

## Tema 3, 2ª Parte (corresponde con el tema 7 del libro): NUEVOS ANTIDEPRESIVOS Y ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

### Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y de norepinefrina

Acciones duales serotoninérgicas y noradrenérgicas a través del antagonismo alfa<sub>2</sub>

Fármacos de acción dual: antagonistas de la serotonina-<sub>2</sub> e inhibidores de la recaptación de serotonina

Nuevos antidepresivos en fase de desarrollo:

Moduladores monoaminérgicos

Antagonistas neuroquinérgicos

Nuevos mecanismos neurotransmisores

Plantas medicinales

Fármacos estabilizadores del estado de ánimo:

Litio, el estabilizador del estado de ánimo clásico

Los fármacos anticonvulsivos como estabilizadores del estado de ánimo

Otros estabilizadores del estado de ánimo

Combinaciones de fármaco para los pacientes resistentes al tratamiento: polifarmacia racional

El litio y los estabilizadores del estado de ánimo como agentes potenciadores

La hormona tiroidea como agente potenciador

La bupiriona, el agente potenciador de la serotonina 1 A

El pindolol, otro agente potenciador de la serotonina 1 A.

Combinaciones IMAO/ATC

Los estrógenos y las hormonas reproductoras como agentes potenciadores de los antidepresivos

Combinaciones insomnio/ansiedad

Combinaciones bipolares (*explicado más adelante*)

Un planteamiento racional de las combinaciones de antidepresivos con otros antidepresivos

*-He cogido gráficos y alguna nota de otros libros que considero que pueden explicar bien la materia-*

**¡IMPORTANTE! Qué no es materia de examen:**

**No serán materia de examen los contenidos relativos a los apartados 7.7 y 7.8 del libro (no los he incluido en estos apuntes)**

### Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y de norepinefrina (IRSN)

Los IRSN son agentes de *acción dual* y también son *selectivos* para dicha acción. Por lo tanto, los IRSN de acción dual presentan las propiedades de los IRS (inhibidor de la recaptación de serotonina) y la de los IRN (inhibidor de la recaptación de norepinefrina) *selectivos* en la misma molécula.

*Mecanismo de acción:* Las porciones del IRN y de IRS de la molécula IRSN se hallan insertadas en sus respectivas bombas de recaptación. En consecuencia, ambas bombas de recaptación son bloqueadas y el fármaco produce un efecto antidepresivo. Esto es análogo a 2 de las dimensiones de los antidepresivos

tricíclicos (ATC). También es análogo a la acción única de los ISRS añadida a la acción única de los IRN selectivos.

### Venlafaxina:

- IRSN prototípico y el único de acción dual que se comercializa actualmente.
- Comparte con los ATC clásicos propiedad inhibidora de la recaptación de
  - NE: tiene una potencia moderada y por tanto presente en dosis altas → IRN
  - 5HT: más potente y por tanto, presente en dosis bajas → IRS
  - DA: menos potente y por tanto, presente en dosis muy elevadas → IRD
- No hay acciones significativas en otros receptores.
- Actualmente está disponible en una formulación de liberación prolongada (**venlafaxina XR**), lo cual permite
  - Su administración una vez al día
  - Reduce significativamente los efectos secundarios, en especial las náuseas
  - Incremento de la tolerabilidad (esto es importante especialmente si se tiene en cuenta la tendencia en psiquiatría a utilizar dosis más altas de venlafaxina XR para explotar tanto el mecanismo de inhibición de NE como del 5HT).

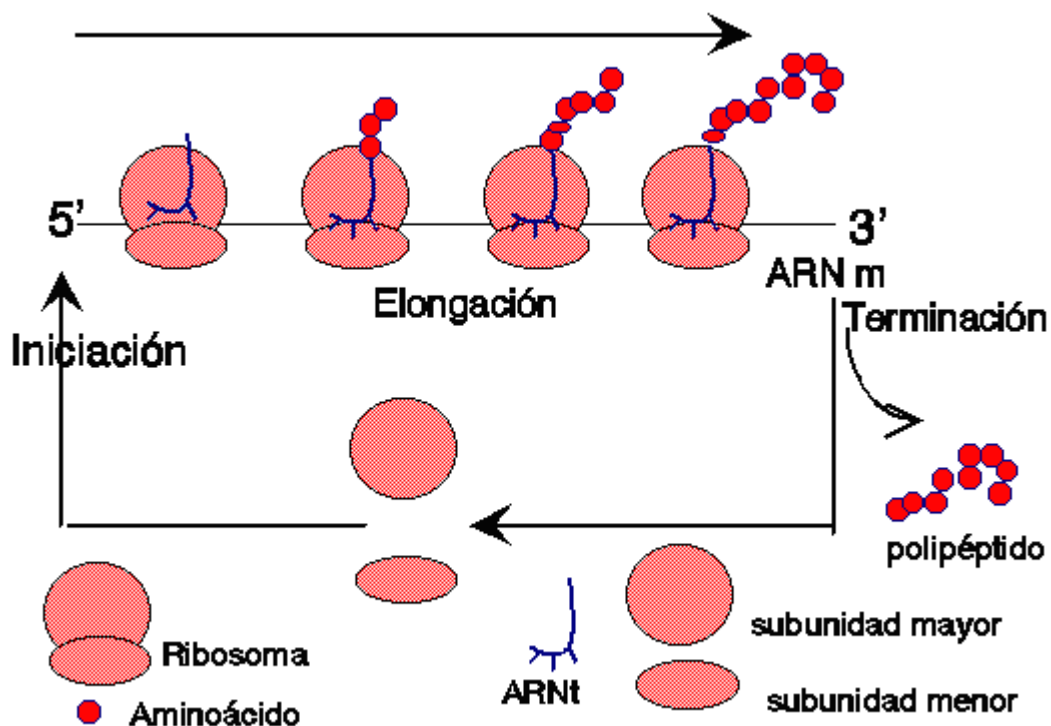
### ¿Dos mecanismos antidepresivos son mejor que uno?

- 1º Los antidepresivos originarios (ATC) tenían múltiples efectos farmacológicos, y se les clasificaba de “fármacos sucios” debido a que mucho de dichos mecanismos eran indeseables, puesto que causaban efectos secundarios.
- 2º La tendencia a desarrollar fármacos selectivos (como los ISRS) llevó a eliminar los efectos secundarios no deseados. Sin embargo en ocasiones la selectividad puede resultar menos deseable que unos mecanismos farmacológicos múltiples, como en los casos difíciles que son resistentes al tratamiento con fármacos que tienen un mecanismo serotoninérgico selectivo.
- 3º Recientemente la tendencia ha sido de nuevo a agrupar mecanismos múltiples para mejorar la tolerabilidad y aumentar la eficacia (como los IRSN), con la esperanza de que ello explotaría las **potencias sinérgicas** (*sinergia: «cooperación»; es el resultado de la acción conjunta de dos o más causas, pero caracterizado por tener un efecto superior al que resulta de la simple suma de dichas causas*) entre dos o más mecanismos terapéuticos independientes. Esto ha llevado al desarrollo de fármacos que exhiben una “polifarmacia intramolecular”:
  - *Acciones terapéuticas teóricas de los antidepresivos noradrenérgicos selectivos sobre la expresión génica:* La estimulación del receptor beta-adrenérgico causa una cascada de eventos bioquímicos que dan como resultado la transcripción de los genes de una neurona:
    1. El receptor noradrenérgico está unido a una proteína G estimulante (Ge), que a su vez se halla unida a la enzima adenilciclase (AC)
    2. AC convierte el ATP en el segundo mensajero AMPc.
    3. El AMPc activa la proteína quinasa A (PQA)
    4. PQA activa a un factor de transcripción como la denominada proteína ligada al elemento de respuesta al AMPc (CREB: *es una proteína que actúa como factor de transcripción. Se une a ciertas secuencias de ADN llamadas "elementos de respuesta a AMPc", mediante los cuales incrementa o reduce la transcripción regulada por estos genes*).
    5. Transcripción de los genes a ARNm

*Aclaraciones sobre genética molecular:*



- ❖ El ADN es la "*copia maestra*" de la información genética, que permanece en "reserva" dentro del núcleo.
- ❖ El ARN o también llamado ARNm, en cambio, es la "*copia de trabajo*" de la información genética. Este ARN lleva las instrucciones para la síntesis de proteínas, es decir determina el orden en que se unirán los aminoácidos (o también llamados polipéptidos).
- ❖ El ARN de transferencia, ARN transferente o ARNt está encargado de transportar los aminoácidos a los ribosomas para incorporarlos a las futuras proteínas durante el proceso de síntesis proteica.



- *Resultado teórico cuando la serotonina (5HT) y la norepinefrina (NE) actúan sinérgicamente para aumentar la expresión génica.* El resultado es un aumento de la eficacia terapéutica en la depresión. La cascada (representada en el apartado anterior) se da simultáneamente a la activación de la cascada de la serotonina:
  1. El receptor 5HT está unido a una proteína G estimulante (Ge), que activa el enzima fosfolipasa C (PLC)
  2. PLC convierte el fosfatidilinositol (PI) en diacilglicerol (DAG)
  3. DAG activa el flujo de calcio de modo que la proteína quinasa C (PQC) puede incrementar la transcripción de genes neuronales *trabajando sinérgicamente en el nivel de los factores de transcripción (FT)*. Es decir en este punto es donde la PQA (de la norepinefrina) y la PQC (de la serotonina) trabajan conjuntamente para aumentar la transcripción de los genes.
  4. Aumento de la transcripción porque existe mayor ARNm

- Los indicios de que puede haber una sinergia antidepressiva derivada de las acciones duales 5HT-NE que se corresponda con estos eventos moleculares teóricos provienen:
  - De diversos estudios según los cuales, en los trastornos de depresión mayor, la venlafaxina ha producido unos índices de remisión superiores a los de los ISRS
  - Se ha informado de unos índices de remisión mayores en los ATC que en los ISRS
  - La venlafaxina parece tener una mayor eficacia a medida que aumenta la dosis, mientras que en otros antidepressivos apenas aparece haber diferencia en su eficacia a dosis más elevadas. Dado que la acción noradrenérgica (y dopaminérgica) de la venlafaxina es mayor a dosis más altas, ello sugiere que la eficacia aumenta cada vez más cuando se activa el segundo mecanismo (es decir, el estímulo “noradrenérgico”)
- Efecto ansiolítico:
  - El ISRN venlafaxina XR es un ansiolítico generalizado eficaz. Es decir, que entre los antidepressivos conocidos sólo la venlafaxina XR está aprobada para el tratamiento de la ansiedad generalizada además de cómo antidepressivo.
  - Los antidepressivos tricíclicos, de *acción dual pero no selectivos*, parecen ser eficaces también como ansiolíticos generalizados, aunque nunca se han comercializado para esta indicación.
- Hay varias maneras de poder poner en práctica esta estrategia de mecanismo dual:
  - Usar dosis más altas o venlafaxina XR.
  - Utilizar otros antidepressivos de acción dual 5HT-NE, como la mirtazapina
  - Volver a ciertos antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
  - Utilizar combinaciones de medicamentos farmacológicamente racionales con mecanismos potencialmente sinérgicos.

## Acciones duales serotoninérgicas y noradrenérgicas a través del antagonismo $\alpha_2$

### *Mecanismos de acción:*

#### Incremento de la neurotransmisión noradrenérgica

1. Los antagonistas  $\alpha_2$  bloquean los autorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos, que son los “frenos” de las neuronas noradrenérgicas.
2. Las neuronas noradrenérgicas se desinhiben dado que la norepinefrina ya no puede bloquear su propia liberación (La norepinefrina intrrumpe su propia liberación interactuando con los autorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos en las neuronas noradrenérgicas).

#### Incremento de la neurotransmisión serotoninérgica por 2 vías:

##### “Cortando el cable de freno”:

- 1.1 Los antagonistas  $\alpha_2$  bloquean los heterorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos, que son los “frenos” de las neuronas serotoninérgicas.
- 1.2 Las neuronas serotoninérgicas se desinhiben dado que la norepinefrina ya no puede bloquear la liberación de serotonina (*¡Ojo! recordar* que la norepinefrina intrrumpe la liberación de serotonina interactuando con los heterorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos en las neuronas serotoninérgicas).

##### “Pisando el acelerador”:

- 2.1 La norepinefrina resulta desinhibida en la vía noradrenérgica desde el locus coeruleus hacia el rafe (*¡Ojo! recomiendo mirar tema 2 pág. 15 de estos apuntes*)
- 2.2 La liberación de norepinefrina se incrementará y estimulará los receptores  $\alpha_1$  postsinápticos de las neuronas serotoninérgicas del rafe.
- 2.3 Se produce *descarga* neuronal serotoninérgica
- 2.4 Se produce liberación de serotonina porque se transmite la descarga neuronal desde el terminal nervioso serotoninérgico que ha sido excitado hasta el axón que transmite el mensaje de la neurona.

Por tanto, los antagonistas  $\alpha_2$  producen un **aumento dual** de la liberación tanto de serotonina como de norepinefrina.

*Comercialización de fármacos:* No hay ningún antagonista  $\alpha_2$  disponible para su uso como antidepresivo, pero si se dispone en todo el mundo de un fármaco antidepresivo con *destacadas propiedades  $\alpha_2$* :

**Mirtazapina (NaSSA o antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico)**

- Principal acción terapéutica es el antagonismo  $\alpha_2$ .
- Puede ser útil para (sigue en investigación):
  - Trastorno ansiedad generalizada
  - Trastorno de pánico
  - Otros trastornos de ansiedad
- Bloqueo de 3 receptores de serotonina: 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>.
- Bloqueo de los receptores de histamina H<sub>1</sub>.
- No bloquea a ningún transportador monoaminérgico.
- *Mecanismo de acción:* Actúa en la sinapsis serotoninérgica. Cuando se bloquean los heterorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos se libera serotonina, pero esta se dirige al receptor 5HT<sub>1A</sub> debido a que las acciones de 5HT en los receptores 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub> están bloqueadas

Receptores	¿Qué pasa si se excita?	¿Qué pasa si lo bloqueamos?
5HT <sub>1A</sub>	Efecto ansiolítico Efecto antidepresivo	No se describe
5HT <sub>2A</sub>	No se describe	Bloqueo de: Ansiedad Disfunción sexual Restablecimiento del sueño ( <i>entras en estado de sedación</i> )
5HT <sub>2C</sub>	No se describe	Bloqueo de Ansiedad (efecto ansiolítico) Ganancia de peso
5HT <sub>3</sub>	No se describe	Bloqueo de: Problemas gastrointestinales Náuseas
H <sub>1</sub>	No se describe	Efecto ansiolítico Sedación Ganancia de peso

- Puede ver incrementada su eficacia debido a su mecanismo de *acción dual* (“pisa el acelerador” y a la vez “corta el cable del freno”), especialmente en combinación con otros antidepresivos que bloquean la recaptación de serotonina y/o de norepinefrina.

-Otros fármacos que poseen propiedades antagonistas  $\alpha_2$  que se comercializan como antidepresivos:

- **Mianserina:** se comercializa en todo el mundo menos en EEUU. Mitiga los efectos del aumento de la neurotransmisión serotoninérgica, de modo que incrementa predominantemente la neurotransmisión noradrenérgica, pero con las propiedades antagonistas 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub> y H<sub>1</sub> asociadas.
- **Setipilena:** se comercializa en Japón
- **Yohimbina:** sus propiedades antagonistas  $\alpha_1$  mitigan las acciones promonoaminérgicas.

-Antagonistas  $\alpha_2$  *selectivos:* Idazoxan y fluparoxan, pero aún no han demostrado poseer una eficacia antidepresiva sólida y además no siempre son bien tolerados debido a que pueden provocar pánico, ansiedad, y erecciones prolongadas en los hombres.

## Fármacos de acción dual: antagonistas de la serotonina-2 e inhibidores de la recaptación de serotonina

Bloqueo de:

- Receptores de serotonina 2A (5HT<sub>2A</sub>)
- Recaptación de serotonina

Fármacos:

- **Tricíclicos:** Amitriptilina, nortriptilina, doxepina y especialmente amoxapina
- **Fenilpiperacinas:** son más selectivos que los antidepresivos tricíclicos y cuya acción farmacológica más potente es la de bloquear los receptores de serotonina 2<sup>a</sup>. Esta clase incluye a los agentes nefazodona y trazodona. Ambos:
  - Bloquean la recaptación de serotonina, aunque de una manera menos potente que los antidepresivos tricíclicos o que los ISRS.
  - Acción dual
  - El mecanismo farmacológico proviene de una combinación de un potente antagonismo de los receptores de serotonina 2A junto con un bloqueo, menos potente, de la recaptación de serotonina → Se les califica separadamente como “antagonistas de la serotonina 2A / inhibidores de la recaptación” (**ASIR**)
    - ¿Qué diferencias existen entre los ASIR y otras clases de antidepresivos? La mayor diferencia es que los ASIR son predominantemente antagonistas 5HT<sub>2A</sub>.

**Nefazodona:**

- Miembro prototípico del grupo ASIR de antidepresivos
- Potente antagonista 5HT<sub>2A</sub>, con acciones secundarias como inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina.
- Débil propiedad de bloqueo de los receptores α<sub>1</sub>: las consecuencias clínicas generalmente no son importantes, debido quizás a que su inhibición de la recaptación de norepinefrina reduce esta *acción in vivo*.
- Carece teóricamente del potencial de causar las disfunciones sexuales, insomnio y ansiedad asociados a los ISRS porque posee un antagonismo 5HT<sub>2A</sub> que evita dichos efectos. Los ISRS sólo inhiben la recaptación de 5HT pero no bloquean al receptor 5HT<sub>2A</sub>.
- *Puede ser útil* en el trastorno de pánico, en el trastorno de estrés postraumático y el trastorno de ansiedad generalizada
- *Mecanismo de acción:* Actúa tanto presinápticamente como postsinápticamente:
  - Acciones presinápticas: Porción del inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) se inserta en la bomba de recaptación de serotonina, bloqueándola.
  - Acciones postsinápticas: Porción del antagonista del receptor de serotonina 2A se inserta en el receptor de serotonina 2A (5HT<sub>2A</sub>), bloqueándolo. Bloquear las acciones serotoninérgicas en los receptores 5HT<sub>2A</sub> puede reducir los efectos secundarios mediados por la estimulación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> cuando el IRS actúa para incrementar la serotonina en todos los subtipos de receptores.
- ¡¡Curiosidad!! Este lo encontré por internet: *En marzo de 2003* (La edición de libro que estudiamos es del 2002) *en España el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano reevaluó la relación beneficio/riesgo de nefazodona como consecuencia de las reacciones adversas, raras pero graves, de hepatotoxicidad notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia y a otros sistemas internacionales de farmacovigilancia. La conclusión final del Comité ha sido que nefazodona presenta un mayor riesgo de producir hepatotoxicidad respecto a las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la depresión, presentando una relación beneficio/riesgo desfavorable...* Pues vaya gracia pobre gente con la que “se descubren” estos “riesgos”, creo que antes de sacar algo al mercado hay que ver qué se mete ☹...

## Trazodona:

- Primer miembro del grupo ASIR de antidepresivos.
- *Mecanismos de acción:*
  - Potente antagonista 5HT<sub>2A</sub>, con acciones secundarias como inhibidor de la recaptación de serotonina (pero ¡no de norepinefrina!).
  - Bloqueo de los receptores  $\alpha_1$
  - Propiedades antihistamínicas H<sub>1</sub>: quizás por esto es extremadamente sedante. Por ello, su uso como antidepresivo tiende a ser limitado.
- Está bien establecido como un excelente hipnótico que no origina dependencia, aunque en realidad nunca se ha comercializado para esta indicación (*¿por qué si es tan fantástico no se comercializa con esta indicación? ¿causas? efectos secundarios, rivalidad de empresas farmacológicas, pérdidas económicas... ¡yo prefiero ni saber que hay detrás bufff! seguro que con más de un medicamento hay una historia interesante detrás*).
- Sus dosis sedantes son generalmente inferiores a sus dosis antidepresivas eficaces.
- *Se utiliza principalmente como complemento* de los antidepresivos debido a que no sólo aumenta la tolerabilidad de los ISRS al bloquear sus efectos secundarios asociados a la estimulación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> sino que también puede potenciar la eficacia terapéutica de los ISRS, quizá explotando la sinergia de bloquear los receptores 5HT<sub>2A</sub> al tiempo que se estimula los receptores 5HT<sub>1A</sub> (se explica más adelante).
- *Efectos secundarios. Priapismo:* Erecciones prolongadas en hombres, habitualmente dolorosas, que se puede tratar inyectando en el pene agonistas adrenérgicos  $\alpha$  para revertir dicho efecto secundario e impedir el daño vascular en el pene.
- *Formulación de liberación prolongada:* se halla en fase de ensayo clínico (aunque he visto por internet que ya se comercializa). Permitiría su administración una vez al día y posiblemente también reduzca sus efectos secundarios.

## *Sinergia entre la estimulación 5HT<sub>1</sub> y el antagonismo 5HT<sub>2A</sub>:*

### Estimulación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> por la serotonina:

- Normalmente, la estimulación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> mitiga la estimulación de los receptores 5HT<sub>1A</sub>.
- *Nivel de expresión génica:* la expresión por estimulación sólo de los receptores 5HT<sub>1A</sub> se opone a la estimulación simultánea de los receptores 5HT<sub>2A</sub>. Es decir, las consecuencias moleculares de la estimulación del receptor 5HT<sub>2A</sub> conjuntamente con la estimulación del receptor 5HT<sub>1A</sub> consisten en la reducción de la expresión génica de la estimulación única de 5HT<sub>1A</sub>. Por tanto, la activación simultánea de 5HT<sub>2A</sub> por la serotonina alterará las consecuencias de la activación de los receptores 5HT<sub>1A</sub> de manera negativa y reducirá la expresión génica de los receptores 5HT<sub>1A</sub> cuando actúen solos.  
→ La sinergia entre estos dos mecanismos sugiere que *a veces 2 mecanismos antidepresivos pueden ser mejor que 1*.

### Si los receptores 5HT<sub>2A</sub> son bloqueados en lugar de estimulados:

- Se pierde la normal influencia inhibitoria sobre la estimulación del receptor 5HT<sub>1A</sub>. Esto puede reforzar indirectamente los efectos de la estimulación de los receptores 5HT<sub>1A</sub>, dado que ésta ya no resulta mitigada por la estimulación de los receptores 5HT<sub>2A</sub>.
- *Nivel de expresión génica:* Incremento de la expresión génica (ARNm) del receptor 5HT<sub>1A</sub>, en proporciones muchísimo más grandes que si considerásemos la *activación génica única* de un 5HT<sub>1A</sub>, es decir, la expresión génica es mayor si a la vez se bloquea el receptor 5HT<sub>2A</sub> a que si el receptor 5HT<sub>1A</sub> estuviera solo en la neurona (**para más detalle mirar los gráficos del libro págs- 284 hasta 289**).
- Se “explota” el *antagonismo natural* entre los receptores 5HT<sub>1A</sub> y los receptores 5HT<sub>2A</sub> aumentando la serotonina a través del bloqueo de la recaptación y al mismo tiempo bloqueándolo de las acciones en los receptores 5HT<sub>2A</sub>.

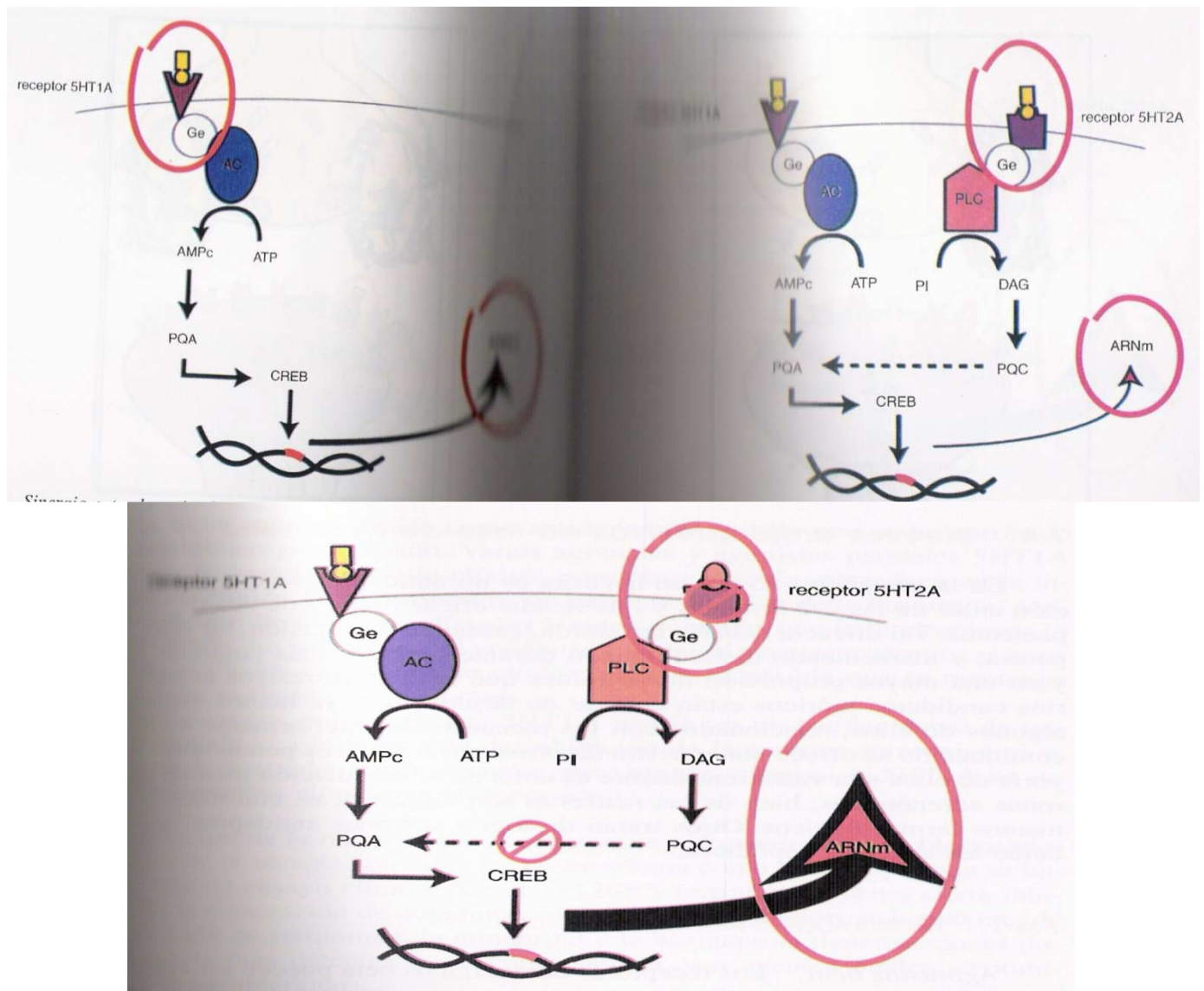


Figura 5.1:

La 1ª figura de la izquierda representa las consecuencias moleculares de la estimulación única de 5HT1A, dan como resultado cierta cantidad de expresión génica correspondiente a las acciones farmacológicas. En la 2ª figura a la derecha se representa la estimulación de 5HT1A y del receptor 5HT2A lo que da lugar a la reducción de la expresión génica de la estimulación de 5HT1A. En la 3ª figura se representa las consecuencias moleculares de la desinhibición del receptor 5HT1A mediante el bloqueo del receptor 5HT2A, con lo que hay un gran incremento de la expresión génica.

### Nuevos antidepresivos en fase de desarrollo:

*En la actualidad*, lo que se necesita es un antidepresivo que inicie su acción antes de las 2-8 semanas y que resulte eficaz en más de 2 de cada 3 pacientes. Tal eficacia debería ser sólida, causando la remisión, no sólo la respuesta, y manteniendo dicha remisión durante períodos más largos de tiempo y en una mayor proporción de pacientes que los antidepresivos actuales.

### Moduladores monoaminérgicos

#### Agonistas $\beta$ :

- Receptores adrenérgicos pueden ser rápidamente regulados a la baja mediante estos agonistas.
- Agonistas  $\beta_1$  o  $\beta_2$ :
  - Hasta la fecha no ha sido posible identificar alguno que penetre bien en el cerebro pero que no sean cardiotoxicos.



- Más seguros, quizás como agonistas parciales, puede optimizar las propiedades farmacológicas.
- Agonistas  $\beta_3$  como el SR58611 muestran eficacia preclínica como antidepresivos y se hallan en fase de ensayo clínico preliminar.

### Sistemas de segundo mensajero:

- Teóricamente puede lograrse potenciar la función adrenérgica en un lugar distal al de la ocupación del receptor, tomando como diana bien las proteínas G, bien el enzima adenil ciclasa. Ambos tipos de agentes se encuentran en fase de desarrollo.
- Rolipram: parece prometedor como antidepresivo que bloquea la destrucción del segundo mensajero adenosín monofosfato cíclico (AMPc).
- Agentes miméticos (*El mimetismo es una habilidad que ciertos seres vivos poseen para asemejarse a otros seres de su entorno (con los que no guarda relación) y a su propio entorno para obtener alguna ventaja funcional.*) del litio que actúan sobre las proteínas G del receptor monoaminérgico o sobre los enzimas que regulan los sistemas de segundo mensajero.

### Agonistas, agonistas parciales y antagonistas de 5HT<sub>1A</sub>:

- *Agonistas*: aunque se han probado extensamente muchos agonistas 5HT<sub>1A</sub> en ensayos clínicos, ninguno de ellos se ha comercializado como antidepresivo, y sólo uno se ha aprobado como ansiolítico generalizado.
- Varios agonistas y agonistas parciales 5HT<sub>1A</sub> se han excluido del desarrollo clínico, pero otros todavía sobreviven en la investigación clínica
- *Antagonistas*: podría ser un antidepresivo de inicio rápido debido a la inmediata desinhibición de la neurona serotoninérgica. Esto se ha demostrado preclínicamente, pero ningún antagonista 5HT<sub>1A</sub> ha superado las pruebas clínicas de la depresión.

### Inhibición de la recaptación de serotonina y dopamina:

- Los bloqueadores duales de la recaptación tanto de la serotonina como de la dopamina se hallan en fase de ensayo clínico.
- Aunque el ISRS sertralina presenta cierta inhibición de la recaptación de dopamina además de la inhibición, más potente, de la recaptación de serotonina, la minaprina y la bazinaprina tienen acciones dopaminérgicas más potentes y, en consecuencia, son agentes duales serotoninérgicos/dopaminérgicos.

**Antagonistas 5HT<sub>1D</sub>**: Teóricamente, un antagonista 5HT<sub>1D</sub> debería desinhibir rápidamente la neurona serotoninérgica y, por tanto, ser un antidepresivo de inicio rápido

### Antagonistas neuroquinérgicos

Se sugiere que los antagonistas neuroquinérgicos, especialmente los antagonistas NQ1 (es decir, los antagonistas de la sustancia P), pueden ser los nuevos antidepresivos.

### Nuevos mecanismos neurotransmisores

Nuevos antidepresivos en fase de ensayo clínico se dirigen hacia sistemas de neurotransmisores distintos, incluyendo receptores sigma, péptidos como la neurotensina o la colecistoquinina, y sistemas endógenos de refuerzo como la anandamida.

### Plantas medicinales

Se están realizando diversos ensayos clínicos válidos de alto nivel para ver si determinadas plantas medicinales demuestran ser antidepresivas cuando se les somete al mismo examen por el que debe pasar cualquier fármaco antes de ser comercializado como antidepresivo.

Destaca el **hipericón** (o **hierba de San Juan**):

- Se están utilizando ampliamente en todo el mundo, aunque nunca se ha demostrado sus cualidades antidepresivas

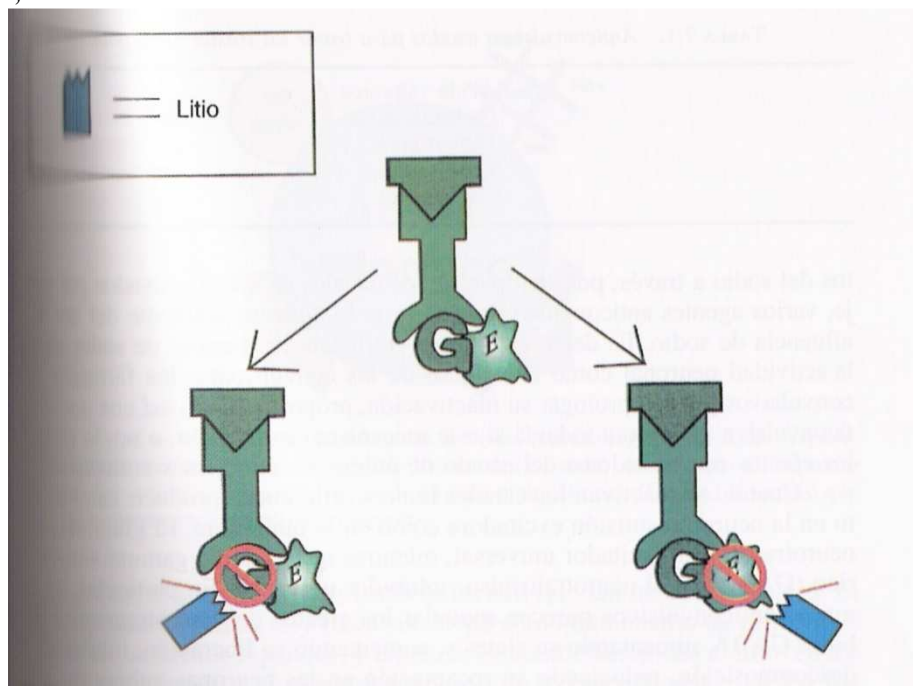
- Sin embargo actualmente no se recomienda tomar esta planta durante el embarazo. Hay un estudio que sugiere que afecta negativamente a la fertilidad tanto en hombres como en mujeres. Además, existen ciertas evidencias de mutación genética en las células de espermatozoides, lo que posiblemente incrementa los riesgos para el feto en desarrollo.

## Fármacos estabilizadores del estado de ánimo:

### Litio, el estabilizador del estado de ánimo clásico

*Mecanismo de acción:* No se conoce muy bien, pero se cree que implica la modificación de los sistemas de segundo mensajero, hay varias hipótesis:

1. El litio altera las proteínas G y su capacidad para transducir señales dentro de la célula una vez que el receptor del neurotransmisor es ocupado por este último.
2. El litio altera los enzimas que interactúan con el sistema de segundo mensajero, como el inositol monofosfatasa, u otros.



*Tratamiento para:*

- Episodios agudos de manía e hipomanía. Primer agente psicotrópico en el que se demostró la capacidad de prevenir episodios recurrentes de la enfermedad.
- Episodios de depresión en pacientes con trastorno bipolar.
- Ciclos rápidos o episodios mixtos. No es muy efectivo

*Eficacia:* sólo en el 40-50% de los pacientes.

*Tolerancia:* Muchos pacientes no pueden tolerarlo debido a sus numerosos *efectos secundarios* incluyendo:

- Síntomas gastrointestinales: dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea
- Ganancia de peso
- Pérdida del cabello
- Acné
- Temblores
- Sedación
- Disminución de la cognición
- Incoordinación
- A largo plazo: efectos adversos de la tiroides y el riñón

Requiere el control de sus niveles en plasma

### Los fármacos anticonvulsivos como estabilizadores del estado de ánimo

Existe la teoría que las convulsiones pueden suscitar nuevas convulsiones.

*Fármacos anticonvulsivos usados para tratar el trastorno bipolar:*  
Actualmente sólo el ácido valproico está aprobado para esta indicación.

Ácido valproico  
Carbamacepina  
Lamotrigina  
Gabapentina  
Topiramato

*Mecanismos de acción:*

Cuestiones generales:

- *En la membrana celular en los canales iónicos*, los agentes anticonvulsivos parecen actuar, incluyendo los canales de sodio, de potasio y de calcio.
  - Al interferir con los movimientos del sodio a través, por ejemplo, de los canales de sodio activados por voltaje, varios agentes anticonvulsivos causan un bloqueo dependiente del uso de la afluencia de sodio. Es decir, cuando se “utilizan” los canales de sodio durante la actividad neuronal como en el caso de las convulsiones, los fármacos anticonvulsivos pueden prolongar su inactivación, proporcionando así una acción anticonvulsiva. Se ignora todavía si este mecanismo es también, o no, la causa de los efectos estabilizadores del estado de ánimo de los agentes anticonvulsivos.
  - Cuando se inactivan los canales iónicos, ello puede producir cambios tanto en la neurotransmisión excitadora como en la inhibitoria:

El **glutamato** es el neurotransmisor excitador universal, mientras que el **ácido gamma-aminobutírico (GABA)** es el neurotransmisor inhibitorio universal.

Los anticonvulsivos:

- *Potencian la neurotransmisión inhibitoria:* Parecen modular los efectos del neurotransmisor inhibitorio del GABA aumentando su síntesis, aumentando su liberación, inhibiendo su descomposición, reduciendo su recaptación en las neuronas gabérgicas o aumentando sus efectos en los receptores GABA.
- *Reducen la neurotransmisión excitadora:* Pueden reducir la liberación de glutamato.

- Otras acciones: inhibición del enzima carbónico-anhidrasa, modulación negativa de la actividad de los canales de calcio y acciones en los sistemas de segundo mensajero, incluyendo la inhibición de la fosfoquinasa C.

**Ácido valproico**(o **valproato sódico** o **valproato**):

- Sigue estando *poco claro*:
  - El mecanismo de acción exacto todavía es desconocido. Incluso es posible que tengan múltiples mecanismos de acción.
  - Su relación con los efectos anticonvulsivos, efectos antimaniacos y estabilizadores del estado de ánimo.
- *Mecanismo de acción:*
  - Inhibir la función de los canales de sodio y/o calcio, y quizás de ese modo, estimular la acción inhibitoria del GABA
  - Reducir la acción excitadora del glutamato.
- **Depakote:** es una formulación farmacéutica única y patentada del valproato, reduce los efectos secundarios gastrointestinales, está aprobada para la fase aguda del transtorno bipolar. También se suele utilizar para el tratamiento a largo plazo, aunque sus efectos profilácticos no han sido establecidos.
- Se utiliza frecuentemente como tratamiento de primera línea para los trastornos bipolares, y también en combinación con litio, en los pacientes refractarios (es decir que no responden bien al

tratamiento) a la monoterapia con litio, y especialmente, en los pacientes con ciclos rápidos y episodios mixtos.

- La ingestión oral puede producir una rápida estabilización, y se deben controlar los niveles plasmáticos para mantener los niveles del fármaco dentro de los límites terapéuticos.
- *Efectos secundarios*: pérdida de cabello, ganancia de peso, sedación, produce defectos en el tubo neural del feto en desarrollo, trastornos menstruales, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo (*Se habla de hiperandrogenismo para aquellas circunstancias en las que la acción biológica de los andrógenos está aumentada*), obesidad, resistencia a la insulina.

#### **Carbamacepina:**

- Fue el primer agente anticonvulsivo que mostró ser efectivo en la fase maníaca del trastorno bipolar. Algunas autoridades reguladoras no la han aprobado para dicho uso.
- Sigue estando *poco claro*:
  - La relación a sus efectos anticonvulsivos como en lo relativo a sus efectos antimaniacos y estabilizadores del estado de ánimo.
  - Mecanismos de acción. Hipótesis:
    - Es posible que tengan múltiples mecanismos de acción
    - Mecanismo consiste en estimular la función GABA, quizás en parte mediante acciones en los canales de sodio y/o de potasio
  - Su eficacia porque todavía no está muy documentada
- *Efectos secundarios*: sedación, anormalidades hematológicas
- No está tan bien aceptado para su uso como tratamiento de primera línea en los trastornos afectivos como el litio o el valproato.

#### **Lamotrigina:**

- Está aprobada como anticonvulsionante, pero no como estabilizador del estado de ánimo.
- *Mecanismos de acción*: Se postula que
  - inhibe los canales de sodio
  - inhibe la liberación de glutamato.
- *Utilidad*: Numerosos informes sugieren que puede estabilizar los episodios maníacos bipolares y mixtos. También puede resultar útil para los episodios depresivos de este trastorno.
- Actualmente se están realizando nuevas pruebas de la eficacia y seguridad para los trastornos afectivos.

#### **Gabapentina:**

- Fue sintetizado como análogo del GABA, pero resultó que no modula directamente al receptor GABA.
- Es posible que interactúe con el transportador GABA e incremente los niveles de esta sustancia. También reduce los niveles de glutamato.
- Está aprobado como fármaco anticonvulsivo, y originariamente se observó que mejoraba el estado de ánimo y la calidad de vida en los pacientes con trastorno convulsivo. Numerosos estudios sugieren que resulta eficaz en la fase maníaca del trastorno bipolar, y en la actualidad se está evaluando clínicamente como estabilizador del estado de ánimo.

#### **Topiramato:**

- Aprobado como anticonvulsivo y en fase de ensayo clínico como estabilizador del estado de ánimo.
- *Mecanismo de acción*:
  - potencia la función GABA
  - reduce la función glutamato
  - Interfiriendo tanto en los canales de sodio como en los de calcio.
  - Débil inhibidor de la carbónico-anhidrasa
- Las acciones estabilizadoras del estado de ánimo se pueden dar a dosis más bajas que sus acciones anticonvulsivas.
- *Efecto secundario*: pérdida de peso en algunos pacientes (efecto raro porque los estabilizadores de ánimo generalmente provocan ganancia de peso).

### Benzodiacepinas.

Uso para:

- Anticonvulsivo (especialmente el diazepam (*un nombre comercial muy conocido es el Valium*) intravenoso y clonazepam oral)
- Sedante.
- Trastornos afectivos, especialmente como tratamiento complementario para la agitación y la conducta psicótica durante la fase de manía aguda.
- Trastornos de ansiedad
- Trastornos del sueño

### Antipsicóticos (o neurolépticos):

- Típicos (Clásicos):
  - Desempeñan un papel muy importante en el tratamiento de la agitación y la psicosis maníacas.
- Atípicos (Nuevos):
  - Han ido sustituyendo a los clásicos
  - Son un complemento al tratamiento de los trastornos bipolares.
  - Mejoran el estado de ánimo de la esquizofrenia
  - Actualmente están siendo más ampliamente utilizados para tratar la fase maníaca del trastorno bipolar y se está estudiando su papel en la mejora del trastorno bipolar a largo plazo.

### Combinaciones de fármaco para los pacientes resistentes al tratamiento: polifarmacia racional

¡Ojo! No memorizar de forma exhaustiva los diferentes combinados de fármacos antidepresivos que se resumen en los gráficos (combinados unipolares: figs. 7.30 y 7.44; combinados bipolares: fig. 7.35; combinados adrenérgicos: fig. 7.38; y combinados serotoninérgicos: fig. 7.37 del libro; *yo en los apuntes los incluyo por si alguien tiene interés*). No obstante, sí es preciso saber cuáles son los tratamientos de primera, segunda y tercera línea en cada uno de los tratamientos combinados recomendados específicamente en los trastornos de depresión unipolar y bipolar; así como los tratamientos potenciadores en casos resistentes a los antidepresivos convencionales de uso común.

Hay muchos tratamientos para la depresión. *Tabla para recordar todo lo anterior dado ☺ (¡con tanto nombre te puedes hacer un lío!):*

Acción del fármaco	Abreviatura
Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina	IRN selectivos
Agonistas del receptor de serotonina 1A	Agentes 5HT1A
Psicoterapia interpersonal	PTI
Antagonistas de la serotonina /inhibidores de la recaptación de serotonina	ASIR= 5HT2A+IRS
Hormona tiroidea o estrógenos	HT
Terapia electroconvulsiva	TEC
Agonistas dopaminérgicos	-
Estimulantes dopaminérgicos	DA/estimulantes
Litio y otros estabilizadores del estado de ánimo	Li /-

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	ISRS
Antidepresivos tricíclicos	ATC
Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina	IRND= IRN+IRD
Inhibidores de la monoaminooxidasa	IMAO
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina	IRSN
Terapia cognitiva	-
Antagonistas $\alpha_2$	-

Casos en que paciente es resistente al tratamiento, se sigue un procedimiento estándar, pasos a seguir:

- 1) Monoterapias antidepresivas, es decir usan un solo fármaco, un único agente denominado **agente de primera línea**.
- 2) Si los agentes únicos que actúan mediante un *solo mecanismo* neurotransmisor fracasan, entonces puede resultar efectivos los agentes únicos que actúan mediante *múltiples mecanismos* de neurotransmisores

Hay más de 24 agentes que actúan mediante 8 mecanismos farmacológicos distintos:		
Tipo de acción		Acción sobre el neurotransmisor:
Única		Los 5 ISRS IRN selectivo (reboxetina)
Dual	No 5HT+NE	ASIR (nefazodona) IRND (bupropión)
	5HT+NE	ATC IMAO IRSN dual(venlafaxina) Antagonista $\alpha_2$ (mirtazapina)

- 3) ¿Qué se hace si los pacientes no responden a varias monoterapias antidepresivas distintas? Se amplía el tratamiento con un segundo agente. Los 3 agentes potenciadores más estudiados son el litio, la hormona tiroidea y la buspirona.

El litio y los estabilizadores del estado de ánimo como agentes potenciadores

### Depresión unipolar:

- **Litio:**
  - Es el agente potenciador clásico para la depresión unipolar resistente al tratamiento de primera línea con antidepresivos.
  - Puede potenciar las acciones antidepresivas de los antidepresivos de primera línea actuando sinérgicamente sobre los sistemas de segundo mensajero.
- **Anticonvulsivos:**
  - Pueden incrementar una respuesta insuficiente al tratamiento con antidepresivos de primera línea (*Nota aclaratoria por un profesor de la UNED: Si la respuesta fuera suficiente con el tratamiento con antidepresivos de primera línea, no sería necesario incrementar mas la respuesta con un anticonvulsivo*)

### Depresión bipolar:

El litio y los fármacos anticonvulsivos se utilizan en combinación con antidepresivos; sin embargo en este trastorno los estabilizadores del estado de ánimo constituyen el tratamiento de primera línea, y los antidepresivos se administran únicamente para incrementar una respuesta insuficiente a un estabilizador del estado de ánimo, y no al revés

La hormona tiroidea como agente potenciador

La enfermedad tiroidea suele estar asociada a la depresión:

- Especialmente en las mujeres
- Tratar las anomalías del tiroides también puede revertir la depresión, especialmente con el tratamiento de reposición de la hormona tiroidea (T3, T4)
- Administrar hormona tiroidea suplementaria a los pacientes deprimidos que no responden a los antidepresivos de primera línea, *aun cuando no presenten un hipotiroidismo* manifiesto, puede potenciar la respuesta antidepresiva a los antidepresivos de primera línea.
- Se administra comúnmente a los pacientes bipolares resistentes a los estabilizadores del estado de ánimo, en especial a aquellos con ciclos rápidos.

### La bupiriona, el agente potenciador de la serotonina 1 A

Agonista parcial de la serotonina 1A.

-*Principal uso* se da en el trastorno de ansiedad generalizada y como agente potenciador en la depresión resistente al tratamiento.

-*Mecanismo de acción:*

ISRS:

- *Interrupción de las acciones terapéuticas de los ISRS en algunos pacientes:* Los ISRS actúan directamente incrementando los niveles sinápticos de la 5HT previamente liberada. Si la 5HT se agota, su liberación se interrumpe, y los ISRS no tienen efecto alguno. Teóricamente habrá una desensibilización insuficiente de los autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> somatodendríticos.
- Acciones dependen totalmente de la liberación endógena de serotonina

Bupiriona:

- No depende de los niveles de serotonina debido a que ejerce acciones directas en los receptores 5HT<sub>1A</sub>.
- *Acción potenciadora de los ISRS:*
  - Añadir bupiriona enlentece el flujo de impulsos neuronales → la serotonina se repone. Si la liberación de 5HT básicamente se desactiva durante un tiempo de modo que la neurona conserve toda la 5HT que sintetiza, esto puede permitir la reposición de los depósitos de 5HT
  - Desensibilizar directamente los autorreceptores somatodendríticos de 5HT<sub>1A</sub>.

Actuación sinérgica bupiriona-ISRS:

- En medida que la bupiriona es un agonista parcial, y por tanto, bloquea parcialmente los autorreceptores 5HT<sub>1A</sub>, puede actuar aún con mayor rapidez que un ISRS.
- El bloqueo de los receptores los desinhibe inmediatamente, mientras que su estimulación provoca una desinhibición debido al tiempo que necesitan para desensibilizarse.

### El pindolol, otro agente potenciador de la serotonina 1 A.

*Mecanismos de acción:*

- Bloqueador β-adrenérgico
- Antagonista y a la vez agonista muy parcial de los receptores 5HT<sub>1A</sub>.
- Puede desinhibir inmediatamente las neuronas serotoninérgicas, lo que ha hecho pensar que podría ser un antidepresivo de inicio rápido o un agente potenciador. Se ha sugerido por algunos investigadores que la potenciación del pindolol puede acelerar el inicio de la acción de los ISRS o puede incrementar una respuesta insuficiente a los ISRS

### Combinaciones IMAO/ATC

Consiste en combinar con gran cautela un ATC con IMAO. Teniendo en cuenta sus peligros potenciales: episodios hipertensivos súbitos, hipotensión ortostática, interacciones farmacológicas y dietéticas, obesidad; además de la amplia variedad de otras combinaciones antidepresivas de las que hoy se dispone, esta combinación raramente es necesaria o está justificada.

## Los estrógenos y las hormonas reproductoras como agentes potenciadores antidepresivos

Terapia de combinación de hormonas:

Antidepresivo (de primera línea, *especialmente un ISRS*) + Terapia de reemplazo de estrógenos en mujeres

- Se usa en mujeres refractarias al tratamiento con monoterapias antidepresivas :
  - **perimenopáusicas**: Describe el período en la vida de una mujer cuando los períodos menstruales se vuelven irregulares en la medida en que se acerca la menopausia. Por lo general, este período comienza de 3 a 5 años antes de la menopausia y habitualmente se caracteriza por muchos de los síntomas de menopausia, tales como sofocos, cambios en el estado de ánimo, sudores nocturnos, sequedad vaginal, problemas para concentrarse y esterilidad.
  - **postmenopáusicas**
- Hay pocos ensayos clínicos controlados que proporcionen alguna directriz acerca de cómo combinar estrógenos con antidepresivos. Numerosos informes de casos y anécdotas de la práctica clínica demuestran que algunas mujeres:
  - Responden a los estrógenos pero no responden a los antidepresivos
  - Responden a la combinación de estrógenos más antidepresivos
  - Responden a la combinación de estrógenos más antidepresivos pero no responden a los antidepresivos solos
- Mecanismo de acción:
  - El estrógeno es en sí mismo un *activador directo de la transcripción*, es posible que actúe sinérgicamente en el nivel genómico con la transcripción activada por los ISRS para producir un resultado molecular mayor (*actuación sinérgica*) del que pueden producir los ISRS por sí solos.

Otros usos del planteamiento de la hormona reproductora:

- Evitar el uso cíclico de estrógenos/progestinas, eliminar progestinas, añadir testosterona o añadir dihidroepiandrosterona (DHEA)

## Combinaciones Insomnio/Ansiedad

Insomnio:

- Es una condición común comórbida con la depresión
  - Frecuentemente empeora con los antidepresivos, en particular con los ISRS.
  - Cuando persiste con frecuencia es necesario utilizar Un sedante-hipnótico concomitante
    - Especialmente una no-benzodiazepina de acción breve e inicio rápido (zaleplon o zolpidem, *visto en el tema siguiente*).
    - A veces una benzodiazepina hipnótica sedante (triazolam o temazepam, *visto en el tema siguiente*)
- Si la ansiedad persiste durante el día y no se puede tratar de otro modo, puede ser necesario añadir una benzodiazepina ansiolítica (alprazolam o clonazepam, *visto en el tema siguiente*)
- El uso de sedantes-hipnóticos y de ansiolíticos se debería reducir a menor tiempo posible.

## Un planteamiento racional de las combinaciones de antidepresivos con otros antidepresivos

**Esquemas actuales de atención de pacientes:**

Los modernos psicofarmacólogos (*supongo que se refiere a los psicólogos que pueden recetar fármacos, aquí en España no tenemos esa competencia pero por ejemplo en Estados Unidos sí*)/psiquiatras tratan casi



exclusivamente a los pacientes resistentes a los tratamientos convencionales, ya que los casos más sencillos son tratados (con un menor coste económico) por los profesionales de atención primaria, mientras que los casos más difíciles se remiten a los especialistas.

### Estructura de los tratamientos para (¡Ojo importante saber estas dos tablas!):

**Depresión unipolar** (es decir sin manía). Se sigue por pasos, en caso de que un paso no funcione se refuerza por el siguiente:

1. Se aplica **monoterapia**: ISRS, bupoprion, venlafaxina, mirtazapina, nefazodona, reboxetina
2. **Potenciación de primera línea**: Litio, Hormona tiroidea, Bupiriona (pindolol)
3. **Potenciación de segunda línea**: DA, E2 (estrógeno), Benzodiacepina, trazodona/hipnóticos
4. **Monoterapia de segunda línea**: ATC, IMAO
5. **Combinaciones de antidepresivos**: dos fármacos con antidepresivos distintos. Se debe utilizar cuando las demás estrategias han fracasado.

**Depresión bipolar**: El tratamiento combinado con 2 o más medicaciones psicotrópicas constituye la norma, antes que la excepción en los trastornos bipolares.

1. **Monoterapia de primera línea**: Es mejor probar primero la monoterapia utilizando Estabilizadores del estado de ánimo: litio o ácido valproico.
2. **Monoterapia de segunda línea**: Antipsicóticos atípicos
  - Se usa cuando los pacientes no se estabilizan en la fase maníaca aguda con los tratamientos de primera línea. Los antipsicóticos atípicos se están convirtiendo incluso en tratamientos de primera línea para la fase maníaca del trastorno bipolar.
3. **Monoterapia de tercera línea**: Anticonvulsivos
  - Se usa cuando el estabilizador de ánimo de primera línea o los antipsicóticos atípicos de segunda línea no logran controlar suficientemente los síntomas.
4. Tratamiento en la situación (fase) aguda, *cuando todo lo anterior no ha sido efectivo*, para:
  - a. **Fase maníaca** “*combinado atípico*”: estabilizador del estado de ánimo+ Antipsicótico atípico.
  - b. **Pacientes agitados** “*arma de asalto venzo*”: estabilizador estado de ánimo+ benzodiacepina. Usado para los grados menores de agitación
  - c. **Pacientes fuera de control** “*combinado arma nuclear*” neurolépticos: estabilizador estado de ánimo+ neuroléptico. Usado para pacientes más perturbados o fuera de control. Deben limitarse a la fase aguda y ser usados con moderación.
5. **Tratamiento de mantenimiento**:
  - Combinación de fármacos
    - a. “*Combinado estabilizador del estado de ánimo*”: 2 o + estabilizadores de ánimo
    - b. “*Combinado antidepresivo*”: Estabilizador del estado de ánimo o antipsicótico atípico (o ambos )+ Antidepresivo  
Se utilizan con cautela en caso de depresión. Pueden causar manía, hipomanía, estados de ciclos rápidos o estados mixtos de manía y depresión. Se usan porque a veces los estabilizadores del estado de ánimo no evitan la depresión. Los antidepresivos entonces se relegan a agentes de tercera línea en el trastorno bipolar, después del litio o los estabilizadores de ánimo anticonvulsivos y los antipsicóticos atípicos.
    - c. “*Combinado atípico*”
    - d. Estabilizador del estado de ánimo y/o antipsicótico atípico + una benzodiacepina
    - e. Estabilizador del estado de ánimo + hormono tiroidea
    - f. Estabilizador del estado de ánimo y/o antipsicótico atípico + antidepresivo
  - Tratamiento de primera línea: Anticonvulsivos se consideran excelentes opciones.
  - Tratamiento de segunda línea: Antipsicóticos atípicos constituyen claras opciones cuando uno o más estabilizadores del estado de ánimo, solos o en combinación, no resultan suficientes.

Actualmente, se están convirtiendo en opciones de primera línea para el mantenimiento.

**Diagnóstico de la resistencia al tratamiento.** Cosas que se deben realizar antes de establecer una resistencia al tratamiento en la depresión:

- Es necesario repasar cuidadosamente la historia del tratamiento para descartar una intolerancia a la medicación disfrazada de resistencia a la medicación (por ejemplo, que se hayan probado muchas medicaciones, pero se hayan realizado pocas pruebas adecuadas utilizando dosis plenas durante 4 a 8 semanas). La solución de la intolerancia a la medicación puede ser la potenciación con un antidepresivo que elimine los efectos secundarios del antidepresivo que no se tolera.
- Tener cuidado en diagnosticar erróneamente una depresión unipolar resistente, cuando el paciente en realidad es bipolar. Es decir, un paciente aparentemente unipolar con agitación inducida por los fármacos puede ser en realidad un paciente bipolar con ciclos rápidos inducidos por antidepresivos o manía mixta de un trastorno bipolar no reconocido. Esta situación normalmente se exacerbará cuando se combinen dos antidepresivos. La solución a este problema puede ser, de hecho, interrumpir los antidepresivos y optimizar el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos atípicos antes de usar un agente antidepresivo.

**Principios de las combinaciones de antidepresivos:**

1. Combinar mecanismos no sólo fármacos. Lo importante es que se combinen los mecanismos farmacológicos. Algunos fármacos tienen un mecanismo principal; otros, mecanismos múltiples.
2. Favorecer la mala matemática (*es decir que no se cumplan las propiedades de suma matemática*).
  - a. Una mezcla fructífera de mecanismos farmacológicos produce la sinergia farmacológica de las acciones terapéuticas de los antidepresivos (ejemplo  $1+1=10$ )
  - b. Conocer el mecanismo de los efectos secundarios de los antidepresivos puede llevar a otras mezclas fructíferas de mecanismos farmacológicos donde la oposición a los perfiles de efectos secundarios puede favorecer la tolerabilidad (ejemplo  $1+1=0$ )
  - c. Las mezclas de antidepresivos más inteligentes pueden producir ambas formas de mala matemática al mismo tiempo: potenciación sinérgica de la eficacia junto con la mejora de la tolerabilidad lograda al eliminar los efectos secundarios mutuos.
3. Aprovechar las sinergias teóricamente importantes dentro de los sistemas monoaminérgicos 5HT, NE e incluso DA. ¡Ojo! Dos acciones farmacológicas independientes en cualquiera de los *sistemas monoaminérgicos* pueden ser sinérgicas.

**La sinergia en el sistema serotoninérgico:**

- Potenciar la neurotransmisión de la serotonina ha demostrado ser útil en la depresión resistente al tratamiento, sino también en la resistencia al tratamiento característica de toda la familia de “**trastornos del espectro serotoninérgico**”: trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, fobia social, trastorno de estrés postraumático y la bulimia.
- Una de las estrategias más importantes son la sinergia ISRS-antagonistas de la serotonina 2A:
  - La combinación más comúnmente utilizada es ISRS+Trazodona. La trazodona mejora la agitación y el insomnio frecuentemente asociado a los ISRS, permite que se administren dosis más altas de ISRS, y en consecuencia potencian la eficacia de los ISRS no sólo en la depresión, sino también en el trastorno obsesivo-compulsivo y en otros trastornos de ansiedad.
  - Ejemplo mejor documentado de la eficacia reforzada es ISRS+Antipsicóticos atípicos.
  - Combinaciones 5HT2A más importantes ¡Ojo! **No hace falta sabérselo de forma exhaustiva, figura 7.37 pág.314 del libro:**
    - ISRS+Trazodona
    - Algunos ISRS/venlafaxina a dosis bajas + Nefazodona
    - IRSN a dosis bajas+ Trazodona/Nefazodona
    - ISRS/venlafaxina+ Antipsicóticos atípicos
    - ISRS + Mirtazapina

### La sinergia con la norepinefrina:

- Puede ser útil no sólo en la depresión general, sino también en los pacientes que responden sólo parcialmente al tratamiento, sobre todo aquellos que presentan fatiga, apatía y retardo cognitivo.
- Puede resultar especialmente útil para pacientes con depresión retardada o melancólica o para aquellos que requieren un antidepresivo concomitantemente con un estabilizador del estado de ánimo en la depresión bipolar.
- Combinados adrenérgicos. Cómo potenciar la neurotransmisión noradrenérgica más allá de los niveles que se alcanzan con agentes solos. ¡Ojo! No hace falta sabérselo de forma exhaustiva, figura 7.38-7.43 pág.315-318 del libro *(yo pienso solo leérmelos por encima, espero que no toque mucho de esta parte)*:
  - **Bupropión + IRN.**
    - Aquí las acciones noradrenérgicas del bupropión son doblemente potenciadas por el IRN (ya sea la reboxetina, que es selectiva, ya sean la desipramina, maprotilena, nortriptilina o protriptilina, que no son selectivas). La dopamina experimenta una potenciación simple debida únicamente al bupropión.
  - **El bupropión + Estimulante como la d-anfetamina o el metilfenidato.**
    - El estimulante añadirá una doble potenciación dopaminérgica al bupropión, que por sí solo ya potencia la dopamina. También se da una potenciación simple de la norepinefrina por parte del bupropión.
  - **IRND/IRN+agonista DA/pramipexol**
    - Las acciones del bupropión en las neuronas dopaminérgicas pueden verse doblemente potenciadas por un agonista dopaminérgico D2 y D3 de acción directa como el pramipexol. La norepinefrina también experimenta una potenciación simple por el bupropión.
  - **Un IRN + d,l-anfetamina**
    - La acción del IRN en la NE se ve doblemente potenciada por una mezcla de sales de anfetamina que contiene tanto la forma l como la forma d de esta sustancia. La l-anfetamina causa la liberación de NE. Además, la DA experimentará una potenciación simple por parte de la d-anfetamina, que causa la liberación de DA.

### La estrategia “heroica”: potenciar la serotonina y la norepinefrina.

En los pacientes más refractarios puede ser necesario usar las estrategias combinadas tanto serotoninérgicamente como adrenérgicamente.

- Combinados heroicos. Se muestran 13 combinados heroicos de 2 antidepresivos para la depresión unipolar resistente al tratamiento. Todas las combinaciones se utilizan clínicamente, y han ayudado a algunos pacientes, aunque no a otros. ¡Ojo! No hace falta sabérselo de forma exhaustiva, figura 7.44-7.57 pág.319-324 del libro *(yo pienso solo leérmelos por encima, espero que no toque mucho de esta parte)*
  - “gasolina para cohetes”: altas dosis de venlafaxina + mirtazapina.
    - Combinación teórica más potente (*este es el que más se habla en el libro*)
    - Esta es una combinación de antidepresivos que posee un alto grado de sinergia teórica: bloqueo de la recaptación más bloqueo alfa 2; recaptación de serotonina más antagonismo 5HT<sub>2A</sub>; acciones 5HT más acciones NE. Concretamente, la 5HT es triplemente potenciada, mediante el bloqueo de la recaptación, el antagonismo alfa 2 y el antagonismo 5HT<sub>2A</sub>; la NE se potencia doblemente, mediante el bloqueo de la recaptación más el antagonismo alfa 2; e incluso es posible que la DA experimente una cierta potenciación simple debida al bloqueo de la recaptación.
  - **Altas dosis de venlafaxina + un IRND (bupropión)**
    - Se da una potenciación simple de la 5HT, una potenciación doble de la NE y una potenciación doble también de la DA.
  - **Altas dosis de venlafaxina + un IRN.**

- Se da una potenciación simple de la 5HT, una potenciación doble de la NE, y posiblemente, una potenciación simple de la DA. El IRN puede ser la reboxetina (que es selectiva) o un ATC no selectivo, como la desipramina, maprotilena, nortriptilina o protriptilina.
- **Altas dosis de venlafaxina + un estimulante.**
  - Aquí se da una potenciación simple de la 5HT y la NE, y una potenciación doble de la DA. Los estimulantes podrían incluir d-anfetamina, metilfenidato o dietilpropión. También se podrían incluir agonistas dopaminérgicos de acción directa como el pramipexol.
- **Venlafaxina + nefazodona.**
  - La serotonina experimentará cierta potenciación doble debida únicamente a la nefazodona. A cualquier dosis de venlafaxina, la potenciación de la serotonina se verá considerablemente incrementada. Este incremento de la acción serotoninérgica de la nefazodona puede ser reproducido asimismo por los ISRS, pero el citalopram puede ser mejor tolerado. A altas dosis de venlafaxina no sólo se potenciará la 5HT, sino que la NE, y posiblemente la DA, experimentarán una potenciación simple.
- **Mirtazapina + ISRS.**
  - Doble desinhibición de la serotonina debida tanto al bloqueo de la recaptación como al antagonismo alfa 2; la NE experimenta también una potenciación simple.
- **Mirtazapina + IRN.**
  - Doble desinhibición de la NE, debida al bloqueo de la recaptación y al antagonismo alfa 2. Para este propósito es mejor tolerada la reboxetina con la mirtazapina que los ATC. La serotonina experimenta también una potenciación simple.
- **Mirtazapina + IRND (bupropión)**
  - Aquí se da una potenciación doble de la NE, y una potenciación simple de la 5HT y la DA.
- **Mirtazapina + estimulante.**
  - Aquí, tanto la 5HT como la NE y la DA experimentan una potenciación simple. Los estimulantes pueden incluir d-anfetamina, metilfenidato, fentermina o dietilpropión. También se podrían incluir agonistas dopaminérgicos de acción directa como el pramipexol.
- **ISRS + IRN.**
  - Potenciación simple tanto de la 5HT como de la NE. El IRN preferido es la reboxetina, que es selectiva, puesto que no hay interacciones farmacológicas. Los ATC no selectivos que constituyen los IRN preferentes, como la desipramina, maprotilena, nortriptilina o protriptilina, se pueden combinar si se controlan sus niveles plasmáticos, especialmente cuando el ISRS elegido es la fluoxetina o la paroxetina.
- **ISRS + IRND (bupropión).**
  - Aquí tanto la 5HT como la NE y la DA experimentan una potenciación simple.
- **ISRS + estimulante.**
  - Aquí la 5HT y la DA experimentan una potenciación simple. Los estimulantes pueden incluir danfetamina, metilfenidato, fentermina o dietilpropión. El combinado podría incluir también agonistas dopaminérgicos de acción directa como el pramipexol.
- **Nefazodona + IRND (bupropión).**
  - En este caso, la potenciación doble serotoninérgica debida a la nefazodona se añade a la potenciación simple noradrenérgica y dopaminérgica debida al bupropión