



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.
MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON
DEPRESIÓN".

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
GERARDO PARRA GÓMEZ

ASESORA: M. en F.C. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



Cuatitlán, Pue. C.P. 41000
Cuarto de
México



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria: "Manejo terapéutico del paciente
con depresión".

que presenta el pasante Gerardo Parra Gómez

con número de cuenta 9310051-1 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 29 de Abril de 2002

MODULO	PROFESOR	FIRMA
I	M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
II	M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
III	M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	

**Olvida los días nublados,
pero no olvides tus horas de sol**

**Olvida los momentos en que fuiste derrotado,
pero no olvides las batallas que has ganado.**

**Olvida los errores que no puedes cambiar,
pero no olvides las lecciones que has aprendido
ni lo mucho que te han enseñado.**

**Olvida los días en que has estado solo y triste,
pero no olvides las sonrisas que has
encontrado y tantas que encontrarás.**

**Olvida los planes que fallaron
pero NUNCA olvides
que debes tener siempre un sueño.**

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Te doy las gracias por haberme dado el Don de vivir y por todo lo que me has dado en la vida: salud, amor y conocimiento

A MIS PADRES:

Con infinito amor les doy las gracias por todo el amor y apoyo que me han brindado para seguir adelante sin importarles su propio sacrificio para que yo lograra uno de mis objetivos más importantes en la vida. Este pequeño logro es suyo.

A MIS HERMANOS:

Por todos los momentos buenos y malos que hemos pasado juntos, y que gracias a su ejemplo he llegado a realizar uno de mis mayores anhelos.

A BERNA:

Por ser la persona por la que siempre trataré de ser mejor y de superarme, y que sin tu apoyo, compañía, paciencia y amor hubiera sido difícil llegar a la meta.
Con amor para el amor de mi vida.

A MIS AMIGOS:

Por todos los momentos inolvidables que hemos vivido juntos, los cuales fueron también parte fundamental de mi formación. Muy en especial a toda la generación 23ª de Q.F.B.

A MI ASESORA:

Gracias por el tiempo, los consejos y la ayuda proporcionada para la realización del presente trabajo.

A LA UNAM-FESC:

Gracias por haberme abierto tus puertas y dejarme sentir el orgullo y la responsabilidad de ser un *Universitario* y poder brindarme uno de mis tesoros mas grandes: el conocimiento.

"TODO EL SACRIFICIO Y ESFUERZO REALIZADO PARA LLEGAR A LA CULMINACIÓN DE MI CARRERA, SE COMPENSA CON EL ORGULLO Y LA SATISFACCIÓN DE HABERLO LOGRADO, PORQUE EL LUCHAR POR NUESTROS ANHELOS, ES LA ESENCIA DE LA VIDA."

INDICE GENERAL

Indice de tablas	1
Indice de figuras	II
Introducción	1
Objetivo	3

Capítulo 1: Generalidades

1.1. Concepto y Definición de la Depresión	4
1.2. Epidemiología	5

Capítulo 2: Clasificación

2.1 Trastornos Depresivos Unipolares	
2.1.1. Depresión Mayor	7
2.1.2. Distimia o Neurosis Depresiva	8
2.1.3. Trastorno Afectivo de Temporada	9
2.1.4. Reacciones de Aflicción o Duelo	9
2.2. Trastornos Bipolares	
2.2.1. Trastornos Bipolares	10
2.2.2. Ciclotomía	10

Capítulo 3 : Etiología de la Depresión

3.1 Factores Biológicos	
3.1.1. Neuroquímica de la Depresión	11
3.1.2. Hipótesis de los Opioides	20
3.1.3. Hipótesis Psicobiológica de Vía Final Común	21
3.2 Factores Genéticos	21
3.3 Factores Ambientales	22
3.4 Depresión ocasionada por Fármacos	22
3.5 Depresión ocasionada por Enfermedades y/o Factores Físicos	24

Capítulo 4: Síntomas de la Depresión

4.1	Síntomas Anímicos	26
4.2	Síntomas Motivacionales y Conductuales	26
4.3	Síntomas Cognitivos	26
4.4	Síntomas Físicos	27
4.5	Síntomas Interpersonales	28

Capítulo 5: Diagnóstico

5.1	Criterios (DSM-IV) para Diagnosticar un Episodio Depresivo Mayor	29
5.2	Criterios (CIE-10) para Diagnosticar un Episodio Depresivo	31
5.3	Criterios (DSM-IV) para el Diagnostico del tipo Melancólico	32
5.4	Criterios (DSM-IV) para Diagnosticar Distimia	33
5.5	Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HRSD)	34
5.6	Inventario de la Depresión de Beck (Beck Depression Inventory) - BDI .	39
5.7	Pruebas Complementarias para el Diagnostico de la Depresión	44

Capítulo 6: Manejo Terapéutico del Paciente con Depresión

	Manejo Terapéutico del Paciente con Depresión	45
6.1	Manejo Terapéutico Farmacológico	
	6.1.1. Evaluación del caso	47
	6.1.2. Elección del Fármaco	51
	6.1.3. Terapia Farmacológica de Mantenimiento	54
6.2	Fármacos Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAOI)	
	6.2.1. Farmacocinética	57
	6.2.2. Mecanismo de Acción	57
	6.2.3. Dosis	58
	6.2.4. Reacciones Adversas	59
	6.2.5. Interacciones Farmacológicas	60
	6.2.6. Sobredosis	60

6.3	Fármacos Antidepresivos Tricíclicos	61
	6.3.1. Farmacocinética	63
	6.3.2. Mecanismo de Acción	63
	6.3.3. Dosis	63
	6.3.4. Reacciones Adversas	65
	6.3.5. Interacciones Farmacológicas	66
	6.3.6. Sobredosis	66
6.4	Fármacos Inhibidores de la Retoma de la Serotonina (ISRS)	67
	6.4.1. Farmacocinética	68
	6.4.2. Mecanismo de Acción	69
	6.4.3. Reacciones Adversas	70
	6.4.4. Interacciones Farmacológicas	71
	6.4.5. Sobredosis	72
6.5	Fármacos Heterocíclicos, de 2ª y 3ª Generación	73
	6.5.1. Anoxapina	73
	6.5.2. Maprotilina	74
	6.5.2.1. Farmacocinética	74
	6.5.2.2. Mecanismo de Acción	75
	6.5.2.3. Dosis	75
	6.5.2.4. Reacciones Adversas	75
	6.5.2.5. Interacciones Farmacológicas	76
	6.5.2.6. Sobredosis	76
	6.5.3. Trazodona	77
	6.5.4. Venlafaxina	77
	6.5.4.1. Farmacocinética	78
	6.5.4.2. Mecanismo de Acción	78
	6.5.4.3. Dosis	78
	6.5.4.4. Reacciones Adversas	79
	6.5.4.5. Interacciones Farmacológicas	79

6.6	Tratamiento de la Depresión Bipolar	80
	Fármacos Antimaniáticos	80
	6.6.1. Carbonato de Litio	80
	6.6.1.1. Farmacocinética	81
	6.6.1.2. Mecanismo de Acción	81
	6.6.1.3. Dosis	82
	6.6.1.4. Reacciones Adversas	82
	6.6.1.5. Interacciones Farmacológicas	82
	6.6.1.6. Sobredosis	83

Capítulo 7: Manejo Terapéutico no Farmacológico

7.1.	Manejo Psicoterapéutico	84
7.2.	Terapia Interpersonal	85
7.3.	Terapia Psicodinámica	85
7.4.	Terapia Electroconvulsiva (TEC)	87
	7.4.1. Efectos Adversos	88
7.5	Terapia Naturista	89
7.6	Dieta	90
7.7.	Actividad Física	90
	 Discusión	 91
	Conclusiones	94
	Bibliografía	95

INDICE DE TABLAS

Tabla # 1	Características clínicas de la distimia	8
Tabla # 2	Neurotransmisores más importantes	15
Tabla # 3	Algunos medicamentos que pueden producir síntomas depresivos	23
Tabla # 4	Sintomatología depresiva	28
Tabla # 5	Pruebas esenciales para el diagnóstico de la depresión	44
Tabla # 6	Consulta de antidepresivos disponibles actualmente	48
Tabla # 7	Dosis y vida media de los IMAO	58
Tabla # 8	Antidepresivos tricíclicos disponibles en el mercado nacional	62
Tabla # 9	Dosis y vida media de antidepresivos tricíclicos	64

INDICE DE FIGURAS

Figura # 1	Estructura esquemática de una neurona	12
Figura # 2	Mecanismo de la transmisión del impulso nervioso a través de una sinapsis	14
Figura # 3	Estructura química de la serotonina	15
Figura # 4	Sinapsis serotoninérgica	16
Figura # 5	Estructura química de las catecolaminas	18
Figura # 6	Sinapsis noradrenérgica	18
Figura # 7	Sinapsis dopaminérgica	19

INDICE DE FIGURAS

Figura # 8	Algunas estructuras químicas de los inhibidores de la MAO	56
Figura # 9	Relaciones estructurales entre diversos antidepresivos tricíclicos	62
Figura # 10	Estructura química de los ISSR	67
Figura # 11	Estructura química de la amoxapina	73
Figura # 12	Estructura química de la maprotilina	74
Figura # 13	Estructura química de la trazodona	77
Figura # 14	Estructura química de la venlafaxina	77

INTRODUCCIÓN

Los intentos más remotos de comprender "científicamente" la depresión se deben a Hipócrates (460 - 370 a.c.), quien empleó el término "melancolía" y la definió como una grave dolencia caracterizada por una intensa tristeza originada por el efecto de la bilis negra sobre el cerebro. La palabra depresión se comenzó a utilizar con frecuencia durante el siglo XIX.⁴

La depresión es la sensación de sentirse triste, decaído emocionalmente y el perder interés en las cosas que antes se disfrutaban, a tal grado que pueden convertir en incapacitante al individuo.⁵

Las depresiones representan el área más importante de los trastornos afectivos, concepto en el que se incluyen a los trastornos mentales caracterizados por una alteración significativa del estado de ánimo, primordialmente compuesta de tristeza y ansiedad (depresión), pero también manifestada como euforia y excitación (mania).³

Es el más común de los trastornos psiquiátricos en la consulta externa, en las salas de los hospitales generales y en la consulta privada. Se estima que las probabilidades de desarrollar un trastorno depresivo durante la vida de una persona varían entre un 8% y 20%.²

No solo los adultos se deprimen, aproximadamente el 5% de los niños y adolescentes de la población en general padecen de depresión en algún momento.^{2,1} y de 1% a 2% de la población geriátrica sufre de un episodio de depresión mayor.⁵

Algunos estudios indican que en los próximos años cerca del 25% de la población mundial va a contraer al menos un episodio depresivo en algún momento de su vida, esto debido a diversos factores sociales (estrés, soledad, paro laboral, cambios de vida cada vez más acelerados, etc.) y también a factores químicos tales como el consumo excesivo de alcohol, drogas y fármacos.³

En un estudio publicado, se maneja que en México aproximadamente 30 millones de personas sufren algún grado de depresión, ocasionada por el acelerado ritmo de vida, que hoy es muy común en las ciudades.⁶

En el manejo terapéutico del paciente con depresión se involucra a dos aspectos: tratamiento no farmacológico y farmacológico. Este último utiliza a un grupo variado de agentes farmacológicos que pueden provocar múltiples reacciones adversas e interacciones con otros fármacos, por lo que la presente revisión biblio-hemerográfica pretende analizar las ventajas y las desventajas de cada uno de estos grupos de fármacos utilizados actualmente en el tratamiento farmacológico y así mismo su posible combinación con las otras alternativas terapéuticas.

El Químico Farmacéutico Biólogo como parte del equipo de salud, debe desempeñar un papel activo y brindar información y orientación a dicho equipo de salud y al paciente mismo acerca de la etiología, diagnóstico, sintomatología y sobre todo acerca del tratamiento farmacológico y no farmacológico que se puede emplear en este tipo de pacientes. Con el fin de poder hacer un uso más racional de los medicamentos y proponer según sea el caso el mejor manejo terapéutico del paciente con depresión.

OBJETIVO

A través de una revisión bibliográfica y hemerográfica de actualización, poder brindar al equipo de salud las opciones terapéuticas más adecuadas para poder establecer cual es el mejor manejo terapéutico del paciente con depresión.

CAPITULO 1: GENERALIDADES

1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE LA DEPRESIÓN

Todos estamos sujetos a cambios de humor en nuestra vida cotidiana. Realmente los sentimientos de tristeza y desilusión constituyen una parte normal de la existencia humana, como normales son también los sentimientos de felicidad y euforia. Normalmente, tales sentimientos son de corta duración y no interfieren con el funcionamiento de cada día. La depresión clínica en cambio es una experiencia más profunda y duradera que se acompaña de alteraciones en el pensamiento, conducta y funciones biológicas.¹

La depresión no es sólo un estado de ánimo melancólico o una tristeza pasajera que desaparece en unas cuantas horas o incluso en unos cuantos días, es un término con un significado que va desde las bajadas transitorias del estado de ánimo que son características de la vida misma, hasta el síndrome clínico, de gravedad y duración importante con signos y síntomas asociados, marcadamente distintos a la normalidad.^{4,12}

El significado del término depresión abarca desde la descripción de una angustia breve de remordimiento hasta sentimientos profundos de inutilidad y desesperación suicida.¹⁰

En la depresión existe una pérdida general de vitalidad, expresando el enfermo falta de interés y energía. El sujeto se muestra cansado y triste. Puede rehuir de las actividades sociales y su rendimiento decrece en todas las esferas. Una totalidad de desesperanza y pesimismo invade sus fantasías y sus ideas.¹¹

La depresión no es culpa de la persona que la padece, como tampoco es una debilidad de la personalidad. Es una enfermedad médica que es muy frecuente y que puede afectar a todo el mundo, a ambos sexos, a todas las edades, y a ricos o pobres. El hecho de que una persona este triunfando en la vida no le protege contra las posibilidades de una depresión.¹

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La depresión es el más común de los trastornos psiquiátricos en la consulta externa, en las salas de los hospitales generales y en la consulta privada. Se estima que las probabilidades de desarrollar un trastorno depresivo durante la vida de una persona varían de un 8% a un 20 %.¹

Sin embargo se estima que solo el tres por ciento de éste es atendido en alguna institución hospitalaria; hay quienes logran superar el episodio de manera espontánea o con ayuda terapéutica, los que no, afectan su entorno familiar, laboral y social, y otros encuentran como única salida el suicidio.⁷

En México, se estima que aproximadamente el 40 % de la población sufre de algún grado de depresión que afecta, tanto su vida familiar, como social y laboral, esta enfermedad es debida en parte a las carencias, frustraciones, presiones y preocupaciones de esta época y al ritmo de vida que se lleva en una ciudad cada vez más estresante, como por ejemplo el Distrito Federal y que impide mantener el equilibrio mental y bienestar necesarios para una vida optima.⁶

La distribución por sexo indica que la depresión es mas frecuente en mujeres que en hombres en una proporción de dos a uno. La explicación es compleja. Debido a que los factores hormonales son insuficientes para explicar esta mayor morbilidad femenina, ya que aunque hay una elevada incidencia en el postparto, el predominio no se limita a este período. Tampoco la menopausia parece ser una causa principal.^{1,2}

La edad en que comienzan las depresiones suele ser la segunda mitad de la década de los 20, también es frecuente en los cuarenta y en la vejez. Un 1% a 2% de la población geriátrica sufre de un episodio de depresión mayor.³ No son sólo los adultos los que se deprimen. Los niños y los adolescentes pueden sufrir también de depresión. Aproximadamente el 5 por ciento de los niños y adolescentes de la población general padece de depresión en algún momento.²¹

Existen datos que sugieren que la prevalencia que la depresión ha aumentado sobre todo en las áreas urbanas y en los países más industrializados debido al evidente papel depresor de algunos factores, como el aumento de la duración de vida, la utilización de determinados tratamientos como los antihipertensivos y los anticonceptivos orales y al aumento de la morbilidad de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares y las neurológicas, etc.¹

En relación con el estado civil, los hombres casados tienen cifras de morbilidad más bajas que los solteros, viudos o divorciados, pero en cambio, las mujeres jóvenes casadas tienen tasas más altas.¹

Se puede afirmar que la depresión ocurre en todas las sociedades y en todas las culturas, aun cuando en una proporción variable. En cuanto a la clase social, los estudios basados en cifras de admisión a hospitales y consultorios no muestran diferencias relevantes en la distribución de la enfermedad depresiva.^{1,2}

CAPITULO 2: CLASIFICACION

Los trastornos de la depresión han sido objeto de numerosas propuestas de clasificación que han llegado a generar cierto estado de confusión.¹

Durante algún tiempo se sostuvo un enfoque dualista (endógeno contra reactivo, neurótico contra psicótico, primario contra secundario, etc.) que ha sido desechado.²

Actualmente la clasificación más utilizada es la propuesta por el DSM-IV (Asociación de psiquiatría Americana), basada en criterios puramente descriptivos sin implicaciones etiológicas.⁴

2.1. TRASTORNOS DEPRESIVOS UNIPOLARES

2.1.1. DEPRESIÓN MAYOR

Las características principales de la depresión mayor constan de estado de ánimo notablemente melancólico con pérdida de interés por la vida, ausencia de placer en casi cualquier actividad y un sentimiento general de desesperanza o subestima. La enfermedad adquiere la forma de cambio cognoscitivo en el que el paciente aparentemente ve el mundo "a través de un cristal oscuro".¹⁰

Las depresiones mayores en las que hay un síndrome afectivo completo se subclasifican en únicas o recurrentes, y melancólicas o no melancólicas. Otra subclasificación es no psicótica o psicótica según la presencia de delirios, alucinaciones o ambos. También se contempla la posibilidad de que el trastorno depresivo mayor siga un patrón estacional, en cuyo caso la alteración del humor se asocia a un perfil clínico característico y a singulares mecanismos patofisiológicos.¹

2.1.2. DISTIMIA O NEUROSIS DEPRESIVA

A diferencia del trastorno depresivo mayor, que se caracteriza por la ocurrencia de uno o más episodios depresivos que se distinguen claramente del funcionamiento usual de la persona, la distimia es un estado depresivo leve crónico.⁹

A un paciente se le diagnostica distimia si este estado persiste por lo menos durante 2 años. Los síntomas crónicos a largo plazo de distimia usualmente no incapacitan completamente a la persona, pero no le permiten sentirse bien ni funcionar a capacidad.¹

La cronicidad no implica necesariamente la presencia de síntomas sobre una base diaria, siendo muy comunes las manifestaciones depresivas intermitentes.¹

A este tipo de pacientes se les conoce como pesimistas empedernidos, con pobre autoestima y múltiples quejas somáticas, por lo que es muy común que busquen atención médica y se les practiquen multitud de estudios sin encontrar una causa específica para sus molestias; en muchas ocasiones, se trata de una depresión enmascarada por sintomatología física.¹

TABLA # 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DISTIMIA¹⁰

- | |
|--|
| <p>A. Animo deprimido (o puede ser irritable en niños y adolescentes) la mayor parte del día, la mayoría de los días, por lo menos durante dos años (un año en niños y adolescentes)</p> <p>B. Presencia, durante la depresión, de al menos tres de los siguientes síntomas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Baja autoestima o sentimientos de ser inadecuado ❖ Sentimientos de pesimismo, desesperación y desesperanza ❖ Pérdida generalizada de interés o placer ❖ Aislamiento social |
|--|

Modificado de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1994

2.1.3. TRASTORNO AFECTIVO DE TEMPORADA

Las personas con trastorno afectivo de temporada experimentan los síntomas del trastorno depresivo mayor, incluyendo estado de ánimo depresivo, pesadez excesiva, irritabilidad y ansiedad, pero sólo en una época particular del año (usualmente a finales de otoño y en invierno). A medida que se acerca el invierno, las personas con trastorno afectivo de temporada usualmente comienzan a dormir por periodos más prolongados y dejan de participar en actividades sociales. A diferencia de las personas con trastorno depresivo mayor, que por lo general tienen poco interés en la comida y tienden a perder peso, las personas con trastorno afectivo de temporada tienden a consumir grandes cantidades de carbohidratos y pueden aumentar de 5 a 10 kilos durante los meses de invierno.¹

Sin embargo, una vez llegada la primavera, experimentan una energía renovada, a menudo disminuyen el peso que habían aumentado y encuentran que su estado de ánimo vuelve a la normalidad o incluso, a niveles un tanto elevados. Existe alguna evidencia de que la exposición a luz artificial blanca brillante durante 30 minutos o más todas las mañanas o las tardes, o ambas, es efectiva para aliviar los síntomas de trastorno afectivo de temporada. La investigación sobre las causas y el tratamiento del trastorno afectivo de temporada se enfoca actualmente en la glándula pineal (una estructura pequeña cerca del centro del cerebro) y en su secreción de la hormona melatonina.^{1,15}

2.1.4. REACCIONES DE AFLICCIÓN O DUELO

Durante el proceso normal de duelo, la mitad de las personas experimentan estado de ánimo depresivo, alteraciones en el sueño y llanto durante cerca de dos a seis meses. Más aún, muchas reacciones de aflicción sólo se resuelven lentamente con el transcurso de varios años, lo cual es en particular el caso de las personas de edad avanzada.¹⁰

Durante los estados de duelo se deteriora la salud general y por lo general se intensifican las enfermedades graves. Algunas personas pierden contacto con la realidad y se culpan a sí mismos, preguntando constantemente "¿Por qué sucedió?". Otros tienen incluso dificultades para aceptar que la persona ha fallecido. En ocasiones prevalecen la ira y la supresión en el individuo.^{10,16}

2.2. TRASTORNOS BIPOLARES

2.2.1. TRASTORNO BIPOLAR O MANIACO-DEPRESIVO

El trastorno bipolar (o trastorno maniaco-depresivo) es una condición en la que se experimentan "bajas" de ánimo (depresión severa) alternando con "altas" de ánimo (manías) extremas e inapropiadas. Cada ciclo puede durar desde varios días hasta varios meses. Los ciclos de depresión se caracterizan por uno o por todos los síntomas del trastorno depresivo mayor, mientras que los episodios maníacos se caracterizan por los siguientes síntomas, tres de los cuales persisten por lo menos una semana:

- ❖ Autoestima elevada o sentimiento de grandiosidad
- ❖ Disminución de la necesidad de dormir
- ❖ Habla rápida o en exceso
- ❖ Agitación; aumento en actividad (ya sea social, en el trabajo o escuela o sexual)
- ❖ Facilidad para distraerse por estímulos sin importancia; incapacidad para mantener la concentración
- ❖ Participación intensa en actividades de alto riesgo, tales como gastos excesivos, promiscuidad sexual, sin aceptación de consecuencias potencialmente dolorosas.^{8,10}

El trastorno bipolar suele iniciarse alrededor de los 30 años, la duración de los diferentes episodios es de unos 4 meses, con un promedio de periodos sintomáticos de 2 años.¹⁰

2.2.2. CICLOTOMIA

Se caracteriza por la presencia de periodos hipomaníacos y periodos depresivos de menor gravedad pero más continua que el trastorno bipolar. La persona afectada aprende mecanismos de adaptación, de modo que sus oscilaciones anímicas afecten lo menos posible a su vida.¹¹

CAPÍTULO 3: ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

La vieja idea de que la depresión es el resultado de la debilidad de carácter, de que es algo de lo que uno puede "liberarse" con sólo fuerza de voluntad, finalmente se ve como lo que es: un mito.²¹

Los estados depresivos se presentan con una gran variedad clínica, y su etiopatogénia es también, compleja y muy variada.¹

Son, por lo tanto, muchos los factores que se deben considerar en el desencadenamiento de una depresión: factores hereditarios, orgánicos, biológicos, ambientales, psicológicos, interpersonales, etc.²⁴

3.1. FACTORES BIOLÓGICOS

Los científicos creen que el trastorno depresivo es causado por un desbalance de neurotransmisores: que son químicos naturales que permiten a las células del cerebro comunicarse entre sí. Los dos neurotransmisores más intrínsecamente implicados en la depresión son la serotonina y la norepinefrina.^{1,9}

3.1.1. NEUROQUÍMICA DE LA DEPRESIÓN

Es muy antiguo el concepto de una alteración química orgánica en la depresión, bien por la acumulación de sustancias tóxicas, bien por exceso o defecto de elementos normales, o bien por desequilibrio entre ellos. La disminución de ciertos neurotransmisores en el sistema nervioso central puede provocar depresión, mientras que su incremento corrige los síntomas en los enfermos afectados.⁴⁰

A continuación se explica de forma general el funcionamiento de las neuronas y de cómo se lleva a cabo el mecanismo de la sinapsis y así mismo como este mecanismo esta involucrado en el desarrollo y tratamiento de la depresión.

SINAPSIS

La transmisión del impulso nervioso (potencial de acción) de una neurona a otra tiene lugar por medio de la sinapsis. Los mediadores químicos de la sinapsis son pequeñas moléculas especializadas, llamadas neurotransmisores.

La estructura de las conexiones entre dos neuronas se conoce con detalle gracias a la microscopía electrónica. En cada una de estas conexiones o sinapsis se distinguen tres componentes (figura. 2-A):

1. La terminación presináptica, limitada por la membrana presináptica y que contiene las vesículas sinápticas, cargadas de neurotransmisores.
2. El espacio intersináptico o hendidura sináptica.
3. La membrana postsináptica, de la que forman parte los receptores del neurotransmisor.^{18,20}

El mecanismo molecular de la sinapsis es el siguiente. Al llegar el impulso nervioso, la membrana presináptica se despolariza. Por mecanismos poco conocidos, esta despolarización determina la fusión de las membranas de algunas vesículas presinápticas con la membrana plasmática (figura. 2-B). Se produce así la salida del neurotransmisor al espacio intersináptico, en un proceso similar a la exocitosis. Las moléculas del neurotransmisor difunden a través de este espacio, hasta alcanzar la membrana postsináptica, donde se unen a receptores específicos. La unión del neurotransmisor al receptor determina un potencial de acción en la membrana postsináptica; la despolarización se propaga inmediatamente a toda la membrana de la segunda neurona. (figura 2-C)

Es importante tener en cuenta que una misma neurona, debido a sus múltiples ramificaciones (axón y dendritas) puede establecer sinapsis con otras muchas neuronas y a su vez puede recibir conexiones de múltiples células.¹⁹

TE. IS. C. N.
FALLA DE ORIGEN

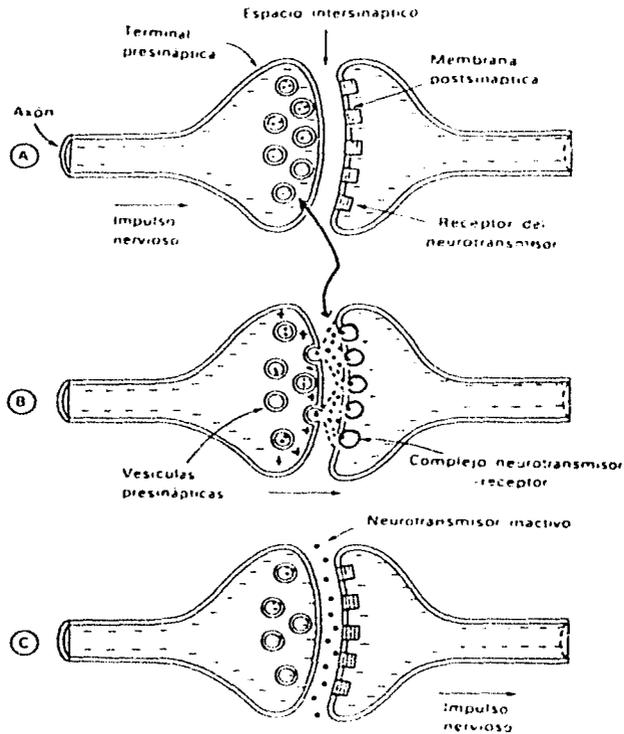


Figura # 2 Mecanismo de la transmisión del impulso nervioso a través de una sinapsis. Al despolarizarse la membrana presináptica, algunas vesículas se fusionan con ella, liberando al neurotransmisor que se une a su receptor específico. La despolarización se propaga así a la segunda célula.

NEUROTRANSMISORES

Un neurotransmisor es una sustancia secretada por las neuronas y que difunde una corta distancia a las células blanco donde produce una respuesta fisiológica, como por ejemplo la contracción muscular. El neurotransmisor puede alterar el flujo iónico y producir despolarización o hiperpolarización, o puede alterar el metabolismo de la célula blanco.²⁰

TABLA # 2: NEUROTRANSMISORES MÁS IMPORTANTES¹⁹

❖ Acetilcolina	❖ GABA
❖ Noradrenalina	❖ Glicina
❖ Adrenalina	❖ Histamina
❖ Dopamina	❖ Serotonina
❖ Glutamato	

Las principales sustancias neurotransmisoras implicadas en la depresión han sido las catecolaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina) e indolaminas (serotonina principalmente, y con una implicación menor, y probablemente marginal, la acetilcolina).¹⁷

INDOLAMINAS

La serotonina, o 5-hidroxitriptamina es la principal indolamina. Procede del metabolismo de un aminoácido esencial que debe ser forzosamente ingerido por la dieta, el triptófano. La enzima triptófano-hidroxilasa convierte el triptófano en 5-hidroxitriptófano, y éste se convierte en serotonina. En situaciones normales ambas enzimas son abundantes en el tejido cerebral, por lo que el principal factor limitante de la síntesis de serotonina es precisamente la ingesta y la disponibilidad biológica del triptófano.¹⁹ Ver figura 3 y 4.

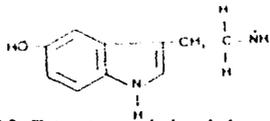


Figura # 3. Estructura química de la serotonina

SINAPSIS SEROTONINÉRGICA

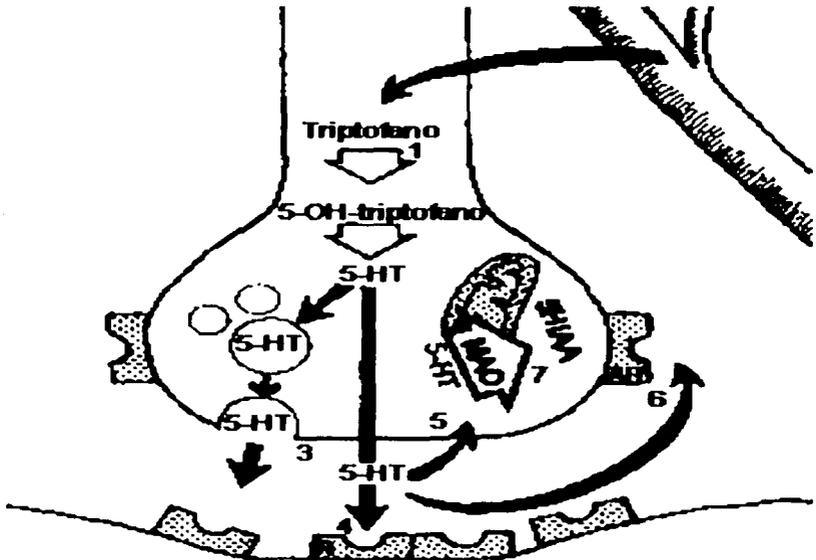


Figura # 4. La sinapsis serotoninérgica. La serotonina (5- hidroxitriptamina) (5-HT) se sintetiza a partir del triptófano, el cual se convierte en 5- hidroxitriptófano por la enzima triptófano-hidroxilasa. La 5-HT puede almacenarse en vesículas (2) y/o liberarse (3). Una vez liberada, puede ocupar receptores postsinápticos (4), recaptarse (5), ocupar autorreceptores (6) o metabolizarse por la MAO mitocondrial (7) hacia ácido 5- hidroxindolacético (5HIAA).

Las funciones de la serotonina en la regulación de la homeostasis son múltiples e importantes, modulando en general la estimulación excesiva y ejerciendo un efecto inhibitorio sobre la conducta. Déficits de serotonina han sido asociados con la regulación de numerosos sistemas neurobiológicos (sueño, apetito, actividad sexual, ritmos circadianos, la función neuroendocrina, etc) su papel en la depresión se relaciona con la actividad catecolaminérgica a través de la "**hipótesis permisiva de la depresión**", según la cual un déficit funcional de la neurotransmisión serotoninérgica predispone a la aparición de un trastorno afectivo, presentándose un estado depresivo si la neurotransmisión catecolaminérgica tiene déficit también, mientras que si esta, por el contrario aumentada, la manifestación clínica es de tipo maniaco.¹

Si bien el déficit de serotonina es común en los enfermos depresivos, su acción es predisponente o de aumento de vulnerabilidad, siendo necesaria la alteración de otros neurotransmisores para que se presente clínicamente. No es necesario una disminución de la serotonina para que exista un déficit en su actividad. Se han encontrado inhibición de la capacidad de fijación de la serotonina a sus receptores en sujetos sensibles a los cambios estacionales, lo cual explica su predisposición a la depresión en invierno sin necesidad de una disminución real en la producción de serotonina o de un aumento de su destrucción. Sin embargo, algunos tipos de depresión asociados con tendencias suicidas parecen estar relacionadas con disminución real de la producción de serotonina en tejidos cerebrales, mientras que en muchas otras depresiones la disminución sólo es funcional en el espacio sináptico, por recaptación excesiva.^{11,17}

CATECOLAMINAS

Las catecolaminas incluyen a la dopamina, la norepinefrina y la epinefrina. Hay varias vías neurales en el cerebro que usan dopamina como neurotransmisor, incluyendo la vía nigroestriada.

Las deficiencias de norepinefrina o las acciones disminuidas de esta sustancia se relacionan con la depresión mental. Una deficiencia de dopamina en la vía nigroestriada se relaciona con la enfermedad de Parkinson y la acción excesiva de la dopamina en la corteza límbica se asocia a esquizofrenia.²⁰ Ver figura 5, 6 y 7.



Figura # 5: estructura química de las catecolaminas

SINAPSIS NORADRENÉRGICA

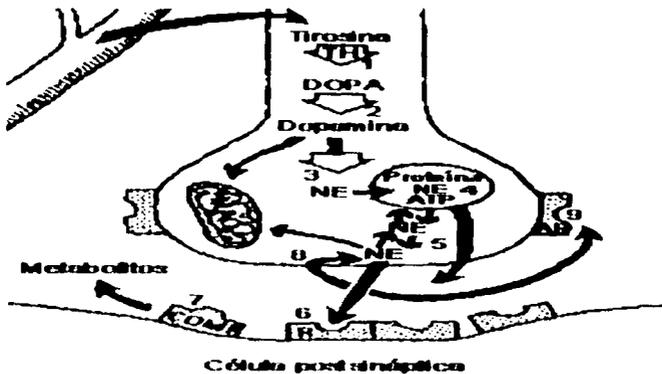


Figura # 6 La sinapsis noradrenérgica. Esquema de una sinapsis que sintetiza, acumula y libera noradrenalina o norepinefrina (NE). El neurotransmisor proviene de la conversión del aminoácido precursor, la tirosina, a través de varios pasos enzimáticos, hasta noradrenalina: la tirosina-hidroxilasa (TH) convierte la tirosina en DOPA (1), la DOPA-decarboxilasa la convierte en dopamina (2), y la dopamina-β-hidroxilasa en noradrenalina (3). Ésta puede almacenarse junto con otras proteínas sinápticas y con ATP (4) para de allí liberarse, directa o indirectamente (5). Una vez liberado, el neurotransmisor puede ocupar receptores postsinápticos (6), metabolizarse por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) (7), recaptarse (8) para su eventual reutilización u ocupar autorreceptores (AR) (9).

SINAPSIS DOPAMINÉRGICA

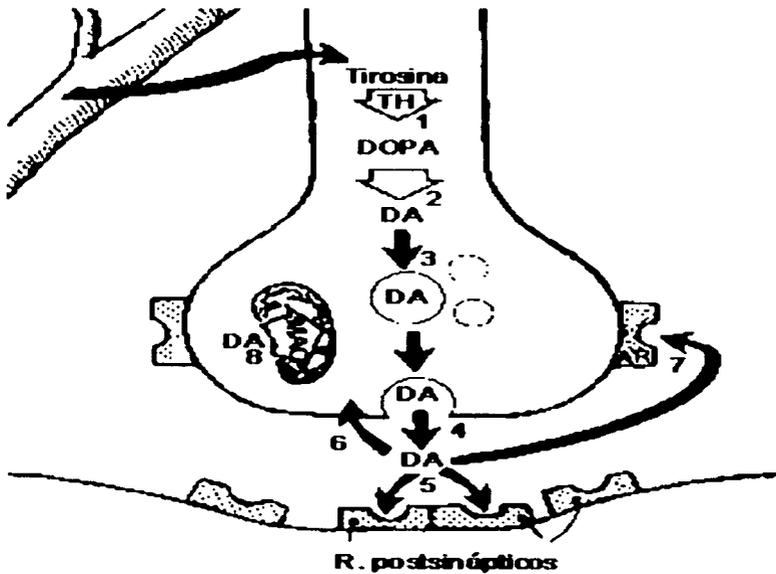


Figura # 7. La sinapsis dopaminérgica. La dopamina (DA) se sintetiza a partir de la tirosina, a través de los mismos pasos enzimáticos que la sinapsis noradrenérgica: la tirosina-hidroxilasa (TH) convierte la tirosina en DOPA (1); la DOPA-decarboxilasa la convierte en dopamina (2). La DA puede almacenarse (3) para de allí liberarse (4). Una vez liberado el neurotransmisor puede ocupar receptores postsinápticos (5), metabolizarse, recaptarse (6) u ocupar autorreceptores (AR) (7). Dentro de la terminal, la DA puede metabolizarse por la monoamino-oxidasa mitocondrial (8).

3.1.2. HIPÓTESIS DE LOS OPIOIDES

Esta postula que la depresión es causada por la disminución cerebral de sustancias semejantes al opio, producidas de manera natural por el propio sistema nervioso. El uso de agonistas o antagonistas no ha podido corroborar ésta hipótesis.¹¹

Estas sustancias son los llamados neuropéptidos que son sustancias de naturaleza peptídica producidas en el sistema nervioso se sintetizan a partir de grandes moléculas peptídicas precursoras que por proteólisis se fragmentan en unidades de diferentes tamaños que son los neuropéptidos activos. Los neuropéptidos descubiertos a la fecha, pueden clasificarse en tres familias: hormonas hipotalámicas, hormonas hipofisarias, y opiáceos endógenos.

Algunos neuropéptidos hipofisarios y algunos opiáceos endógenos (endorfinas por ejemplo) proceden del precursor común la opiomelanocortina (POMC). La actividad más relevante de estas sustancias es la neuromodulación, definida como la "facilitación o inhibición de la acción simpática de los neurotransmisores". Algunos neuropéptidos pueden ser segregados a la circulación general, ejerciendo a distancia su acción de tipo hormonal, mientras que en el cerebro actúan como moduladores de las catecolaminas, y por lo tanto como reguladores del estado afectivo.²⁴

Opiáceos endógenos: el poderoso efecto de los opiáceos como la heroína y la morfina sobre el estado de ánimo y la conducta hicieron descubrir que ciertas neuronas producen sustancias afines a los opiáceos, y que hay receptores específicos para ella en el cerebro. Se han descrito tres familias de opiáceos endógenos: las encefalinas, las beta-endorfinas, y las neo-endorfinas. La hipótesis inicial más sencilla atribuía una disminución en la actividad endorfinica en la depresión y un aumento en la manía.

Sin embargo, aunque algunos enfermos maníacos responden al bloqueo de la acción endorfinica con naloxona, el efecto es inconsistente y parece limitado a una población selectiva. La administración de beta-endorfina en la depresión, en cambio, produce buenos resultados en depresiones endógenas con energía e inquietud psicomotriz, aunque son de corta duración. Estos efectos se prolongan si la administración se realiza por inyección intratectal mediante punción lumbar, llegando en algunos casos a desarrollarse estados de euforia próximos a la manía.¹¹

3.1.3. HIPÓTESIS PSICOBIOLOGICA DE VIA FINAL COMÚN

Considera que la participación conjunta de las siguientes condiciones determina los estados afectivos.¹⁶

- 1 Vulnerabilidad biológica
- 2 Historia personal del paciente
- 3 Desencadenantes psicósociales
- 4 Condición fisiológica general
- 5 Rasgos y organización de la personalidad

Otros agentes químicos del cuerpo llamados hormonas también pueden estar alterados en las personas deprimidas. Por ejemplo, en las personas deprimidas, aumenta marcadamente la secreción de la hormona cortisol, la cual es producida por la glándula adrenal en respuesta al estrés o al temor, los investigadores estudian las hormonas en un esfuerzo por explicar por qué la depresión es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres. Otros factores pueden incluir cambios orgánicos en el cerebro.¹⁰

3.2. FACTORES GENETICOS

Los estudios sobre la incidencia de la enfermedad depresiva en gemelos y en familias, han establecido claramente una base genética para al menos algunos trastornos depresivos. La evidencia incluye el hecho de que los familiares de personas con depresión unipolar tienen una mayor incidencia de depresión que la población general: del 10 al 20% de los familiares de primer grado están afectados. También, los gemelos monocigóticos tienen una tasa de concordancia para la depresión del 65 al 75%, mientras que los dicigóticos tienen sólo entre el 5 y el 19 %. Es decir, si un gemelo sufre de depresión, es mucho más probable que el otro gemelo sufra también de depresión si es idéntico más que fraterno.^{1,2}

"Cada individuo posee un patrón genético, evolutivo, ambiental, social, personal y fisiológico que lo predispone o lo protege frente a la depresión en cualquier momento de su vida".¹³

De modo que, la depresión, así como la diabetes o la hipertensión, puede pasarse de una generación a otra.^{1,1}

3.3. FACTORES AMBIENTALES

Aunque no se cree que los cambios ambientales importantes, como la pérdida de alguien querido, un cambio de empleo o mudarse a un área nueva, cause depresión, si pudiesen desatlarla en personas susceptibles. Algunos factores psicosociales, tales como las diferencias en la manera como algunas personas manejan las emociones o el estrés, también son objeto de examen para establecer si son un factor determinante en la vulnerabilidad a la depresión.¹⁰

Ciertos tipos de acontecimientos parecen estar más relacionados con la depresión, especialmente los que implican pérdidas: muerte de un familiar cercano, divorcio, abandono de la casa por un miembro de la familia, boda o reclutamiento a filas de un hijo. El estrés crónico ha sido objeto de menor atención por los investigadores. Su papel desencadenante por sí solo no parece estar definitivamente establecido, existiendo opiniones contradictorias. Sin embargo se admite que las dificultades sociales crónicas, el desempleo, la sobrecarga de trabajo doméstico por la presencia en el hogar de varios hijos, así como la falta de una auténtica relación de confianza y la ausencia de una red social de apoyo son importantes factores de mediación que hacen al sujeto más vulnerable y contribuyen al desarrollo de la depresión clínica cuando surgen eventos estresantes.^{1,8}

3.4. DEPRESIÓN OCASIONADA POR FÁRMACOS

Las reacciones a ciertos fármacos pueden afectar el humor o disposición de una persona. La medicación administrada para corregir un disturbio físico, puede causar un cambio químico en el cuerpo que da lugar a un humor abatido. Todos los fármacos o afectan el cuerpo y la mente en alguna forma.¹³

Si una medicina da lugar en el cerebro o en el sistema nervioso a una condición tóxica, puede resultar de ello una depresión extrema. Si una persona toma sedantes o tranquilizantes durante un largo periodo de tiempo, puede ser un candidato a una depresión tóxica. Los síntomas son principalmente: apatía, indiferencia y dificultad para concentrarse.²³

A veces, la persona se da cuenta de pensamientos raros e ilógicos que interfieren con su juicio sensato normal. En muchos casos de depresión y toxicidad por fármacos, la situación se aclara cuando se deja de ingerirlos. Si una persona está tomando alguna clase de

medicación, recetada por el médico o no, y se siente deprimida, debe ir a ver a su médico y consultar el caso. El médico puede determinar los efectos secundarios de la medicina y determinar si se debe cambiar la dosis o la medicación. Es imprudente tomar medicación por cuenta propia.⁹

Este tipo de depresiones pueden ser ocasionadas por los siguientes fármacos: los beta-bloqueadores, los diuréticos tiazidas, las benzodiazepinas, los barbitúricos, los glucocorticoides y los bloqueadores de los canales del calcio, entre otros.²⁵ Ver tabla # 3

TABLA # 3: ALGUNOS MEDICAMENTOS QUE PUEDEN PRODUCIR SÍNTOMAS DEPRESIVOS.^{11, 13}

<ul style="list-style-type: none"> ❖ Antihipertensivos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reserpina ▪ Metildopa ▪ Tiazidas ▪ Espironolactona ▪ Clonidina ❖ Esteroides y anticonceptivos orales <ul style="list-style-type: none"> ▪ Danazol ▪ Anticonceptivos orales ▪ Prednisona ▪ Corticosteroides (incluido ACTH) ▪ Triamcinolona ❖ Antibióticos y antimicóticos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ampicilina ▪ Griseofulvina ▪ Estreptomicina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfametoxazol ▪ tetraciclina ❖ Barbitúricos ❖ Neurológicos y psiquiátricos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amantidina ▪ Baclofén ▪ Fenitoina ▪ Carbamazepina ▪ Levodopa ▪ Sedantes e Hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepinas) ❖ Misceláneos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetazolamida ▪ Cimetidina ▪ Disulfiram ▪ Estimulantes (Anfetaminas, fenfluramida)
--	---

3.5. DEPRESIÓN OCASIONADA POR ENFERMEDADES Y/O FACTORES FÍSICOS

Este tipo de depresión es secundaria a causas físicas específicas y patologías orgánicas demostrables. También se llaman depresiones orgánicas o depresión somatógena, las causas más frecuentes son:

- ❖ **Endocrinas:** hipotiroidismo e hipertiroidismo, adrenales (enfermedad de Addison y enfermedad de Cushing), tumores de hipófisis, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, hipoglucemia, síndrome premenstrual y relacionados
- ❖ **Infecciones:** Particularmente virales como influenza, neumonía, mononucleosis infecciosa, hepatitis, herpes.
- ❖ **Autoinmunitarias:** Lupus eritematoso, artritis reumatoide, sarcoidosis.
- ❖ **Neoplasias:** Cerebrales, páncreas, gastrointestinales, pulmón, riñón.
- ❖ **Neurológicas:** Enfermedad de Parkinson, demencias (incluida E. de Alzheimer), epilepsia, migrañas, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, enfermedad vascular cerebral, traumatismos craneoencefálicos.
- ♦ **Intoxicaciones:** Plomo, mercurio, talio.⁷

La asociación de enfermedad física y depresión es una observación clínica frecuente, entre 10% al 40% de los pacientes con enfermedad física presentan un estado depresivo. Esta relación, sin embargo, no es clara, ni uniforme.³⁰

Este tipo de relación entre enfermedad física y depresión se hace más evidente en los trastornos cardiovasculares, en los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades con fuerte componente vascular, como la patología renal y la diabetes mellitus, y también, en algunas perturbaciones funcionales del sistema gastrointestinal.^{31,37}

El paciente diabético se enfrenta a su enfermedad de tipo crónico y a una serie de alteraciones en su homeostasis o equilibrio biopsicosocial, afectando directamente su personalidad, lo cual, aunado a las complicaciones de la enfermedad, contribuye a que curse con cierto grado de depresión, por lo tanto, la mayoría de los pacientes diabéticos

presentarán un cuadro depresivo durante el curso de su enfermedad, que puede manifestarse mientras que se encuentran hospitalizados.⁴¹

La depresión acompaña frecuentemente a los trastornos cardiovasculares, se estima que un 15% a 20% de los pacientes con enfermedad cardiovascular presentan una depresión clínica, la tasa de depresión en estos enfermos es 7 a 12 veces mayor que en la población normal. Parece que la cronicidad de la enfermedad cardiovascular y el número de medicamentos, especialmente los cardíacos, que toma el paciente, aumentan la tasa de los estados depresivos. Sin embargo, la gravedad misma del trastorno cardiovascular no parece aumentar la predisposición para la depresión.⁴¹

Por otro lado, desde hace tiempo se ha observado que los enfermos con hipotiroidismo son propensos a estados depresivos, mientras que los hipertiroideos muestran hiperactividad que puede llegar a semejar estados psicóticos de tipo maniaco. Por otra parte, la administración de hormonas tiroideas coadyuva al tratamiento de algunas formas de depresión, potenciando la acción de algunos fármacos antidepresivos. De hecho, es frecuente encontrar en la depresión anomalías sutiles de las hormonas tiroideas, con niveles en el límite inferior de los valores normales, con alteración de las proporciones habituales de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4).³⁵

CAPITULO 4: SÍNTOMAS DE LA DEPRESIÓN

El cuadro que presenta una persona deprimida puede ser muy variado en cuanto a sus síntomas y también en cuanto a su evolución temporal. En algunos casos se trata de formas episódicas y en otros se trata de un estado de síntomas permanente de modo casi continuo. También puede variar su gravedad: en algunos casos se trata de estados más bien leves, y en otros existen deseos o intentos de suicidio. Pero en general, cualquier persona deprimida es probable que presente un conjunto de síntomas y signos que se puede reducir a 5 grandes núcleos.⁶

4.1. SÍNTOMAS ANÍMICOS

La tristeza es el síntoma anímico por excelencia de la depresión. Pero aunque los sentimientos de tristeza, abatimiento, pesadumbre o infelicidad son los más habituales, a veces el estado de ánimo predominante es la irritabilidad, sensación de vacío o nerviosismo. Incluso en casos de depresiones graves el paciente puede llegar a negar sentimientos de tristeza, alegando con aparente inmutabilidad que ahora es incapaz de tener ningún sentimiento; en estos casos es normal que los pacientes digan que les es imposible llorar.¹

4.2. SÍNTOMAS MOTIVACIONALES Y CONDUCTUALES.

La anhedonia o pérdida de la capacidad de disfrute es junto con el estado de ánimo deprimido el síntoma principal de un estado depresivo. Levantarse de la cama por las mañanas para asearse pueden convertirse en tareas casi imposibles y, en muchos casos, se abandonan el estudio, trabajo, etc. en su forma más grave este tipo de inhibición conductual se conoce como retardo psicomotor, que es un enlentecimiento generalizado de las respuestas motoras, el habla, el gesto, y una inhibición motivacional casi absoluta.^{1,3}

4.3. SÍNTOMAS COGNITIVOS

El rendimiento cognitivo de una persona deprimida está afectado. La depresión no sólo ensombrece la vida del paciente llenándola de pensamientos melancólicos, sino que, además, disminuye el funcionamiento del enfermo.⁹

Típicamente el paciente deprimido se queja de baja de la memoria con disminución de la capacidad de concentración, con lentitud psicomotora y dificultad para tomar decisiones. Es fácil, entonces, figurarse el impacto de la enfermedad depresiva en la población geriátrica que ya tiene muchas pérdidas de habilidades, de autoestima y de apoyo social. Si a esto le agregamos el enlentecimiento cognitivo del envejecimiento normal, y el deterioro de la demencia en muchos ancianos, la depresión agregada, resulta en un dramático déficit funcional.¹⁵

Los estados depresivos se acompañan con fallas evidentes del funcionamiento cognitivo, baja de la atención y de la velocidad del pensamiento.

Estos déficits cognitivos son más evidentes en los estados depresivos que han comenzado temprano en la vida y han tomado un curso crónico o recurrente, y pueden persistir más allá del episodio depresivo clínico.

Pero aparte de estos déficits formales, el contenido de las cogniciones está alterado, la valoración que hace una persona deprimida de sí misma, de su entorno y de su futuro suelen ser negativas. La autodesprecación, la autoculpación y la pérdida de autoestima suelen ser contenidos claves de las cogniciones de estas personas.²¹

4.4. SÍNTOMAS FÍSICOS

Un 70 u 80% de los pacientes deprimidos padecen problemas de sueño. Normalmente se trata de insomnio (problemas para quedarse dormido, despertares frecuentes a lo largo de la noche, o despertar precoz), si bien en un pequeño porcentaje puede darse hipersomnia. Otros síntomas físicos son: fatiga, pérdida de apetito, disminución del deseo y la actividad sexual que, en los hombres incluso puede acompañarse de problemas en la erección. También los deprimidos se quejan con frecuencia de molestias corporales difusas: dolores de cabeza, de espalda, náuseas, vómitos, estreñimiento, micción dolorosa, visión borrosa, etc.^{12,13,14,26}

4.5. SÍNTOMAS INTERPERSONALES

Una importante característica de las personas deprimidas es el deterioro en las relaciones con los demás. Estos pacientes normalmente sufren el rechazo de las personas que les rodean, lo que a su vez reacciona aislándoles aún más. Esta área puede ser el foco de interés en el futuro, puesto que un funcionamiento interpersonal inadecuado en estos pacientes ha mostrado ser un buen predictor de un peor curso de la depresión.¹⁶

TABLA # 4: SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA ^{1,9}	
<p>Síntomas emocionales</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Tristeza ❖ Anhedonia ❖ Ansiedad ❖ Irritabilidad 	<p>Síntomas psicológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Culpa ❖ Desesperanza ❖ Desvalorización ❖ Ideación suicida ❖ delirio
<p>Síntomas vegetativos</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Alteraciones del sueño ❖ Alteraciones del apetito ❖ Disminución de la energía ❖ Disminución del libido ❖ Ansiedad / nerviosismo 	<p>Síntomas cognitivos</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Menor concentración ❖ Menor memoria ❖ Pensamientos obsesivos

La depresión en la niñez y adolescencia puede tener un aspecto muy diferente a la del adulto, con aparición de problemas de conducta, ira, rebeldía, fracaso escolar, deterioro de las amistades y distancia emocional respecto a los padres.⁹

CAPITULO 5: DIAGNOSTICO

Sentirse triste o deprimido no es un sintoma suficiente para diagnosticar depresión. Esta distinción es importante, puesto que la depresión entendida como sintoma está presente en la mayor parte de los cuadros psicopatológicos (por ejemplo esquizofrenia, obsesiones..) y en otras condiciones médicas, sin que por ello constituya un síndrome depresivo.⁹

En segundo lugar no resulta fácil diferenciar la depresión clínica de los estados de ánimo depresivos más o menos transitorios y cotidianos. Los teóricos de la depresión no han llegado a un acuerdo respecto a las fronteras que delimitan una respuesta depresiva "normal" de una "patológica". Para algunos autores los estados depresivos varían en una única dimensión, un continuo de gravedad, de tal modo que los cuadros depresivos se diferenciarían sólo por la intensidad cuantitativa de los síntomas.¹¹

Para otros, la depresión normal difiere cualitativamente de la depresión patológica y, a su vez, en ésta pueden diferenciarse subtipos. Por otro lado, a diferencia de los estados normales de tristeza, la depresión impregna todos los aspectos del funcionamiento de la persona y, en cierto modo, el estado de ánimo parece tener vida en sí mismo, autonomía, de modo que apenas reacciona ante sucesos externos y parece "independiente" de la voluntad.^{3,4}

Los sujetos que padecen depresión tienen la capacidad disminuida para pensar, concentrarse y tomar decisiones, pueden dar la impresión de distraerse con facilidad o quejarse de falta de memoria.¹

5.1. CRITERIOS (DSM-IV) PARA DIAGNOSTICAR UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR^{1,10,11}

- A. El trastorno de ánimo deprimido se caracteriza por lo menos por dos de los síntomas siguientes durante un periodo mínimo de dos semanas, representando un cambio en su actividad previa y al menos, uno de los síntomas es 1) Estado de ánimo deprimido, o 2) Pérdida de interés o de capacidad para el placer.
 1. Estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, casi cada día, sugerido por la experiencia subjetiva o por la observación de los demás.
 2. Notable disminución de placer o interés en todas o casi todas las actividades habituales, casi cada día

3. Aumento o pérdida significativa de peso sin hacer ningún régimen (por ejemplo, más de un 5% del peso corporal en un mes), o disminución o incremento del apetito casi cada día.
 4. Insomnio o somnolencia casi cada día.
 5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día.
 6. Fatiga o disminución de energía casi cada día.
 7. Sentimientos excesivos o inadecuados de inutilidad o culpa casi cada día.
 8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día.
 9. Ideas de muerte recurrentes (no el simple miedo a morir), ideas de suicidio recurrentes sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B. 1. No puede mantenerse que una causa orgánica inicio y mantiene la alteración.
2. La alteración no es una reacción normal a la muerte de un ser querido (duelo no complicado).
- C. Fuera del contexto de la alteración anímica no ha habido en ningún momento ideas delirantes ni alucinaciones que hayan durado más de dos semanas.
- D. El trastorno no está superpuesto a una esquizofrenia, a un trastorno esquizofreniforme, a un trastorno delirante o a un trastorno psicótico no especificado.

La depresión del estado de ánimo varía de un día a otro. En algunos casos la ansiedad y el malestar pueden predominar sobre la depresión. La alteración del estado de ánimo puede estar enmascarada por irritabilidad, comportamiento histriónico o preocupaciones somáticas.

En la depresión mayor habrá un síndrome somático cuando estén presentes cuatro de las siguientes características:

- ❖ Pérdida de la libido.
- ❖ Alteración del peso.
- ❖ Empeoramiento matutino del humor.

- ❖ Despertar horas antes de lo habitual.
- ❖ Pérdida de reactividad emocional a acontecimientos y circunstancias ambientales agradables.
- ❖ Disminución de la capacidad de disfrutar de las actividades que le eran placenteras.

La diferenciación de la gravedad de los cuadros depresivos se basa en el número, tipo y gravedad de los síntomas. Un buen indicador podría ser la actividad laboral, en el hogar, la vida cotidiana o la social.¹⁸

5.2. CRITERIOS (CIE-10) PARA DIAGNOSTICAR UN EPISODIO DEPRESIVO¹

- A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.
- B. El episodio no es atribuible a abuso de alcohol o drogas, a un trastorno endocrino, a un tratamiento farmacológico ni a otros trastornos mentales orgánicos.
- C. Ausencia de síntomas hipomaniacos o maniacos suficientes como para haber satisfecho los criterios diagnósticos de episodio hipomaniaco o maniaco en cualquier momento de la vida del individuo.
- D. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:
 1. Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto, presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por las circunstancias ambientales y que persiste al menos dos semanas.
 2. Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras.
 3. Falta de vitalidad o aumento de la fatiga
- E. Por lo menos cuatro de los siguientes síntomas adicionales:
 1. Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad.
 2. Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva o inadecuada.
 3. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio o cualquier conducta suicida.

4. Quejas o disminución de la capacidad de concentración y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilación.
5. Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición. Alteraciones del sueño de cualquier tipo.
6. Cambio del apetito con la correspondiente modificación del peso.

Trastorno depresivo moderado: al menos dos de los tres síntomas de D y seis del total (D + E).

Trastorno depresivo grave: los tres síntomas de D y ocho del total (D + E)

5.3. CRITERIOS (DSM- IV) PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEPRESION TIPO MELANCÓLICO³

Presencia de cinco de los síntomas siguientes, como mínimo

1. Pérdida de interés o de capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades.
2. Falta de reactividad ante estímulos normalmente agradables.
3. La depresión suele ser más intensa por la mañana
4. Despertar precoz por la mañana.
5. Lentificación o agitación psicomotora.
6. Anorexia significativa o pérdida de peso (por ejemplo, más del 5% del peso corporal al mes)
7. Ninguna alteración significativa de la personalidad antes del primer episodio depresivo mayor.
8. Uno o más episodios depresivos mayores previos, seguidos de una remisión completa o casi completa.
9. Buena respuesta previa a una terapéutica somática antidepressiva adecuada y específica.

5.4. CRITERIOS (DSM-IV) PARA EL DIAGNOSTICO DE DISTIMIA¹

- A. Estado de ánimo deprimido comunicado por el sujeto y observado por los demás, que se presenta la mayor parte del tiempo y que dura la mayor parte del día a lo largo de dos años como mínimo.
- B. Durante los periodos depresivos están presentes, como mínimo, dos de los síntomas siguientes:
 - 1. Poco apetito o voracidad.
 - 2. Insomnio o hipersomnía.
 - 3. Pérdida de energía o fatiga.
 - 4. Disminución de la autoestima.
 - 5. Falta de concentración o dificultad para tomar decisiones.
 - 6. Sentimientos de desesperanza.
- C. Un periodo de dos años en el que se da la alteración, sin síntomas del criterio A por más de dos meses.
- D. No hay pruebas de la existencia de un episodio depresivo mayor inequívoco durante los dos primeros años de la alteración.
- E. Nunca ha habido un episodio maniaco o un episodio hipomaniaco inequívoco.
- F. El trastorno no está superpuesto a un trastorno psicótico crónico, como una esquizofrenia o un trastorno delirante.
- G. No puede demostrarse la existencia de una causa orgánica que haya iniciado y mantenido la alteración: por ejemplo, la administración prolongada de medicación antihipertensiva.

Se han introducido muchas pruebas para ayudar al diagnóstico de la depresión, que incluyen la de supresión con dexametasona (PSD), la respuesta de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y muchas determinaciones de la alteración en la función del sueño, como la latencia del movimiento ocular rápido (REM, del inglés *rapid eye movement*). Por desgracia, ninguna ha resultado confiable o específica para el diagnóstico de un trastorno afectivo. El interrogatorio es esencial en el diagnóstico de la depresión.¹⁰

A continuación se presentan dos tipos de interrogatorios que ayudan al especialista a diagnosticar más correctamente la depresión.

5.5. ESCALA DE HAMILTON PARA LA EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN (HRSD)⁴

(Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD)

CARACTERÍSTICAS

Esta escala ha sido durante los últimos años el instrumento clásico para evaluar la severidad de la depresión en el ámbito psiquiátrico y uno de los más utilizados en la investigación psicofarmacológica.

Se centra básicamente en los componentes somáticos y comportamentales de la depresión. Debe de ser complementada al final de una entrevista semi-estructurada por un terapeuta entrenado, ya que los criterios de cada pregunta están poco especificados, y no se diferencia entre intensidad y frecuencia de cada síntoma.

La versión original fue realizada por Hamilton en 1960, y está formada por 21 preguntas. Esta escala fue reducida posteriormente en 1967 por el mismo autor a 17 preguntas, aunque la más utilizada sigue siendo la de 21 preguntas.

La versión que se presenta es la forma original de 21 preguntas, más una pregunta final para especificar otros síntomas.

INSTRUCCIONES

Los preguntas son valoradas con una puntuación de 0 a 2 en unos casos y de 0 a 4 en otros. La tarea del terapeuta consistirá en elegir, para cada pregunta, la puntuación que mejor define las características del paciente.

LISTA DE PREGUNTAS

1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)

0. Ausente.

1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado.

2. Estas sensaciones se relatan oral o espontáneamente.

3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto.

4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea.

2. Sensación de culpabilidad

0. Ausente.

1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente.

2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones.

3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad.

4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.

3. Suicidio

0. Ausente.

1. Le parece que la vida no vale la pena vivirla.

2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse.

3. Ideas de suicidio o amenazas.

4. Intentos de suicidio (4 para cualquier intento serio).

4. Insomnio precoz

0. No tiene dificultad para dormirse.

1. Se queja de dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo más de media hora.

2. Se queja de dificultades para dormirse cada noche.

5. Insomnio medio

0. No hay dificultad.

1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche.

2. Está despierto durante la noche (cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica 2, excepto por motivos de evacuación, trabajo o actividades).

6. Actividades

0. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad. En el hospital, clasificar en 3 si el paciente no dedica por lo menos 3 horas al día a actividades relacionadas exclusivamente con las pequeñas tareas del hospital o aficiones.

1. Dejó de trabajar por la presente enfermedad. En el hospital, clasificar en 4 si el paciente no se compromete en otras actividades más que a las pequeñas tareas, o si no puede realizar estas sin ayuda.

8. Inhibición (lentitud del pensamiento y de la palabra, facultad de concentración empeorada; actividad motora disminuida).

0. Palabra y pensamiento normales.

1. Ligero retraso en el diálogo.

2. Evidente retraso en el diálogo.

3. Diálogo difícil.

4. Torpeza absoluta.

9. Agitación

0. Ninguna.

1. "Juega" con sus manos, cabellos, etc.

2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios, etc.

10. Ansiedad psíquica

- 0. No hay dificultad.
- 1. Tensión subjetiva e irritabilidad.
- 2. Preocupación por las pequeñas cosas.
- 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o el habla.
- 4. Temores expresados sin preguntarle.

11. Ansiedad somática. Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, tales como: gastrointestinales (boca seca, flatulencia, indigestión, diarrea, retortijones, eructos), cardiovasculares (palpitaciones, cefalgias), respiratorios (hiperventilación, suspiros), frecuencia urinaria, sudoración.

- 0. Ausente.
- 1. Ligera.
- 2. Moderada.
- 3. Severa.
- 4. Incapacitante.

12. Síntomas somáticos gastrointestinales

- 0. Ninguno.
- 1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen.
- 2. Dificultad de comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación para sus síntomas gastrointestinales.

13. Síntomas somáticos en general

- 0. Ninguno.
- 1. Pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad.
- 2. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2.

14. Síntomas genitales, como pérdida de la libido o trastornos menstruales.

- 0. Ausente.
- 1. Débil.
- 2. Grave.

15. Hipocondría

- 0. No la hay.
- 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente).
- 2. Preocupado por su salud.
- 3. Se lamenta constantemente. Solicita ayudas, etc.
- 4. Ideas delirantes hipocondríacas.

16. Pérdida de peso (completar A o B)
- A. Según manifestaciones del paciente (primera valoración).
- 0.No hay pérdida de peso
 - 1.Probable pérdida de peso asociado con la enfermedad actual.
 - 2.Pérdida de peso definida (según el enfermo).
- B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (valoraciones siguientes, expresadas por termino medio).
- 0.Pérdida de peso inferior a 500 grs. en una semana.
 - 1.Pérdida de más de 500 grs. en una semana.
 - 2.Pérdida de más de 1 kg en una semana.
- 17.. "Insigh" (Conciencia de sí mismo)
- 0.Se da cuenta de que está deprimido y enfermo.
 - 1.Se da cuenta de su enfermedad, pero atribuye la causa a una mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.
 - 2.Niega que esté enfermo.
18. Variación diurna (Indicar si los síntomas son más severos por la mañana o por la tarde, marcando M o T)
- 0.Ausente.
 - 1.Ligera M T.
 - 2.Grave M T.
- 19.Despersonalización y falta de realidad
- 0.Ausente.
 - 1.Ligera. Como sensación de irrealidad.
 - 2.Moderada. Ideas nihilistas.
 - 3.Grave.
 - 4.Incapacitante.
20. Síntomas paranoicos
- 0.Ninguno.
 - 1.Sospechosos.
 - 2.Leves.
 - 3.Ideas de referencia.
 - 4.Delirios de referencia y de persecución.
- 21.Síntomas obsesivos y compulsivos
- 0.Ausentes.
 - 1.Ligeros.
 - 2.Graves.

22. Otros síntomas (especificar)

- 0. Ausentes.
- 1. Ligeros.
- 2. Graves.

CLAVE DE CORRECCIÓN

La puntuación total de la escala es la suma de las puntuaciones asignadas a cada uno de las preguntas.

DATOS PSICOMÉTRICOS

Los estudios normativos realizados con una muestra de sujetos depresivos arrojaron una puntuación media de 21.2 y una desviación típica de 6.2. Se admite como punto de corte entre población normal y depresiva la puntuación de 18.

El análisis factorial realizado por Hamilton permitió extraer los siguientes factores: depresión inhibida, depresión agitada, reacción de ansiedad y un cuarto factor que satura en las preguntas de insomnio, síntomas somáticos generales y ansiedad somática.

INDICACIONES CLÍNICAS

Esta escala suele utilizarse para obtener una medida de intensidad o severidad de la depresión, en pacientes previamente diagnosticados como depresivos, no se trata por tanto de un instrumento adecuado para el diagnóstico de las distintas categorías de la depresión. También se utiliza como índice del progreso terapéutico del sujeto, sobre todo en investigación farmacológica.

5.6. INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BECK DEPRESSION INVENTORY)- BDI⁴

Beck, A.T.; Rush, A.J.; Shaw, B.F. y Emery, G. (1976)

CARACTERÍSTICAS

El Inventario de Depresión de Beck fue desarrollado, en un primer momento, como un instrumento heteroaplicado de 21 preguntas que evaluaban la intensidad del síndrome depresivo. A continuación, los autores realizaron una versión paralela, en forma autoaplicada, transformando cada pregunta en 4 ó 6 frases autoevaluativas graduadas en orden creciente de intensidad. Conde y Useros (1974,1975) tradujeron y adaptaron al castellano la versión inglesa, pero balanceando las opciones de respuesta con el fin de evitar sesgos al responder.

También se ha desarrollado una forma corta de 13 preguntas procedentes de los 21 originales. Sin embargo, a pesar de que la correlación entre ambas formas es alta (0,96), se aconseja utilizar la versión de 21 preguntas, ya que el porcentaje de errores de clasificación cometidos con ella es más bajo (Cendales y col., 1987)

El contenido de las preguntas refleja claramente la importancia concedida por los autores al componente cognitivo de la depresión; solamente una tercera parte de las preguntas hacen referencia a aspectos fisiológicos o conductuales.

La versión más conocida en España es la de Conde y Franch (1984). Sin embargo, la última versión del cuestionario (Becks y col., 1979) resulta más adecuada y de más fácil aplicación, además de considerar el punto de referencia del paciente a la hora de contestar el cuestionario no sólo el momento actual, sino también la semana anterior, (Vázquez y Sanz, 1991).

A continuación se presenta la última versión del BDI realizada por Beck y cols. (1979).

INSTRUCCIONES

Se le pide al sujeto que en cada uno de los 21 apartados marque con una cruz a la izquierda la frase que mejor refleje su situación durante la última semana, incluyendo el día de hoy.

LISTA DE PREGUNTAS

1. 0. No me siento triste
 1. Me siento triste
 2. Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo
 3. Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo
2. 0. No me siento especialmente desanimado respecto al futuro
 1. Me siento desanimado respecto al futuro
 2. Siento que no tengo nada que esperar
 3. Siento que el futuro es desesperanzador y que las cosas no van a mejorar
3. 0. No me siento fracasado
 1. Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas
 2. Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso
 3. Me siento una persona totalmente fracasada
4. 0. Las cosas me satisfacen tanto como antes
 1. No disfruto de las cosas como antes
 2. Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas
 3. Estoy insatisfecho o aburrido de todo
5. 0. No me siento especialmente culpable
 1. Me siento culpable en bastantes ocasiones
 2. Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones
 3. Me siento culpable constantemente
6. 0. Creo que me siento castigado
 1. Siento que puedo ser castigado
 2. Espero ser castigado
 3. Siento que estoy siendo castigado
 4. Quiero que me castiguen
7. 0. No me siento descontento conmigo mismo
 1. Estoy descontento conmigo mismo
 2. Me avergüenzo de mí mismo
 3. Me odio
8. 0. No me considero peor que cualquier otro
 1. Me autocritico por mis debilidades o por mis errores
 2. Continuamente me culpo por mis faltas
 3. Me culpo por todo lo malo que me sucede
9. 0. No tengo ningún pensamiento de suicidio
 1. A veces pienso en suicidarme, pero no lo haría
 2. Desearía suicidarme
 3. Me suicidaría si tuviera la oportunidad

10. 0. No lloro más de lo que solía
 1. Ahora lloro más que antes
 2. Lloro continuamente
 3. Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera
11. 0. No estoy más irritado de lo normal en mí
 1. Me molesto o irritado más fácilmente que antes
 2. Me siento irritado continuamente
 3. No me irrita absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme
12. 0. No he perdido el interés por los demás
 1. Estoy menos interesado en los demás que antes
 2. He perdido la mayor parte de mis intereses por los demás
 3. He perdido todo el interés por los demás
13. 0. Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho
 1. Evito tomar decisiones más que antes
 2. Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes
 3. Ya me es imposible tomar decisiones
14. 0. No creo tener peor aspecto que antes
 1. Estoy preocupado porque parezco mayor o poco atractivo
 2. Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo
 3. Creo que tengo un aspecto horrible
15. 0. Trabajo igual que antes
 1. Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo
 2. Tengo que obligarme mucho para hacer algo
 3. No puedo hacer nada en absoluto
16. 0. Duermo tan bien como siempre
 1. No duermo tan bien como antes
 2. Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormirme
 3. Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir
17. 0. No me siento más cansado de lo normal
 1. Me canso más fácilmente que antes
 2. Me canso en cuanto hago cualquier cosa
 3. Estoy demasiado cansado para hacer nada
18. 0. Mi apetito no ha disminuido
 1. No tengo tan buen apetito como antes
 2. Ahora tengo mucho menos apetito
 3. He perdido completamente el apetito

19. 0. Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada
 1. He perdido más de 2 Kg y medio
 2. He perdido más de 4 Kg
 3. He perdido más de 7 Kg
 4. Estoy a dieta para adelgazar
20. 0. No estoy preocupado por mi salud más de lo normal
 1. Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento
 2. Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más
 3. Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa
21. 0. No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo
 1. Estoy menos interesado por el sexo que antes
 2. Ahora estoy mucho menos interesado por el sexo
 3. He perdido totalmente mi interés por el sexo

CLAVE DE CORRECCION

La clave de corrección aparece a la izquierda de cada una de las frases, (esta corrección no aparece en el formato de lectura para el sujeto). La puntuación directa total se obtiene sumando los valores correspondientes a cada una de las frases marcadas por el sujeto, en los 21 apartados.

El rango de la puntuación obtenida es de 0 a 63. Los puntos de corte que se proponen para graduar el síndrome depresivo son los siguientes (Beck y cols; 1988):

- ❖ Normales: 0 a 9
- ❖ Depresión leve: 10 a 18
- ❖ Depresión moderada: 19 a 29
- ❖ Depresión grave: 30 a 63

DATOS PSICOMÉTRICOS

Existen multitud de trabajos que informan de las excelentes propiedades psicométricas del Inventario de Depresión de Beck. En una reciente revisión de estudios de evaluación de este instrumento a lo largo de sus 25 años de historia (Beck, Steer y Garbin, 1988), los autores informan de una consistencia interna media de 0.86 para pacientes psiquiátricos y de 0.81 para sujetos no psiquiátricos. Respecto a su validación concurrente, informan de una correlación media con la Escala de Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression-HRSD) de 0.73 para pacientes psiquiátricos y de 0.74 para sujetos no psiquiátricos.

INDICACIONES CLÍNICAS

El BDI ha sido concebido para la detección y cuantificación del síndrome depresivo en adultos; en ningún caso es instrumento adecuado para realizar un diagnóstico diferencial frente a otros trastornos.

Debe utilizarse por tanto en pacientes previamente diagnosticados de depresión. Es uno de los instrumentos más empleados en la práctica clínica como medida del progreso terapéutico a lo largo del tratamiento. Su uso está también ampliamente extendido en investigación para la selección de sujetos.

5.7. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA DEPRESION

Aunque todavía no se dispone de pruebas de laboratorio que confirmen la depresión, son necesarias pruebas analíticas que descarten otras enfermedades que puedan presentarse como depresión.

1. Son necesarias pruebas de función tiroidea, hemograma completo con fórmula leucocitaria, velocidad de sedimentación, una bioquímica sanguínea y un análisis de orina para dar soporte a la impresión diagnóstica descartando una enfermedad médica oculta.
2. Por encima de los 45 años de edad, es útil un electrocardiograma (ECG) para descartar que la causa de la anérgia, astenia e incapacidad funcional cardíaca, con la consiguiente irritabilidad y descorozamiento, sean arritmias o isquemia cardíaca.
3. Pruebas serológicas de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) si los factores de riesgo, los signos o los síntomas así lo indican.⁸

TABLA # 5: PRUEBAS ESENCIALES PARA EL DIAGNOSTICO DE LA DEPRESIÓN

<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pruebas de función tiroidea ❖ Electrolitos ❖ Nitrógeno ureico y sanguíneo ❖ Creatinina 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Hemograma completo y fórmula ❖ Velocidad de sedimentación globular ❖ VIH ❖ ECG
---	---

CAPÍTULO 6: MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON DEPRESIÓN

La depresión por lo general se manifiesta mediante sentimientos de tristeza y autodesprecio, aunados a trastornos leves del sueño y del apetito. En estos pacientes, tal vez sea suficiente el intento de asesorarlos acerca de los sucesos de su vida para ayudarles a delinear las prioridades y actividades apropiadas, junto con prescripción de ejercicio, dieta, y reposo adecuados, además de medidas generales de salud.^{2,10}

Cuando los síntomas se intensifican, en especial cuando afectan el sueño y el apetito, y la persona se torna incapaz de desempeñarse en su empleo, escuela o labores domésticas, debe de considerarse la utilización de psicoterapia en combinación de fármacos antidepressivos.^{3,10}

Hoy día, hay más tratamientos efectivos para la depresión que nunca antes. De hecho, entre el 80% y el 90% de los casos de depresión pueden tratarse con éxito con uno o más tratamientos de los disponibles actualmente.

También es importante señalar que buscar tratamiento temprano en el curso de un episodio de depresión puede ayudar a evitar que la enfermedad se vuelva más severa o crónica.¹

Además, el tratamiento puede evitar la recurrencia de la depresión. Aproximadamente, la mitad de las personas que han tenido un episodio de depresión sufrirá un segundo episodio. Luego de dos episodios sin tratamiento, las probabilidades de tener un tercer episodio (es decir, de llegar a la depresión recurrente) son mayores aún; y después de tres episodios, las probabilidades de un cuarto episodio son de un 90%. El tratamiento puede ayudar a interrumpir este patrón descendente.¹⁵

El manejo terapéutico del paciente con depresión comienza con un diagnóstico adecuado, evaluando y abordando terapéuticamente, la comorbilidad psiquiátrica y médica.¹

El médico debe sospechar una depresión cuando el enfermo consulta por molestias vagas (insomnio, dolores de espalda, dolores de cabeza, fatiga, falta de alegría y placer, etc.). El paciente geriátrico separado, divorciado o viudo es más propenso a recurrir al suicidio que el paciente con adecuado apoyo social.

La tarea del médico, una vez efectuado el diagnóstico correcto de una enfermedad depresiva, es evaluar de inmediato el riesgo de suicidio del paciente, sin olvidar que éste es un proceso constante hasta que el enfermo ha logrado una estabilidad emocional bien documentada.³¹

Debe tenerse presente que el riesgo de suicidio puede aumentar una vez iniciado el tratamiento farmacológico, entre otras razones, por mejorar primero la inhibición psicomotora, lo que puede facilitar la implementación de sentimientos autodestructores. La tasa de suicidio en la depresión es de aproximadamente un 15%, aún con el tratamiento antidepressivo actual. Es importante de tener presente es que un 70% de los pacientes deprimidos que cometen suicidio, han consultado al médico dentro del mes previo al acto suicida.¹⁰

Frente a un enfermo con tendencias suicidas se debe asegurar que esté adecuadamente supervisado, y si es necesario, debe considerarse la hospitalización. En una situación crítica de esta naturaleza debe reclutarse toda la ayuda posible para la solución de los problemas prácticos que presenta el paciente, además de ofrecer un ambiente de apoyo humano.³⁹

La mayoría de los suicidios se deben a un error de diagnóstico o a un diagnóstico desacertado que no se percata de la severidad de la depresión. Pero cuando la depresión se diagnostica con precisión y se trata eficazmente, el suicidio es altamente evitable.¹⁴

La mayoría de los pacientes responde mejor a la combinación de medicamentos antidepressivos y psicoterapia. Los medicamentos se usan para aliviar los síntomas de la depresión, mientras que la psicoterapia puede ayudar a las personas a lidiar con los efectos de la depresión en sus vidas.¹¹

En el tratamiento de un estado depresivo se distinguen los siguientes aspectos.

- ❖ Tratamiento Farmacológico
- ❖ Tratamiento no Farmacológico

6.1. MANEJO TERAPÉUTICO FARMACOLOGICO

6.1.1. EVALUACIÓN DEL CASO

Antes de administrar un antidepresivo es preciso conocer si la depresión se debe a una alteración orgánica o resulta de tratamientos con fármacos depresógenos para proceder a las medidas terapéuticas correspondientes. Debe prestarse una especial atención a la detección selectiva de los siguientes problemas que pueden condicionar la utilización de los antidepresivos: arritmias cardíacas, bloqueo cardíaco, hipotensión postural, dificultad para orinar, estreñimiento y glaucoma. En todo caso se considerarán las siguientes contraindicaciones:

1. Absolutas: Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y taquicardia paroxística.
2. Relativas: glaucoma y adenoma prostático.¹

Existe una gran cantidad de fármacos antidepresivos en el mercado (ver tabla # 6). Todos los fármacos antidepresivos han mostrado una respuesta al tratamiento (50% reducción de los síntomas).

Ningún antidepresivo ha mostrado claramente una acción terapéutica más rápida que lo habitual de dos a cuatro semanas.^{1,9,12,15}

No todos los pacientes presentan la misma tasa de remisión (mejoría del episodio depresivo) con un mismo antidepresivo, ni todos los pacientes responden igual a todos los fármacos.⁷

TABLA # 6: CONSULTA DE ANTIDEPRESIVOS DISPONIBLES ACTUALMENTE¹⁸

<p>Inhibidores de la MAO</p> <p>Tranilecipromina</p> <p>Fencelzina</p> <p>Isocarboxazida</p>	<p>Inhibidor Selectivo de MAO tipo A</p> <p>Moclobemide</p>
<p>Inhibidor Selectivo de MAO tipo B</p> <p>Selegilina</p>	<p>Inhibidores de la recaptura de Dopamina</p> <p>Bupropion.</p>
<p>Inhibidores de la recaptura de Norepinefrina</p> <p>Desipramina</p> <p>Maprotilina</p> <p>Nortriptilina</p> <p>Doxepina</p> <p>Imipramina</p> <p>Amitriptilina</p>	<p>Inhibidores de la recaptura de Serotonina</p> <p>Trazodona</p> <p>Fluoxetina</p> <p>Paroxetina</p> <p>Sertralina</p> <p>Citalopram</p>

Clasificación de los antidepresivos por mecanismos de acción

No es posible saber de antemano la eficacia de un fármaco en el caso particular, de tal manera, que el médico debe elegir el fármaco más apropiado para el enfermo basándose en:

- ❖ Respuesta del enfermo a tratamiento anterior (Si lo ha habido)
- ❖ Respuesta al tratamiento antidepresivo en familiares biológicos;
- ❖ Perfil de efectos secundarios del fármaco antidepresivo;
- ❖ Características clínicas del cuadro depresivo
- ❖ Consideraciones económicas.
- ❖ Disponibilidad en el mercado.¹¹⁰

En general, durante las dos primeras semanas de tratamiento se establece la tolerancia del enfermo al medicamento, y se logra la dosis terapéutica usualmente recomendada (las dosis usadas en geriatría suelen ser un tercio a un medio de las dosis usadas en el adulto joven). Posteriormente se recomienda evaluar el resultado del tratamiento cada dos semanas.¹⁰

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento inicial en forma adecuada. Sin embargo, un 30% a 45% presentan, o "refractariedad al tratamiento", es decir, no hay respuesta alguna a la intervención médica, o más frecuentemente, "resistencia al tratamiento", definida como una respuesta inadecuada o incompleta al tratamiento, o también, como una pérdida de la respuesta inicial al tratamiento. Hay muchos factores que pueden contribuir a esta situación, entre otros:⁴⁶

- ❖ Diagnóstico inadecuado.
- ❖ Tratamiento con dosis insuficiente y por un tiempo inadecuado;
- ❖ Empeoramiento del cuadro depresivo de base;
- ❖ Presencia de una enfermedad física no detectada y que complica el cuadro psiquiátrico, por ejemplo: hipotiroidismo, carencia de vitamina B12, neoplasma, etc.
- ❖ Presencia de otro desorden psiquiátrico como abuso de sustancias intoxicantes, desorden de ansiedad, manía distórica, desorden de la personalidad, desorden esquizoafectivo, etc.;
- ❖ Desarrollo de efectos secundarios como agitación, apatía e insomnio (fármacos ISRS), efectos anticolinérgicos (contipación, retención urinaria, etc.) etc.
- ❖ Interacción con otros medicamentos que disminuyen o aumentan la concentración plasmática del antidepressivo, o potencian efectos secundarios,
- ❖ Falta de adhesión al tratamiento, ya sea por efectos secundarios, o por inadecuada comprensión de la necesidad del tratamiento, y falla de la relación terapéutica;
- ❖ Síntomas secundarios a la interrupción o baja brusca de la dosis de la fármacos antidepressiva (síndrome de discontinuación), fundamentalmente los antidepressivos tricíclicos y ISRS de acción corta. Por esta razón no se recomiendan las interrupciones de fin de semana del tratamiento con estas fármacos;
- ❖ Auténtica refractariedad del cuadro depresivo.^{16,46}

La meta del tratamiento debe ser la remisión total de los síntomas. La remisión se define como un estado asintomático, con función psicósocial adecuada, con una impresión clínica global de normalidad del enfermo y un puntaje menor de 8-10 en la escala de depresión de la Prueba de Hamilton. Se considera una depresión en estado de remisión cuando se mantiene la mejoría consistentemente por al menos 8 semanas. La remisión se extiende por 4 a 6 meses, si no ha habido reaparición de los síntomas depresivos, se habla de recuperación. Con un puntaje de 8%, o 10%, al 25% se habla de mejoría con síntomas residuales. Una mejoría que deja un puntaje de 25% al 50% de síntomas depresivos es una mejoría parcial.³⁶

La remisión no debe confundirse con la respuesta al tratamiento antidepresivo que es básicamente un concepto de investigación para evaluar la efectividad de los fármacos antidepresivos y se define como la disminución de los signos y síntomas depresivos en un 50%, medidos con la escala Hamilton.³⁶

La falla en lograr una remisión total de los síntomas y de recuperar el nivel de funcionamiento previo, puede estar correlacionada con varios factores:

- ❖ Edad de comienzo de la depresión
- ❖ Calidad de vida básica del paciente
- ❖ Nivel de educación y estado marital
- ❖ Nivel de estrés previo y durante la recuperación
- ❖ Sucesos adversos e historia familiar de depresión
- ❖ Tratamiento oportuno y bien realizado^{1,34}

6.1.2. ELECCIÓN DEL FÁRMACO

En términos generales, tanto los fármacos tricíclicos como los de nueva generación y los fármacos más recientes, de perfil serotoninérgico, son virtualmente equivalentes en cuanto a la respuesta terapéutica, lo cual no implica que sean igualmente eficaces en el enfermo individual.^{1,10}

En la práctica, la selección del medicamento se establece utilizando los siguientes criterios:

- a) La respuesta del paciente durante episodios anteriores de la enfermedad.
- b) La tolerancia a los efectos colaterales con especial atención a los ancianos y a los pacientes con enfermedades físicas.
- c) La necesidad o no de un efecto sedante, según la presencia de agitación, ansiedad y alteraciones del sueño, o el predominio de la apatía y la inhibición psicomotora.¹

La elección de medicamento se basa en múltiples factores que van desde la confianza del médico por el medicamento, la experiencia en prescripciones anteriores, los efectos colaterales, la presencia de otros padecimientos y hasta el precio y disponibilidad en el mercado.⁴

Si se tiene en cuenta la eficacia, los efectos secundarios y la aceptación por parte de los pacientes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera elección. No son superiores a los tricíclicos en su eficacia o el comienzo de la acción.

Es prudente empezar con una dosis baja durante unos pocos días para evaluar la sensibilidad del paciente a los efectos secundarios (cefalea, inestabilidad, náuseas, nerviosismo, insomnio, sedación, diarrea).^{10,9}

Una dosis típica de comienzo puede ser medio comprimido de 50 mg de sertralina (Zoloft), diario. La dosis puede elevarse medio o un comprimido cada mañana pasados de 4 a 7 días, si los efectos secundarios no son molestos para el paciente. Una dosis eficaz típica son de 50 a 200 mg diarios.^{1,4}

Los ISRS disponibles son:

1. Sertralina (Zoloft): comprimidos ranurados de 50 y 100 mg
2. Paroxetina (Paxil): comprimidos ranurados de 20 y 30 mg
3. Fluoxetina (Prozac): cápsulas de 10 y 20 mg, y en forma líquida, 20 mg por 5 ml

El Prozac líquido puede ser de ayuda en ancianos, que responden y tienen efectos secundarios con dosis menores y que pueden tener dificultades para partir los comprimidos. Una cucharadita de té de un octavo, que contenga 2.5 mg, es una buena dosis de comienzo.⁹

Si los efectos secundarios son problemáticos o el ISRS no es eficaz en una dosis elevada, debe suspenderse el medicamento. Al suspender cualquier medicamento psicotrópico que el paciente ha tomado durante unas semanas, es más seguro y cómodo para el paciente descender gradualmente la dosis.¹

El siguiente paso razonable es hacer un ensayo terapéutico con uno de los tricíclicos (desipramina, imipramina).²

Una dosis común para empezar es de medio comprimido de 50 mg por las mañanas. La dosis puede incrementarse 25 mg cada tres días hasta que el efecto antidepressivo resulte y si los efectos secundarios no le resultan molestos al paciente. Por lo general se considera que un nivel de 150 mg diarios de los tricíclicos habituales constituye un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes, aunque en algunos casos se lleguen a requerir hasta 300 mg al día. Sin embargo, es preciso considerar los grupos de pacientes que deben ser tratados con dosis inferiores de antidepressivos:

- a) Niños y ancianos
- b) Pacientes con antecedentes de respuesta a dosis bajas
- c) Pacientes predispuestos a efectos anticolinérgicos
- d) Pacientes con síndrome orgánico cerebral.^{1,2}

El procedimiento habitual es incrementar lentamente la dosis del antidepresivo seleccionado (con incrementos semanales) hasta lograr una buena respuesta antidepresiva (habitualmente de 3 a 6 semanas después de haber alcanzado la dosis adecuada) o hasta que se desarrollen efectos secundarios problemáticos, que impiden posteriormente aumentos de la dosis.¹⁶

Si el paciente tiene un trastorno bipolar (episodios maniaco-depresivos), es necesario incluir en el tratamiento carbonato de litio, carbamazepina o ácido valpróico para evitar un episodio maniaco.¹⁰

Antes de iniciar el tratamiento con litio, es necesario obtener una hematocritría, análisis de orina, electrolitos, creatinina, nitrógeno de urea en la sangre, estudios de tiroides, ya que las enfermedades médicas crónicas, en especial la insuficiencia renal, son contraindicación para el uso de este medicamento.¹⁰

La dosis inicial de litio puede ser de 300 mg diarios o dos veces al día, con ajustes de dosis a lo largo del tiempo basados en los niveles sanguíneos (el intervalo terapéutico es de 0.5 a 1.0 mEq/L.) y los efectos secundarios (temblor, náuseas, diarrea y malestar).^{1,10}

En el tratamiento de mantenimiento con litio se obtienen respuestas satisfactorias con valores sanguíneos de 0.4 meq/L.¹⁰

Las concentraciones séricas de litio mayores de 2 meq/l son muy peligrosas y constituyen una emergencia médica que requiere hospitalización inmediata y en ocasiones hemodiálisis.¹⁰

Aunque los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) son seguros y eficaces cuando se utilizan correctamente, las restricciones dietéticas y farmacológicas complican su utilización. Es mejor que sean utilizados cuando las depresiones han sido refractarias a otros medicamentos combinados con psicoterapia.¹⁵

6.1.3. TERAPIA FARMACOLÓGICA DE MANTENIMIENTO

Una vez que desaparece la sintomatología del paciente es necesario continuar con la administración de los antidepresivos durante 6 a 20 semanas. Sin embargo se aconseja un tratamiento más prolongado en quienes tienen recurrencias. Se han mantenido a muchos pacientes durante años con antidepresivos tricíclicos y IMAO sin mayor deterioro. La mayoría de los enfermos que han sufrido un episodio aislado recuperan su funcionamiento normal y de hecho, algunos utilizan dicha crisis depresiva como una oportunidad para reorganizar sus vidas y proceden a funcionar mejor de lo que antes hacían.¹⁰

A continuación se mencionan en forma individual a cada grupo de los fármacos antidepresivos.

6.2. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA (IMAO)

Los primeros antidepresivos que se descubrieron fueron los conocidos como Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), sustancia que se encarga de desactivar la función de neurotransmisores que se suponen implicados en la causa de los trastornos depresivos.¹²

Por ahí de 1952 se estudiaban nuevas sustancias que sirvieran en el tratamiento de la tuberculosis, uno de los medicamentos estudiados era la Iproniazida, emparentada químicamente con antibióticos efectivos contra la tuberculosis. En ese estudio se demostró que los enfermos que tomaban Iproniazida no mejoraban de la tuberculosis, pero su ánimo, pese a todo, cada vez era mejor. Los neumólogos tuvieron el buen tino de reportar este efecto y no tardó en probarse en enfermos con depresión con magníficos resultados.^{11, 12}

A partir de éste descubrimiento se ensayaron otras sustancias con características químicas semejantes a la Iproniazida ya buscando su efecto antidepresivo, se obtuvieron buenos resultados con: Tranilcipromina, Isocarboxazida, Fenelzina, Pargilina y Nialamida.¹²

Estos antidepresivos son muy efectivos, pero tienen la desventaja de provocar aumento, que puede llegar a ser peligroso, de la presión arterial cuando se combina con sustancias que hacen que los vasos sanguíneos se contraigan, estas sustancias se pueden encontrar en alimentos como quesos fermentados, vinos, vísceras y algunas leguminosas; normalmente estas aminas vasopresoras son eliminadas por la Monoamino-Oxidasa, al bloquear su acción, el antidepresivo pone en riesgo de que aumente súbitamente la presión arterial si no se sigue una dieta rigurosa que debe ser indicada por el médico.

Este inconveniente, más la terrible competencia que se ha desatado en el mercado de los antidepresivos ha hecho que desaparezcan los inhibidores de la MAO, por lo menos en México no se encuentra ya, y es una lástima pues es posible que ofrezcan mejores resultados en el tratamiento de depresiones resistentes, trastornos obsesivos y crisis de pánico asociados a depresión, que los antidepresivos de nueva generación.¹⁶

Fármacos Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)

Tradicional: irreversibles no selectivos

Derivados de la hidralazina Fenelzina e Isocarboxazid

Derivados no-hidralazina Trancipromina

Reversibles

MAO A reversibles Moclobemide

MAO B selectivos. Deprenil y Selegilina

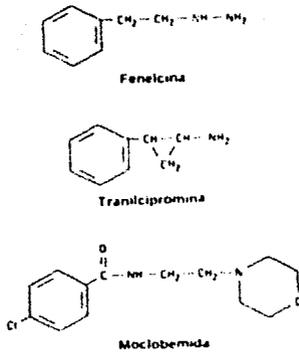


Figura # 8. Algunas estructuras químicas de los inhibidores de la MAO

6.2.1. FARMACOCINÉTICA

Los fármacos IMAO se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal, se metabolizan en el hígado y se eliminan casi completamente por el riñón. El uso prolongado de las IMAO irreversibles puede alterar las enzimas envueltas en su propio metabolismo, causando una farmacocinética no lineal (concentración sanguínea no proporcional a la dosis), con el peligro de acumulación del fármaco en el organismo.¹²

La moclobemida es solo relativamente lipofílica, y en pH bajo es muy soluble en agua; se liga en solo un 50% a las proteínas plasmáticas. La edad no altera su farmacocinética, por lo que no se necesita cambio de la dosis, tampoco ésta depende de la función renal, pero sí de la función hepática. La administración prolongada de este fármaco inhibe su propio metabolismo (CYP 2C19), generando una farmacocinética no lineal.⁷

6.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Los IMAO inhiben las enzimas MAO que se encuentran en la periferia de la membrana de las mitocondrias en el interior del tejido cerebral (terminal del axón) y de los tejidos periféricos. La función de las MAO es la degradación de las aminas endógenas, incluyendo: norepinefrina, serotonina, dopamina, feniletilamina e histamina, además de inactivar productos exógenos como la amina presora tiramina. La inhibición de la MAO aumenta la disponibilidad de las aminas neurotransmisoras, y provoca el efecto terapéutico antidepresivo.¹²

La inhibición de la enzima MAO puede ser irreversible o reversible. Las primeras IMAO eran todas irreversibles, es decir, una vez que la fármaco se une con la enzima, lo hace para siempre, y la enzima queda paralizada irreparablemente. La recuperación de la actividad enzimática en la terminal nerviosa, se logra con la síntesis de nuevas enzimas, lo que ocurre aproximadamente en dos semanas. Por esta razón, después de interrumpir la administración de una de estas fármacos IMAO, se debe esperar dos semanas antes de volver a una dieta normal o administrar un fármaco que pueda provocar una crisis hipertensiva (mepredina [Demerol®], ISRS, fármacos simpaticomiméticos, etc.).^{11,12}

Existen dos subtipos de enzimas MAO-A y MAO-B. Estas enzimas difieren en su distribución en el organismo y en la especificidad del sustrato. Las IMAO tradicionales inhiben ambos subtipos de enzimas, la MAO-A y la MAO-B. Se piensa que la inhibición de la MAO-A es necesaria para obtener una acción antidepresiva.

En el último decenio se han sintetizado fármacos IMAO específicos, IMAO-A (clorgilina) y IMAO-B (deprenil). Incluso, se ha sintetizado una IMAO-A reversible (moclobemida) o sea, su afinidad por la enzima es limitada y, si existe suficiente sustrato que compita con el fármaco, éste puede ser desplazado.

Las IMAO-B, como el deprenil, se usan para el tratamiento del Parkinson, aunque su mecanismo de acción en esta enfermedad no es claro, parecen estar envueltos otros mecanismos además del aumento de la DA. La IMAO-B (doprenil), en dosis terapéuticas, tiene muy poca acción sobre la MAO-A, por lo que la dieta puede no ser tan estricta. Sin embargo, debe tenerse presente que la actividad sobre la MAO-A aumenta, si la concentración plasmática del fármaco se eleva. Especial cuidado se debe ejercer con el paciente geriátrico.^{12,14}

Las dietas ricas en aminos, como la tiramina, presentes en los alimentos madurados o curados, como el queso y el jamón, ya no son metabolizados en su paso por la pared intestinal, por la MAO-A que se encuentra inhibida con la administración de los fármacos IMAO irreversibles. La tiramina al llegar a las terminales de los axones norepinefrícos es incorporada y desplaza la NE de las vesículas que al salir en exceso provoca la subida brusca de la presión arterial con riesgo de accidentes vasculares cerebrales y muerte. Esta reacción se conoce popularmente como *cheese reaction*, "reacción al queso".¹³

El moclobemide es un derivado de la benzamida distinto de los otros IMAO, inhibe primariamente la MAO A en forma reversible (24 hr), pero en dosis mantenidas de 400mg diarios, produce una inhibición del 20% al 30% de la MAO B de las plaquetas.¹⁰

6.2.3. DOSIS Y VIDA MEDIA

TABLA # 7: DOSIS Y VIDA MEDIA DE LOS IMAO		
	DOSIS DIARIA EN MG	VIDA MEDIA EN HR
Fenelzina	15 - 45	1.5 - 4
Isocarboxazida	5 - 15	1.5 - 4
Tranicipromina	10 - 30	1.54 - 3.15
Moclobemida	300 - 600	1 - 3

Los fármacos IMAO irreversibles son de acción rápida con una vida media corta, por lo que la dosis diaria se divide en dos, administrada en la mañana y al medio día para evitar las posibles alteraciones del sueño de los fármacos activantes. Pueden ser fatales en sobredosis.¹⁴

6.2.4. REACCIONES ADVERSAS

Son relativamente frecuentes los efectos adversos importantes de los IMAO

Los inhibidores de la MAO pueden inducir sedación o excitación de la conducta. Entrañan un riesgo alto de favorecer hipotensión postural, a veces con incrementos leves sostenidos de la presión arterial diastólica.¹²

Se han observado los siguientes efectos secundarios: alteraciones del sueño, agitación, sentimientos de ansiedad, irritabilidad, mareos, cefalea, parestesia, sequedad de boca, alteraciones visuales, quejas gastrointestinales y reacciones cutáneas (como irritación, prurito, urticaria y enrojecimiento). A veces, es difícil distinguir si realmente se trata de efectos secundarios del medicamento, ya que la enfermedad subyacente puede producir síntomas similares, que desaparecen en la mayoría de los casos al continuar la terapia. En muy raras ocasiones se han registrado estados de confusión, que desaparecen rápidamente al suspender la medicación. Parece que hay una baja incidencia de aumento en las enzimas hepáticas sin secuelas clínicas asociadas.²⁶

Las IMAO se deben evitar en los pacientes con patología cerebro y cardiovascular, deben usarse con cautela en los enfermos con diabetes, hipertiroidismo, patología renal y hepática. Se debe agregar una nota de cautela en los pacientes asmáticos y los que sufren de reacciones alérgicas graves.¹

CRISIS HIPERTENSIVA

Aunque los fármacos IMAO tienen numerosos efectos colaterales, es la crisis hipertensiva la que realmente limita la prescripción de estos fármacos. Como se ha señalado, al inhibir la MAO, las aminas ingeridas con los alimentos no se metabolizan debidamente y provocan descargas de NE con una subida abrupta de la presión arterial (30-60 puntos), con cefalea, rigidez de cuello, dolor retroocular, sudoración con piel fría, enrojecimiento de la piel, taquicardia o bradicardia, náuseas y vómitos. En los casos graves se produce sangrado nasal, dilatación de pupilas, alteraciones visuales, fotofobia, dolor precordial, accidentes vasculares o, coma y muerte. Es una emergencia médica que necesita intervención especializada de inmediato.¹⁰

6.2.5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GENERO

El problema fundamental de los IMAO radica en sus interacciones dietéticas. Los vinos tintos, los quesos añejos y, en términos generales, todos los alimentos ricos en tiramina (arenques, hígado de pollo, yogurt, chocolates, habas, chicharos, etc.) pueden producir reacciones hipertensivas graves.^{1,12}

También pueden ser peligrosas algunas interacciones con otras sustancias como los barbitúricos, opiodes, insulina y alcohol, ya que los IMAO inhiben simultáneamente a otras enzimas necesarias para el metabolismo adecuado de varios fármacos. Es indispensable que los pacientes que reciben tratamiento con IMAO, y en su caso, los familiares, sean instruidos adecuadamente para evitar complicaciones innecesarias.²

6.2.6. SOBREDOSIS

La intoxicación con inhibidores de la MAO es inusual. La agitación, delirio y excitabilidad neuromuscular van seguidas de embotamiento de la sensibilidad, convulsiones, choque e hipertemia. El tratamiento de apoyo suele ser todo lo que se requiere, aunque las fenotiacinas sedantes con acción bloqueadora de los adrenoreceptores alfa, como la clorpromacina, pueden ser útiles.

La sobredosis de moclobemida sola generalmente induce signos leves y reversibles de irritación del SNC y gastrointestinal, que no requieren de intervenciones particulares. El tratamiento deberá estar dirigido al sostén de las funciones vitales.

Como con otros antidepresivos, una sobredosis mezclada de moclobemida con otros fármacos (por ejemplo, con otros medicamentos que actúan sobre el SNC) podría ser una amenaza contra la vida. Por tanto, los pacientes deberán ser hospitalizados y monitoreados cuidadosamente para poder administrarles un tratamiento adecuado.⁴⁵

6.3. FARMACOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

En 1957 se descubrió un nuevo antidepresivo, la Imipramina, su hallazgo fue también fortuito. Se investigaba un nuevo antipsicótico a partir de sustancias con semejanza química a un grupo llamado fenotiazinas cuya característica es su estructura de tres anillos benzenicos y un claro efecto antipsicótico, que consiste en eliminar ideas delirantes y alucinaciones.¹⁴

La Imipramina se forma con tres anillos benzénicos pero no tiene efectos antipsicóticos y sí un marcado efecto antidepresivo, tan bueno como los inhibidores de la MAO y sin efectos secundarios peligrosos.¹³

El estudio que se hizo de la Imipramina fue tan minucioso que se sigue tomando como punto de referencia para evaluar cualquier otro medicamento con efecto antidepresivo. Desde luego se realizaron nuevas investigaciones que permitieron sacar al mercado un grupo de antidepresivos semejantes a la Imipramina conocido como tricíclicos.²⁶

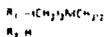
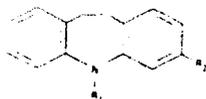
Comparten características químicas y clínicas, así como mecanismos de acción: bloquean la recaptura de la Norepinefrina y la Serotonina; sus efectos secundarios dependen de la acción que ejercen en otros neurotransmisores como los histaminérgicos, anticolinérgicos y dopaminérgicos.¹²

Aunque su indicación principal es el tratamiento de trastornos depresivos, también se han usado con éxito en el tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad, con o sin agorafobia o ataques de pánico; enuresis infantil; insomnio; dolor crónico y bulimia.¹¹

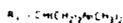
En la actualidad y, a pesar de los efectos secundarios de los tricíclicos, y la aparición de muchos fármacos antidepresivos competidores, permanecen como los antidepresivos por excelencia, frente a los cuales se miden los efectos terapéuticos de los nuevos fármacos. Aun que parece que hay, en realidad, una mejor respuesta terapéutica a este tipo de fármacos en las depresiones llamadas antes, endógenas con melancolía.⁹

TABLA # 8: ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS DISPONIBLES EN EL MERCADO NACIONAL²

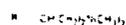
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Dosis (mg/día)
Amitriptilina	Tryptanol	50 - 200
Butriptilina	Evadyne	50 - 200
Clomipramina	Anafranil	50 - 200
Desipramina	Norpramin	50 - 200
Doxepina	Sinequan	50 - 200
Imipramina	Tofranil	50 - 200
Nortriptilina	Avantyl	50 - 20



Imipramina



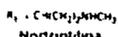
Amitriptilina



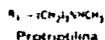
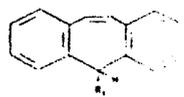
Doxepina



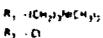
Desipramina



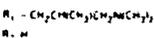
Nortriptilina



Protriptilina



Clomipramina



Trimipramina

Figura # 9. Relaciones estructurales entre diversos antidepresivos tricíclicos

6.3.1. FARMACOCINÉTICA

Los tricíclicos se absorben completamente en el tracto gastrointestinal. A su primer paso por el hígado, gran porcentaje de la fármaco es metabolizado. La concentración máxima ocurre entre 2 a 4 horas. Se ligan fácilmente a las proteínas plasmáticas, lo que puede interferir con la estabilidad plasmática de otros fármacos como la fenitoína y la warfarina, que puede ser desplazada por el antidepresivo.¹²

Los tricíclicos son altamente lipofílicos, se acumulan preferentemente en el corazón y el cerebro. Su farmacocinética es lineal, es decir hay una correlación directa entre dosis del fármaco y nivel sanguíneo

6.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN.

Los fármacos tricíclicos bloquean la bomba activa de retoma de la serotonina (5-Hidroxitriptamina) y de la norepinefrina (NE) y, en un menor grado, la de la dopamina. La mayoría de estos fármacos bloquean a la retoma de ambas aminas, la 5HT y la NE. Los fármacos aminoterciarios son inhibidores más potentes de la bomba de serotonina, especialmente la clomipramina; los fármacos aminosecundarios (también el tetracíclico nuprotalina) bloquean más la bomba de norepinefrina. El metabolito desmetilado de la clomipramina (demetilelomipramina) es fuertemente inhibidor de la bomba de retoma de la NE, y como su concentración plasmática es más alta que la del fármaco precursor (clomipramina), se pierde en vivo, la selectividad serotoninérgica del tricíclico terciario.^{12,13}

Los tricíclicos también bloquean los receptores 5HT₂, lo que puede también contribuir a su efecto terapéutico. El bloqueo de las bombas de retoma de las monoaminas es producida por un efecto alostérico, es decir, el fármaco se liga en un sitio alostérico cerca del receptor al que se liga el neurotransmisor para ser transportado de regreso al interior de la terminal presináptica. El tricíclico impide esta ligazón por un efecto ejercido desde lejos, alostericamente.²⁶

6.3.3. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

Oral.

Posología: De 12.5 a 300 mg diarios de acuerdo a la severidad de los síntomas y a la respuesta del paciente.⁴⁵

En la tabla # 9 se muestran las dosis de los tricíclicos y su vida media plasmática¹

TABLA # 9: DOSIS Y VIDA MEDIA DE ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

	DOSIS DIARIA EN mg (*) ¹	VIDA MEDIA (ELIMINACIÓN) EN HORAS
Amitriptilina	25-150	10-46
Clomipramina	25-150	17-37
Desipramina	25-150	12-76
Doxepina	25-150	8-36
Imipramina	25-150	4-34
Nortriptilina	10-100	13-88
Trimipramina	25-150	7-30

(*) La dosis diaria señalada corresponde al 50% de lo habitualmente recomendado para la población adulta joven.

La dosis diaria se puede dar en una dosis única al acostarse si es bien tolerado, excepto la protriptilina y aquellos tricíclicos con acción activante, que se dan más bien en la mañana. La amoxapina, con una vida media corta, se prescribe en dos dosis diarias.¹

La medida de la concentración plasmática terapéutica de tricíclicos ha sido solo definida para la nortriptilina, imipramina y desimipramina. La nortriptilina tiene una "ventana terapéutica", esto es, el efecto terapéutico se logra cuando el nivel sanguíneo del antidepresivo cae en el rango de 50 a 150 ng/ml. Los otros tricíclicos necesitan habitualmente un nivel más alto de concentración plasmática, entre 250 a 300 ng/ml, niveles más altos pueden incrementar el porcentaje de la respuesta antidepresiva, pero a costo de un aumento de los efectos colaterales. En geriatría no resulta recomendable este acercamiento agresivo con los tricíclicos.¹

6.3.4. REACCIONES ADVERSAS

Desgraciadamente, los fármacos antidepressivos tricíclicos no son selectivos en su acción e interfieren en el funcionamiento de numerosos receptores, lo que causa los efectos secundarios que plagan a estos fármacos.¹

- ❖ **Bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos:** responsables de los efectos secundarios anticolinérgicos: sequedad de la boca, visión borrosa, retención urinaria, constipación, taquicardia sinusal, alteraciones electrocardiográficas y alteración de la memoria;
- ❖ **Bloqueo de los receptores H₁ histamínico:** aumento de peso, hipotensión ortoestática y sedación;
- ❖ **Bloqueo de los receptores alfa 1 adrenérgicos:** hipotensión ortoestática, taquicardia refleja y mareos;
- ❖ **Bloqueo de los canales de sodio:** en el corazón y en el cerebro, responsable de las arritmias, paro cardíaco y convulsiones observadas con las sobredosis de estos fármacos.
- ❖ **Bloqueo de los receptores alfa 2:** alteraciones sexuales, priapismo.
- ❖ **Bloqueo de los receptores 5HT₂:** hipotensión, alteración de la eyaculación, sedación y aumento de peso.

Pero también el bloqueo de las bombas de transporte de las monoaminas, puede contribuir a la aparición de los efectos secundarios.¹

- ❖ **Bloqueo de la retoma de NE:** temblores, taquicardia, sedación, insomnio, alteraciones de la erección y de la eyaculación.
- ❖ **Bloqueo de la retoma de 5HT:** molestias gastrointestinales, náuseas, cefalea, nerviosidad, anorexia, y alteraciones del funcionamiento sexual.
- ❖ **Bloqueo de la retoma de Dopamina:** agitación psicomotora, empeoramiento de psicosis.

Cuando el tratamiento con este medicamento es prolongado, también suele presentarse inflamación de las parótidas, coloración negra/roza de la lengua, pérdida del apetito, náuseas, vómito, diarrea, acatasia del esófago, decremento en la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, disminución de la motilidad intestinal y espasmos; en casos extremos, se ha visto íleo paralítico, lo cual es una emergencia en medicina.²

6.3.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

La acetazolamida y el bicarbonato de sodio adicionan el efecto terapéutico, porque incrementan la reabsorción en el túbulo renal. Con el alcohol se suman los trastornos gastrointestinales, además de la sedación. El cloruro de amonio y el ácido ascórbico disminuyen el efecto terapéutico, ya que disminuyen la reabsorción renal. Los anticolinérgicos, las fenotiacinas y los antihistamínicos potencian el efecto anticolinérgico de los tricíclicos.¹²

Incrementan la hipoprotrombinemia de los anticoagulantes orales, ya que disminuyen su degradación hepática. Disminuyen el efecto anticonvulsivante, ya que abaten el umbral de descarga. Los barbitúricos disminuyen los niveles plasmáticos, porque incrementan el catabolismo hepático. Con las benzodiazepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central se suma el efecto sedante. Con la furazolidona se han presentado psicosis tóxicas. Los tricíclicos disminuyen el efecto de la guanetidina, porque bloquean su sitio de acción. Incrementan la depresión respiratoria inducida por los narcóticos, bloquean el efecto hipotensor de la metildopa y la reserpina.^{1,26}

La cimetidina disminuye el metabolismo de los tricíclicos. Estos fármacos aumentan el nivel plasmático de la fenitoina y de la warfarina (se requiere un control más estrecho del tratamiento).¹³

6.3.6. SOBREDOSIS

Los tricíclicos son tóxicos y letales en las sobredosis. El índice terapéutico de estos fármacos es bajo. Basta un aumento de la concentración plasmática de 2 a 6 veces de la concentración terapéutica para entrar en el área tóxica. En la práctica esto significa que una prescripción de un tricíclico para una semana tomada en sobredosis puede ser tóxica y fatal.²

La toxicidad por sobredosificación se caracteriza por dos grandes grupos de síntomas que ponen en peligro la vida del paciente: aquellos que se producen en el sistema nervioso central, como crisis convulsivas, delirium y coma, y los que afectan el funcionamiento cardiovascular, y que se expresan principalmente en los cambios electrocardiográficos.¹

A dosis superiores de un gramo son suficientes para producir la muerte, aunque el promedio de dosis letal para la amitriptilina se ha considerado en 2,2 g. De los 126 casos de intoxicación con amitriptilina se presentaron sólo 6 muertes, y de los 66 casos de intoxicación con imipramina las muertes fueron de 14, y la dosis letal promedio para este fármaco fue de 3,6 g.

Con estas sobredosis se presentó anuria, midriasis, mioclonias, pérdida de la conciencia, síndrome de neurona motora superior, expresado en el reflejo de Babinski, aumento de la temperatura, convulsiones, cianosis, hipotensión o hipertensión arterial con colapso vascular, alucinaciones, trastornos del ritmo y la inducción cardíaca, coma y muerte.

6.4. FÁRMACOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RETOMA DE SEROTONINA (ISRS).

Los fármacos inhibidores selectivos de la retoma de la serotonina fueron desarrollados como antidepresivos que no tuvieran los efectos secundarios de las fármacos tradicionales, los tricíclicos.

Este grupo de fármacos, los ISRS, están constituidos por fármacos de distinta familia química, pero que tienen en común el rasgo de inhibir selectivamente la retoma de la serotonina. La inhibición de la retoma de NE, el bloqueo α_1 , el bloqueo colinérgico muscarínico y el bloqueo histamínico H₁ es mínimo. Prácticamente no bloquean los canales de sodio, aún, en sobredosis. Aunque estos fármacos comparten efectos y características comunes tienen considerables diferencias en estructura y actividad.*

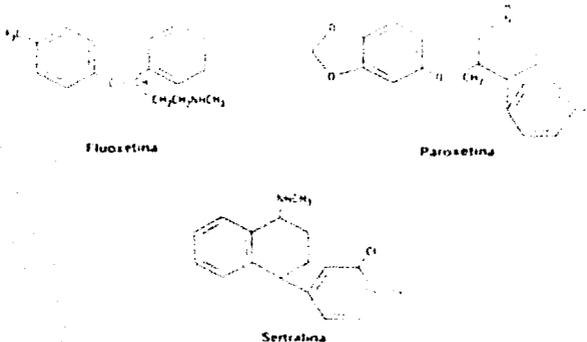


Figura # 10. Estructura química de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

6.4.1. FARMACOCINETICA

Estos fármacos ISRS constituyen un grupo de productos de distintas familias químicas y, aunque todos ellos comparten las acciones fundamentales que se han mencionado, todos son diferentes y estimulan distintos subtipos de receptores 5HT, además de tener distinta farmacocinética. Por estas diferencias farmacológicas poseen diferente tolerabilidad y distinto potencial terapéutico, lo que no se comprueba fácilmente en los estudios clínicos realizados con un gran número de pacientes, pero que se puede notar en el tratamiento del caso individual, un paciente puede tolerar y/o responder mejor a un ISRS que a otro.²

La vida media después de una dosis única es de 15 hrs para la fluvoxamina y paroxetina, 26 para la sertralina, 19 días para la fluoxetina, y su metabolito activo, la norfluoxetina 7 días. Parece que la vida media de todos los ISRS se alarga con la administración prolongada. Hay evidencia que la paroxetina y la fluoxetina disminuyen su propio metabolismo con el tiempo. Esto es particularmente importante para la fluoxetina que puede tener actividad por más de 5 semanas en los jóvenes y posiblemente 10 semanas en la población geriátrica.¹¹

Los ISRS se absorben bien por la vía digestiva, en general, no sufren un proceso metabólico intenso en su primera pasada por el hígado. Logran una concentración plasmática pico después de 4 a 6 horas de ingeridos. Se ligan a las proteínas plasmáticas en diverso grado, la fluvoxamina poco, pero la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina se ligan a las proteínas en un 95%, o más, por lo que su potencial de interacción (desplazar) a otros fármacos a este nivel es alto.^{1,11}

Estos fármacos se metabolizan en el hígado. La fluoxetina es metabolizada a norfluoxetina que tiene un efecto similar a la fluoxetina en su acción serotoninérgica. La vida media de eliminación de la norfluoxetina es lenta, 4-16 días, en cambio la fluoxetina es de 1-3 días. El metabolito desmetilado de la sertralina tiene un décimo de la acción del producto precursor, su eliminación es lenta 66 horas (sertralina 24-26 horas). El producto desmetilado del citalopram tiene una acción 4 veces menor que el citalopram (Seropran®), pero posee un efecto 11 veces mayor como inhibidor de la bomba de retoma de la NE, pero como su concentración plasmática es baja y no cruza bien la barrera hematocefálica, este efecto es probablemente insignificante clínicamente. Los metabolitos de la paroxetina y de la fluvoxamina son de muy poco o, sin significado clínico.^{1,12}

La paroxetina y la fluvoxamina son ligeramente sedantes, por lo que pueden indicarse al acostarse. Algunos enfermos son particularmente sensibles a la activación serotoninérgica que causan estos fármacos (fluoxetina, sertralina), especialmente los pacientes con un alto nivel de ansiedad o ataques de pánico. En estos casos la dosis inicial debe ser muy baja y subirse muy lentamente.⁸

Se ha sugerido que la fluoxetina tendría una "ventana terapéutica", por lo que se recomienda no subir la dosis prematuramente, además, se debe esperar que se establezca el nivel plasmático del fármaco, lo que toma aproximadamente una semana para las ISRS, y un mes para la fluoxetina.¹

La ingestión de alimentos no altera la absorción de las ISRS, excepto para la sertralina, sin embargo los alimentos disminuyen su metabolismo en su primer paso por el hígado con lo que aumenta la concentración plasmática en un 30%.

La dosis de los fármacos ISRS debe reducirse en un 50% en los enfermos con patología hepática, pero no en caso de daño renal.¹⁰

Se ha desarrollado una nueva formulación de fluoxetina protegida con una capa entérica que retarda su absorción. Esta formulación tiene 90 mg de la fármaco, se prescribe a tomar semanalmente, logrando un nivel plasmático semejante a si se tomara diariamente 20 mg de fluoxetina. Esta dosis más alta produce una subida inicial más brusca de la concentración sanguínea del fármaco, es bien tolerada por los pacientes jóvenes, en la población geriátrica, esto puede causar intolerancia y agitación.⁸

6.4.2. MECANISMO DE ACCIÓN

La neurona serotoninérgica sintetiza la serotonina a partir del amino-ácido precursor, triptófano, que es transportado al interior de la célula para sufrir la acción secuencial de dos enzimas:

1. La triptófano hidrolasa que convierte al triptófano en 5-hidroxitriptófano
2. La descarboxilasa de aminoácidos aromáticos que actúa sobre el sustrato anterior para producir la serotonina (5HT)

La serotonina después de cumplir su papel como neurotransmisor en la sinapsis es transportada de regreso a la neurona presináptica por una bomba específica de transporte. En el interior de la célula sufre la acción de la MAO que la inactiva, otra parte se acumula en las vesículas para usarse nuevamente en la neurotransmisión.

Existen muchos receptores serotoninérgicos: 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, etc. que a su vez se subtipifican. Esta área está constantemente creciendo y modificándose. Como en el caso de las otras neuronas monoaminérgicas, hay receptores serotoninérgicos en la neurona presináptica que funcionan como autoreceptores. Así los receptores 5HT_{1A} ubicados en las cercanías de las dendritas de la neurona presináptica, llamados autoreceptores somatodendríticos, regulan las descargas de la 5HT de las terminales del axón, su estimulación disminuye la descarga del neurotransmisor. También hay autoreceptores 5HT_{1D}, ubicados en las terminales del axón, son los llamados autoreceptores terminales, su estimulación disminuye las descargas de 5HT.¹²

Las neuronas serotoninérgicas poseen también receptores alfa 2 noradrenérgicos en las terminales del axón que cumplen una función reguladora de las descargas de serotonina, son los heteroreceptores alfa 2. De tal manera, que no solo la presencia de serotonina a nivel del axón, disminuye las descargas de este neurotransmisor de la neurona presináptica, sino que también, la estimulación de NE que se difunde hasta este nivel, disminuye la descarga de 5HT.^{12,13}

Aún más, existen los receptores alfa 1 noradrenérgicos en el cuerpo de la neurona serotoninérgica presináptica que operan al proveer un feedback positivo, es decir, su estimulación aumenta la descarga de serotonina.^{1,11}

6.4.3. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones más comúnmente observadas con el uso de estos fármacos incluyen alteraciones en el sistema nervioso central como insomnio, ansiedad, nerviosismo, cansancio, fatiga, sudoración y temblores. También se han observado trastornos gastrointestinales como náuseas, diarrea, anorexia, pérdida de peso, desvanecimiento y mareos. Los efectos anticolinérgicos, la hipotensión ortostática y la cardiotoxicidad son menos comunes en comparación con los antidepresivos tricíclicos.¹²

6.4.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

Litio: Se han presentado signos de neurotoxicidad en pacientes tratados simultáneamente con ISRS y con litio

Inhibidores de la monoaminoxidasa: Se han registrado reacciones graves incluyendo rigidez, hipertermia, inestabilidad autonoma con fluctuaciones de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación extrema, delirio y coma, en aquellos pacientes que recibieron simultáneamente farmacos ISRS e IMAO

Triptófano: Se han observado reacciones como agitacion, malestar gastrointestinal e inquietud en algunos pacientes que recibieron simultáneamente ISRS Y triptófano

Diacepam: Puede incrementarse la vida media de eliminación del diacepam

Medicamentos altamente unidos a proteínas: Dado el alto grado de unión a las proteínas plasmáticas de los ISRS, la administración simultanea de otros medicamentos con alto grado de unión a las proteínas puede incrementar la concentración plasmatica de alguna de ellas

Fenitoina: Puede incrementar la concentración plasmatica y la toxicidad de la fenitoina

Carbamacepina: Pueden incrementar la concentración plasmatica y la toxicidad de la carbamacepina

Terapia electroconvulsiva (TEC): No existen estudios clinicos que establezcan el riesgo o el beneficio del uso combinado de TEC y ISRS ^{1,12}

6.4.5. SOBREDOSIS

Se han producido algunas muertes durante la dosificación de ISRS, por lo general cuando también se están administrando otros fármacos. La probabilidad de casos fatales por sobredosis de ISRS son extremadamente bajas. En caso de sobredosis, solo puede proporcionarse tratamiento de apoyo, dado que el alto volumen de distribución, como con antidepresivos, excluye la posibilidad de extracción del fármaco con diálisis. Se han ingerido hasta 26 gramos de sertralina con supervivencia. La dosis de paroxetina es relativamente benigna: se han tomado hasta 850 mg, sin datos de cardiotoxicidad.⁴⁴

Se cuenta con informes de 38 casos de sobredosis aguda con fluoxetina, ya sea sola o en combinación con otros fármacos. Una de las muertes involucró una sobredosis combinada con aproximadamente 18 g de fluoxetina y una cantidad indeterminada de maprotilina,

Los principales síntomas de sobredosificación con fluoxetina incluyen náuseas, vómitos, hipomanía, inquietud y otros signos de excitación del sistema nervioso central.¹⁹

En casos de sobredosificación de fluoxetina se recomienda establecer y mantener una vía aérea permeable con ventilación y oxigenación adecuadas. El carbón activado puede resultar tanto o más efectivo que la provocación de emesis o el lavado gástrico. Se recomienda controlar los signos vitales del paciente y tomar medidas generales y sintomáticas de apoyo.⁴⁴

6.5. FÁRMACOS HETEROCICLICOS, DE 2ª Y 3ª GENERACIÓN

Entre 1980 y 1996, se introdujeron varios de los antidepresivos de 2ª generación y 3ª generación o heterocíclicos. Dentro de los fármacos de 2ª generación se encuentran la amoxapina y maprotilina que son semejantes en estructura a los tricíclicos, en tanto que la trazodona y el bupropión son distintos. En 1990, se introdujo al mercado la venlafaxina, un fármaco nuevo y único desde el punto de vista químico de la 3ª generación.⁴⁴

La venlafaxina es un antidepresivo seguro y eficaz para los pacientes ambulatorios con depresión mayor de 50 y más años, por iniciarse rápidamente su acción.¹²

6.5.1. AMOXAPINA

Se trata de una dibenzoxacepina, que es producto de la desmetilación de la loxapina, un antipsicótico potente. De hecho, uno de sus metabolitos activos (7-OH - amoxapina) tiene un potente efecto antagonista en los receptores de dopamina. Esto lo convierte en un antidepresivo único, con ventajas y desventajas. Entre estas últimas destacan las reacciones extrapiramidales de tipo parkinsonico, y la hiperprolactinemia capaz de producir galactorrea y eyaculación retardada. Por otro lado, el que tenga actividad antipsicótica lo convierte en un buen fármaco para el tratamiento de depresiones psicóticas.²

- No se encuentra disponible en el mercado nacional

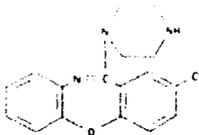


Figura # 11: Estructura química de la amoxapina

6.5.2. MAPROPTILINA

Se trata de una amina secundaria de cuatro anillos con cadena lateral alifática, por lo que se conoce como un antidepresivo tetracíclico ²

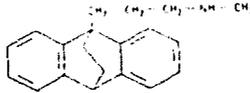


Figura # 12: Estructura química de la maprotilina

6.5.2.1. FARMACOCINETICA:

Tras la administración oral única de grageas, el clorhidrato de maprotilina es absorbido de manera lenta pero completa. La biodisponibilidad es del 66-70%. En el plazo de 8 horas tras administrar una dosis única de 50 mg, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de 48 -150 nmol/l (13-47 ng/mg)

El 88-90% de la maprotilina se incorpora a las proteínas plasmáticas, independientemente de la edad o la enfermedad del paciente ⁴⁵

Se metaboliza extensamente, sólo del 2-4% de la dosis se excreta inalterada con la orina. El principal metabolito de la maprotilina es el derivado desmetil farmacológicamente activo

La maprotilina se elimina en la sangre con una vida media de 43-45 horas ²

6.5.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN

La maprotilina es un antidepresivo tetracíclico que comparte cierto número de propiedades terapéuticas básicas con los tricíclicos ¹

Ejerce un efecto inhibitor potente y selectivo sobre la reincorporación de la noradrenalina en las neuronas presinápticas de las estructuras corticales del sistema nervioso central, pero apenas inhibe la reincorporación de serotonina. La maprotilina muestra una afinidad entre ligera y moderada con los adrenerreceptores alfa 1 una acción marcadamente inhibitoria sobre los receptores H de histamina y un moderado efecto anticolinérgico.

Se considera que participan en el mecanismo de acción cambios en la capacidad de respuesta funcional del sistema neuroendocrino (hormona del crecimiento, melatonina, sistema endorfinérgico) y/o neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, GABA), durante el tratamiento de larga duración ⁴⁵

6.5.2.3. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Oral

El paciente deberá mantenerse bajo vigilancia médica durante el tratamiento. La posología se determinará individualmente y se adaptará al cuadro clínico y la respuesta del paciente. La gragea se ingerirá con suficiente cantidad de líquido y no se superará una dosis de 150 mg al día ²

6.5.2.4. REACCIONES ADVERSAS:

Suelen ser leves y pasajeros, y desaparecen en el curso del tratamiento o al reducirse la dosis. No siempre están en proporción con los niveles plasmáticos del fármaco o con la dosis. A menudo resulta difícil distinguir entre ciertos efectos indeseados y los síntomas de la depresión como fatiga, somnolencia, agitación, ansiedad, estreñimiento y sequedad de boca ¹

Los pacientes de edad avanzada son particularmente sensibles a las reacciones secundarias y adversas anticolinérgicas, neurológicas, psíquicas o cardiovasculares. Puede estar reducida su capacidad para metabolizar y eliminar fármacos, lo cual conlleva el riesgo de concentraciones plasmáticas elevadas a dosis terapéuticas ¹¹

Aunque no indican adicción, los síntomas siguientes se producen ocasionalmente después de la interrupción o la reducción abrupta de las dosis: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, insomnio, cefalea, nerviosismo y empeoramiento de la depresión subyacente o recaída del humor depresivo ⁴⁵

6.5.2.5. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS Y DE OTRO GENERO:

No se debe administrar maprotilina durante 14 días por lo menos después de haber concluido un tratamiento con inhibidores de la MAO (riesgo de graves alteraciones como hiperpirexia, temblor, convulsiones crónicas generalizadas, delirio y posible muerte)

Lo mismo rige si se da un inhibidor de la MAO después de un tratamiento con maprotilina. También puede reducir o anular los efectos antihipertensores de fármacos inhibidores neuronales adrenérgicos como la guanetidina, la betanidina y la reserpina, la clonidina y la alfametildopa. Por ello, los pacientes que necesiten tratamiento simultáneo contra la hipertensión deberán recibir antihipertensores de otro tipo (por ejemplo diuréticos, vasodilatadores o betabloqueadores que no son sometidos a biotransformación intensa)⁴⁵

La maprotilina puede aumentar los efectos de los fármacos anticolinérgicos (p. ej. fenotiazinas, agentes antiparkinsonianos, atropina, biperideno, antihistaminas), sobre la pupila ocular, el sistema nervioso central, el intestino y la vejiga.²

6.5.2.6. SOBREDOSIS

Las anomalías cardíacas y los trastornos neurológicos son las complicaciones principales. En los niños, la ingestión accidental de cualquier cantidad deberá ser considerada grave y potencialmente mortal.

Los síntomas suelen manifestarse durante las 4 horas siguientes a la ingestión y alcanzan la máxima gravedad a las 24 horas. Debido a la absorción retardada (efecto anticolinérgico), la larga vida media y el reciclado enterohepático, el paciente puede permanecer en peligro durante 4-6 días.²

6.5.3. TRAZODONA

Es un derivado triazolopiridínico cuyas características estructurales y farmacológicas difieren también de los otros antidepresivos. Actúa inhibiendo la recaptura de 5 HT, y tiene marcadamente menos efectos a nivel de los receptores muscarínicos. Tiene efectos sedantes importantes por lo que es un buen medicamento para darse en dosis únicas por las noches. Puede potenciar los efectos de los barbitúricos y algunos anestésicos, así como los efectos hipotensores de algunos antihipertensivos.² Ver figura

- No disponible en el mercado nacional

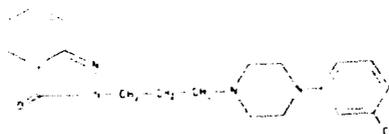


Figura # 13: Estructura química de la trazodona

6.5.4. VENLAFAXINA

El clorhidrato de venlafaxina es un antidepresivo estructuralmente novedoso para administración oral. No se relaciona químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos u otros disponibles. Ver figura



Figura # 14: Estructura química de la venlafaxina.

6.5.4.1. FARMACOCINÉTICA

La venlafaxina se absorbe rápidamente y experimenta metabolismo de primer paso extenso. Con base en estudios de balance de masa, se absorbe al menos 92% de la dosis oral única de venlafaxina. En estudios de dosis única de 25 y 150 mg de venlafaxina, la media de concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de venlafaxina fue de 37 y 163 ng/ml, respectivamente, los cuales se alcanzan en 2.1 y 2.4 horas (t_{max}). Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina aumentan de manera aproximadamente lineal con la dosis.^{2,45}

La venlafaxina se metaboliza extensamente en el hígado. Su principal metabolito activo es la O-desmetilvenlafaxina (ODV), otros metabolitos con actividad débil o insignificante abarcan la N-desmetilvenlafaxina (NVD), la N,O-didesmetilvenlafaxina y otros metabolitos secundarios. Estudios *in vitro* indican que la formación de ODV es catalizada por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, y la de N-desmetilvenlafaxina, por la isoenzima CYP3A3/4. Los resultados de estudio *in vitro* se confirmaron en un estudio clínico de sujetos con metabolismo deficiente o extenso por la isoenzima CYP2D6.⁴⁵

La venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Casi 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina no más de 48 horas después de la administración de la dosis única radiomarcada, en la forma de venlafaxina modificada (5%), ODV no conjugada (29%) o conjugada (26%) u otros metabolitos secundarios (27%). En las 72 horas que siguen a la dosis, 92% de la venlafaxina radiomarcada se recupera en la orina.¹

6.5.4.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Se piensa que el mecanismo de acción antidepressiva de la venlafaxina en seres humanos se relaciona con su potenciación a la actividad de neurotransmisores en el sistema nervioso central. En estudios preclínicos se ha comprobado que la venlafaxina y su metabolito principal, la O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores potentes de la recaptación de serotonina y norepinefrina, e inhibidores débiles de la recaptación de dopamina. La venlafaxina y la ODV son muy similares en cuanto a su acción general en la recaptación de neurotransmisores y la unión con receptores.⁴⁵

6.5.4.3. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Se recomienda que la venlafaxina sea tomada en una sola dosis de 37.5, 50 y 75 mg con los alimentos ya sea en la mañana o en la noche y aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula debe ser deglutida entera con líquido y no se debe partir, triturar, masticar o colocar en agua.¹⁵

6.5.4.4. REACCIONES ADVERSAS

Los pacientes que participaron en los estudios de depresión de 4-8 semanas controlados con placebo, los eventos adversos observados más comúnmente (es decir, con incidencia de $\geq 5\%$ y al menos el doble que la correspondiente a placebo) de manera relacionada con el uso de venlafaxina fueron del sistema nervioso, como la ansiedad, mareos, sequedad de boca, nerviosismo, somnolencia y temblores, gastrointestinales, entre éstos la anorexia, estreñimiento, náusea y vómito, de la piel, en especial la sudoración; urogenitales, incluidas las anomalías de la eyaculación y el orgasmo y la impotencia en varones, y astenia y anomalías de la acomodación.⁴⁴

6.5.4.5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GENERO:

Al igual que con otros fármacos, es posible la interacción por diversos mecanismos. No se han realizado estudios clínicos para evaluar el beneficio del uso combinado de venlafaxina con otro antidepresivo. El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otros fármacos activos en el SNC tampoco se ha evaluado sistemáticamente con excepción de los fármacos que se describen a continuación. Se aconseja cautela si se requiere la administración simultánea de venlafaxina y estos fármacos.^{1,44}

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): El uso simultáneo de venlafaxina en pacientes que toman IMAO está contraindicado.

Diacepam: En condiciones de equilibrio dinámico de venlafaxina administrada en dosis de 150 mg/día la dosis única de 10 mg de diacepam no afectó la farmacocinética de la venlafaxina o la ODV en 18 sujetos varones sanos. La venlafaxina tampoco tuvo efecto en la farmacocinética del diacepam o su metabolito activo, el desmetildiacepam. La administración de venlafaxina no afectó los efectos psicomotrices y psicométricos inducidos por el diacepam.

Litio: No hay interacciones farmacocinéticas significativas entre la venlafaxina y el litio. La farmacocinética de equilibrio dinámico de la venlafaxina (150 mg/día) y la ODV no se vieron afectadas por la dosis oral única de 600 mg de litio administrada a 12 sujetos varones sanos. La venlafaxina tampoco tuvo efecto en el perfil farmacocinético del litio.

Etanol: Los perfiles farmacocinéticos de la venlafaxina, ODV y etanol no se alteraron al administrar venlafaxina (150 mg/día) y etanol (0.5 g/kg una vez al día) a 15 voluntarios sanos. Además, la administración de venlafaxina en un régimen estable no potenció los efectos psicomotrices y psicométricos inducidos por el etanol en estos mismos sujetos cuando no recibían venlafaxina.^{1,45}

6.6. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR (FÁRMACOS ANTIMANIÁTICOS)

El litio ha sido por muchos años el tratamiento de elección para el trastorno bipolar por su efectividad para prevenir los extremos del estado de ánimo comunes en este trastorno. Su uso debe ser supervisado cuidadosamente por el médico, ya que hay poca diferencia entre las dosis efectivas y las tóxicas. Si una persona tiene un trastorno preexistente de tiroides, renal, cardíaco o epilepsia, el litio puede no ser recomendable. Afortunadamente, otros medicamentos han demostrado ser útiles para controlar cambios de ánimo extremos. Entre estos se encuentran dos anticonvulsivos: la carbamazepina y el ácido valproico. Ambos medicamentos tienen una aceptación amplia en la práctica clínica. El ácido valproico ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los E.U. (Food and Drug Administration, FDA) como un tratamiento de primera línea para la manía aguda.⁴⁷

6.6.1. CARBONATO DE LITIO

Las sales de litio empezaron a utilizarse en psiquiatría en 1949 en el tratamiento de la manía. Sin embargo, no se aplicaron con esta finalidad en los Estados Unidos hasta 1970, en parte por preocupaciones de los médicos respecto a la seguridad de esta terapéutica después de la aparición de informes de intoxicación grave con cloruro de litio, por su empleo liberal como sustituto del cloruro de sodio en cardiopatías. En la actualidad, hay pruebas convincentes tanto de la seguridad como de la eficacia de las sales de litio para tratar la manía y prevenir las crisis recurrentes de la enfermedad maniaco-depresiva (depresión bipolar).²

La administración de litio es altamente efectiva en los casos siguientes: psicosis maniaco-depresiva (unipolar o bipolar), psicosis esquizoafectiva, brotes de agresividad, síntomas periódicos que semejan histeria, fobias, obsesiones y comportamientos extravagantes, como cleptomanías, tensión premenstrual y en la cefalea de Horton, todos estos trastornos tienen en común periodos libres de patología.¹

La acción del litio en estos padecimientos es profiláctica y su efecto se presenta en unas semanas a seis meses, disminuyendo considerablemente el número de crisis, su intensidad y su duración.

Solamente en manía tiene efectos terapéuticos, pero debido a que se presentan de inmediato (de 5 a 10 días), es necesario en un principio la administración de un neuroleptico potente como el haloperidol o la trifluoperacina para controlar el cuadro. Dado que un solo brote maniaco o depresivo puede presentarse en la vida del paciente, aquellos

que tengan por lo menos dos internamientos en un lapso de dos años deben ser sometidos a un tratamiento con litio, sin embargo, este esquema no debe ser rigido, de allí que el médico valorará a cada paciente en particular.

En algunos casos el litio debe ser tomado de por vida, sobre todo por aquellos pacientes que presentan varios accesos ^{12,13}

La terapia con litio tiene éxito en un 70 a 90% de los pacientes, de ahí que cierto número de ellos no obtenga beneficio alguno, en estos casos se necesita utilizar por tiempo prolongado un neuroléptico o un antidepresivo según se trate de manía o depresión, o carbamazepina ¹⁴

6.6.1.1. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

El tratamiento con litio se inicia generalmente con un neuroléptico (en el caso de manía o psicosis esquizoafectiva) o con un antidepresivo tricíclico (en el caso de depresión). Si está indicado el empleo del litio, éste se añadirá a tal medicación. Debe tenerse en cuenta que la combinación de litio con un neuroléptico o con un antidepresivo tricíclico, potencializa su efecto terapéutico, en cuyo caso es aconsejable disminuir su dosificación al momento de iniciar con litio. Más tarde, cuando se ha dominado el cuadro psicótico, el otro medicamento deberá eliminarse paulatinamente, dejando exclusivamente al paciente con la medicación litica. En ocasiones el cuadro necesita de la combinación menor de un neuroléptico o un antidepresivo ^{8,9}

Para que el litio tenga efectos terapéuticos y profilácticos adecuados, es necesario que exista en el plasma una apropiada cantidad del fármaco. Debido a que la dosis efectiva para un paciente puede ser peligrosa para otro, cuyo peso corporal sea similar al de aquél, el nivel plasmático de litio debe mantenerse en límites precisos, a fin de evitar intoxicación. La determinación de litio en la sangre (litemia) debe hacerse 12 horas después de la última toma, pues una diferencia de más de dos horas produce un error de 20%.

Se ha reportado también que los pacientes que tienen una proporción elevada de litio eritrocítico, en relación con el plasmático, son los que mejor responden al tratamiento, esta apreciación deriva de la suposición de que el eritrocito capta el litio como lo hace la neurona ^{2,10,12}

6.6.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

El litio es un catión, capaz de sustituir a otros cationes como el sodio y el potasio, pero a diferencia de éstos, el litio se distribuye equitativamente en los compartimientos extra e intracelular. El litio actúa sobre una amplia gama de procesos neurofisiológicos y neuroquímicos; tiene efectos sobre la neurotransmisión disminuyendo la liberación de ciertos neurotransmisores y acelerando la recaptura de otros, y sobre los procesos energéticos modificando la producción de AMP cíclico. No obstante, sus mecanismos de acción terapéutica se desconocen.³

6.6.1.3. DOSIS

Dosis media de 600 a 1,800 mg de carbonato de litio (2 a 6 tabletas). Posteriormente se ajusta la dosis a una concentración de litio en la sangre de 0.6 a 0.8 mEq/l (que se obtiene aproximadamente con 2 a 4 tabletas al día). Los enfermos con tratamiento profiláctico deben ser instruidos sobre los signos que pueden indicar intoxicación y debe hacerse un reconocimiento clínico y de laboratorio periódico.

Los alimentos que ingiera el paciente deben estar bien proporcionados para mantener un equilibrio hídrico normal.^{12,26}

6.6.1.4. REACCIONES ADVERSAS:

Diarrea, náuseas, vómito, somnolencia, temblor, fatiga, leucocitosis, diabetes insípida nefrogénica, hiperglucemia transitoria, dolor abdominal, sedación y temblores finos.

En forma continua determinar funcionamiento cardíaco y renal antes de iniciar el tratamiento, en las enfermedades que modifiquen los electrolitos, principalmente el sodio y el potasio (pielonefritis, diarrea, vómito, etc.) el paciente debe ser sometido a estricta vigilancia y a frecuentes controles de la litemia.

Cuando el paciente necesite ser operado o narcotizado, se debe retirar el litio tres días antes de tal acontecimiento, para readministrarlo en la convalecencia.¹²

6.6.1.5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DE OTRO GENERO:

Diversos estudios clínicos han demostrado una potenciación de los efectos antimaniacos cuando se combina litio y fenotiacinas, esto puede deberse a que las fenotiacinas *in vitro* aumentan la cantidad de litio que se mete a los eritrocitos

Cuando se combina con haloperidol, excepcionalmente se ha visto un cuadro encefalopático caracterizado por debilidad, estado confusional, fiebre, síntomas extrapiramidales marcados, leucocitosis, incremento de las enzimas plasmáticas y abatimiento de la glucosa, pudiendo llegar a daño cerebral irreversible. Aun cuando no se ha descrito este cuadro para el resto de los neurolepticos, es posible que lo puedan desencadenar, de tal manera que bajo dicha combinación el médico debiera estar atento y, ante la presencia de cualquiera de estos signos, suprimir la medicación²

6.6.1.6. SOBREDOSIS

Niveles séricos superiores a 1.8 mEq/l (en ancianos, 1 mEq/l) pueden desencadenar vómito, diarrea, temblor grueso, debilidad muscular, pérdida de la coordinación, ataxia, afasia, visión borrosa, somnolencia, mareos, confusión mental, crisis convulsivas y coma

Estos síntomas suelen mimetizar una hemorragia cerebral, en cuyo caso es necesario suspender inmediatamente la administración de litio

Si no se produce mejoría y la intoxicación es moderada (2 mEq/l) es conveniente administrar dos litros de solución salina por vía endovenosa durante 4 horas

Diuréticos como la urea, el manitol y la aminofilina incrementan la excreción del litio. En caso de una intoxicación severa (4 mEq/l), la diálisis es el tratamiento indicado

La presión venosa central, los electrolitos, la administración de líquidos y la excreción urinaria de sodio deben controlarse adecuadamente, como en cualquier otro tipo de intoxicación, en caso de que el paciente tomase muchas tabletas con fines suicidas, el lavado gástrico se recomienda, si todavía no se absorben. En algunos pacientes se pueden desarrollar alteraciones permanentes en el sistema nervioso central después de la intoxicación con litio⁴⁵

CAPÍTULO 7: MANEJO TERAPEUTICO NO FARMACOLÓGICO

7.1. MANEJO PSICOTERAPÉUTICO

El manejo psicoterapéutico de un estado depresivo es muy importante si se espera cooperación del enfermo y la máxima eficacia del tratamiento entablado. Desgraciadamente, aunque parezca esto evidente, suele dejarse de lado, el médico, atareado por el volumen de la práctica diaria y, tal vez, influido por la presión de las compañías farmacéuticas, sólo se concentra en la prescripción de un fármaco antidepressivo ¹

En el manejo psicoterapéutico de las depresiones han ganado aceptación dos modalidades de psicoterapia la psicoterapia Cognitivo-Conductual y la psicoterapia Interpersonal Ambas son bien estructuradas y estandarizadas en manuales que facilitan su ejecución y permiten la investigación de sus resultados con más control y objetividad. Los mejores resultados se logran con la combinación de psicoterapia y farmacoterapia ^{1,3}

La terapia Cognitivo-Conductual está diseñada específicamente para abordar los pensamientos negativos que acompañan a los estados depresivos, a reconocerlos y desarrollar, y practicar, pensamientos e interpretaciones positivas que contrarresten el pesimismo de la depresión

Se basa en el cambio del estilo de interpretación del mundo por parte del paciente afectado de depresión. Este tipo de terapia intenta cambiar las creencias y los pensamientos que llevan a la persona a tener esta enfermedad, fomentando el pensamiento lógico y racional sobre su situación y sus posibles salidas ¹

Resultados de varios estudios, sugieren que la terapia cognoscitiva es, cuando menos, tan efectiva como la utilización de antidepressivos en el alivio de la depresión, inmediatamente después del tratamiento y que es superior al tratamiento con antidepressivos en la prevención de recaídas. Otras evidencias sugieren que las técnicas cognoscitivas que se diseñan para disminuir la frecuencia o intensidad de los pensamientos automáticos negativos, tales como la distracción e interrogatorio directo, pueden lograr una mejoría inmediata en el estado de ánimo. Los últimos hallazgos pueden ser particularmente relevantes para la eficacia de la terapia cognoscitiva de urgencia ¹³

Sin embargo, no todos los pacientes responden sólo a la terapia cognoscitiva. Para ellos podría ser indicado utilizar una combinación de terapia cognoscitiva y tratamiento con antidepresivos. De modo alternativo, si los factores interpersonales parecen representar un papel importante para mantener la depresión, se debe considerar la terapia de pareja o familiar.¹²

No está claro si los pacientes con gran distorsión cognitiva (fuertes interpretaciones negativas) son los mejores candidatos para este tipo de intervención, pareciera que estos enfermos se beneficiarían más con una terapia que capitaliza en la fortaleza del paciente y en las áreas cognitivas que permanecen sin alteración en el estado depresivo.¹

7.2. TERAPIA INTERPERSONAL

El objetivo principal es aliviar los síntomas a través de la resolución de los problemas interpersonales actuales del paciente, reduciendo así el estrés en la familia o el trabajo y mejorando las habilidades de comunicación interpersonal. El terapeuta trabaja con el paciente entrenando sus habilidades sociales. También puede combinarse con la administración de antidepresivos.¹

7.3. TERAPIA PSICODINÁMICA

Esta terapia promueve un cambio de personalidad a través del entendimiento de los conflictos de la infancia no resueltos. Trata de descubrir el origen del conflicto a través de los relatos del paciente e intenta reforzar sus capacidades adaptativas, va más allá de la simple mejoría sintomática. Es un tratamiento de muy larga duración.¹

Estas modalidades psicoterapéuticas rinden sus mejores resultados en los estados depresivos en los que parece no prevalecer el componente etiológico biológico.

Las técnicas psicoterapéuticas ofrecen una buena alternativa a la farmacoterapia para los estados depresivos leves y moderados, en los estados depresivos severos que se han ya mostrado como refractarios al tratamiento farmacológico, la psicoterapia puede ser un suplemento importante en la recuperación del enfermo, pero, por sí solas probablemente no son de mayor beneficio.^{2,13}

Estas psicoterapias focalizadas han mostrado eficacia en la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión, los fármacos parecen aliviar el afecto depresivo, pero no otorgan necesariamente un afecto positivo -el sentirse bien- aquí, la intervención psicoterapéutica juega un papel importante (disminuyen los sentimientos de culpa, la desesperanza, y aumentan la autoestima) ^{2,15}

En las depresiones crónicas, en las que el paciente ha aprendido a vivir con una enfermedad afectiva prolongada, la psicoterapia es de utilidad para modificar estas formas anormales de comportamiento

Debe señalarse, que las intervenciones psicoterapéuticas no están libres de efectos adversos. El psicoterapeuta debe implementar el tratamiento considerando muy bien el potencial de su paciente, tanto desde el punto de vista psicológico-cognitivo, como del punto de vista físico. ¹¹

Las metas de la psicoterapia deben ser adecuadas a las condiciones básicas del enfermo, y los procedimientos adecuados a las circunstancias, por ejemplo, la expresión de emociones puede ser dañino en un paciente con enfermedad cardiovascular ¹

7.4. TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (TEC)

La Terapia Electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento eficaz cuando existen síntomas graves y para pacientes que no responden a la medicación o la psicoterapia. Antes de someterse a este tratamiento los pacientes han de pasar un examen físico y neurológico previo. Deben permanecer en ayunas desde seis horas antes del TEC y se les administran anestésicos generales antes de ser estimulados eléctricamente.¹

La TEC tiene la particularidad de combinar dos componentes muy desagradables: una descarga eléctrica en el cerebro y como consecuencia un episodio convulsivo. Es natural que, de sólo pensarlo, la primera reacción sea el rechazo y la condena a este método.

La indicación más frecuente de la TEC en Estados Unidos es en el trastorno depresivo mayor, donde su eficacia está fehacientemente comprobada.²⁷

Alrededor de un 80% de los pacientes con depresión endógena responden a este tratamiento, observándose los primeros efectos beneficiosos a la primer semana. En algunos estudios comparativos la TEC resultó superior a los antidepresivos, y demostró su utilidad en individuos resistentes a los medicamentos. Si la resistencia es al primer fármaco empleado, su eficacia alcanza entre el 60 y el 85%. Si en cambio, lo es a múltiples tratamientos, este porcentaje no es tan elevado, aunque sigue siendo la estrategia más potente.¹⁸

La TEC está indicada cuando el paciente no tolera la medicación, o cuando el riesgo torna imperativa una respuesta más rápida. Tal es el caso de los síntomas graves o psicóticos, la fuerte tendencia suicida o los síntomas marcados de agitación o estupor. Como prueba de su rapidez de acción se reportó la disminución de la estadía hospitalaria a menos de trece días, en aquellos pacientes con depresión mayor que recibieron TEC en primera instancia). En cambio las depresiones atípica, neurótica y reactiva no suelen responder y no proporciona ningún efecto profiláctico de las recaídas.¹

En cuanto a los peligros de la TEC, es considerada de muy bajo riesgo. La mortalidad es de 1:200 000 pacientes, incrementada a expensas de la anestesia general a un índice de 1:14.000. Según la American Psychiatric Association, no existen contraindicaciones absolutas para la TEC, pero situaciones que aumentan substancialmente el riesgo y requieren más control son lesiones ocupantes de espacio en el sistema nervioso central, enfermedades cerebrovasculares y aneurismas, infartos de miocardio recientes, arritmias cardíacas, hipertensión arterial grave, en mujeres embarazadas, desprendimiento de retina, feocromocitoma, glaucoma y reacciones infrecuentes a la anestesia.²⁹

El bajo riesgo ha hecho que se la considere idónea para mujeres embarazadas deprimidas que precisan tratamiento y no pueden tomar medicación³⁰, para pacientes geriátricos o médicamente enfermos que no pueden tomar con inocuidad fármacos antidepressivos e incluso para niños y adolescentes deprimidos que suelen responder peor que los adultos al tratamiento antidepressivo farmacológico³¹.

7.4.1. EFECTOS ADVERSOS

Uno de los primeros efectos adversos observados fueron las fracturas óseas a consecuencia de la actividad motora convulsiva, problema que se consiguió eliminar mediante el uso de la relajación muscular farmacológica durante el tratamiento.

Las arritmias cardíacas leves y transitorias se dan en un 30% de los pacientes, en cambio en aquellos con patología cardíaca previa pueden ser graves. Sin embargo, con control médico adecuado se considera a esta práctica relativamente segura en estos casos y menos riesgosa que los medicamentos tricíclicos.³²

Pueden ocurrir convulsiones prolongadas que deben medicarse y muy raramente convulsiones tardías. Pero los efectos secundarios que más promueven investigaciones por su elevada frecuencia son las alteraciones cognitivas. Estas son la confusión durante los primeros 30 minutos después de la crisis y los déficit amnésicos. Menos común es el delirium que puede durar días y requiere diazepam.³³

La TEC es usada frecuentemente como una opción terapéutica en el Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP), un centro de tercer nivel de atención de la ciudad de México.³⁷

7.6. TERAPIA NATURISTA

En los últimos años, el uso de hierbas para el tratamiento tanto de la depresión como de la ansiedad ha generado un gran interés. La hierba de San Juan o Corazoncillo (*St John's wort* o *Hypericum perforatum*), que es una hierba muy utilizada en Europa para el tratamiento de la depresión moderada, ha captado recientemente la atención de los estadounidenses. La hierba de San Juan, una planta de crecimiento lento que se cubre de flores amarillas en el verano, ha sido usada durante siglos en muchos remedios naturales y populares. En Alemania, el *Hypericum* se utiliza actualmente para el tratamiento de la depresión más que cualquier otro antidepresivo. Sin embargo, la eficacia de esta hierba no se ha aclarado por que los estudios científicos que se han llevado a cabo fueron a corto plazo y utilizaron varias dosis diferentes.

Dado al enorme interés en la hierba de San Juan, los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) están llevando a cabo un estudio de tres años, auspiciados por tres integrantes del NIH: el Instituto Nacional de Salud Mental (National Institute of Mental Health), el Centro Nacional para Medicina Complementaria y Alternativa (National Center for Complementary and Alternative Medicine) y la Oficina de Suplementos Dietéticos (Office of Dietary Supplements). El estudio está diseñado para incluir 336 pacientes con depresión severa, los que son asignados al azar a uno de tres tratamientos de 8 semanas de duración. Una tercera parte de los pacientes recibirá una dosis uniforme de hierba de San Juan, una tercera parte recibirá un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que se receta frecuentemente para depresión y la tercera parte recibirá un placebo (una pildora que parece exactamente igual al ISRS o a la hierba de San Juan, pero que no tiene ingredientes activos). Los participantes del estudio que tengan una mejoría continuarán el tratamiento por 18 semanas adicionales. Después de completar este estudio de tres años, se analizarán y publicarán los resultados.

La FDA (Food & Drug Administration) hizo un anuncio oficial para la salud pública el 10 de febrero del 2000. En este se afirma que la hierba de San Juan parece utilizar una de los procesos metabólicos usados por muchos otros medicamentos. Por ejemplo varios de los medicamentos que se recetan para tratar problemas tales como las enfermedades del corazón, la depresión, las convulsiones, ciertos cánceres y para prevenir los rechazos de trasplantes. Por lo tanto, los médicos deben alertar a sus pacientes acerca de estas posibles interacciones farmacológicas. Cualquier suplemento naturista se debe tomar únicamente después de consultar con el médico u otro profesional de salud capacitado.⁴⁷

7.6. DIETA

Si bien no se ha encontrado que determinadas dietas ayuden al tratamiento de la depresión, una dieta sana forma parte del tratamiento. La anorexia de la depresión puede provocar pérdida de peso y desnutrición, mientras que la hiperfagia de la depresión puede provocar un aumento de peso y el consumo de una dieta malsana (rica en grasa, de alto contenido en sodio y con poca fibra) La dieta inadecuada puede aumentar la anérgia y el malestar de la depresión

Se debe de fomentar una dieta sana y apropiada para mantener un nivel adecuado para la salud. Como ocurre con cualquier intervención terapéutica en los pacientes deprimidos, puede ser necesario que el médico formule su recomendación con entusiasmo y claridad para favorecer el cumplimiento⁴

Por otro lado es importante señalar que cuando se este administrando a un paciente fármacos IMAO se debe de tener un estricto control de la dieta que lleva este paciente ya que el problema fundamental de los IMAO radica en sus interacciones dietéticas. Los vinos tintos, los quesos añejos y, en términos generales, todos los alimentos ricos en tiramina (higado de pollo, yogurt, chocolates, habas, chicharos, etc) pueden producir reacciones hipertensivas graves^{5,12}

7.6. ACTIVIDAD FISICA

El ejercicio, como la dieta, no es eficaz por sí solo en el tratamiento de la depresión. Muchos pacientes deprimidos con anérgia malestar, apatía y cansancio diurno se sienten incapaces de mantener un programa de ejercicio, aunque sea ligero

En la medida que el paciente puede hacerlo, el ejercicio puede ayudar a provocar la recuperación de una depresión. El médico debe de recomendar que el paciente haga un programa de ejercicio, aunque sea tan ligero como pasear 15 minutos durante 3 días alternos a la semana. El que el médico personal lo apoye puede ayudar a motivar al enfermo⁴

DISCUSIÓN

El objetivo principal del manejo terapéutico del paciente con depresión es proporcionar un estado asintomático y un funcionamiento psicosocial adecuado y por consiguiente que el paciente pueda llevar una vida normal

El manejo correcto del enfermo se basa en la comprensión de la naturaleza del trastorno, el manejo efectivo de la relación con el paciente y el uso adecuado de los medicamentos

Para realizar la selección adecuada del fármaco es importante tomar en cuenta las características de cada paciente, tales como la edad, etiología de la depresión, reacciones adversas que produzcan, patologías asociadas, economía y eficacia terapéutico.

El tratamiento farmacológico debe de iniciarse con dosis bajas del fármaco durante unos días y después se debe de ir aumentando paulatinamente

Los medicamentos más modernos son los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina y los antidepresivos de 2ª y 3ª generación que tienen un efecto semejante a los antidepresivos tricíclicos pero con menos efectos secundarios aunque su eficacia sea similar. Tienen la ventaja de mayor facilidad en su administración la dosis promedio de fluoxetina, paroxetina y citalopram es de 20 mg, la de la sertralina y fluvoxamina 100 mg y de venlafaxina 75-150 mg

Los antidepresivos tricíclicos como la imipramina, la amitriptilina y clorimipramina que se utilizan a dosis de 150 mg en casos leves, pudiendo aumentarse la dosis en caso necesario. Tiene efectos secundarios de tipo anticolinérgico, entre los que destacan la resequedad de boca, estreñimiento y dificultad para la micción. Deben usarse con cuidado en pacientes con trastornos cardiovasculares. Su mecanismo de acción es inhibir la recaptura del mediador químico en el espacio intersináptico

Los fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en la actualidad se encuentran en desuso y en el mercado esta disponible únicamente la moclobemida que es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa

En la población geriátrica la etiología psicósociaI tiene un papel predominante sobre las causas biológicas y genéticas. Los síntomas cognoscitivos suelen ser los más utilizados para identificar la depresión en este grupo. Factores físicos y de ánimo o humor se pueden presentar en forma monosintomática o multisintomática, enmascarada o secundaria a fármacos o patologías de base. Dicha variedad en los síntomas no permite establecer en forma precisa el diagnóstico y es hasta las fases avanzadas cuando pueden ser perceptibles los signos.⁴²

En el manejo de pacientes de la tercera edad, niños y adolescentes, se recomienda comenzar con dosis de un tercio a un medio de las dosis usadas en el adulto.

Muchos fracasos en el tratamiento de enfermos depresivos correctamente diagnosticados se explican por errores en la dosis de medicamentos, generalmente usados en forma insuficiente, por la interrupción prematura del tratamiento, que en general debe prolongarse por seis u ocho meses y en algunos casos por varios años, y por el descuido o el manejo impropio de la psicoterapia que es esencial en el tratamiento del paciente deprimido.

En un estudio realizado a pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, episodio único o recurrente, y que no respondieron satisfactoriamente a los tratamientos antidepressivos con un solo fármaco, adecuadamente administrados, fueron considerados como casos de "depresión resistente". Se practicaron, entonces, tratamientos alternativos que consistieron en la combinación de antidepressivos tricíclicos (ATC) con otros fármacos de distintos perfiles farmacológicos, lográndose de esta manera la remisión del cuadro depresivo en diferentes porcentajes.⁴¹

Las combinaciones usadas fueron las siguientes

Combinación

ATC / Hormona tiroidea ----- 33 % de los pacientes se recuperaron

ATC / ISRS ----- 38 % de los pacientes se recuperaron

ATC / Psicoestimulantes ----- 20 % de los pacientes se recuperaron

ATC / Carbonato de Litio ----- 33 % de los pacientes se recuperaron

ATC / Carbamazepina ----- 27 % de los pacientes se recuperaron

ATC / Divalproato sódico----- 33 % de los pacientes se recuperaron

ATC / IMAO ----- 45 % de los pacientes se recuperaron

La utilización de terapia farmacológica para tratar la depresión es pocas veces suficiente, por lo que se debe de combinar con terapia psicológica y/o con terapia electroconvulsiva con la finalidad de lograr una recuperación más pronta y eficaz del paciente

El manejo terapéutico de los pacientes que sufren depresión, involucra la participación del médico, enfermera y por supuesto del Químico Farmacéutico Biólogo que tiene una importante función, tanto en el laboratorio de análisis clínico para realizar la correcta cuantificación de parámetros bioquímicos y farmacológicos (en muestras sanguíneas, de orina, etc), , antes y durante el tratamiento para ayudar a determinar si al paciente se le puede administrar determinado medicamento y en que dosis se le debe de administrar, y en el área de farmacia para evaluar, dispensar y vigilar que el tratamiento sea el adecuado, detectar si se presentan efectos adversos y/o interacciones farmacológicas entre los diferentes fármacos que le son administrados

Además el farmacéutico también tiene la responsabilidad de realizar educación sanitaria que permita a los familiares y al paciente entender como cursa esta enfermedad, y como hacer un uso más racional de los medicamentos, durante todo el tratamiento, es decir es necesario instruir al paciente y animarle para que asuma la necesidad de tomar medicamentos de forma diaria durante semanas o meses y de tolerar los efectos adversos mientras se espera a que hagan efectos

CONCLUSIONES

- ❖ La depresión es una enfermedad mental muy común y peligrosa que no solo se caracteriza por los síntomas de tristeza y desesperanza, si no que puede llevar al paciente que la sufre al suicidio si no se diagnostica y trata oportuna y adecuadamente
- ❖ La depresión es causada por muy diversos factores, como son biológicos, químicos, genéticos, ambientales, etc. por lo que es indispensable diagnosticarla confiable y oportunamente.
- ❖ El suicidio constituye la consecuencia mas grave de esta enfermedad, por lo que el manejo terapéutico del paciente con depresión es de suma importancia y con la participación del farmacéutico junto con el equipo de salud se debe establecer el tratamiento mas adecuado para permitir la pronta normalización de paciente
- ❖ Los fármacos que se utilizan principalmente para combatir la depresión son: fármacos inhibidores de la retoma de serotonina (ISRS), tricíclicos, y los de 2ª y 3ª generación que están saliendo al mercado ultimamente
- ❖ Dentro de las funciones que desempeña el farmacéutico, tiene la de evaluar y vigilar el tratamiento farmacológico que le es administrado a estos pacientes, y vigilar los efectos adversos que presenten los fármacos, interacciones farmacológicas que se puedan presentar, etc
- ❖ Otra función que tiene que desempeñar el farmacéutico en este tipo de pacientes es la de proporcionar educación sanitaria a los familiares y al paciente, atención y cuidado en su terapia de mantenimiento, y como hacer un uso adecuado de los medicamentos
- ❖ Esta revisión biblio-hemerografica proporciona información de apoyo a todo el equipo de salud encargado del manejo terapéutico del paciente con depresión, ya que se aborda diversas tecnicas de diagnostico, clasificación de los diferentes tipos de depresión, su etiología, sintomatología, tratamiento farmacológico y no farmacológico

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayaso Gutierrez J L. "Manual de Psiquiatría" Ed. Interamericana. Madrid, España. 1992.
2. Rivera Serrano O "Tratado de Medicina Interna" Academia Nacional de Medicina, Vol. 2, El Manual Moderno. México D F 1994
3. Alonso- Fernández F "Nuevas aportaciones Sobre La Depresión", Ed EdikaMed, Madrid. España 1997
4. <http://www.psicoadictiva.com/depre.htm>
5. <http://www.mhsource.com/narsad/s-dep.html>
NARSAD RESEARCH Educational publications
6. Medicina del Deporte , Excelsior, México D F. Lunes 8 de Noviembre de 1999, Pag 13.
7. Barajas González R "Manual de Medicina General" Ed Trillas, 2ª edición. México D F. 1997
8. Uribe Esquivel M. "Tratado de Medicina Interna" 2ª edición Tomo I, Ed Médica Panamericana. México D F. 1995
9. Rakel E.R. "Saunders Manual de Practica Medica" McGraw-Hill Interamericana. Madrid España 1997
10. Bennett J.C. "Cecil Tratado de medicina Interna" Vol 2, McGraw-Hill Interamericana, México D F 1997
11. Kaplan H.I. "Manual de Psiquiatría de Urgencias" Ed Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1996
12. Goodman & Gilman "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 9ª edición, Vol I Mc Graw-Hill Interamericana. México D F. 1996
13. Clark, Wesley G. Goth "Farmacología Clínica", 12ª edición, Ed Panamericana, México D F Barajas González R
14. Fosler R.W. "Basic Pharmacology" Third Edition Ed Bulterworth Heinemann, England 1991-

15. Bellak L.L. "Manual de Psicoterapia Breve, Intensiva y de Urgencia" 2ª edición El Manual Moderno. México D.F. 1999
16. Manual De Terapeutica Médica y Procedimientos de Urgencias Instituto Nacional de Nutrición " Salvador Subirán" 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana, México D.F. 1997
17. Ganong William "Fisiología médica", Editorial El Manual Moderno, México D.F. 1984.
18. [http //ourworld compuserve com/homepages/EThomas37/psicofa3 htm#antinu](http://ourworld.compuserve.com/homepages/EThomas37/psicofa3.htm#antinu)
Psicología médica y psiquiatría en la ENEP IZTACALA UNAM
19. Macarulla José M, Goñi Félix M, "Bioquímica Humana" 2ª edición, Editorial Reverté, Barcelona España 1994
20. Roskoski Jrs Robert, "Bioquímica" Ed McGraw-Hill interamericana, México D.F. 1997
21. Ruiz de Adana y Cols " Manual de Diagnostico y Terapeutica Médica en Atención primaria" 2ª edición, Editorial Diaz de Santos, Madrid, España, 1996
22. [http //www biomedicas unam mx/html/period97/jun2 htm](http://www.biomedicas.unam.mx/html/period97/jun2.htm)
Pagina avalada por la Universidad Nacional Autonoma de México
23. [http //www aacap org/publications/apntsFam/depressd htm](http://www.aacap.org/publications/apntsFam/depressd.htm)
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)
24. [http //www redsaludmental com/depression html](http://www.redsaludmental.com/depression.html)
25. Spadoni Manlio, "Peligros de los Medicamentos" Compañía editorial Continental, España 1978
26. Loebel Suzanne, Spratto George, "Manual de Farmacología 2" Grupo Noriega editores, México D.F. 1991
27. Rojo Rodés J.E., "Indicaciones y eficacia de la TEC", en "Terapia electroconvulsiva" de Rojo Rodés y Vallejo Ruiloba Edit Masson-Salvat Barcelona 1994
28. Kaplan H, Sadock B, Greeb J, "Terapias Biológicas" en "Sinopsis de Psiquiatría". 7ª Edición. Edit Médica Panamericana Buenos Aires

29. Miller L.; "Use of electroconvulsive therapy during pregnancy" *Hosp Community Psychiatry*. 1994; 45:444-450
30. Jorge Caraveo Anduaga, Eduardo Colmenares, Gabriela Saldivar, Estudio clinico-epidemiológico de los trastornos depresivos *Revista mexicana de Salud Mental* 1999, Volumen 22 (2) 7-17
31. Richard C Shelton, M D , Gary D Tollefson, M D , Ph D , Mauricio Tohen, A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression *American Journal Psychiatry* 158 131-134, January 2001
32. Alejandro Díaz Martínez, Rene A Martínez, Jesús Ruiz Rosillo, Evaluación de la eficacia y seguridad de la venlafaxina en pacientes ambulatorios mayores de 50 años, *Revista Mexicana de Salud Mental* 1999, Volumen 22(1): 24-34
33. Dr. Tito A Rosan, Dr Humberto Mesones, Dr Fernando Brengio, Depresión resistente experiencias en la terapeutica farmacológica combinada, *Revista Argentina de Clinica Neuropsiquiatrica*, 26Año IX - Vol 7 No 1- S 1998
34. Alejandra Vieitez, Andrea López Mato, Oscar Boullosa, Gonzalo Illa, Coral Márquez, Silvia Perez, Depresión climaterica, *Revista Argentina de Clinica Neuropsiquiatrica*, Año XI, vol 9, N°2, octubre de 2000
35. Jorge Caraveo Anduaga, Eduardo Colmenares, Gabriela Saldivar, Division de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales Departamento de Investigaciones en Servicios de Salud Estudio clinico-epidemiologico de los trastornos depresivos *Revista Mexicana de Salud Mental* 1999, Volumen 22 (2) 7-17
36. Andrea López Mato, Alberto Monchablon, Tito A Rosan, Gregorio Sorin, Fernando Taragano, Desarrollo de un sistema diagnostico "composite" para la investigación clinica de la enfermedad depresiva unipolar, *Revista Argentina de Clinica Neuropsiquiatrica*, Año IX - Vol 7 No 1, Junio 1998
37. Dr Eduardo Rubio Dominguez, Dr Horacio Walter Rubio, Prof Jorge Ciprian Oliver, Enfermedad psiquiatrica y tratamiento antidepressivo en pacientes con sintomas digestivos, *Revista Argentina de Clinica Neuropsiquiatrica*, Año VIII - Vol 6- N° 4 - Marzo 1998
38. Dr Marcelo Adaglio, Dra Virginia Ghini, Dra Aluminé Rodriguez Zani, Terapiaelectroconvulsiva *Revista Argentina de Clinica Neuropsiquiatrica*, Año IX - Vol 7 No 1- Septiembre 1998

-
39. Esteban Toro Martínez. Tratamiento psiquiátrico del trastorno bipolar
Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año XI, vol 9, Nº1, julio
de 2000
 40. Hugo Arechiga Urtuzuastegui, Conceptos actuales sobre neuroinmunomodulación,
Gaceta Medica Mexicana 1999, Volumen 135(5) 489-499
 41. Enrique Rodrigo Jimenez, Luis A. Garcia Ramirez, José J. Lopez Núñez, Depresión
en el paciente diabético hospitalizado en un servicio de medicina interna, Med
Intmexicana 1999, Volumen 15(1) 11-15
 42. Sonia Patricia De Santillana H., Luis Eduardo Alvarado Moctezuma, Depresión en
población adulta mayor Tamizaje en unidad de primer nivel de atención médica,
Revista Medica IMSS (Mex) 1999, Volumen 37(2) 111-115
 43. Armando Vázquez López Guerra, Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría
y Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM. Depresión Revista de la Facultad
de Medicina UNAM 1999, Volumen 42(5) 194-196
 44. Katzung, Bertram G. " Farmacología Básica y clínica " 7ª Edición El Manual
Moderno México D.F. 1999
 45. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 47, México 2001 Versión
electrónica
 46. Fernando A. Wagner, M.P.H., Joseph J. Gallo, M.D., M.P.H., Jorge Delva, Ph.D.,
Department of Mental Hygiene, School of Hygiene and Public Health, The Johns
Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA., Depression in late life. A hidden
public health problem for Mexico?, Salud Pública de México 1999, Volumen 41(3).
189-202
 47. <http://www.nimh.nih.gov/publicat/spdepression.cfm>
Instituto Nacional de Salud Mental (National Institute of Mental Health)