los procesos conductuales y del estado de ánimo (Botplus, 2011).

La **teoría de las anomalías en los mecanismos de transducción** sugiere la posibilidad de fallos en los diferentes pasos de la transducción de señales (proteína G, segundos mensajeros...) tras la estimulación de los receptores por los neurotransmisores (Catálogo de Medicamentos, 2017).

La **teoría de la neuroplasticidad** (alteraciones funcionales y estructurales): datos recientes avalan cada vez más la importancia de la plasticidad cerebral en la fisiopatología de la depresión, en líneas generales, esta teoría describe la influencia del desequilibrio entre los agentes estresantes y los factores neurotróficos BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro) o la disfunción de su receptor TrkB.

La presencia de estímulos estresantes causa una activación del sistema hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que provoca la liberación de glucocorticoides, principalmente cortisol, que es un factor agresivo (agente estresante). En esta misma línea se ha visto que el estrés disminuye la expresión de BDNF, lo que en suma conlleva a alteraciones en las cascadas de señales interneuronales, la remodelación de axones y la neurogénesis. Todo ello causando las alteraciones típicas que llevan a los síntomas depresivos (Figura 2) (Pitchot et al.,2008).

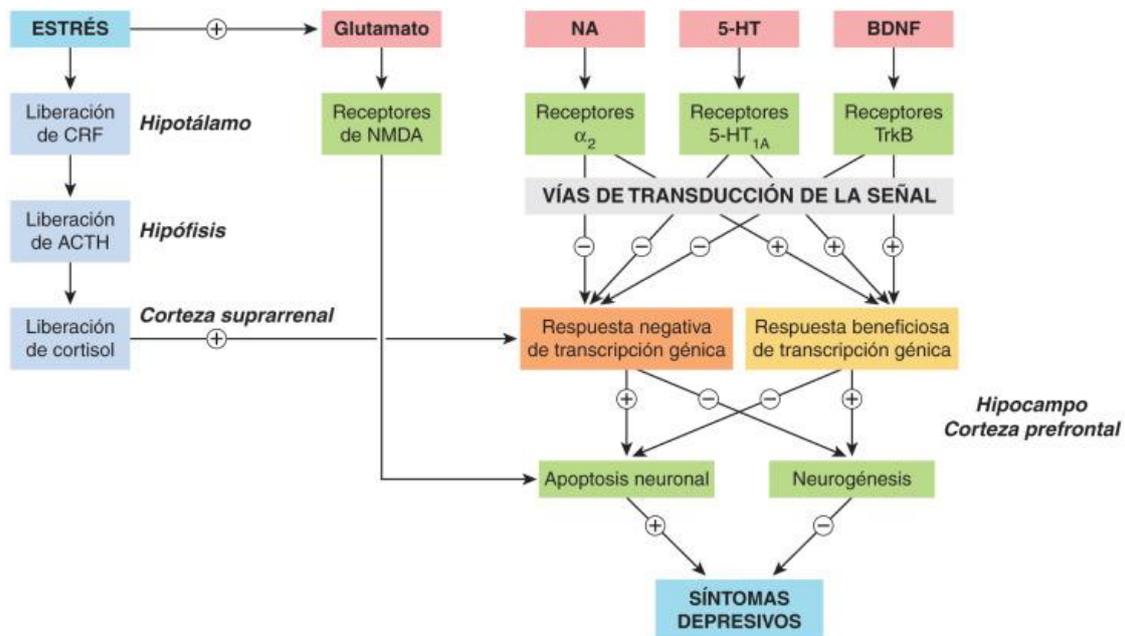


Figura 2. Diagrama simplificado de los mecanismos que se consideran implicados en la fisiopatología de la depresión (Rang et al.,2020).

Para concluir, debemos mencionar que existen numerosos **factores de riesgo** que, sin ser en todos los casos conocido su relación o peso, influyen en la etiología de este trastorno (Tabla 1). Destacamos de esta lista, el papel relevante de factores epigenéticos como son los antecedentes familiares, (estas personas tienen el doble de posibilidades de presentar depresión), y el polimorfismo del gen que codifica el transportador de serotonina (Louro et al.,2019a).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la depresión (Louro et al.,2019a).

- Antecedentes familiares de depresión.
- Sexo femenino.
- Presencia de enfermedades crónicas (físicas o mentales).
- Abusos o traumas en la infancia.
- Violencia de género.
- Rasgos de personalidad neurótica, trastornos de ansiedad, distimia y ataques de pánico.
- Enfermedades cardíacas y diversas patologías endocrinas (diabetes, hipo o hipertiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison y amenorrea hiperprolactinémica).
- Consumo de alcohol y tabaco.
- Dificultades económicas y circunstancias laborales (desempleo, discapacidad, bajas laborales por enfermedad o maternidad).
- Estrés crónico, exposición a adversidades y experiencias de discriminación.
- Esquemas negativos, pensamientos automáticos, distorsiones cognitivas, creencias disfuncionales, estilo rumiativo de respuesta y sesgos atencionales.
- Factores genéticos (polimorfismo del gen que codifica el transportador de serotonina).

I.4.Tratamiento

La acción terapéutica en la depresión es compleja y varía según la gravedad. Su intervención debe ser integral, combinando la intervención farmacológica y la psicoterapéutica (Figura 3). El objetivo final va dirigido a la mejora en la calidad de vida, la recuperación de la capacidad funcional y la disminución de los riesgos suicidas en el paciente. Para ello, el tratamiento incluye una fase aguda (dirigida a la remisión sintomática), una fase de continuación (evita recaídas) y una fase de mantenimiento (orientada a prevenir recidivas).

El tratamiento farmacológico debe durar al menos unos 6 meses y el mayor riesgo de recaída suele producirse a los 4 o 6 meses de haber desaparecido la sintomatología. La elección del fármaco debe basarse en la situación clínica del paciente, así como el perfil de seguridad y tolerabilidad de los diferentes antidepresivos. Es muy importante que el paciente sea consciente de que los efectos adversos al fármaco aparecen antes que la mejoría clínica, que comienza pasadas de 2 a 4 semanas (Catálogo de Medicamentos, 2017).

En general el plan de actuación que siguen la mayoría de las guías terapéuticas viene recogido en el algoritmo de la figura 4 (CADIME, 2016).

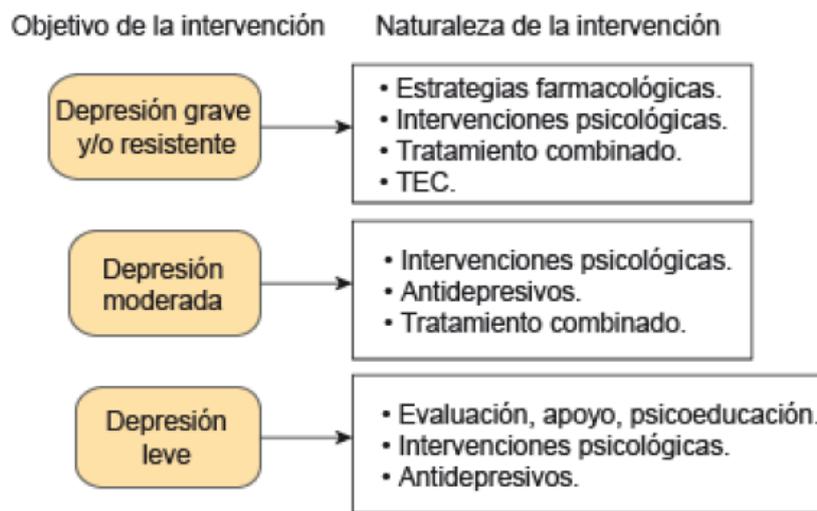


Figura 3. Modelo escalonado en el manejo de la depresión (Louro et al., 2019b).

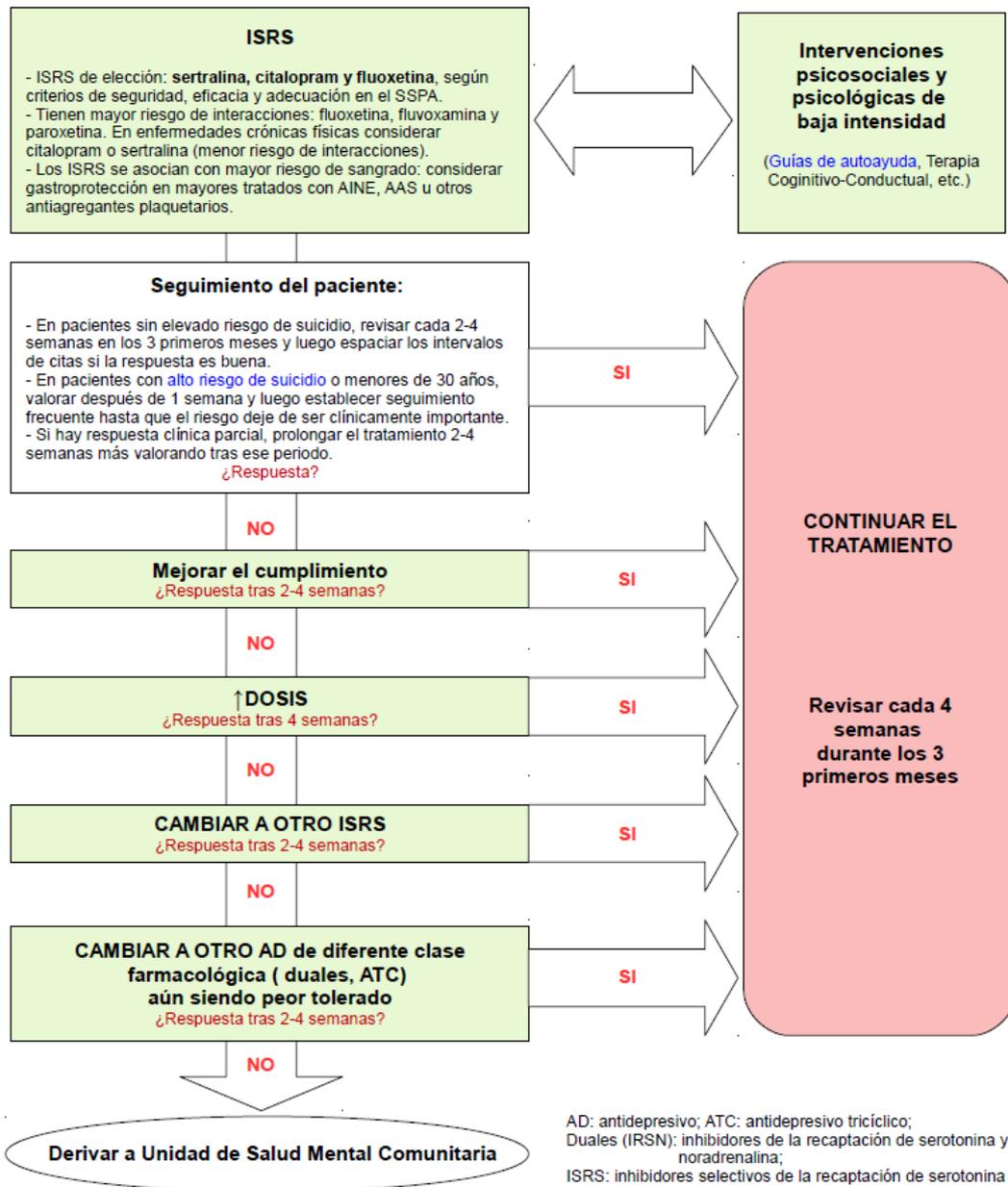


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la depresión en atención primaria (CADIME, 2016).

Existe una gran variedad de fármacos antidepresivos, la función general de estos fármacos es revertir la situación patológica. La clasificación común divide estos fármacos en base a su mecanismo de acción, en nuestro caso se ha incluido también la clasificación cronológica (incluye los clásicos o de 1º generación y los nuevos o de 2º generación), importante en esta revisión ya que se centrará en el estudio de los fármacos de nueva generación o también llamados de 2º generación (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los Antidepresivos (Modificado de Grupo de trabajo de la GPC de la depresión en el adulto,2014).

CLÁSICOS	IMAO	Tranilcipromina, Moclobemida
	ATC	Amitriptilina, clomipramina, Imipramina, trimipramina, nortriptilina, doxepina, tianeptina
NUEVA GENERACIÓN	ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
	IRDN	Bupropión
	IRNA	Reboxetina
	IRSN	Duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina
	NASSA	Mirtazapina
	ASIR	Trazodona
	Agonista melatoninérgico	Agomelatina

I.4.1. Clásicos:

A. Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Entre ellos destacan **amitriptilina, clomipramina**, desipramina, **Imipramina** y nortriptilina.

Aunque son considerados efectivos y en la actualidad continúan utilizándose, son el grupo con mayor incidencia de efectos adversos. Esto se explica debido a que a pesar de que su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la recaptación neuronal de NA y 5-HT (aportando el efecto terapéutico), no es un proceso selectivo y estos fármacos actúan también bloqueando otros receptores como son los alfa-1-adrenérgicos (causando hipotensión ortostática), muscarínicos (sequedad de boca, estreñimiento...) e histamínicos (sedación y somnolencia). Además, tienen un alto riesgo de sobredosis (Brenner et al.,2018).

B. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se encuentran los IMAOs clásicos (no selectivos e irreversible), como la **tranilcipromina** y los IMAOs de segunda generación (selectivos y reversibles), como la **moclobemida**.

En la actualidad son utilizados como fármacos de segunda línea cuando se ha producido un fracaso terapéutico con los anteriores. Su mecanismo de acción consiste en inhibir de forma irreversible o reversible a la enzima MAO que es la encargada de la degradación de monoaminas, esta enzima posee dos isoenzimas la MAO-A y la MAO-B, que se diferencian una de otras de su distribución en el organismo y de su sustrato preferente, MAO-A es selectiva para la serotonina y la noradrenalina y MAO-B selectiva para la dopamina.

Los IMAOs, especialmente los clásicos que inhiben de forma irreversible, causan mayor número de efectos adversos y tienen muchas interacciones con alimentos y medicamentos. El principal efecto secundario es la crisis hipertensiva (Catálogo de medicamentos,2017).

I.4.2. Nueva Generación:

Este conjunto de antidepresivos desarrollados más recientemente, aunque también llevan mucho tiempo en el mercado, poseen en gran medida mecanismos de acciones análogos a los tricíclicos, en cambio tienen la característica de ser más selectivos lo que permite la reducción de los efectos adversos reduciendo las interacciones con receptores colinérgicos, histaminérgicos y alfa-adrenérgicos.

A. Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)

Pertencen a este grupo la **fluoxetina, la sertralina, fluvoxamina, paroxetina, escitalopram y citalopram**.

- Mecanismo de acción: Tiene una acción potente y selectiva sobre la recaptación de la serotonina (5-HT), esto provoca, de manera rápida tras su administración, un aumento de la concentración de serotonina en el espacio sináptico. A pesar de esto, su efecto

terapéutico no se alcanza hasta pasadas unas 2-4 semanas (como ocurre con los ATC y los IRSN). El desfase temporal se debe a que con el paso del tiempo, el aumento serotoninérgico en las neuronas produce una desensibilización de los receptores 5HT-1A somatodendríticos y de los autorreceptores, con la consiguiente reducción de su capacidad inhibitoria sobre la liberación de neurotransmisores (Figura 5) (Brenner et al.,2018).

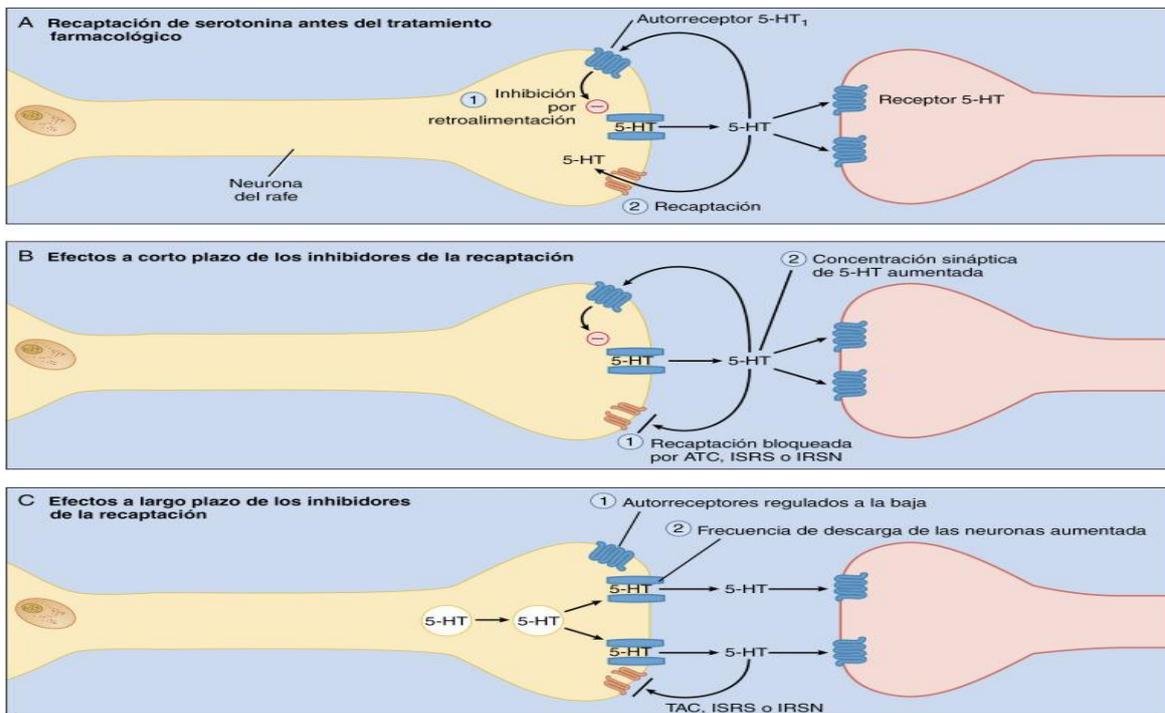


Figura 5. Mecanismos de los inhibidores de la recaptación neuronal (Brenner et al.,2018).

- **Farmacocinética:** Presentan una buena absorción a nivel intestinal, son metabolizados a nivel del CYP450 y con una semivida plasmática que varía según el fármaco (media de 18-24h), siendo la fluoxetina la de mayor vida media de unas 24 a 96h (Brenner et al., 2018).
- **Efectos adversos:** Son el grupo de primera línea en el tratamiento de la depresión y poseen un buen perfil de seguridad, todos los ISRS poseen más o menos semejantes efectos secundarios causados por la estimulación de receptores serotoninérgicos como 5HT_{1D}, 5HT₂ y 5HT₃ y el aumento de actividad noradrenérgica. Entre los más comunes encontramos náuseas, aumento de la motilidad gástrica, disfunción sexual e insomnio. Entre sus reacciones más grave encontramos el síndrome serotoninérgico (Flórez et al.,2013).

B. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRNA)

El más importante es la **reboxetina**.

- Mecanismo de acción: Inhibidor selectivo y potente de recaptación de noradrenalina, por lo que no afecta o de forma muy débil sobre la captación de serotonina o dopamina (CIMA,2020). El aumento en el espacio sináptico de NA conlleva a la activación de receptores α -1 y β -adrenérgicos y los adrenoreceptores α 2 (autorreceptores), dicha activación produce inicialmente la inhibición de la liberación del neurotransmisor, pero a la larga se produce desensibilización de los adrenoreceptores α 2, restaurando la liberación de NA. De forma adicional, hay una desensibilización de los β -adrenoreceptores y de la respuesta adenilil-ciclasa (Flórez et al.,2013).
- Farmacocinética: tiene una semivida aproximada de 13h y se metaboliza predominantemente *in vitro* por vía del citocromo P4503A (CYP3A4) (CIMA, 2020).
- Efectos adversos: propios del aumento de la actividad noradrenérgica: taquicardia, hipertensión, disfunción sexual...

C. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

En este grupo encontramos la **venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina**.

- Mecanismo de acción: a diferencia de los tricíclicos estos fármacos son selectivos para los receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos y no interaccionan con el resto de receptores. En el caso de la duloxetina tiene una capacidad inhibitoria similar en ambos receptores mientras que la venlafaxina, aunque tiene también efecto dual, presenta una afinidad hasta 5 veces mayor por los receptores 5HT. La desvenlafaxina (metabolito activo de la venlafaxina) también posee actividad antidepresiva (Flórez et al.,2013).
- Farmacocinética: Venlafaxina y ODV (O-desmetilvenlafaxina) a concentraciones terapéuticas se unen mínimamente a las proteínas plasmáticas humanas (27% y 30%,

respectivamente) y la semivida plasmática de media \pm DE de venlafaxina y ODV son 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas, respectivamente (CIMA.,2020).

- Efectos adversos: sus principales efectos secundarios se deben a su actividad inhibidora de la recaptación de serotonina ,común a los ISRS, que son náuseas, nerviosismo, insomnio, disfunción sexual y a la actividad inhibidora de la recaptación de NA que causa taquicardia, hipertensión, temblores...

D.Otros

- **Bupropión:** Inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRDN), realmente actúa como una prodroga, ya que su metabolito hidroxilado es más potente. Es conocido también su uso en la deshabituación tabáquica. Tiene perfil estimulante por lo que puede inducir hiperactividad psicomotriz y agravamiento de cuadros psicóticos, aunque en contraposición no presenta efectos cardiotoxicos, ni produce aumento de peso (Rojtenberg., 2001).
- **Mirtazapina:** Antagonista selectivo de serotonina y noradrenalina (NASSA). A diferencia de mucho de los fármacos anteriores no tiene un mecanismo relacionado con la recaptación de neurotransmisores, su función es la de bloquear los receptores α -2-presinápticos, incrementando así la liberación de NA y 5HT. Ha resultado muy útil como potenciador en la efectividad de otros antidepresivos como venlafaxina. La mirtazapina puede actuar más rápidamente que otros antidepresivos y produce menos náuseas y disfunción sexual que los ISRS, aunque tiene bastantes efectos antihistamínicos, causando sedación, aumento de peso... (Rojtenberg., 2001).
- **Trazodona:** Antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT₂ e inhibidor débil de la recaptación de serotonina (ASIR). Actúa también bloqueando receptores H₁ por lo que tiene efectos sedantes y de forma potente sobre los receptores α 1-adrenérgico, lo que causa hipotensión ortostática. Puede provocar también priapismo (Flórez et al.,2013).

- **Agomelatina:** Es un agonista melatoninérgico, de los receptores MT₁ y MT₂, y antagonista débil de 5-HT_{2C}. La agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina. Su acción también posee una relación con la modificación de los ritmos circadianos (especialmente sueño-vigilia) con el estado depresivo (CIMA.,2020).

Tabla 3. Resumen de los perfiles farmacológicos de los antidepresivos (Catálogo de medicamentos,2017).

Antidepresivo	Inhibición de la recaptación			Antagonismo sobre receptores				
	NA	5-HT	DA	α_1	α_2	M	H ₁	5-HT ₂
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)								
Imipramina	+++	+++++	±	++		++	++++	+
Clomipramina	+++	+++++	0	+++		+++	+++	++
Amitriptilina	+++	++++	±	+++		+++	+++++	+++
Nortriptilina	+++	+	0	+		+	++++	+
Trimipramina	++	+	+	++		+++	+++++	+++
Doxepina	+++	+++	0	+++		++	+++++	
ANTIDEPRESIVOS "ATÍPICOS"								
Mianserina				+	+++	+	+	+
Maprotilina	+++				++	++		++
Trazodona		+++		+++	+	±	±	++
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)								
Fluvoxamina	+	+++++	±	±		0	±	0
Fluoxetina	++	+++++	±	±		±	±	0
Paroxetina	++	+++++	+	±		++	0	0
Sertralina	+	+++++	+++	++		+	0	0
Citalopram	±	++++	0	+		±	+	0
Escitalopram	±	+++++	0					0
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA (IRNA)								
Reboxetina	++++	0	0	0	0	0	0	0
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y DOPAMINA (IRND)								
Bupropión	0	±	+	±	++	0	±	
INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA								
Venlafaxina	+	++++	±	0		0	0	0
Desvenlafaxina	+	++	±	0		0	0	0
Duloxetina	++++	+++++	+	±		±	±	0
OTROS								
Mirtazapina	±	0	0	+	+++	+	+++++	0
Agomelatina	0	0	0	0	0	0	0	++

II.OBJETIVO

La depresión se encuentra entre uno de los principales trastornos mentales y una de las patologías más importantes, con una alta incidencia a nivel global. Existe un gran número de alternativas farmacoterapéuticas, aunque no todas son igual de seguras, eficaces y válidas para todas las situaciones clínicas. Los fármacos antidepresivos de nueva generación son en la actualidad los fármacos más recomendados. Por dicho motivo, el objetivo principal de este trabajo es revisar el papel de los antidepresivos de nueva generación en el tratamiento de la depresión mayor. Los objetivos específicos son:

- Comparar la eficacia y seguridad de los fármacos antidepresivos de nueva generación respecto al resto de fármacos antidepresivos y entre ellos mismos.
- Revisar la seguridad de distintos fármacos de nueva generación según las reacciones adversas más comunes.
- Analizar la elección y seguridad de diferentes antidepresivos de nueva generación en su uso en grupos poblacionales especiales y en pacientes con comorbilidades.

III.METODOLOGIA

El trabajo que se presenta es una revisión bibliográfica. Para su realización, se llevó a cabo una búsqueda minuciosa en diferentes bases de datos, entre las principales utilizadas se encuentran PUBMED, SCIENCE DIRECT, Google Academic y Fistera. Además, se utilizaron diferentes revistas científicas y libros de farmacología. A la mayoría de estos recursos se accedió a través del portal Web de la biblioteca de la universidad de Sevilla.

Para el contenido de la introducción hemos realizado búsquedas principalmente en guías clínicas sobre la depresión, por ejemplo, Fistera; revistas científicas como PAM, informes de la AEMPS y en varios libros como: ``Rang y Dale Farmacología`` ``Farmacología básica`` de Brenner y Stevens y ``Farmacología Humana`` de Jesús Flórez. Todo ello, información actualizada y basada en la evidencia científica.

La búsqueda y selección de los artículos científicos se ha realizado en las bases de datos citadas anteriormente, en las cuales se han introducido palabras claves como: ``new generation antidepressants``, ``SSRI``, ``efficacy``, ``tolerability``, ``safety``... Solas o con una búsqueda avanzada mediante el conector ´AND´ y con términos más específicos como ``hyponatremia``, ``cardiovascular risk``, ``elderly``, ``diabetes``, ``pregnancy``, ``fluoxetine``... Como el número de artículos que se obtenían era muy elevado, aplicamos una serie de criterios de inclusión y exclusión. Entre ellos, que fuesen revisiones bibliográficas (´review´) o ensayos clínicos (´clinical trials´), que se permitiese el acceso al texto completo o que la información del Abstract fuese muy relevante, que además, hubieran sido publicados en los últimos 10 años, principalmente en inglés y en español, aunque se ha utilizado algún artículo en francés e italiano.

Para la elección final se eligieron aquellos que tras una lectura crítica mostraron un alto índice de impacto, calidad científica, y eran resultados aplicables al tema de la revisión.

Por último, para la organización de la bibliografía se utilizó la herramienta Mendeley.

IV.RESULTADOS Y DISCUSION

IV.1 Eficacia y seguridad de los antidepresivos de nueva generación.

Aunque todos los grupos de fármacos antidepresivos se utilizan en la actualidad, debemos hacer una mención especial a aquellos de nueva generación. Hoy en día estos antidepresivos (especialmente los ISRS) son los más utilizados, abarcando casi el 100% del consumo total, con un crecimiento exponencial año tras año, como se muestra en la figura 6 (AEMPS, 2015).

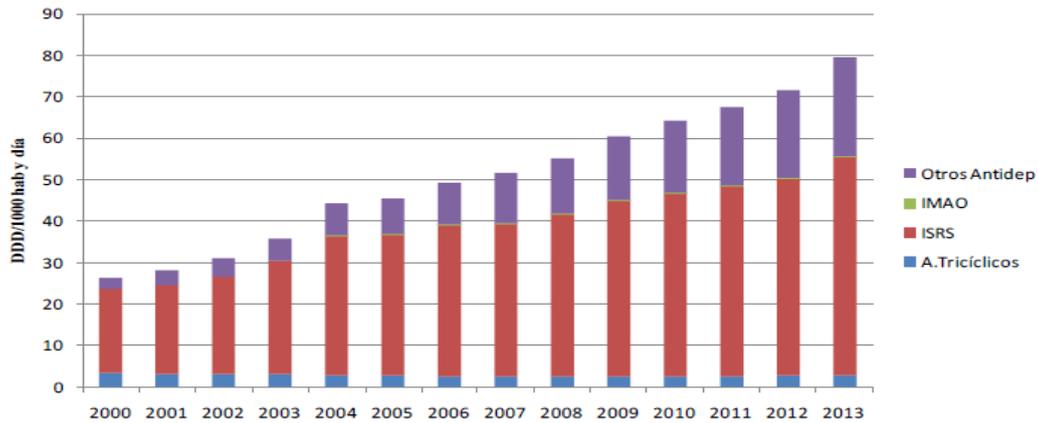


Figura 6. Gráfico sobre el consumo de antidepresivos en España (AEMPS, 2015).

Es cierto que en algunos estudios si se han observado mejores tasas de respuesta en comparación con antidepresivos específicos. A pesar de esto, en términos de **eficacia** no existen diferencias clínicas sustanciales entre los distintos antidepresivos como demuestran los siguientes artículos:

Una revisión sistemática y metaanálisis realizada por la revista médica `Journal off affective disorders´ basada en ensayos aleatorios controlados, compara la eficacia de los ATC y los ISRS frente al placebo y frente a ellos mismos. Tanto los ISRS como los ATC demostraron mejores tasas de respuesta que el placebo y no se pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia comparada de los ISRS y los ATC, que mostraron los siguientes valores de respuesta: BR (Benefit ratio) = 1.01; p = 0.91 (Figura 7). Sin embargo, los ISRS mostraron una aceptabilidad estadísticamente mejor en términos de tasas de abandono (Von Wolff et al., 2013).

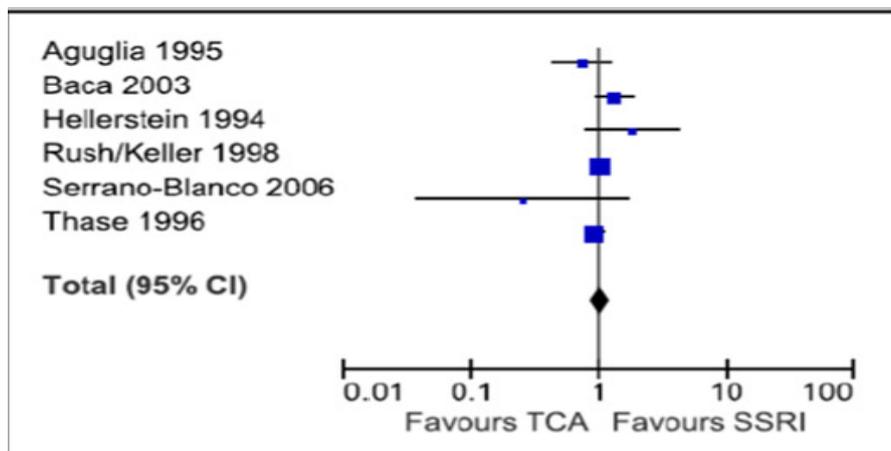


Figura 7. Gráfico resumen de los resultados de tasa de respuesta comparativa (Von Wolff et al., 2013).

La inexistencia de diferencias en términos de eficacia entre los ISRS y el resto de fármacos de nueva generación también queda plasmada en un metaanálisis de ensayos clínicos que compara la reboxetina (un IRNA) con los ISRS (Figura 8). Aquí, se combinaron los resultados de 9 ensayos (n=2641) y se observaron tasas de respuesta para ISRS del 63.9% y para la reboxetina del 59.2% (p = 0.118) (Papakostas et al., 2008).

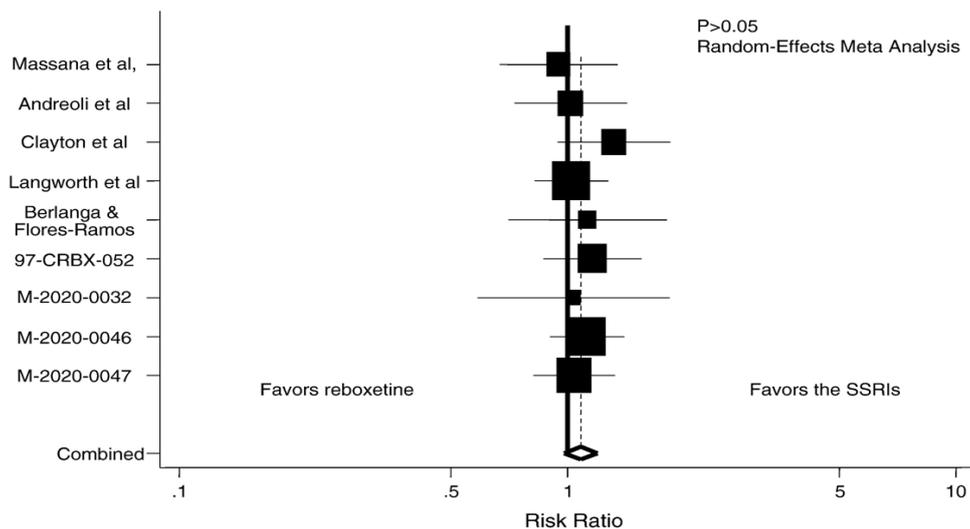


Figura 8. Gráfico resumen de la tasa de respuesta comparativa (Papakostas et al., 2008).

En cambio, en términos de **seguridad** si hay diferencias significativas. Los ISRS son los de primera línea puesto que son los de mayor respaldo de evidencia y mejor relación beneficio/riesgo, y entre ellos los de mayor elección son la **sertralina, fluoxetina y citalopram**.

El equipo del Doctor Cipriani realizó una revisión en profundidad para determinar la eficacia y aceptabilidad comparativa de 21 fármacos antidepresivos en adulto con DMM. Para ello, se identificaron 28.552 citas y de estas se incluyeron 522 ensayos con 116.477 participantes, de este análisis se extrajo que por aceptabilidad, agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina y vortioxetina fueron más tolerables que otros antidepresivos (rango de OR 0,43–0,77), mientras que amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina, trazodona y venlafaxina tuvieron las tasas de abandono más altas (OR 1,30–2,32) (Cipriani et al., 2018).

IV.2 Seguridad de los antidepresivos de nueva generación según reacciones adversas

Los fármacos de nueva generación a pesar de ser en general fármacos relativamente seguros causan un variado número de manifestaciones adversas, algunas de ellas se describen a continuación junto a los fármacos más o menos implicados.

IV.2.1. Hiponatremia

Se trata de un trastorno hidroelectrolítico donde se alcanzan concentraciones séricas en sangre $<135\text{mmol/L}$, las principales consecuencias de estos niveles bajos de sodio son: dolor de cabeza, calambres musculares y fatiga, pudiendo agravarse hasta producir un estado comatoso o la muerte. Los antidepresivos, especialmente los ISRS, han demostrado tener una asociación estrecha con el riesgo de hiponatremia, ya que pueden inducir una secreción inapropiada de la hormona antidiurética ADH (de Picker et al., 2014).

Las investigaciones llevadas a cabo en un trabajo de revisión sobre el riesgo de hiponatremia en adultos mayores con el consumo de estos fármacos, demuestra una elevada relación, principalmente con ISRS e IRSN, y una menor implicación del bupropión y la trazodona. Se informa del **bupropión** como antidepresivo más apropiado en personas adultas con riesgo de sufrir hiponatremia (Viramontes et al., 2016).

En el estudio de cohorte retrospectivo realizado sobre la región norte del país danés, con un total de 638.352 participantes, se observó que de este número, 72.509 padecieron hiponatremia, de los cuales el 11,36% estaba tomando antidepresivos. Como resultado se concluyó que la asociación es mayor dentro de las 2 primeras semanas y se recogieron las tasas de incidencia de los principales fármacos estudiados (Figura 9.) El citalopram fue el que presentó mayor asociación 7.8 (IC 7.42 -8.20); y duloxetina, venlafaxina y mirtazapina las que menos, 2.05 (IC 1.44 -2.92); 2.90 (IC 2.43 - 3.46); 2.95 (IC 2.71 - 3.21) respectivamente (Leth-Møller et al., 2016).

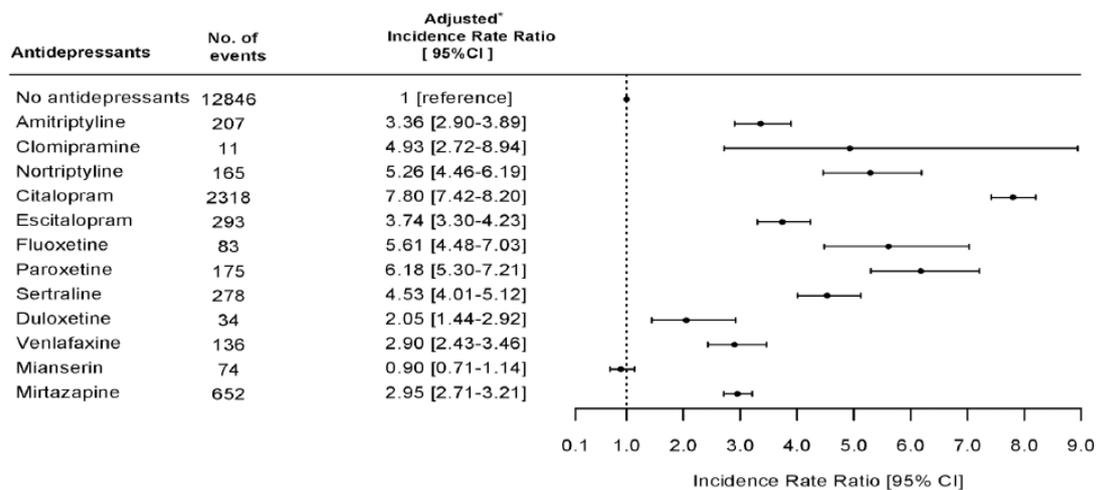


Figura 9. Relaciones de tasa de incidencia de hiponatremia en la primera medición del nivel de p-sodio después de iniciar el tratamiento con un antidepresivo específico (Leth-Møller et al., 2016).

IV.2.2. Disfunción sexual

Es un problema grave relacionado con la patología depresiva y también con su tratamiento, es necesario un seguimiento durante el tratamiento para evitar este tipo de efecto adverso, el cual es muy indeseado y puede afectar a la adherencia, llevando al abandono del tratamiento.

En el Hospital Virgen Macarena de Sevilla se realizó un estudio observacional prospectivo de 8 semanas para comparar la relación de 12 antidepresivos con la disfunción sexual, la manera de evaluar la disfunción sexual fue a través de un cuestionario (the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire).

Participaron 240 personas (20 por cada antidepresivo estudiado) y se obtuvieron diferencias significativas entre la incidencia de cada uno de ellos: Agomelatina 10% (2/20), bupropión 15% (3/20), citalopram 70% (14/20), desvenlafaxina 50% (10/20), duloxetina 40% (8/20), escitalopram 65% (13/20), fluoxetina 55% (11/20), mirtazapina 25% (5/20), paroxetina 70% (14/20), sertralina 65% (13/20), venlafaxina al 65% (13/20) y vortioxetina al 10% (2/20). En resumen, la mayor incidencia de disfunción sexual y la mayor tasa de abandono se encuentra en los **ISRS** y la **venlafaxina**, y en comparación la menor la encontramos en la agomelatina, bupropión y vortioxetina (Florido et al., 2019).

En la misma línea, un ensayo clínico ciego, aleatorizado y controlado. En este los pacientes fueron divididos en tres grupos, unos fueron tratados con fluoxetina, otros con sertralina y otros con trazodona durante 14 semanas. Se demostró que las alteraciones sexuales, incluyendo la disfunción sexual, anorgasmia y la excitación, seguían el siguiente orden: fluoxetina> sertralina> trazodona (Khazaie et al., 2015).

IV.2.3.Riesgo cardiovascular

La elección del antidepresivo correcto considerando los posibles efectos adversos cardíacos es de vital importancia, principalmente en personas que sufren alguna patología previa o en ancianos. Los ISRS son en general los más seguros en pacientes con enfermedades cardíacas.

Existen numerosos antidepresivos que pueden causar prolongación del intervalo QT, esto puede derivar en arritmias cardíacas y *Torsedades de pointes*, siendo por tanto un factor de riesgo de muerte súbita. Diversos estudios identifican al **citalopram** como el ISRS que con mayor frecuencia causa prolongación de la onda QT, y señalan a la **sertralina** como el agente con mejor perfil de seguridad cardíaco (Beach et al., 2018; Rochester et al., 2018).

En las investigaciones recogidas en la revista ``Progress in Cardiovascular Disease`` se resumen los principales efectos adversos cardíacos de cada grupo de antidepresivos (Tabla 4), demostrando que los fármacos de nueva generación presentan de manera general mayor eficacia y seguridad. A pesar de ello, también se menciona el potencial de los IRSN de aumentar la frecuencia cardíaca basal, como la venlafaxina que causa un aumento en la presión arterial diastólica (especialmente en dosis superiores a 300mg), por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades coronarias e hipertensos (Teply et al., 2016).

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas cardiacas causadas por agentes antidepresivos (Teply et al., 2016).

Antidepressant Classes or Agents	OH	HTN	Tachycardia	Bradycardia/Heart Block	QT Prolongation
TCAs ¹⁶⁻²³	++++ ^a	0	+++	+/0	++
SSRIs ^{8,22,24-28}	+	+	+	+/0	++ ^b
SNRIs ²⁵	+ / +++ ^e	+ / ++++ ^f	++	0	+ / 0 ^b
Bupropion ^{14,15,25,29}	+	++	++++	0	0
Mirtazapine ^{25,30,31}	+	+	0	0	+
Trazodone ²⁵	+++	+	+	+	+
MAOIs ²⁵	++++	+++ ¹	0	+	0

*(++++ = alto (ocurrió en > 10%), +++ = moderado (ocurrió en 6-10%), ++ = bajo (ocurrió en 2-5%), + = muy bajo (ocurrió en ≤ 1 %), 0 = ninguno OH: hipotensión ortostática, HTN: hipertensión)

IV.2.4. Ideación suicida

El aumento del consumo de antidepresivos ha tenido efectos positivos en la reducción de casos de suicidio. Paradójicamente, desde hace más de una década se viene cuestionando la seguridad de estos fármacos en este aspecto, más aún tras la decisión en 2004 de la FDA de incluir un recuadro negro de advertencia en su uso en niños y adolescentes. Aunque no se han obtenido evidencias totalmente demostrables, se observa la ideación suicida y el riesgo de suicidio como un efecto adverso de los antidepresivos, que aunque aparecen con baja frecuencia, por su importancia, deben implicar un seguimiento clínico estricto (Witt-Doerring & Mathew, 2019).

Una revisión sistemática y metaanálisis de 70 ensayos clínicos (controlados, doble ciego con placebo) obtiene los siguientes resultados: Para los adultos, los odds ratios fueron 0,81 (IC 0,51 a 1,28) para las tendencias suicidas, 1,09 (IC 0,55 a 2,14) para la agresión y 2,00 (IC 0,79 a 5,04) para la acatisia. En cambio, los valores correspondientes para niños y adolescentes fueron 2,39 (IC 1,31 a 4,33), 2,79 (IC 1,62 a 4,81) y 2,15 (IC 0,48 a 9,65) respectivamente. Se estableció por tanto, una relación estadísticamente significativa entre el riesgo de suicidio y agresión entre niños y jóvenes <25 años y el consumo de algunos antidepresivos (Sharma et al., 2016).

El *International Journal of Neuropsychopharmacology* elaboró un estudio, en él sitúa a los **ISRS** como los antidepresivos con mayor riesgo de ideación suicida, siendo más seguros los IRSN y los NASSA (Figura 10). Además también se menciona que el tratamiento combinado (por ejemplo con benzodiazepinas), parece ser útil para reducir esta RAM (reacción adversa) (Stübner et al., 2018).

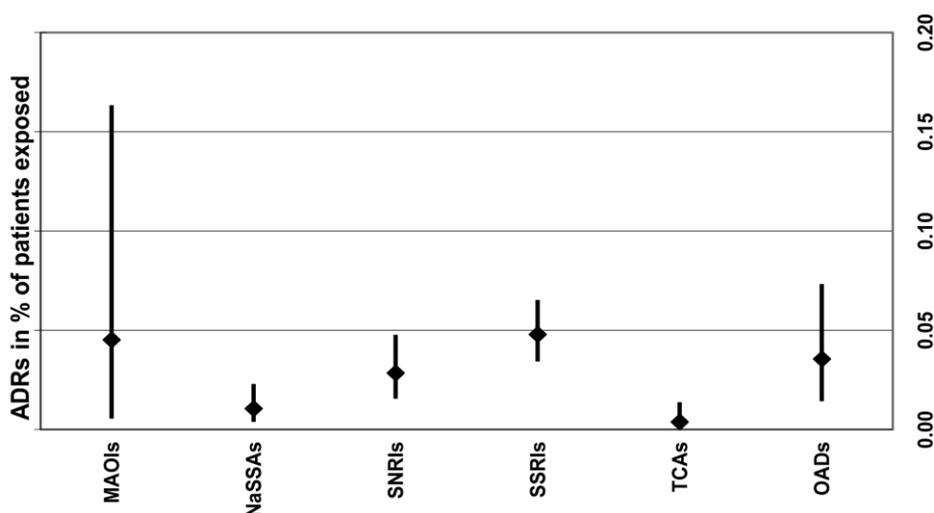


Figura 10. Reacciones adversas suicidas relacionadas con subgrupos de antidepresivos (Stübner et al., 2018).

IV.2.5. Interacciones

La mayor parte de las interacciones son debidas a la inhibición de las enzimas metabolizadoras a nivel hepático y /o al desplazamiento de proteínas plasmáticas. Las más importantes son las que ocurren entre la enzima citocromo P450.

Existen un gran número de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, entre ellas:

- **Tamoxifeno:** en ocasiones es habitual recetar agentes antidepresivos a pacientes que sufren cáncer de mama y que se encuentran en tratamiento oncológico, por ejemplo, con tamoxifeno (Tmf). La prescripción simultánea de ambos puede llevar a interacciones que reduzcan la efectividad del tamoxifeno. La causa principal es que algunos antidepresivos son inhibidores del CYP2D6, que participa en la formación del metabolito del Tmf, el cual es el que posee la actividad, el tamoxifeno actúa como

prodroga. En concordancia con lo recogido en la tabla 5 los ADs con mayor potencia de inhibición de esta isoenzima son aquellos menos recomendados en este caso, entre ellos encontramos la paroxetina, fluoxetina y amitriptilina. Y entre los más aconsejados trazodona, mirtazapina, citalopram...(Irrarázaval y Gaete, 2016).

Tabla 5. Riesgo de interacción de ADs con Tamoxifeno a nivel del CYP2D6 (Irrarázaval y Gaete, 2016).

Sin interacción Libre prescripción	Leve Libre prescripción	Moderada Prescripción con precaución	Fuerte Prescripción desaconsejada
Milnacipram	Citalopram	Bupropión	Amitriptilina
Mirtazapina	Desvenlafaxina*	Duloxetina	Fluoxetina*
Trazodona	Escitalopram	Sertralina *	Paroxetina*
Vortioxetina	Fluvoxamina		
	Venlafaxina*		

- **Síndrome serotoninérgico:** Es debido a un aumento excesivo de la serotonina en el sistema nervioso, se manifiesta principalmente por una triada neuro excitativa que incluye: alteración del estado mental (estado de confusión, agitación...), disfunción autonómica (hipertermia, diarrea, modificación presión arterial...) y alteraciones neuromusculares (temblores, bruxismo...), variando según la gravedad de la toxicidad. Principalmente este síndrome es debido a interacciones medicamentosas, por el uso de medicamentos con potencia serotoninérgica relevante como IMAO, TCA, ISRS, IRSN...Dde las más graves y que se debe evitar es la administración concomitante de un ISRS con un IMAO (Wang et al., 2016).
- **Otras:** Un estudio retrospectivo realizado por investigadores coreanos establece una relación entre el consumo concomitante de los antidepresivos ATC o ISRS con **AINes** y la **formación de úlceras péptica**; en él se obtienen valor de HR (riesgo relativo) de 1.08 (95% IC 1.01–1.16) para ISRS, siendo paroxetina la de mayor incidencia y para ATC HR: 1.15 (95% IC: 1.09–1.21) (Lam, 2017). Por otra parte, el uso de **Warfarina** (anticoagulante antagonista de la vitamina K) presenta interacción con algunos ISRS como la fluoxetina y fluvoxamina causando **alteraciones en los valores de INR** pudiendo derivar en hemorragia o trombos (Spina et al., 2020).

IV.3. Antidepresivos de nueva generación en poblaciones especiales

IV.3.1. Niños y adolescentes

La depresión se trata de una patología bastante común en niños y adolescentes, a pesar de ello el abordaje de esta sigue siendo en la actualidad motivo de discusión, y el tratamiento farmacológico un tema controvertido.

En un trabajo de metaanálisis realizado de nuevo por el equipo del Dr. Cipriani se estudió la eficacia y tolerabilidad de diversos antidepresivos en este grupo poblacional. Entre estos datos se concluyó que únicamente la **fluoxetina** fue estadísticamente más efectiva que el placebo con un SMD (diferencia media estandarizada) de 0,51 y también presentó mejor tolerabilidad que por ejemplo la duloxetina, con un OR de 0,31 (Cipriani et al., 2016).

Confirmando el metaanálisis previo que muestra la falta de eficacia de un gran número de antidepresivos en niños y adolescentes, se presenta un ensayo clínico de 8 semanas basado en el tratamiento a diferentes grupos de estudio con placebo, con desvenlafaxina a baja exposición y con desvenlafaxina a alta exposición. Como conclusión, el uso de desvenlafaxina tanto a alta como baja dosis, no mostraron mayor eficacia que la administración del placebo (Atkinson et al., 2018).

IV.3.2. Embarazo y lactancia

La DMM como cualquier otra patología que requiera tratamiento farmacológico es difícil de atender en el período perinatal, principalmente por la dificultad de realizar ensayos clínicos por motivos éticos en este grupo poblacional y por la posibilidad de causar efectos adversos en el hijo y en la propia madre. En algunos estudios por ejemplo se habla incluso del riesgo de causar autismo en los recién nacidos (Bernard et al., 2019).

En una revisión realizada por la universidad de Siena sobre diferentes estudios de farmacovigilancia para conocer la toxicidad y capacidad teratógena de los fármacos antidepresivos, encontramos una categorización de algunos fármacos por su riesgo teratógeno (Tabla 6) y sitúa a los ISRS como primera línea en el tratamiento depresivo en el embarazo, en particular la **sertralina**, ya que ha demostrado una baja capacidad de atravesar la placenta. En cambio, la paroxetina muestra una relación con malformaciones, sobre todo cardíacas (Goracci et al., 2015).

Complementando esta información en otro metaanálisis se habla de los IRSN, dichos fármacos no parecen estar asociados con un alto riesgo de defectos congénitos, pero el uso de estos medicamentos se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia posparto, y la venlafaxina en particular se ha asociado con un mayor riesgo de hipertensión durante el embarazo (Carvalho et al., 2016).

Tabla 6. Categoría de riesgo teratógeno según clasificación FDA (Goracci et al., 2015).

Farmaco	FDA
Fluoxetina	C
Sertalina	C
Paroxetina	D
Fluvoxamina	C
Citalopram	C
Escitalopram	C
Venlafaxina	C
Mirtazapina	C
Duloxetina	C
Reboxetina	-

En la lactancia la primera opción también es la **sertralina**. Un estudio compara los niveles séricos de sertralina maternos y del lactante; de 167 niveles de sertralina sérica infantil disponibles, 146 (87.4%) estaban por debajo del límite de detección, y de 150 niveles de desmetilsertralina infantil, 105 (70.0%) estaban por debajo del límite de detección. En este último si existe una correlación mayor, pero este es un metabolito menos activo que la propia sertralina, por lo que en general este fármaco presenta una baja exposición en la lactancia (Pinheiro et al., 2015).

IV.3.3. Ancianos

La población mayor es un grupo de alta prevalencia en los trastornos depresivos, esto sumado a que suelen padecer varias patologías o enfermedades crónicas simultáneas y estar polimedicados, conlleva a que su tratamiento con ADs sea complejo y necesite un estudio individual y un seguimiento clínico minucioso.

Los fármacos ISRS se recomiendan como primera línea en personas adultas mayores, principalmente la sertralina. Aunque es recomendado el uso de **trazodona** y **mirtazapina** ya que sus efectos anticolinérgicos, que provocan sedación o aumento del apetito, en ocasiones son aconsejables en personas ancianas (Macías Saint-Gerons et al., 2018).

La relación entre el uso prolongado de antidepresivos y el riesgo de **demencia** en la población adulta es un asunto importante a estudiar, algunas investigaciones no encuentran relación entre los antidepresivos no anticolinérgicos, en cambio, la **paroxetina** y otros fármacos con carga anticolinérgica alta **ABC 3** (escala de carga cognitiva anticolinérgica), como la amitriptilina se asociaron consistentemente con la demencia incidente. Otros antidepresivos como los ISRS, con una puntuación ABC 1 se asociaron de menos manera con este posible efecto adverso (Heath et al., 2018; Richardson et al., 2018).

IV.4 Antidepresivos de nueva generación en pacientes con comorbilidades

IV.4.1 Trastornos alimenticios

Son trastornos psiquiátricos generalizados, incapacitantes y a menudo crónicos. Estos trastornos y los estados depresivos suelen ocurrir conjuntamente siendo el causal posiblemente bidireccional. Es importante el tratamiento antidepresivo en este tipo de pacientes y buscar la mejor alternativa que no agrave y pueda mejorar ambas patologías. Entre los trastornos alimenticios encontramos:

La **bulimia nerviosa**, se caracteriza por conductas alimenticias no saludables donde ocurren episodios de atracones seguidos de períodos de culpa que llevan al sujeto a eliminar el exceso de alimento a través de vómitos o laxantes.

Algunas investigaciones han sugerido a los ISRS como una buena opción que puede disminuir la frecuencia de atracones y purgas. Un estudio multicéntrico con 387 mujeres que sufrían bulimia nerviosa, evaluó la frecuencia en los atracones y vómitos durante un tratamiento de 8 semanas con **fluoxetina** en dosis a 20 mg/día y 60 mg/día comparándolo con un placebo. La fluoxetina 60mg/día redujo los episodios de atracones en un 67% y los de vomito en un 56%, mientras que el placebo causó una reducción del 33% en los atracones y un 5% en los vómitos. En cambio, la fluoxetina 20mg/día solo demostró una reducción significativa (26%) en los episodios de vómito.

Por otro lado, el consumo de bupropión está desaconsejado por sus efectos estimulantes y euforizantes (Bello & Yeomans, 2018; Harrington et al., 2015).

La **obesidad** es una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Un artículo realizado por "Journal of Clinical Medicine" destaca al bupropión como mejor opción tras la revisión de estudios de cohorte retrospectivos que examinaban la relación entre la elección de antidepresivos de segunda generación y las variaciones en el peso en poblaciones obesas diagnosticadas de depresión. Uno de sus ensayos demuestra que el **bupropión** se asoció con un aumento de peso significativamente menor que la fluoxetina entre los no fumadores después de dos años de seguimiento (perdida de 7,1 libras con respecto a la fluoxetina), mientras que no hubo diferencias significativas en el peso entre bupropión y fluoxetina en los fumadores (ganancia de 2,2 libras respecto a la fluoxetina) (Arterburn et al., 2016).

IV.4.2 Diabetes

En una revisión que recoge diferentes ensayos clínicos se recomienda elegir ISRS, entre ellos sertralina, fluoxetina o paroxetina. A pesar de esto todos los antidepresivos especialmente los tricíclicos deben utilizarse con precaución ya que han demostrado que pueden producir variaciones en los valores glucémicos, y en los niveles de HbA1c. Un ejemplo de ello viene recogido en un ensayo del artículo citado posteriormente donde compara la eficacia de dos ISRS diferentes en 23 pacientes con diabetes tipo 2 y MDD.

A dichos pacientes se les asignaron al azar fluoxetina o paroxetina durante 12 semanas. Ambos grupos tuvieron mejoras significativas en su puntuación HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) mientras que el grupo de fluoxetina tuvo una disminución un poco superior en los niveles de HbA1c, -0.11 ($p = 0.058$) con respecto a la paroxetina -0.06 ($p = 0.41$) (Markowitz et al., 2011; Roopan & Larsen, 2017).

IV.4.3.Epilepsia

La combinación de ambas patologías es bastante común. Datos epidemiológicos indican que alrededor de 1 millón de personas en estados unidos han sufrido en el año 2018 ambas patologías simultáneamente. Algunos estudios que indican que algunos antidepresivos pueden reducir adicionalmente el riesgo de provocar convulsiones (Gilliam et al., 2019).

El uso de antidepresivos como bupropión, maprotilina y clomipramina no está recomendado para pacientes con epilepsia, en cambio otros como ISRS o IRSN si lo están, especialmente sertralina, citalopram, mirtazapina, reboxetina, paroxetina, fluoxetina, escitalopram, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina (Górska et al., 2018).

En un ensayo clínico se estudió la efectividad de la sertralina y también de la terapia combinada cognitiva (TCC) en pacientes depresivos con epilepsia. El resultado primario fue la remisión de la depresión basada en la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) y los resultados secundarios incluyeron las tasas de convulsiones del Inventario de calidad de vida en Epilepsia 89 (QOLIE-89). Los resultados demuestran una remisión mayor al 50% en ambos tratamientos, con un valor del 52,8% ([IC] del 95% = ± 12) para la sertralina y la mejora porcentual de las puntuaciones medias de QOLIE-89 en ambos. Por lo que la sertralina no se asocia con un empeoramientos en las crisis convulsivas o tendencias suicidas (Gilliam et al., 2019).

En la tabla 7 se expone un resumen de los estudios revisados con las conclusiones más destacables.

Tabla 7: Resumen de estudios revisados y sus conclusiones mas destacables.

RESUMEN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS			
Efecto adverso	Recomendado	No recomendados u otras consideraciones	Fuentes
Hiponatremia	Bupropión	Mayor riesgo las 2 primeras semanas. Principalmente la causan ISRS (por ej. el citalopram) e IRSN.	(Leth-Møller et al., 2016; Viramontes et al., 2016)
Disfunción sexual	Bupropión, agomelatina, mirtazapina	ISRS como la paroxetina y también la venlafaxina.	(Florido et al., 2019)
Riesgo cardiovascular	ISRS más seguros, la sertralina mejor perfil seguridad cardíaca	Citalopram puede prolongar intervalo onda QT y causar torsedades. IRSN por actividad noradrenérgica riesgo de causar hipertensión (Venlafaxina >300mg aumenta PA).	(Beach et al., 2018; Rochester et al., 2018; Teply et al., 2016)
Interacciones 1.Tamoxifeno 2.Sindorme serotoninérgico 3.AINE y warfarina	1.trazodona, mirtazapina, citalopram	1. Evitar aquellos inhibidores moderados o fuertes del CYP2D6. 2. Evitar uso concomitante de ISRS con IMAOs. 3. Algunos ISRS riesgo de úlcera y de modificar valores IRN	(Irrázaval y Gaete, 2016; Lam, 2017; Spina et al.,2020; Wang et al., 2016)
Riesgo de Suicidio	Preferible la terapia combinada y se ha demostrado seguros los NASSA	Principalmente incidencia en jóvenes. ISRS tienen riesgo de ideación suicida	(Sharma et al., 2016; Stübner et al., 2018)
Poblaciones específicas	Recomendado	No recomendados u otras consideraciones	Fuentes
Niños y adolescentes	Fluoxetina	Resto de fármacos no han demostrado ser más efectivos que el placebo	(Atkinson et al., 2018; Cipriani et al., 2016)
Embarazo	Sertralina (baja capacidad atravesar placenta)	Paroxetina riesgo de malformación y venlafaxina riesgo de hipertensión	(Carvalho et al., 2016; Goracci et al., 2015)

Lactancia	Sertralina		(Pinheiro et al., 2015)
Ancianos	Sertralina o trazodona (por su poder sedante). A bajas dosis	Riesgo de causar demencia aquellos antidepresivos con alta carga anticolinérgica como paroxetina o amitriptilina.	(Heath et al., 2018; Macías Saint-Gerons et al., 2018; Richardson et al., 2018)
Patologías	Recomendado	No recomendados u otras consideraciones	Fuentes
Trastornos alimenticios: 1.Bulimia 2.Obesidad	1.Fluoxetina (reduce atracones y vómitos) 2.Bupropión	1.Evitar bupropión por su efecto estimulante.	(Arterburn et al., 2016; Bello & Yeomans, 2018; Harrington et al., 2015)
Diabetes	Fluoxetina y otros ISRS	Usar todos con precaución, ya que pueden modificar valores glucémicos y Hb1Ac.	(Markowitz et al., 2011; Roopan & Larsen, 2017)
Epilepsia	ISRS como la sertralina o IRSN como duloxetina	Evitar bupropión o clomipramina	(Gilliam et al., 2019; Górska et al., 2018)

V.CONCLUSIONES

1. Tanto los antidepresivos clásicos como los antidepresivos de nueva generación presentan en general tasas de eficacia similares, no observándose diferencias significativas entre ellos ni entre los representantes de este último grupo.
2. Los antidepresivos de nueva generación han demostrado poseer un mejor perfil de seguridad que el resto de antidepresivos, principalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), siendo los de mayor consumo en la actualidad y considerándose de primera elección en el tratamiento.
3. A pesar de que los antidepresivos de nueva generación poseen un mejor perfil de seguridad que los clásicos, también causan un gran número de reacciones adversas e interacciones, además no todos los fármacos de este grupo causan las mismas ni con la misma incidencia.
4. De forma similar, los distintos antidepresivos de nueva generación presentan diferente tolerabilidad y eficacia según los distintos grupos poblacionales y patologías de los pacientes.
5. Por tanto, en la elección del fármaco antidepresivo dentro del grupo de nueva generación, hay que tener en cuenta los diferentes perfiles de seguridad y eficacia según la situación clínica de cada paciente, además de las consideraciones fármaco-económicas y de preferencias del propio paciente.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. Madrid: AEMPS;2015. informe de utilización de medicamentos U/AD/V1/14012015.
- American Psychiatric Association. DSM-5: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- Arterburn D, Sofer T, Boudreau D, Bogart A, Westbrook E, Theis M, et al. Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *J Clin Med*. 2016;5(4):48.
- Atkinson S, Lubaczewski S, Ramaker S, England RD, Wajsbrot DB, Abbas R, et al. Desvenlafaxine Versus Placebo in the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(1):55–65.
- Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–22.
- Bello NT, Yeomans BL. Safety of pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):17–23.
- Bernard N, Forest JC, Tarabulsky GM, Bujold E, Bouvier D, Giguère Y. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: A prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):146.
- Brenner GM, Stevens CW. Fármacos Psicotrópicos. *Farmacología básica*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p.243-260.
- Botplus. Depresión: la gran pandemia del siglo XXI .Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), 2011 [en línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2011/12/21/50335.pdf>
- CADIME: Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Depresión: ISRS frente a antidepresivos posteriores de 2ª generación. *Bol Ter Andal*. 2016;31(2):11–20.

- Catálogo de Medicamentos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos;2017.
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):270–88.
- CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [En línea]. [Consultado en Abril de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, 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):1357–66.
- Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388(10047):881–90.
- De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics.* 2014;55(6):536-47.
- Flórez J, Castro E, Del Río J. Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En: Flórez J, director. *Farmacología humana.* 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p533-546.
- Gilliam FG, Black KJ, Carter J, Freedland KE, Sheline YI, Tsai W-Y, et al. A Trial of Sertraline or Cognitive Behavior Therapy for Depression in Epilepsy. *Ann Neurol.* 2019;86(4):552–60.
- Goracci A, Valdagno M, Maltinti E, Sillari S, Fagiolini A. Benefici e potenziali rischi dell'utilizzo di antidepressivi in gravidanza: Una revisione della letteratura. *Riv Psichiatr.* 2015;50(3):118–26.
- Górska N, Słupski J, Cubała WJ, Wiglusz MS, Gałuszko-Węgielnik M. Antidepressants in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol.* 2018;52(6):657-61.

- 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 (avalía-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalía-t 2013/06.
- Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am Fam Physician*. 2015;91(1):46–52.
- Heath L, Gray SL, Boudreau DM, Thummel K, Edwards KL, Fullerton SM, et al. Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(10):1948–55.
- Irrázaval ME, Gaete L. Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica. *Rev méd Chile*. 2016; 144(10): 1326-35.
- Khazaie H, Rezaie L, Rezaei Payam N, Najafi F. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(1):40–5.
- Lam YWF. Peptic ulcer risk with antidepressants and NSAIDs. *Brown Univ Psychopharmacol Updat*. 2017;28(11):2–3.
- Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Ødum L, Gisslasson G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: A Danish register-based population study. *BMJ Open*. 2016;6(5):1–8.
- Louro A, Atienza G, Triñanes Y, Álvarez M, González A. Depresión mayor en el adulto: factores de riesgo y diagnóstico. *Guía clínica Fisterra 2019a*;1–4.
- Louro A, Atienza G, Triñanes Y, Álvarez M, González A. Depresión mayor en el adulto: Medidas generales y tratamiento farmacológico. *Guía clínica Fisterra 2019b*;1–5.
- Macías Saint-Gerons D, Huerta Álvarez C, García Poza P, Montero Corominas D, de la Fuente Honrubia C. Trazodone utilization among the elderly in Spain. A population based study. *Rev Psiquiatr y Salud Ment*. 2018;11(4):208–15.
- Markowitz SM, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. A review of treating depression in diabetes: emerging findings. *Psychosomatics*. 2011;52(1):1–18.

- OMS: Organización Mundial de la Salud. Depresión.2020 [en línea]. [Consultado en Marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/depression>
- PAM: Panorama Actual del Medicamento. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2017,41 (403): 374-403.
- Papakostas GI, Nelson JC, Kasper S, Möller HJ. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(2):122–7.
- Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(2):139–46.
- Pitchot W, Polis M, Belachew S, Anseau M. Dépression et neuroplasticité. *Rev Med Liege.* 2008; 63(5-6): 372-77.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Antidepresivos. Rang y Dale. *Farmacología.* 9ª edición. Barcelona: Elsevier España; 2020.p603-622.
- Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *BMJ.* 2018;361:k1315.
- Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv drug Saf.* 2018;9(6):297–308.
- Rojtenberg SL. Depresiones y antidepresivos : de la neurona y de la mente, de la molécula y de la palabra. Buenos Aires: Panamericana; 2001.
- Roopan S, Larsen ER. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: A systematic review. *Acta Neuropsychiatr.* 2017;29(3):127–39.
- Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: Systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 2016;352:i65.
- Spina E, Barbieri MA, Cicala G, Bruno A, de Leon J. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(1):31–44.

- Stübner S, Grohmann R, Greil W, Zhang X, Müller-Oerlinghausen B, Bleich S, et al. Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication: Current report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(9):814–21.
- Teply RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of Depression in Patients with Concomitant Cardiac Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(5):514–28.
- Valdés Florido MJ, Muñoz-Cauqui C, Pérez-Romero A, Peralta-Gallego FJ, Romero Guillena SL. P.023 Sexual dysfunction in patients with major depression: A comparison between 12 antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(6):S36.
- Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm.* 2016;31(3):139-50.
- Von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013;144(1–2):7–15.
- Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(11):810–17.
- Witt-Doerring J, Mathew S. Antidepressants and suicidality-controversies and possible mechanisms. *Neurobiology of Depression: Road to Novel Therapeutics.* Elsevier Inc. 2019; 301–13.