

Avances en Psicofarmacología

B. Sádaba, A. López de Ocáriz, M. Simón, J. R. Azanza

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

(Rev Med Univ Navarra 1996; 40: 50-62).

Avances en Psicofarmacología

Hasta hace pocos años el mundo de la psicofarmacología parecía sumido en una gran tranquilidad, sin los sobresaltos propios de otros grupos de fármacos, motivados por la constante incorporación de novedades terapéuticas. Se disponía de un número abundante de fármacos, aunque todos ellos pertenecían a unas pocas familias. Lógicamente, existían líneas de investigación específicas, pero nada hacía presagiar que en breve plazo de tiempo, podríamos disponer de fármacos que siendo tan efectivos como los existentes hasta entonces, superasen el lastre producido por el exceso de efectos secundarios. Este concepto es el que parece prevalecer en las nuevas líneas de fármacos dentro del ámbito de la psicofarmacología y a él se realizarán continuas referencias conforme se avance en la descripción de los nuevos psicofármacos a lo largo de este artículo.

Palabras clave

Psicofarmacología.

Key words

Psychopharmacology.

1. Avances en el tratamiento antipsicótico

Actualmente y a pesar de la disponibilidad de un elevado número de fármacos, el 30-40% de los pacientes con esquizofrenia presentan una respuesta inicial insuficiente a los neurolepticos. El 20-30% de los pacientes inicialmente respondedores, experimentan recaídas durante el tratamiento. Además, la práctica totalidad de los pacientes tratados con cualquiera de los fármacos de esta gran familia presenta efectos secundarios entre los que destacan por su severidad y frecuencia, los movimientos anormales precoces y la disquinesia tardía, que puede aparecer hasta en el 15% de los pacientes tratados.

Era necesario desarrollar nuevos fármacos: Risperidona o Zuclopentixol y rehabilitar fármacos clásicos

como Clozapina que presentan algunas ventajas respecto a los fármacos clásicos.

1.1. Aspectos farmacodinámicos de los nuevos antipsicóticos

En general, todos los neurolepticos bloquean el receptor D_2 del sistema dopaminérgico. El bloqueo de este tipo de receptores en el nigroestriado provoca efectos secundarios extrapiramidales, mientras que el bloqueo de los receptores mesolímbicos parece tener una relación estrecha con el efecto antipsicótico. También se ven afectados otros subtipos, como son el receptor D_1 y el D_4 . Es posible que el receptor D_1 ejerza un efecto sinérgico permitiendo y potenciando la expresión de la estimulación D_2 . (1) El receptor D_4 , descubierto recientemente, tiene una estructura similar a la del receptor D_2 , pero se encuentra localizado en regiones corticales y se asocia con los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Los neurolepticos típicos presentan mayor afinidad por receptores D_2 que por los D_1 , siendo más relevante en los circuitos dopaminérgicos nigroestriados. Clozapina tiene la misma afinidad por D_1 y D_2 , y en ambos casos es reducida. Esta característica, y la elevada afinidad por los receptores D_4 parece ser uno de los motivos de la importante eficacia de este fármaco. Risperidona es un potente antagonista D_2 , con mayor selectividad por el sistema mesolímbico que por el estriado. Zuclopentixol es un potente antagonista de receptores D_1 y D_2 , tanto a nivel mesolímbico como nigroestriado.

La capacidad de antagonizar receptores serotoninérgicos (5-HT₂) parece ser otra característica importante a la hora de justificar diferencias entre los distintos antipsicóticos, dado que esta actividad se asocia a reducción del riesgo de alteraciones extrapiramidales, manteniendo una eficacia elevada. Clozapina, Risperidona y Zuclopentixol presentan gran afinidad por estos receptores mientras que los restantes neurolepticos presentan, en general, poca afinidad.

Parece que el bloqueo alfa-2 también participa en la

reducción de los síntomas en pacientes esquizofrénicos, especialmente en relación con los síntomas negativos.

La afinidad por estos receptores de Clozapina Risperidona es relativamente intensa (Tabla I).

Tabla I

Afinidad por los receptores de los diferentes antipsicóticos

Fármaco	D ₁	D ₂	5HT _{1a}	5HT _{2a}	alfa-1	alfa-2	Histamina H ₁	Muscarínico M1
Haloperidol	+++	++++	-	+	++	-	-	-
Clozapina	++	++	+	+++	+++	+++	++++	++++
Risperidona	++	++++	++	++++	+++	+++	++	-
Zuclopentixol	+++	++++	-	+++	+++	-	++	++

1.2. Clozapina

Es una Dibenzodiazepina, considerada como prototipo de neuroléptico atípico por su eficacia antipsicótica y el mínimo riesgo de producir efectos adversos extrapiramidales. En diferentes estudios se ha observado una mejoría sintomática que oscila entre el 26 y el 81% de los pacientes tratados. Además de la actividad antidopaminérgica descrita en el apartado anterior, presenta actividad antihistamínica, antiserotoninérgica y

antimuscarínica ligera, produciendo antagonismo de receptores alfa-adrenérgicos. Estimula ligeramente la producción de prolactina y tiene actividad antiemética y sedante.

Farmacocinética: La absorción oral de Clozapina está limitada por el metabolismo de primer paso, condicionando una biodisponibilidad del 50-55%. (Tabla II) No existe correlación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico.

Tabla II

Parámetros farmacocinéticos de algunos antipsicóticos

	F (%)	Tmax (h)	Fu proteínas (%)	Metabolización	U (%)	t1/2 (h)
Clozapina	50-55	2	95	Oxidación	50 (metabolitos)	12
Risperidona	66	2	90	P450-IID6	-	3
9hidroxirisperidona			77		95	20
Zuclopentixol	60	4	98		10-20 (metabolitos)	13-23

Efectos secundarios: Aproximadamente el 8% de los pacientes abandonan el tratamiento por aparición de efectos adversos. Los más frecuentes (25%) son somnolencia, sedación e hipersalivación. Con menos frecuencia (10-25%) produce mareos, hipotensión, taquicardia, dispepsia, náuseas y estreñimiento. Parece que este fármaco, a diferencia de la gran mayoría de los neurolépticos, no produce síntomas endocrinos asociados a hiperprolactinemia, disquinesia tardía o manifestaciones extrapiramidales. Se han observado crisis convulsivas dosis-dependientes, cefalea, agitación y delirio (3%). Puede aumentar los valores de los enzimas hepáticos y producir modificaciones en el ECG.(2)

Dentro de los efectos adversos destaca por su gravedad, la agranulocitosis, que aparece en un 1-2% de los pacientes, de forma más frecuente entre el segun-

do y el sexto mes de tratamiento (3). Se ha observado mayor riesgo en ancianos y mujeres. Esto ha obligado a establecer controles periódicos del recuento leucocitario, limitándose el uso de este fármaco a aquellas personas con una cifra de leucocitos igual o superior a 3500/mm³ y con más de 1500/mm³ neutrófilos.

Interacciones: Puede potenciar el efecto y la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos y de forma recíproca la toxicidad de las benzodiazepinas. Se produce un antagonismo mutuo entre Clozapina y Anfetaminas o Levodopa. Se potencia la toxicidad de Clozapina con Cimetidina y con las sales de Litio.

Indicaciones: En España, Clozapina está indicada únicamente en el tratamiento de esquizofrénicos refractarios a otros tratamientos convencionales, y sólo puede ser prescrito por médicos psiquiatras, exigién-

dose la monitorización del recuento leucocitario semanalmente durante las 18 primeras semanas de tratamiento, y posteriormente con una periodicidad mensual durante toda la duración del mismo.

Se recomienda utilizar una dosis inicial de 12,5 mg cada 12 horas, aumentando progresivamente (25-50 mg cada 3-4 días) hasta un máximo de 450 mg/día. La dosis de mantenimiento recomendada oscila entre 300 y 450 mg/día. Una vez controlada la situación aguda es preciso reducir la dosis hasta la mínima eficaz. En casos excepcionales puede llegarse hasta los 900 mg/día.

Clozapina está contraindicada en pacientes alérgicos al fármaco o a fenotiazinas, pacientes con depresión de sistema nervioso central, estados de coma, alcoholismo, psicosis tóxica, feocromocitoma, leucopenia, colapso cardio-respiratorio, íleo paralítico, embarazo y lactancia. No debe administrarse a niños, dada la falta de experiencia clínica.

1.3. Risperidona

Es un fármaco antipsicótico, derivado benzoisoxazólico, de reciente aparición en nuestro país, que presenta características comunes con Clozapina en cuanto a eficacia terapéutica y escasa capacidad de producir manifestaciones extrapiramidales, aunque con la ventaja aparente sobre este fármaco, de no inducir agranulocitosis. Estos datos, esperanzadores en principio, se ven limitados por el estrecho margen de dosis en que ocurren.

La relación entre el antagonismo dopaminérgico D₂ y serotoninérgico confiere a Risperidona un perfil de neuroléptico atípico a dosis bajas, y de neuroléptico típico a dosis altas. También tiene afinidad por los receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos y por receptores histaminérgicos. No tiene afinidad por receptores muscarínicos.

Farmacocinética: (Tabla II) La biodisponibilidad oral de Risperidona es moderada debido al efecto de primer paso. No sufre alteración por la administración concomitante de alimentos. La metabolización hepática da lugar a un metabolito, el 9-hidroxi-risperidona, cuya actividad antipsicótica es similar a la de Risperidona. En el equilibrio estacionario presenta un volumen de distribución aparente de 1,1 L/kg. En animales apenas se produce paso a través de la barrera placentaria. Risperidona y su metabolito se encuentran en leche materna. La metabolización se realiza por los enzimas del citocromo P450-IIID6 (CYP2D6), por lo que existe hasta un 7% de pacientes que puede metaboli-

zar el fármaco con mayor lentitud. La eliminación del metabolito es fundamentalmente renal, y constituye la limitación última de la velocidad de eliminación de Risperidona. (4)

Reacciones adversas: Aproximadamente un 2-5% de pacientes abandonan el tratamiento por aparición de algún efecto adverso. Entre los más frecuentes destacan: insomnio (26%), agitación (22%), mareo (14%), cefalea (14%), ansiedad (12%) y rinitis (10%). El 30% de los pacientes presenta sedación.

Las manifestaciones extrapiramidales pueden aparecer hasta en el 17% de los pacientes, cuando se administran dosis superiores a 6 mg/día. Con dosis inferior es su incidencia es prácticamente nula. Es rara la aparición de disquinesia tardía.

Se han observado alteraciones hormonales como hiperprolactinemia, lo cual condiciona alteraciones menstruales, galactorrea y tensión mamaria. Es posible también un aumento significativo de peso. En relación con el bloqueo de receptores adrenérgicos se ha observado hipotensión, mareos y taquicardia. Durante los primeros días de tratamiento es necesario vigilar la aparición de hipotensión ortostática.

En la intoxicación se acentúan los efectos secundarios, siendo necesaria la monitorización de electrolitos, del ECG, e instaurar medidas de soporte cardiocirculatorio, mediante aporte de líquidos y fármacos simpaticomiméticos. Para tratar las manifestaciones extrapiramidales pueden utilizarse agentes anticolinérgicos.

Interacciones: Puede reducir el efecto de la Levodopa y otros antiparkinsonianos de acción dopaminérgica (Pergolide, Bromocriptina). Tioridazina, Amitriptilina, Desipramina y Metoprolol, inhiben el metabolismo de Risperidona al interferir la actividad del isoenzima CYP2D6. La significación clínica de esta interacción puede no ser relevante dado que un aumento de Risperidona en sangre conlleva una reducción proporcional de su metabolito activo.

Indicaciones: Risperidona está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia, aguda o crónica. El tratamiento debe instaurarse de forma paulatina, 1 mg/12 horas el primer día incrementando la dosis hasta alcanzar los 3 mg/12 horas el tercer día. A partir de aquí el ajuste posológico se realizará según la respuesta clínica pudiéndose administrar hasta 16 mg/día. La mayoría de los pacientes se encuentran controlados con 2-4 mg cada 12 horas. La curva dosis-respuesta a Risperidona es sigmoidea, de forma que al aumentar la dosis también lo hace la respuesta terapéutica hasta un límite, a partir del cual un incremento de dosis ya no

produce una mayor eficacia, aunque sí se produce un aumento en la frecuencia de efectos adversos. A partir de 8-10 mg/día la aparición de síntomas extrapiramidales es semejante a la observada con cualquier otro neuroléptico sin evidenciarse un ascenso significativo de la eficacia terapéutica.

Deberá realizarse un especial control clínico en pacientes con epilepsia o con parkinsonismo, así como de aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular. En caso de insuficiencia renal y/o hepática es necesario ajustar la dosis, no sobrepasando los 4 mg/día. (5)

1.4. Zuclopentixol

Es un neuroléptico tioxanteno, de reciente comercialización. Su perfil de eficacia y de toxicidad es semejante al de otros neurolépticos, presentando como mayor ventaja la posibilidad de administración en diferentes formas farmacéuticas: oral, intramuscular y depot, en intervalos de tiempo prolongados (2-3 días en el caso del acetato o 2-4 semanas en el caso del decanoato).

Mecanismo de acción: Zuclopentixol presenta dos estereoisómeros, las formas cis y trans. La forma cis es la única que presenta actividad antipsicótica. Tiene gran afinidad por receptores dopaminérgicos, D1 y D2, aunque actúa preferentemente a nivel de este último, tanto a nivel estriado como mesolímbico. Produce efecto anticolinérgico débil sobre receptores muscarínicos, antagoniza también receptores histaminérgicos (H1), serotoninérgicos (5HT2) y alfa-1 adrenérgicos. Al igual que otros fármacos induce un aumento de la secreción de prolactina, y efecto antiemético. (6)

Farmacocinética: La absorción oral está limitada por un importante efecto de primer paso hepático de forma que la biodisponibilidad real es de un 60% de la dosis administrada. Con la formulación depot que contiene decanoato, la concentración máxima se alcanza 7 días después de la administración. Desde este nivel, las concentraciones plasmáticas descienden con una semivida de 19 días, limitada por la liberación de Zuclopentixol desde la formulación depot. El decanoato de Zuclopentixol se hidroliza liberando el fármaco activo y manteniendo concentraciones terapéuticas durante 4 semanas, que es el intervalo de administración establecido. La forma acetato se elimina desde el vehículo oleoso por difusión, hidrolizándose rápidamente a la forma activa, Zuclopentixol. La concentración máxima se alcanza a las 36 horas de la administración.

Presenta amplio volumen de distribución, unos 20 L/kg. Los metabolitos que son inactivos, se excretan principalmente por heces, lo cual da lugar a cierta circulación enterohepática. La eliminación urinaria supone el 10-20 % de la dosis administrada, tanto en forma de metabolitos como de fármaco inalterado (0,1%). En estas condiciones resulta lógico que alteraciones de la función hepática disminuyan el aclaramiento del fármaco. La insuficiencia renal produce cierta acumulación de los metabolitos, que desplazan al Zuclopentixol de su unión a proteínas, y al aumentar la fracción libre de la forma activa, pueden aumentar la eficacia y con mayor intensidad la toxicidad.

Efectos secundarios: La frecuencia de los efectos secundarios y su severidad, es más pronunciada en los primeros meses de tratamiento, llegando a desaparecer con el tiempo. Las RAM más frecuentes (> 10%) se producen a nivel neurológico, destacando el temblor, rigidez muscular, parkinsonismo, acatisia, distonía y mareos. (7)

Debido al bloqueo adrenérgico algunos pacientes presentan hipotensión ortostática y taquicardia. Como consecuencia del bloqueo muscarínico pueden aparecer retención urinaria, alteraciones de la acomodación visual, sequedad de boca o estreñimiento.

Es frecuente la aparición de somnolencia, ocasionalmente puede producirse disquinesia tardía, que obliga a la suspensión del tratamiento.

La hiperprolactinemia es la responsable de la mastalgia, galactorrea, alteraciones menstruales y de la función sexual que puede producir el tratamiento con Zuclopentixol. Se ha comunicado algún caso de leucopenia y de alteración de los enzimas hepáticos.

Como con el resto de neurolépticos típicos, puede producir síndrome neuroléptico maligno. En caso de sobredosis las manifestaciones clínicas incluyen: somnolencia, coma, síntomas extrapiramidales, convulsiones, alteraciones de la temperatura y shock. El tratamiento es sintomático, aplicando las medidas de soporte cardiorrespiratorias necesarias.

Interacciones: Zuclopentixol potencia los efectos depresores del alcohol y de otros fármacos depresores. Reduce el efecto de Levodopa y de los antihipertensivos centrales del tipo de la Guanetidina. En el uso concomitante con Metoclopramida o Proclorperazina se ha descrito un aumento de la frecuencia de alteraciones extrapiramidales. Cuando se utiliza con antidepresivos tricíclicos se observa inhibición mutua del metabolismo.

Indicaciones: Zuclopentixol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia, tanto aguda como crónica.

No debe utilizarse en casos de alergia conocida al fármaco o a otros derivados tioxanténicos, ni en pacientes que presenten intoxicación por alcohol, opiáceos u otros depresores del sistema nervioso central, coma, discrasias sanguíneas o feocromocitoma. Tampoco deberá administrarse en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años. Deberá realizarse una especial vigilancia en pacientes con enfermedades cerebrales orgánicas, epilepsia, parkinsonismo, depresión y en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática.

La dosis debe ajustarse individualmente según la respuesta del paciente. Por vía oral se utiliza un rango de dosis entre 20 y 100 mg día, aunque puede llegar a necesitarse hasta 150 mg. Generalmente, la dosis inicial es de 20 mg al día, dividida en dos dosis, incrementándose de forma progresiva según necesidad. La dosis de mantenimiento más habitual oscila entre 20 y 40 mg al día. Por vía intramuscular existen dos formulaciones depot, el acetato de Zuclopentixol y el decanoato. La primera tiene una duración de acción de dos a tres días, la forma decanoato de 2 a 4 semanas. La dosis recomendada es de 200-400 mg cada 2-4 semanas de Zuclopentixol decanoato, o 50-150 mg cada 48-72 horas de Zuclopentixol acetato. Este último compuesto no debe utilizarse de forma prolongada, aconsejándose no pasar de 4 inyecciones ó 400 mg en un ciclo de tratamiento. El mantenimiento deberá hacerse con la forma decanoato o bien con administración oral. El cambio a la forma oral se hará a los 2-3 días de la última dosis de acetato, con 40 mg/día. El cambio a la forma decanoato se hará simultáneamente con la última dosis de acetato, con 200-400 mg de Zuclopentixol decanoato y repitiendo la dosis en una semana. Para cambiar de la administración oral a la formulación depot decanoato, la dosis se calcula como ocho veces la dosis de mantenimiento por vía oral, administrada cada dos semanas.

En pacientes ancianos la dosis serán la mitad de la recomendada en adultos. Zuclopentixol está contraindicado en pacientes que presenten insuficiencia renal o hepática severa.

2. Avances farmacológicos en el tratamiento antidepresivo

Es probablemente, el grupo de psicofármacos que mayor avance ha experimentado en los últimos años con la incorporación de grandes líneas cuya denominación genérica hace referencia a su mecanismo de acción fundamental: ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), RIMA (inhibidores reversibles y selectivos de la subunidad A de la monoamino-

oxidasa), e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina).

2.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

En la última década se han producido avances cuantitativos y cualitativos en el tratamiento de la depresión. Al arsenal terapéutico existente (antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos e IMAO) se ha incorporado un nuevo grupo denominado ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Aunque en términos generales la potencia antidepresiva específica de estos fármacos no es superior a la de los ya existentes, los beneficios terapéuticos derivados de ellos, en la mayoría de los casos sí lo son. Esto es fácilmente explicable si se piensa en la sencilla dosificación de estos fármacos (habitualmente monodosis y sin necesidad de escalada progresiva), en su indicación en cualquier forma de depresión, y en su alto índice de seguridad (la tolerancia del paciente es mayor, y la posibilidad de muerte a través de ingesta masiva de medicación se reduce).

Mecanismo de acción: Aunque continúan sin clarificarse de forma definitiva los hechos que finalmente justifican el efecto antidepresivo, resulta evidente que la totalidad de estos fármacos aumentan la concentración de serotonina en las sinapsis de las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central, a través de la inhibición del mecanismo de recaptación de esta amina, siendo la potencia inhibidora: Sertralina $\geq$ Paroxetina > Citalopram > Fluvoxamina > Fluoxetina. Además, Paroxetina puede producir antagonismo de receptores muscarínicos, Sertralina es capaz de inhibir la recaptación de dopamina. Este mecanismo de acción contrasta con el de los antidepresivos clásicos que inhiben la recaptación de serotonina, noradrenalina, en muchos casos también la de dopamina, antagonizando, a su vez, receptores colinérgicos, alfa adrenérgicos e histamínicos.

Al menos en el caso de Fluoxetina durante el metabolismo hepático se forman los correspondientes metabolitos desmetilados que presentan actividad farmacológica similar a la del fármaco original por lo que finalmente el efecto farmacológico depende de ambos.

Farmacocinética: Es sin lugar a dudas el apartado de mayor trascendencia en este grupo de fármacos. La absorción de todos los ISRS es relativamente lenta, pero suficiente para alcanzar concentraciones terapéuticas; la biodisponibilidad (F) oscila entre el 45-90%, sin que las diferencias entre los distintos fármacos tengan trascendencia clínica. Los alimentos no influyen en la

cantidad absorbida, excepto en el caso de Sertralina, que la aumentan en un 35-40%. La distribución, al igual que en la práctica totalidad de los psicofármacos, es muy amplia aunque todos ellos, a excepción de Fluoxamina (77%), circulan en plasma unidos a proteínas en una alta proporción (>90%).

Aunque estos datos pueden resultar interesantes, sin lugar a dudas la característica farmacocinética más importante por su trascendencia clínica, es la eliminación. En la tabla III se resumen los parámetros farmacocinéticos, más importantes (8).

Todos son mayoritariamente metabolizados en el hígado (a través de las enzimas microsomales hepáticas que catalizan las reacciones de oxidación, fundamentalmente las pertenecientes a la familia del citocromo P450). Fluoxetina, Paroxetina y Sertralina son metabo-

lizados por uno de estos isoenzimas, concretamente el P450 IID6, transformándose respectivamente, en Norfluoxetina (con farmacológica semejante al compuesto original), MII y otros metabolitos conjugados (sin actividad antidepressiva), Norsertralina (10-20% de actividad) (9).

Fluoxetina, su metabolito y Paroxetina son capaces de inhibir la actividad enzimática del isoenzima IID6 que los metaboliza. Sertralina aunque es metabolizada por este mismo isoenzima, no presentan actividad inhibidora. Hay que considerar que la actividad del isoenzima IID6 puede diferir de unas personas a otras (polimorfismo genético); así se estima que un 7% de la población son metabolizadores lentos. Norfluoxetina presenta una característica peculiar ya que es capaz de inhibir a otro isoenzima, el IIIA4 (10).

Tabla III

Metabolismo y eliminación de los ISRS e IRSN

	t $\frac{1}{2}$ del fármaco (h)	Metabolitos de interés	Actividad de metabolitos	t $\frac{1}{2}$ de los metabolitos (h)
FLUOXETINA	1 - 3 días	Norfluoxetina	Similar a Fluoxetina	6 - 7 días
FLUVOXAMINA	19 - 22	Varios	Ninguna	?
PAROXETINA	48 - 65	MI	Ninguna	?
SERTRALINA	25 - 26	Norsertralina	10 - 20% de la actividad de Sertralina	62 - 104
VENLAFAXINA	5	Norvenlafaxina	Similar a Venlafaxina	11

t $\frac{1}{2}$: vida media de eliminación

Fluvoxamina utiliza diversos isoenzimas del citocromo P450 para su metabolización, originándose gran cantidad de metabolitos, pero inactivos. El fármaco inhibe varios isoenzimas: IA2, IIC9, IIIA4 y es probable que a dosis elevadas pueda llegar a inhibir su propio metabolismo (11).

La valoración de la semivida de eliminación de los ISRS resulta complicada. La capacidad inhibidora de su propio metabolismo, característica de Fluoxetina y Paroxetina, produce una prolongación de la vida media tras la administración de dosis múltiples de ambos fármacos. Esta falta de linealidad en su farmacocinética (cambios en los parámetros farmacocinéticos según las variaciones en la dosis) también se observa tras la administración de Fluvoxamina, pero sólo cuando la dosis diaria supera los 100 mg (las concentraciones alcanzadas en plasma son entonces superiores y desproporcionadas a las esperadas según el aumento de la dosis). El único fármaco de este grupo cuya vida

media de eliminación no varía ni con el tiempo ni con las distintas dosis es Sertralina.

Todos estos datos pueden carecer de interés para el clínico a menos que logre situarlos en una dimensión adecuada y desde ella pueda extraer las consecuencias de carácter práctico:

— La ausencia de linealidad farmacocinética obliga a ciertas precauciones en el ajuste posológico (de un aumento de la dosis puede derivarse un incremento desproporcional de las concentraciones y de las reacciones adversas); de todas formas hay que recordar que el margen de seguridad de estos fármacos es muy amplio.

— La vida media prolongada de Fluoxetina y más aún de su metabolito activo, Norfluoxetina, implica que tras la suspensión del fármaco, los efectos secundarios o la posibilidad de interacciones persista varias semanas después. De ahí, la recomendación de evitar la administración de cualquier fármaco que interaccione con

Fluoxetina hasta al menos 5 o 6 semanas después de su suspensión (con el resto de los ISRS serían 5-7 días).

Interacciones: Existen dos grandes tipos de interacciones en las que pueden participar estos fármacos: farmacodinámicas y farmacocinéticas. Las primeras tienen gran transcendencia porque de ellas se pueden derivar consecuencias irreparables para el paciente. El mecanismo es idéntico y consiste en la sumación de efectos serotoninérgicos que puede producirse cuando uno de estos fármacos se asocia a otros fármacos como: IMAOs, RIMAs, Meperidina o Triptófano; se denomina síndrome serotoninérgico. Entre sus manifestaciones clínicas se incluyen: diarrea, distensión abdominal, espasmos abdominales, pseudomanía, logorrea, euforia, disforia, confusión, hiperactividad, irritabilidad, temblor, mioclonías, disartria, cefalea, taquicardia, hipertensión arterial, sudoración profusa, hipertermia, shock, muerte.

Las interacciones farmacocinéticas tienen un mismo mecanismo que consiste en la inhibición de los diversos fármacos que se eliminan también a través de vías metabólicas que utilizan los isoenzimas que resultan inhibidos por los ISRS. La lista de fármacos, Tabla IV, es muy numerosa y en la mayoría de los casos se han descrito implicaciones clínicas de transcendencia práctica (12,13,14). Las consecuencias se producen en el mismo sentido, el fármaco cuyo metabolismo resulta inhibido, verá reducida su velocidad de eliminación, por ello si no se produce un ajuste de la dosis la previsible acumulación conllevará evidentes riesgos de intoxicación.

Efectos secundarios: En líneas generales, existe una diferencia cualitativa y cuantitativa, en cuanto a efectos adversos se refiere, respecto a los antidepresivos clásicos. La ausencia o menor incidencia de efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, alteraciones cardíacas y sedación, han mejorado sustancialmente la calidad de vida del paciente depresivo y el cumplimiento de la pauta terapéutica.

Entre los efectos adversos descritos pueden destacarse (9, 10, 11,):

1. Cardiovasculares: Aunque en general y a diferencia de los antidepresivos clásicos son muy escasos, se han descrito palpitaciones (Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina), hipotensión postural (Paroxetina y Sertralina).

2. Neuropsiquiátricos: Ansiedad, dificultad de concentración, inquietud, insomnio o temblor; que suelen aparecer al comienzo del tratamiento para desaparecer posteriormente. Aunque el descenso del umbral convulsivo es mucho menor que para los antidepresivos clásicos, se han descrito episodios comiciales tras la ad-

ministración de Fluoxetina. En este mismo sentido se podría resaltar la posibilidad de inducción de cuadros maníacos o hipomaníacos por estos fármacos, que en principio no se diferenciarían del resto de los antidepresivos. Con la excepción de Paroxetina, que puede producir somnolencia y sedación hasta en el 50% de los pacientes, los restante ISRS no producen este efecto. También son frecuentes la cefalea y los mareos y, aunque con menor incidencia, se ha descrito: acatisia, tics, vértigo, parestesias, hipertensión y confusión.

El efecto inductor de síntomas extrapiramidales de los ISRS o la exacerbación de los síntomas en enfermos parkinsonianos es un tema discutido y aún sin clarificar.

3. Alérgicos: Pueden aparecer erupciones cutáneas alérgicas asociadas a distintos síntomas/signos tras la administración de cualquiera de los fármacos pertenecientes a esta familia.

4. Digestivos: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, disgeusia, dolor abdominal, sequedad de boca. Es importante señalar que los ISRS no se asocian de forma generalizada, al contrario que los antidepresivos clásicos, con un aumento de peso (se ha descrito con Paroxetina).

5. Endocrinológicos: Se ha asociado el síndrome de secreción inadecuada de ADH al uso de Fluoxetina. Se ha referido también reducción de la libido y retraso de la eyaculación tras la administración de cualquiera de estos compuestos.

6. Otros: Es relativamente frecuente la sudoración y la astenia. Más raramente se produce rinorrea, fiebre, escalofríos, visión borrosa, mialgias, rubeosis facial, etc.

Intoxicación: La intoxicación por ISRS se caracteriza por su buen pronóstico, al no haberse descrito mortalidad asociada. Las manifestaciones clínicas consisten en la exacerbación de los efectos secundarios. El tratamiento es sintomático.

Indicaciones: La selectividad molecular específica de los ISRS, su demostrada eficacia clínica y su amplio margen de tolerancia y seguridad, han convertido a estos fármacos en una de las opciones terapéuticas más interesantes dentro de la psicofarmacología moderna. Su eficacia a corto plazo en la depresión mayor sin o con melancolía, es similar a la de los tricíclicos (si bien en este último tipo de depresión todavía no se ha precisado la dosis máxima necesaria, que a su vez suele ser muy variable). El carácter protector de las recaídas y recurrencias sólo se ha puesto de manifiesto en estudios de pacientes con depresión mayor sin melancolía.

Los ISRS se pueden considerar antidepresivos de primera elección en determinados grupos de pacientes co-

Tabla IV

Interacciones de los ISRS e IRSN

	Fármacos	Causa	Consecuencia	Recomendaciones
FLUOXETINA (inhibe el cit P450 IID6) Su metabolito además inhibe el isoenzima IIIA4	Antidiabéticos orales, Amitriptilina, Clorpromazina, Desipramina, Bromazepam, Carbamazepina, Clomipramina, Dextrometorfán, Diltiazem, Doxepina, Felodipino, Fenitoína, Imipramina, Litio, Moclobemida, Nifedipino, Trazodona, Valproico.	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por estos fármacos.	Precaución, reducir dosis.
	Alprazolam, Diazepam	Inhibición metabólica	Reducción de la capacidad para realizar movimientos coordinados.	Utilizar con precaución
	Buspirona	Desconocida	Posible pérdida de eficacia ansiolítica y convulsiones.	Evitar
	Cimetidina	Inhibición metabólica	Posibilidad de intoxicación por Fluoxetina	Reducir dosis de Fluoxetina a la mitad
	Haloperidol	Inhibición metabólica	Incremento de reacciones extrapiramidales.	Vigilar
FLUVOXAMINA (Inhibe cit. P450 IA2, IIIA4)	Alprazolam, Amitriptilina, Astemizol, Carbamazepina, Ciclosporina A, Clomipramina, Desipramina, Doxepina, Fenotiazinas, Imipramina, Maprotilina, Litio, Moclobemida, Tacrolimus, Tamoxifeno, Teofilina, Terfenadina, Warfarina.	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por estos fármacos	Precaución, reducir dosis
	Antidiabéticos orales	Desconocida	Posible aumento del efecto hipoglucemiante	Vigilar la glucemia
	Metoprolol, Propranolol	Inhibición metabólica	Aumento de los efectos de los betabloqueantes	Precaución
	Cimetidina	Inhibición metabólica	Aumento del efecto de Fluvoxamina	Evitar
		Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por estos fármacos	Precaución, reducir dosis
PAROXETINA (Inhibe cit. P450 IID6)	Amitriptilina, Carbamazepina, Clomipramina, Desipramina, Felodipino, Fenitoína, Litio, Midazolam, Imipramina, Moclobemida, Nifedipino, Prociclidina, Tioridazina, Tiazolam, Warfarina, Verapamilo	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por estos fármacos	Precaución, reducir dosis
	Cimetidina	Inhibición metabólica	Aumento del efecto de Paroxetina	Evitar
	Antidiabéticos orales	Desconocida	Posible aumento del efecto hipoglucemiante	Vigilar la glucemia
	Digoxina	Desconocida	Ligera reducción de las concentraciones de digoxina	Vigilar eficacia del digitalico
	Fenobarbital	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia de Paroxetina	Evitar
SERTRALINA	Anticoagulantes orales, Diazepam, Moclobemida	Posible inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por estos fármacos	Precaución
	Antidiabéticos orales	Desconocida	Posible aumento del efecto hipoglucemiante	Vigilar la glucemia
	Cimetidina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad de Sertralina	Reducir la dosis de Sertralina
VENLAFAXINA	Cimetidina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad	Evitar

mo: depresivos seniles, depresivos con trastornos somáticos concomitantes y en depresivos con abuso de alcohol (15). Asimismo se está proponiendo su utilización como fármacos de primera línea en síndromes que forman parte del espectro de trastornos obsesivos-compulsivos (TOC), y síndromes relacionados (dismorfofobia, parafilias, tricotilomanía, trastornos por tics....).

Otras enfermedades psiquiátricas, aparentemente con cuadros clínicos muy dispares, parecen compartir un sustrato serotoninérgico común. Esto explicaría el éxito de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina en procesos como: alcoholismo, cuadros impulsivo-agresivos, bulimia y trastornos de personalidad aparentemente intratables (en concreto son de primera elección en trastornos de la personalidad del grupo B). La posología se recoge en la tabla V.

En ancianos, estos fármacos pueden experimentar un aumento de su vida media de eliminación. Este hecho sólo tiene trascendencia clínica para Paroxetina que exigiría vigilar más estrechamente la posible toxicidad del fármaco y no sobrepasar dosis superiores a

40 mg día. En este mismo sentido y a pesar de que no existe suficiente información al respecto, en teoría deberían utilizarse con precaución en este tipo de pacientes Fluoxetina. Con Sertralina y Fluoxamina no se precisan medidas específicas.

Todos los ISRS se eliminan por metabolismo hepático, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis mínimas y vigilar la tolerancia en pacientes con insuficiencia hepática (16).

Debido a la eliminación renal de sus metabolitos existe riesgo de aumento de la vida media de eliminación en casos de insuficiencia renal muy severa durante el tratamiento con Fluoxetina y Paroxetina, lo que exige precaución a la hora de su administración. No parece existir alteraciones farmacocinéticas en el caso de Fluvoxamina y Sertralina, aunque habría que mantener cierta vigilancia.

La ausencia de estudios controlados aconseja evitar su uso y en todo caso valorar el beneficio-riesgo en el caso de mujeres embarazadas, en período de lactancia o de niños.

Tabla V

Posología de los ISRS e IRSN

	Paroxetina	Fluvoxamina	Fluoxetina	Sertralina	Venlafaxina
Dosis Inicial (mg/día)	20	100-200	20	50	37,5 / 12h
Dosis mantenimiento (mg/día)			20-80 (en dosis de 20mg)		se puede administrar cada 8 horas
Dosis Máxima (mg/día)	50	300	80	200	375

2.2. Inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA)

Los inhibidores de la Monoaminoxidasa han tenido un devenir difícil desde su introducción en psiquiatría a finales de la década de los 50. Su uso se vio restringido por la hepatotoxicidad, hipotensión postural y crisis hipertensiva cuando se administraban concomitantemente fármacos simpaticomiméticos o alimentos ricos en Tiramina. El descubrimiento de la existencia de dos subtipos de Monominoxidasa (subtipo A y subtipo B) permitió el desarrollo de fármacos que actúan de forma reversible y selectiva en la subunidad A^o o B. Entre los primeros denominados RIMA (inhibidores reversibles de la monoaminoxida-

sa tipo A) destaca por su actividad antidepresiva, Moclobemida.

Farmacodinamia: Moclobemida es un potente inhibidor selectivo y reversible de la MAO-A. La subunidad A metaboliza preferentemente serotonina y noradrenalina. La subunidad B cataboliza Bencilamina, Feniletilamina y Dopamina. La Tiramina es sustrato común para ambas formas enzimáticas. Moclobemida disminuye el metabolismo de la noradrenalina y serotonina, por lo que aumenta la concentración de estos neurotransmisores. In vitro tiene una actividad inhibidora débil de la MAO-A, mientras que su inhibición in vivo es potente, lo que sugiere que pueda ser necesario su biotransformación para manifestarse su efecto.

Produce un aumento dosis-dependiente de los niveles de Prolactina y Testosterona plasmática. No modifica las concentraciones de LH o FSH.

En el hombre la Tiramina ingerida con la dieta, es primariamente deaminada en la mucosa intestinal donde predomina la actividad de la MAO tipo A, la fracción que escapa (menos del 10%) de la degradación intestinal es transportada por la circulación portal hasta el hígado en el que sufrirá metabolismo a través de la MAO tipo B, subunidad existente también en el pulmón. Menos del 1% de la Tiramina de la dieta accede inalterada a la circulación sistémica, por lo que son necesarias altas dosis de Tiramina para producir cambios en la tensión arterial sistólica en sujetos no sometidos a tratamiento (17). Moclobemida al inhibir reversiblemente a la MAO-A permite la metabolización de la Tiramina por lo que no produce el efecto «queso» tan común en el resto de los IMAOS.

Cuando se administra Moclobemida después de las principales comidas, la posibilidad de interacción con la Tiramina es prácticamente inexistente. Se calcula que deben ingerirse hasta 300 g de queso muy fermentado para que exista riesgo, y en recientes estudios sobre el contenido de Tiramina en la dieta europea no se sobrepasa en ningún caso los 40 mg diarios.

Las anomalías en el sueño pueden ser marcadores de los episodios depresivos. Moclobemida tiene un menor efecto supresor sobre la fase REM del sueño que el resto de los antidepresivos. No suprime el sueño REM sino que lo incrementa a lo largo del tiempo. En algunos estudios en ancianos afectados de depresión mayor asociada a deterioro cognitivo a demencia, se ha demostrado que la Moclobemida produce una mejoría en la orientación y en la memoria después del tratamiento durante 6 semanas a la dosis de 400 mg al día.

Farmacocinética. Moclobemida se absorbe de forma rápida y completa (95%), alcanzándose la C_{max} (de 0,3 a 2,7 mg/l) entre 1-2 horas después de la administración de dosis oral de 50-300 mg en voluntarios sanos. Sufrir un importante efecto de primer paso hepático lo que justifica una biodisponibilidad oral del 55% con dosis de 100 mg. Este parámetro parece depender de la dosis (aumenta con dosis mayores y en dosis múltiples frente a dosis únicas)(18). La administración previa de comida retrasa la absorción aunque la cantidad total absorbida y la biodisponibilidad no se altera.

Circula en sangre unido a proteínas plasmáticas en un 50% fundamentalmente a la albúmina. Presenta una amplia distribución (volumen de distribución entre 1-1,3 L/Kg). Se excreta en leche materna tanto la Mo-

clobemida como su metabolito inactivo M15, pero la cantidad excretada a lo largo del día es aproximadamente el 1% de la dosis total.

Sólo el 0,5% de Moclobemida inalterada se excreta en la orina tras la administración vía oral. A nivel hepático la Moclobemida sufre procesos de oxidación así como de hidroxilación aromática y deaminación. Han sido aislados más de 19 metabolitos. Los cuatro principales metabolitos urinarios son el M7A, M7B, M8 y M9, que son ácidos carboxílicos y que suponen el 50% de la dosis administrada. Los metabolitos plasmáticos son cualitativamente similares a los urinarios además del derivado láctámico M15. Solamente el M4 y el M5 presentan una discreta actividad inhibidora de la MAO-A en el hombre. Sin embargo, el hecho de que la Moclobemida es más potente inhibidora de la MAO tipo A in vivo que in vitro sugiere la existencia de metabolitos activos aún sin identificar.

Presenta una cinética de eliminación de primer orden con una eliminación exponencial de las concentraciones plasmáticas tanto para las dosis orales como intravenosas. Su vida media de eliminación plasmática oscila entre 1-2 horas, con un amplio aclaramiento plasmático (0,5-1 l/min). Tras la dosificación oral múltiple se produce una disminución del aclaramiento sistémico y un aumento de la vida media de eliminación, mientras que el aclaramiento renal y el volumen de distribución no se modifica, lo que indica que se produce una disminución del aclaramiento hepático. El mecanismo de esta característica no ha sido aclarado, pero apunta hacia una autoinhibición metabólica. No es necesario realizar un ajuste posológico con las diferentes edades.

El ajuste posológico que es necesario realizar en la insuficiencia renal moderada se debe más bien al acúmulo de su metabolito activo M5 que al acúmulo de la Moclobemida inalterada, debido a que su metabolismo hepático es prácticamente mínimo.

En pacientes con alteraciones hepáticas se produce un aumento de la vida media y del tiempo medio de residencia, así como una disminución del aclaramiento sistémico. Hay un aumento de la biodisponibilidad oral hasta un 84%. Es necesario realizar ajuste posológico en este grupo de patología.

Efectos secundarios: Moclobemida no produce alteraciones (estimulación o inhibición) de los receptores colinérgicos, histaminérgicos, ni adrenérgicos, lo que supone una notable diferencia en la incidencia de algunos efectos secundarios con respecto a los antidepresivos tricíclicos.

Por elevar las concentraciones de noradrenalina y serotonina, pueden producir tendencia al insomnio y nerviosismo así como intolerancia digestiva en forma de náuseas y vómitos. No altera la memoria, el proceso de aprendizaje ni la realización de actividades que exijan coordinación (conducción de automóviles, manejo de maquinaria, etc.) (17,19).

Intoxicación: Se han comunicado casos de intento de suicidio con ingesta de 20 g. observándose los siguientes síntomas: somnolencia, desorientación, hiperreflexia, náuseas, pero sin complicaciones cardiovasculares, convulsiones, hepatotoxicidad o insuficiencia respiratoria (20). El tratamiento consiste en fluidoterapia, inducción del vómito y lavado gástrico. La intoxicación por tanto resulta poco peligrosa.

Interacciones: La Moclobemida no produce interacciones cuando se administra conjuntamente con anticoagulantes, antidiabéticos, adrenérgicos, antiparkinsonianos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, alcohol, anticonceptivos orales, AINES, litio, diuréticos y carbamacepina (21).

Puede aumentar el efecto antihipertensivo del Metoprolol.

Cimetidina puede aumentar su vida media de eliminación por lo que cuando se administran conjuntamente ambos fármacos debe reducirse la dosis de Moclobemida a la mitad (22). Debe evitarse la asociación con —Meperidina o Dextrometorfano, puesto que la Moclobemida puede potenciar los efectos de estos fármacos.

Aunque no se han descrito interacciones parece prudente evitar la administración conjunta de Moclobemida con otros antidepresivos, incluidos los ISRS, para evitar el riesgo de suma de efectos serotoninérgicos.

Indicaciones: El espectro de acción de la Moclobemida abarca tanto la depresión endógena (unipolar o bipolar), como las depresiones neuróticas y las distimias. Puede considerarse un fármaco muy eficaz en el tratamiento de las depresiones atípicas y sobre todo en depresiones u otros trastornos psíquicos con un componente de ansiedad importante como la agorafobia y otros tipos de fobias, el ataque de pánico y los trastornos obsesivos compulsivos.

Su propiedad de inhibición reversible permite un buen control terapéutico y la rápida desaparición de los efectos al suspender su administración.

La posología es de 300 a 400 mg al día en 2-3 dosis al inicio del tratamiento, que puede irse aumentando hasta alcanzarse los 600 mg al día. Es posible que algunos pacientes precisen dosis superior. Se recomien-

da ingerirlo al final de las comidas para reducir el de por sí, mínimo riesgo de posibles crisis hipertensivas por la Tiramina, aunque no es necesaria la restricción de los alimentos que contienen cantidades elevadas de esta amina.

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

El último grupo de fármacos antidepresivos en desarrollarse han sido los IRSN, que actúan inhibiendo la recaptación de ambos neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), de forma análoga a la mayoría de los antidepresivos tricíclicos clásicos, pero manteniendo la ausencia de afinidad, típica de los ISRS, por los receptores responsables de sus efectos adversos.

De hecho, los antidepresivos que actúan sobre más de un neurotransmisor, como imipramina y clomipramina, se mantienen como referencia en cuanto a eficacia, no sobrepasada por los fármacos más selectivos desarrollados posteriormente (24). Se ha especulado que fármacos que inhiban simultáneamente la recaptación de serotonina y noradrenalina podrían ser tan eficaces, al menos, como imipramina, y mostrar un inicio de la actividad antidepresiva más precoz que los ISRS. Estos fármacos no deberían, además, mostrar afinidad por los receptores de acetilcolina y histamina. Esta observación ha sido apoyada por investigadores como Nelson (24) que encontró una mejoría significativa en la primera semana de tratamiento combinado con fluoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) y desipramina (un tricíclico inhibidor, prácticamente puro, de la recaptación de noradrenalina), en un estudio abierto. El resultado ha sido una nueva familia de drogas, los IRSN (Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), de los cuales, tres, duloxetina, milnacipram y venlafaxina están en distintos estadios de desarrollo (25), y solamente uno, venlafaxina, ha sido recientemente comercializado, refiriéndonos a él a partir de ahora (26).

Mecanismo de acción

Venlafaxina inhibe in vitro la recaptación de serotonina y noradrenalina, siendo 5,4 veces más potente en su actividad sobre serotonina (frente a 10, 45 y 60 veces, en el caso de fluoxetina, paroxetina y sertralina, respectivamente). Su afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, H1, 5HT1, 5HT2, alfa-1, alfa-2 y beta-adrenérgicos, es prácticamente nula. Es interesante señalar que la administración en dosis múltiples y en dosis única de venlafaxina, provoca una regulación

aguda a la baja de los beta-adrenoceptores en glándula pineal de rata, mientras que desipramina consigue un efecto similar sólo tras dosis múltiples. Este efecto se ha relacionado con una posible mayor rapidez de acción de venlafaxina, aunque otros antidepresivos eficaces no regulan en absoluto a la baja los beta-adrenoceptores (milnacipram, fluoxetina, paroxetina).

Venlafaxina es metabolizada en hígado, formándose principalmente un metabolito desmetilado (O-desmetilvenlafaxina) que presenta una actividad farmacológica similar a venlafaxina, y responsable en parte de la actividad final del fármaco.

Farmacocinética

Venlafaxina se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 92 %, no siendo influida su absorción por los alimentos. Venlafaxina es metabolizada en hígado por el sistema del Citocromo P450, concretamente por el isoenzima P450 IID6, al igual que fluoxetina, paroxetina y sertralina, transformándose en O-desmetilvenlafaxina (ODV), con actividad similar al compuesto original, aunque con una vida media mayor (Tabla III). A diferencia de fluoxetina y paroxetina, parece que ni venlafaxina ni su metabolito activo inhiben de forma apreciable la actividad enzimática del isoenzima IID6, encontrándose una cinética Flineal (la vida media de eliminación no se modifica con el tiempo). A diferencia de los ISRS, su unión a proteínas plasmáticas es baja, 27 %, al igual que la de ODV (30 %). Estas características disminuyen las posibilidades de interacciones farmacocinéticas significativas con otros fármacos.

Interacciones

Como inhibidor de la recaptación de monoaminas, existe la posibilidad de interacciones farmacodinámicas similares a los ISRS. La asociación a fármacos como IMAOS, RIMAs, Meperidina o Triptófano, puede desencadenar el síndrome serotoninérgico anteriormente descrito. Las interacciones farmacocinéticas más importantes se describen en la Tabla V.

Efectos secundarios

Venlafaxina presenta un perfil de efectos adversos similar a los ISRS, compartiendo con ellos la ausencia de efectos anticolinérgicos, alteraciones cardíacas, hipotensión postural, etc., típicos de los tricíclicos. Los efectos adversos registrados con mayor frecuencia han sido náuseas, cefalea, somnolencia, estreñimiento, sequedad de boca, sudoración, etc., que suelen aparecer al comienzo del tratamiento y que disminuyen o desaparecen tras las primeras semanas. Tal como se ha descrito para fluoxetina, se han comunicado crisis comiciales con una frecuencia menor que con los tricíclicos tradicionales. Se han encontrado elevaciones de la tensión arterial en un reducido número de pacientes, en relación con la dosis, aunque la presencia de hipertensión previa no parece predisponer a posteriores incrementos durante el tratamiento (27).

Indicaciones

Por su mecanismo de acción venlafaxina comparte las indicaciones generales de los tricíclicos y los ISRS, con eficacia demostrada en depresiones leves y severas, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados (26). Un aspecto importante es que se han encontrado respuestas significativas en la primera semana de tratamiento en pacientes hospitalizados con depresión mayor y melancolía, utilizando un esquema de dosificación en el cual se alcanzaban dosis altas (hasta 350 mg/día) durante la primera semana, con buena tolerancia (28). Si la disminución de la latencia en la respuesta se confirma, venlafaxina representaría un avance fundamental en la farmacoterapia antidepresiva. La posología se resume en la tabla V.

No es necesario modificar las dosis en los ancianos, pero debido a su metabolismo hepático se debe reducir la dosis en un 50 % en los pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la eliminación renal de venlafaxina, se deben reducir la dosis en un 50 % en los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min.

BIBLIOGRAFIA

1- Pickar D. Perspectivas de la farmacoterapia de la esquizofrenia. *Lancet* (ed esp.) 1995; 27: 51-60.

2- Breier A. The management of treatment resistant schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*. 1995; 8: 41-44.

3- Zopiclone. En «Sir Colin Dollery. Therapeutic Drugs» Ed. Churchill Livingstone.

tone. New York. 1991.

4- Grant S; Fitton A. Risperidone. A review of its Pharmacology and Therapeutic potential in the treatment of Schizophrenia. *Drugs*. 1994; 48: 253-273.

5- Cohem I J. Evaluation of new drugs. Risperidone. *Pharmacotherapy*. 1994; 14: 253-265.

6- Zuclopentixol. En «Sir Colin Dollery. Therapeutic Drugs». Ed. Churchill Livingstone. New York. 1991.

7- Svendsen O, Arnt J, Blom L, Boeck U, Christensen A V. et al. Clopixol. A pharmacological and toxicological review. *Clopixol Symposium*, Copenhagen, Sept 8-9. 1983.

8- Azanza JR, Gilbert Rahola J. y M.P. Escolar. Farmacocinética práctica de los ISRS. Actas luso-españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias afines. 1995; 23 (supl.1): 3-20.

9- Preskorn. S.H: Targeted pharmacotherapy in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine and sertraline. Int. Clin. Psychopharmacol. 1994; 9: 13-19.

10- Altamura A.C. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. Clin. Pharmacokinetics 1994; 26: 201-214.

11- Overmars V, Scherpenisse P.M and Post L.C. Fluoxetine maleate: metabolism in man. Eur. J. Drug. Pharmacokin. 1983; 8: 269-280.

12- Brosen. K. Pharmacogenetics of tricyclic antidepressants and novel antidepressants: recent developments. Clin. Neuropharmacol. 1992; 15: 80-81.

13- Ketaj R. Interaction between fluoxetine and neuroleptics. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 836-37.

14- Committee on safety of medicines. Fluvoxamine and fluoxetine: interaction with monoamine oxidase inhibitor lithium and tryptophan. Current problems 1989; 26:61.

15- C. Gastó. Eficacia de los ISRS en el tratamiento de los trastornos mentales. Actas luso-españolas de Neurología, Psi-

quiatria y Ciencias afines 1995; 23 (supl.1): 21-27.

16- Van Harten. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Clin. Pharmacokinetic. 1993; 24:203-220.

17- Fitton A., Faulds D., Goa K.L. Moclobemide: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness. Drugs 1992;43:561-596.

18- Shoerlin M.P., Mayersohn M., Korn A., Eggers H. Disposition kinetics of moclobemide, a monoamine oxidase-A enzyme inhibitor: single and multiple dosing in normal subjects. Clin. Pharm. and Ther. 1987; 42: 395-404.

19- Versiani M., Nordi A.E., Figueira I.L., Stabl M. Tolerability of moclobemide, a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A, compared with other antidepressants and placebo. Acta Psych. Scand. 1990; 82 (Suppl 360): 24-28.

20- Beaumont G., Hetzel W. Patients at risk of suicide and overdose. Psychopharmacology 1992; 106 (Suppl): S123-S126.

21- J.R. Azanza Perea, M. Díaz Sánchez, M. Simón Vázquez, M. Catalán González, J. Honorato Pérez. Moclobemida y antidepressivos tricíclicos: comparación de la toxicidad. En nuevas perspectivas en psiquiatría biológica. Eurograf. Pamplona 1995.

22- Zimmer R., Gieschke R., Fischbach R., Gasic S. Interaction studies with moclobemide. Acta Psych. Scand. 1990; 82 (Suppl 360): 84-86.

23- Möller H.J., Fuger J. Kasper S. Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies. Pharmacopsychiatry 1994; 27: 215-223.

24- Nelson J.C., Mazure C.M., Bowers M.B., Jatlow P.I. A preliminary, open study, of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 303-307.

25- Artigas F. Selective serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs): pharmacology and therapeutic potential in the treatment of depressive disorders. CNS Drugs 1995; 4: 79-89.

26- Hollyday S.M. Venlafaxine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. Drugs 1995; 49: 280-294.

27- Danjou P., Hackett D. Safety and tolerance profile of venlafaxine. Int. Clin. Psychopharmacology 1995; 10 (supl 2): 15-20.

28- Guelfi M.D., White C., Hackett D., Guichoux J., Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. J. Clin. Psychiatry 1995; 56: 450-458.