

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

MEDICINA Y CIRUGÍA

**Título de la investigación: “Disfunción sexual
concomitante al uso de antidepresivos”**

**Estudiantes: Adrián Alonso Sánchez Cubero
Daniel Fernández Soto**

San José, Enero, 2019

Tabla de contenido

Capítulo I: Introducción	4
Planteamiento del problema	4
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
Antecedentes:	6
Justificación	13
Capitulo II. Marco referencial	15
Neurofisiología y neuroquímica:	22
Serotonina:	24
Dopamina:	25
Noradrenalina y adrenalina	27
Histamina	29
Acetilcolina	30
Serotonina	32
Transportadores	37
Receptores	39
Trastornos del estado de ánimo	43
Depresión	45
Epidemiología	46
Etiología	48
Neurofisiología de las alteraciones del sueño	54
Subtipos de trastorno depresivo mayor	59
Otras perspectivas de la depresión	63
Diagnostico	64
Tratamiento	68
Tratamiento farmacológico	78
Sexualidad normal	118
Conducta sexual	120
El cerebro	120
Respuestas fisiológicas	122
Hormonas y comportamiento sexual	122
Disfunciones sexuales	123
CAPITULO III MARCO METODOLÓGICO	132
CAPÍTULO IV ANALISIS	134
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	142

CAPITULO V. CONCLUSIONES.....	145
Recomendaciones	147
Bibliografía.....	148

Capítulo I: Introducción

Planteamiento del problema

La investigación realizada intenta demostrar una problemática que se ha visto reflejado en una patología la cual afecta una gran parte de la población en general y no discrimina en edad o sexo, como lo es la depresión. Su manejo es integral, se deben tomar en cuenta variables y factores que influyen en la gravedad de cada caso, se debe dar un manejo según la causa que provoca la depresión.

Es de suma importancia tener un diagnóstico claro establecido, para que el médico tratante comience con la terapéutica, se le debe ofrecer al paciente tanto psicoterapia como tratamiento, en esta nos vamos a enfocar en la investigación, con la gran problemática de sus variados efectos secundarios que dependiendo de cada problemática del paciente podría agravar el caso.

Entre los efectos secundarios más discutidos ha sido la disfunción sexual, en este elemento enfocaremos la investigación al ser contraproducente porque nos aumentará los problemas en pareja. Esto provoca en ciertos casos abandono del tratamiento y las recaídas cada vez van a darse más seguidas y fuertes.

Es preocupante también observar como cada día más pacientes se auto medican o aumentan la dosis de los diferentes medicamentos seleccionados como terapia por su médico, para sobrellevar sus efectos secundarios. Cuando el paciente consulta en varias ocasiones, se debe colocar la atención en abandono del tratamiento o por lo contrario se podría evidenciar el aumento de dosis dado a un faltante del mismo antes de tiempo.

Existen familias de medicamentos que incluyen de una u otra forma medicamentos que pueden disminuir la libido o que al consumirlos se metabolizan sin afectar el deseo sexual del paciente. En la CCSS se manejan solamente la amitriptilina, fluoxetina, imipramina, venlafaxina. Al tener tan limitado panorama terapéutico el médico tratante debe tomar en cuenta factores para el buen apego al tratamiento, la educación al paciente es fundamental tanto con los horarios y cantidad de medicamento correcto, a la vez explicarles ampliamente que no se deben asociar al consumo de sustancias que sean depresoras del sistema nervioso central.

La investigación se realiza con artículos que demuestren cuales antidepresivos tienen mayor efecto en la disminución de la libido y cuales son de mejor elección para evitar este engorroso efecto secundario.

Formulación de problema:

¿Cuál es el antidepresivo de elección para evitar la disminución de la libido secundaria al tratamiento para la depresión?

Objetivo general

Analizar la incidencia de la disminución de la función sexual como efecto secundario por el tratamiento con antidepresivos.

Objetivos específicos

- Describir los efectos secundarios por tratamiento con antidepresivos relacionados a la función sexual.
- Determinar por familias de antidepresivos cual es el que tiene menor efecto sobre la función sexual.
- Establecer cuales antidepresivos se describen con menor efecto sobre la función sexual.

Antecedentes:

Antecedentes internacionales:

A través del tiempo una de las interrogantes de la humanidad ha sido el estado de ánimo de cada persona, se ha estipulado la depresión con tres términos a lo largo de la historia donde se menciona como melancolía (Aguirre.2008.p.565) melanina chole (bilis negra) o melancolía que provenía de la alteración del equilibrio humoral. De acuerdo con Hipócrates la alteración cuantitativa y cualitativa de la “bilis negra” produciría el estado patológico melancólico depresivo. Sin embargo se hace mención a que la melancolía podría ser de etiología orgánica y hereditaria.

También en la antigüedad existen posturas eclécticas y aun propiamente psico-religiosas las cuales dan explicaciones a los estados depresivos de cada persona en ese momento, sin embargo se impuso la influencia hipocrática sobre la religión y tuvo un gran aporte de tres autores como lo son Rufo de Efecto, Areteo de Capadocia y Galeno. El primero autor en el siglo II menciona que la mente es el factor fundamental de la alteración de la melancolía, sin embargo con esta hipótesis Areteo de Capadocia (c. 150), demostró una estrecha relación entre manía y melancolía. Por último Galeno el cual continuó ampliando la teoría humoral sin embargo sin dejar de lado los componentes psíquicos de la depresión. (Aguirre.2008.p.566)

Luego de la invasión bárbara se comienza a llamar la depresión como Acedia, a la cual se refieren como síndrome de tristeza, apatía, pereza. El término proviene del griego akedeia el cual significa sin cuidado.

Juan Casiano en 419 escribió un libro “De institutos coenobiorum et de ocho principallium vitiorum remedios libri XII” donde se incluye entre los ocho vicios la acedia donde menciona (De institutos coenobiorum et de ocho principallium vitiorum remedios libri XII) (Aguirre.2008.p.566).

Este término se hará presente en toda la edad media donde se integra a la acedia como un vicio y aún más importante se nombra dentro de los 7 pecados capitales por la Iglesia Católica. En el siglo XIII David de Ausburgo realiza un triple retrato donde menciona la acedia, donde demuestra la primera como una amargura la cual no se alegra con nada, produce inclinación a desesperación, hurañía y desconfianza, también menciona como una de sus salidas a la decisión del suicidio. (Aguirre.2008.p.568)

La segunda la relaciona con la pereza, asociándola con la displicencia al trabajo o a actividades cotidianas y aumento del sueño, por lo que lo relacionaban con uno de sus síntomas más comunes. La tercera clase que se menciona la toman como el fastidio sin embargo lo engloban a todo lo perteneciente a Dios, conservando su actitud para el resto de actividades. (Aguirre.2008.p.574)

En la edad media en Europa por la alta influencia que ejercía las ideologías teológicas se distingue la Acedia con dos diagnosticas distintos uno el cual se absolvía la culpa al paciente, dado a que se trataba de una enfermedad corporal, y el diagnostico diabólico, el cual mencionaba un ente maligno que se apoderaba del cuerpo, por lo que

su tratamiento era espiritual, con oraciones, curanderos espirituales abordaban estos casos. (Aguirre.2008.p.575)

No fue hasta en el renacimiento fue donde se dio un giro al concepto que se tenía sobre la patología, sin embargo fue paulatinamente, lo inicia la teoría de Paracelso (1567) el cual divide 4 clases de melancólicos los cuales describe como temperamento sanguíneo que lo caracterizaba por ser alegres y buscar siempre la compañía de los demás, optimistas. Mencionaba el temperamento flemático el cual se distinguía por modo de comportamiento sereno, tranquilo, basado en racionalidad, el tercer temperamento que menciona es el colérico se muestran enérgicas, proactivas, y una cuarta descrita como temperamento melancólico sensibles, creativas introvertidas, entre sus características principales. Cada uno de estos según Paracelso tiene su manera particular de manifestar la depresión. (Burton.1947.p.13)

En 1586 T. Brighth publica el tratado sobre la melancolía, en el cual lo nombra la Anatomía de la Melancolía, donde se menciona por primera vez la palabra depresión englobando a todo este tipo de patologías. (Burton.1947.p.13)

T. Erasto divide la melancolía en dos formas, una que la nombra persistente que la describe como cefálica o de la cabeza y otra intermitente que su principal característica es que se da en episodios, esta ultima la subdividen en dos clases, sin embargo la más admitida es la división en tres clases la primera causada por trastornos cerebrales recibiendo el nombre de melancolía mental, la segunda la clasificaban como exclusivamente melancólico por lo que era con el simpático, y la tercera posee sus inicios desde los intestinos, el hígado, el bazo, y es nombrada melancolía hipocondriaca.

Cabe rescatar que le dan mención a las causas congénitas de la melancolía donde se mencionan causas tales como:

“LA VEJEZ. — Las causas secundarias peculiares y eficientes, así llamadas con respecto a otras precedentes, son congénitas, internas o innatas. También pueden dividirse en externas y adventicias. Unas y otras se producen con posterioridad al nacimiento del individuo. En cambio, congénito es literalmente «lo que nace junto con nosotros». Las causas congénitas pueden ser a su vez naturales, como la vejez, o hereditarias. (Burton.1947.p.41)

EL FACTOR HEREDITARIO. — Otra causa interna e innata de la melancolía la representa el temperamento que cada cual hereda, íntegra o parcialmente, de sus padres. Fernelio la considera como causa antinatural (*praeter naturam*), y expresa al respecto: «El temperamento del padre se reproduce en el hijo, y las enfermedades que padezca aquél al engendrarlo aquejarán también a éste». Rogerio Bacon, en sus cartas sobre *De secretis artis et naturae*, dice que «si la constitución física del progenitor está alterada, también será alterada o viciada la constitución del hijo, y así la corrupción se transmite de padres a hijos» (*et sic derivatur corruptio a patribus ad filios*). Estos caracteres heredados se manifiestan, según Hipócrates, no tanto en la conformación física del individuo cuanto en las disposiciones espirituales. (Burton.1947.p.42)

También hace mención importante a las causas no congénitas de la melancolía:

LA MALA ALIMENTACIÓN. — Después de haber expuesto las causas secundarias y congénitas de la melancolía, debo tratar de las externas y adventicias, independientes del nacimiento por ser posteriores al mismo. Estas causas han sido divididas en necesarias y contingentes. Las necesarias —que no podemos evitar y que

dañan el organismo por razones de uso o abuso— son las seis cosas contrarias a la naturaleza de que hablan los médicos con tanta frecuencia y a la vez las causas principales de la enfermedad que nos interesa. (Burton.1947.p.46)

LOS EJERCICIOS INMODERADOS, LA SOLEDAD Y EL OCIO COMO CAUSAS DE LA MELANCOLÍA. — Ninguna actividad es provechosa si se llega a extremos abusivos. Nada es mejor para la conservación de la salud que el ejercicio físico, pero también nada es más perjudicial para el cuerpo que ese mismo ejercicio practicado de manera inoportuna, violenta o excesiva. (Burton.1947.p.57)

Con respecto a los síntomas de la melancolía varios intérpretes de esta historia hacen mención por ejemplo Gordon en su tratado de medicina, describe a los síntomas podrían ser generales o particulares.

Hipócrates en su obra la demencia y la melancolía describe signos patognomónicos de la melancolía como delgadez, cutis marchito, ojos hundidos, arrugas prematuras, exposición al insomnio con pesadillas, eructos frecuentes, cólicos en vientre, mareos, etc., sin embargo son síntomas muy inespecíficos. Algunos otros aportan algunos signos como palpitaciones cardiacas, sudoración fría, cefalea que ciertos autores como Rhasis no mencionan como signo principal junto a dificultad para hablar, además de pesadez en el cuerpo. (Amorrortu Editores.1993.p.2)

Según Sigmund Freud en 1917 expone un artículo titulado duelo y melancolía, con el ideal de demostrar la relación que existe en un duelo tanto existencial como uno que no, este último explicable partiendo desde el punto de una pérdida de algo lo cual no existe como persona. Freud menciona la melancolía como una desazón profundamente dolida o como un desinterés por el mundo exterior, con pérdida de la capacidad de amar, inhibición de productividad y una disminución en el sentimiento el cual aflora como autor

reproches de sus comportamientos y actividades diarias. Expresándolo como una inhibición del yo y asociándolo posterior a un duelo (Strachey.1993.p.3)

Mostrando que lo esencial en estos pacientes no es que el melancólico tenga siempre razón de su estado de ánimo, si no que existen situaciones psicológicas fuertes las cuales podrían llevar al paciente a un estado melancólico como lo es el duelo. Sin embargo con todas estas hipótesis que se han recolectado a lo largo de los años no podemos dejar de lado lo más importante que es el manejo que se le da a la melancolía crónica. De los distintos manejos que se le han dado a lo largo del tiempo vamos a tener desde ilícitos, censurados hasta otros que han sido comprobados su funcionalidad. Entre los que fueron clausurados y prohibidos podríamos encontrar los cuales buscaban curetajes con magia negra u otras terapias las cuales intentaban eliminar los demonios que se suponía tenía cada individuo dentro que provocaba exacerbación de su sintomatología.

El tratamiento iba a depender de las causas ya expuestas anteriormente por lo que se formulaba un cuadro a seguir para el tratamiento (anatomía de la melancolía) Ya con el tiempo se da origen a la depresión e investigaciones tanto en productos farmacológicos como terapias no farmacológicas que optimicen su manejo crónico, también se ha llegado a un consenso para la construcción de un diagnostico etiológico para distinguir si la depresión se trata de una endógena o exógena.

En las situaciones donde podemos afirmar que existe una relación sin más pruebas con una depresión endógena se da en situaciones de herencia y trastorno bipolar.

Freud en su revisión la aflicción y la melancolía menciona que la melancolía por un ser querido no se debe considerar patológica al tener un factor externo el cual nos explique la condición del paciente en ese momento. Sin embargo la melancolía depresiva

y la aflicción comparten síntomas dado que coexisten el anónimo dolorido, la tristeza, el desánimo y el llanto como síntomas pivotes. (Amorrortu Editores.1993.p.4)

Las investigaciones que han dado pie a la consulta que nos realizamos en nuestro trabajo comenzaron al observar la relación estrecha entre la disminución del libido con el uso de estos fármacos ya mencionados. Sin embargo se debe tener claro si la depresión en si no es el causante de esta disminución o algún otro factor predisponente.

Como gran problema epidemiológico que significa la depresión, y lo que puede llevar al abandono del tratamiento o inclusive a empeorar el cuadro clínico como lo es la disminución de la libido se han realizado en repetidas ocasiones diferentes investigaciones.

En el 2011 en la unidad de salud mental de Lérez, se realiza otra investigación en la cual se incluyen 126 pacientes atendidos con trastorno depresivo y una función sexual preservada. En este estudio se demuestra que es 42,8% sin antidepressivo presentan disminución del libido y un 49,2% el cual se encontraba con Escitalopram como tratamiento crónico. (Izaskum, Fernández, Paz.2011.p.102)

Estos estudios nos dan una perspectiva más clara de la importancia de nuestra investigación.

Antecedentes nacionales:

En Costa Rica no se encuentran investigaciones de este tipo, sin embargo tanto la disminución del libido como la depresión son tema de relevancia epidemiológica, siendo

esta última como la mayor causa de incapacidad según la CCSS en el 2017. Además de contar con una gran cantidad de pacientes con tratamientos crónicos con antidepresivos, con prescripciones erróneas o simplemente porque el paciente ve conveniente su uso sin consentimiento de su médico tratante.

Justificación

Desde el principio de los tiempos se ha visto a la depresión como uno de las patologías mentales de más prevalencia y la cual posee un rango de afectación muy amplio, dado que no discrimina entre clases sociales, edades, no así en sexo por lo que se declina las alta incidencia en mujeres.(Merino et al. 1995. pp. 431-442)

La depresión ha ido en aumento, y es la patología con más prevalencia entre los trastornos mentales en Estados Unidos con un 6,7% por año. Además de generar gastos de hasta 11 millones por año en antidepresivos. (Merino et al. 1995. pp. 431-442); la depresión menor afecta a nivel mundial a un 10% de la población entre 15-54 años. (Michael, A. 2011.p1)

El tratamiento de esta patología se ha basado tanto en terapias no farmacológicas como las farmacológicas, en esta última nos vamos a enfocar en la investigación dado que en los últimos años han ido creciendo por su alta tasa de personas con depresión. Los agentes farmacológicos utilizados durante todos estos años han sido víctimas de diversas discusiones, y/o especulaciones sobre sus efectos secundarios.

El efecto secundario que más ha causado controversia en los últimos años es la afección con la función sexual, dado que ya la depresión persee es un estado anímico en el cual existe una afección de la función sexual, al agregar un agente en el cual agrave el efecto secundario ya mencionado.

La investigación es realizada dado que existen muy pocos estudios en Costa Rica en los cuales nos demuestran los efectos directos en la función sexual de los diferentes tipos de antidepresivos. Por otra parte con las pocas investigaciones que existen, esta que se va a realizar servirá para futuras investigaciones; no dejando de lado que el clínico se podrá apoyar para así decidir por la mejor terapia para su paciente.

En Costa Rica la Caja Costarricense del Seguro Social realizó un estudio en el 2001, lo que mostró a la depresión como el segundo lugar de causas de incapacidades; por lo que se explica que esta investigación sea de suma relevancia e interés público. (Ministerio de Salud. 2014. P2)

Tanto la depresión es un problema social de importancia como lo viene siendo los problemas sexuales y la disminución del libido, la cual se observa cada vez en pacientes de menor edad; esta investigación piensa demostrar la relación que coexiste como reacción secundaria al uso de antidepresivos.

Es importante resaltar que la depresión sin tratamiento podría evolucionar al suicidio; por lo que su pronto y adecuado abordaje es prioridad. Sin embargo una de las razones más comunes para el abandono del tratamiento es la disminución de la libido. (Izaskum, R et al. 2011. P101)

Los antidepresivos más utilizados son la fluoxetina, paroxetina, los cuales son los que más influyen en la función sexual de cada paciente. Ahí se encuentra radicado la problemática que expone este estudio y orienta al personal clínico con respecto a la toma de decisiones para el manejo individualizado de cada paciente.

El antidepresivo ideal es aquel que mitigue o elimine los síntomas depresivos y además produzca ningún efecto sobre la libido del paciente, en función a esto, esta

investigación busca demostrar la mejor opción de tratamiento o combinación de tratamiento que exista en la actualidad.

El trato del médico va a ser de suma importancia ya que una problemática en nuestros días es que el médico tiene poco contacto con el paciente, debido a que las consultas se realizan en muy poco tiempo debido a la cantidad de pacientes que acuden a los centros de salud y no se logra detectar a tiempo por ejemplo una depresión. (Rosens. 2018. p 1368)

Uno de los factores que se deben tomar en cuenta en el manejo de la depresión es el tipo de depresión y la severidad del cuadro que se maneje, y así priorizar metas de manejo, esto magnifica aún más la importancia con la elección del agente farmacológico con el que se debe empezar la terapia. En el estudio se mostrará las diferentes opciones de tratamiento con las que se cuentan en el país y en la Caja Costarricense del Seguro Social.

Capítulo II. Marco referencial

Las neuronas más un conjunto de células de sostén llamadas glía, conforman el sistema nervioso central del cuerpo humano, siendo este uno de los sistemas más amplios y complejos. La neurona por su parte ocupa el título de unidad funcional de dicho sistema, que a la vez está compuesta por un cuerpo celular, un axón y varias prolongaciones llamadas dendritas.

La principal característica de las neuronas corresponde a su habilidad para responder a estímulos de diversos tipos con una descarga eléctrica, que rápidamente viaja

por la longitud del axón para recorrer trayectos de diferentes magnitudes, pudiendo ser largas distancias. (Drucker, 2005, p.743)

La glía al ser un conjunto de células encargadas de soporte, se adjudica funciones como, producir la mielina que envuelve a la mayor parte de los axones con lo que se consigue que los impulsos eléctricos viajen a mayor velocidad.

A su vez el cuerpo celular contiene el núcleo y los nucléolos. Que junto a un aparato biosintetizador muy desarrollado son capaces de formar componentes de la membrana celular, sintetizar enzimas y otras sustancias importantes para poder desarrollar sus funciones altamente especializadas.

Al decir que las neuronas son fisiológicamente polarizadas, se refiere a que los mensajes viajan de las dendritas al cuerpo celular y de ahí a lo largo del axón. (Drucker, 2005, p.743)

El cuerpo celular también llamado pericarión, además del o con frecuencia más de un nucléolo, contiene un retículo endoplasmático rugoso, aparato de Golgi robusto, mitocondrias en abundancia, lisosomas, peroxisomas y cuerpos multivesiculares.

Además de esta riqueza de organelos, las neuronas cuentan con un citoesqueleto muy bien estructurado, compuesto por neurotúbulos, neurofilamentos y filamentos intermedios.

Sobre las neuronas particularmente en las de tipo multipolar, la fibra nerviosa o (axón) discurre desde un segmento cónico proveniente del cuerpo celular hacia su destino final, que generalmente es otra neurona. La porción de donde emergen el axón se diferencia del soma y las dendritas en que han perdido el retículo endoplasmático rugoso, los ribosomas libres y el aparato de Golgi. Como se menciona anteriormente el axón emerge de la eminencia axónica (región cónica) y se prolonga haciendo todo su recorrido

respetando su diámetro de salida, generalmente recubierto por la vaina de mielina, la cual está formada por neuroglia, principalmente las membranas de superficie de lipoproteína de las células de Schwann y de la oligodendroglia

La mielina se interrumpe de manera periódica a lo largo del axón en sitios llamados nódulos de Ranvier, único lugar en el cual la membrana axonal está expuesta al medio intracelular. Esta zona se encuentra poblada con densidad por canales voltaje dependientes de Na^+ , los cuales promueven la generación del potencial de acción. La conducción del impulso nervioso se lleva a cabo en estos axones por medio de lo que se le ha llamado “conducción saltatoria”, ya que el impulso brinca de nódulo a nódulo, lo cual permite una propagación muy veloz del impulso nervioso. Al final de axón, este se divide en varias terminales, que se denominan botones terminales, los cuales hacen contacto con otra neurona o fibras musculares cuando los axones se salen del sistema nervioso central (SNC).

Los llamados nódulos de Ranvier son sitios donde la mielina se interrumpe de forma intermitentemente a lo largo del axón, siendo estos sitios los únicos lugares donde la membrana axonal queda expuesta al medio intracelular. Son estos puntos las zonas que se encuentran altamente con densidad por canales voltaje dependientes de Na^+ , los cuales son los promotores de generar los diferentes potenciales de acción. La conducción de los diferentes impulsos nerviosos ocurren específicamente en estos axones, a lo que se le llama “conducción saltatoria”, esto porque las características de dichos impulsos se caracterizan por “brinca de nódulo a nódulo” y con esto producir una propagación de alta velocidad.

En la porción terminal de los axones estos se dividen en botones terminales los cuales hacen contacto con otra neurona o fibras musculares cuando los axones se salen del sistema nervioso central (SNC).

Este contacto se denomina sinapsis, ya que estas terminales del axón o botones terminales o sinápticos permiten el paso del mensaje de una célula a otra por medio de la liberación de sustancias químicas llamadas neurotransmisoras.

Este contacto se llama sinapsis, esto porque en este sitio “sináptico” compuesto del contacto entre la porción terminal del axón (botones terminales) con otra célula se caracteriza por la liberación de sustancias químicas llamadas neurotransmisores

La porción terminal del axón (botones terminales) contiene mitocondrias y un gran número de vesículas culpables del almacenaje de los neurotransmisores. El recubrimiento (La membrana) de los botones terminales están separadas físicamente de la membrana de la siguiente célula por un espacio que mide alrededor de 20nm, el cual recibe el nombre de espacio sináptico, que de hecho solo puede observarse por medio de microscopia electrónica.

La glía que como ya se menciona es el tejido de soporte de las neuronas está compuesto por de las células de Schwann, los astrocitos, los oligodendrocitos, la microglía y las células del epéndimo. (Drucker, 2005, p.743)

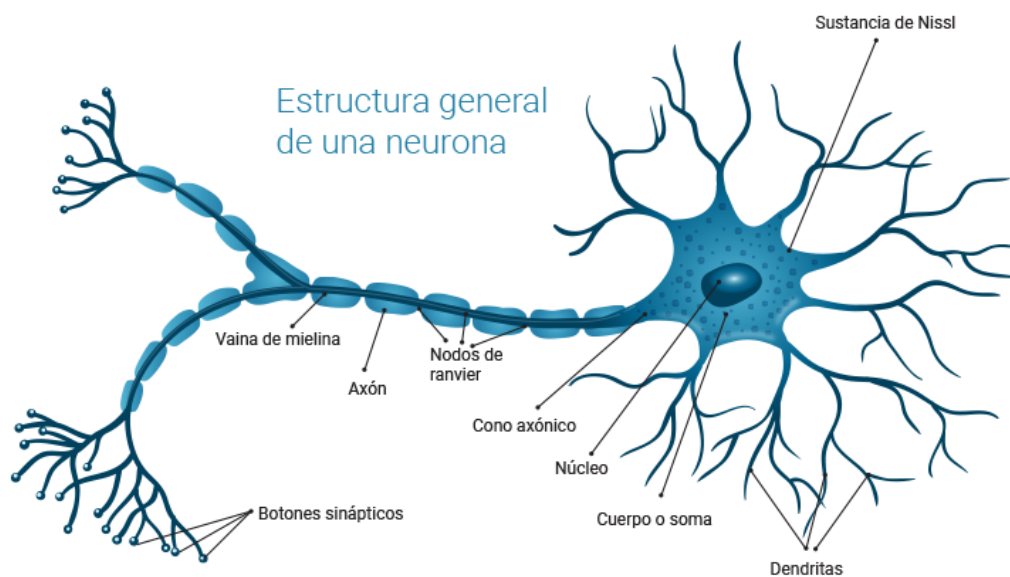
Los astrocitos tienen un número significativo de procesos que se generan a partir del cuerpo celular. Se ha encontrado evidencia en la que demuestra que los astrocitos están conectados unos a otros por medio de las uniones comunicantes, estas logran que se lleve a cabo el intercambio de los iones y las moléculas. Dado que algunos astrocitos pueden tener contacto con las paredes endoteliales de los vasos sanguíneos, otros se sobreponen a las neuronas y algunos otros se aproximan a las células epéndimales de los

ventrículos cerebrales, los astrocitos podrían estar relacionados en el movimiento del líquido cefalorraquídeo, la sangre y la neurona. (Drucker, 2005, pp. 732-744)

Como característica de estas células encontramos la gliosis reactiva, que es la invasión de las regiones lesionadas de SNC, para producir cicatrices gliales.

La principal función de los oligodendrocitos es envolver al axón con mielina y como señala su nombre, tienen mucho menos procesos, y difieren de los astrocitos en que contienen pocos microfilamentos y un gran número de microtúbulos en su citoplasma.

La principal función de la microglía es la de mantener el medio ambiente iónico alrededor de las neuronas, lo cual es de enorme importancia para la biofísica del potencial de acción, se menciona también que existen en grandes cantidades, a pesar de ser de muy pequeño en tamaño. (Drucker, 2005, p.744)



Estas células también están involucradas en la recaptura o el proceso de desecho de productos involucrados en la transmisión sináptica. Pero quizá su papel más importante tiene que ver con su capacidad de proliferar, engrosarse para convertirse en macrófagos e invadir cualquier sitio dañado para fagocitar tejido necrótico. Las células del epéndimo forman un epitelio que separa el SNC de los ventrículos, los cuales son unas cavidades dentro del encéfalo que contienen lo que se conoce como líquido cefalorraquídeo. Este líquido es secretado por unas células del epéndimo llamados plexos coroideos y muchas sustancias difunden entre en encéfalo y el líquido cefalorraquídeo.

Trasmisión sináptica

Como se mencionó anteriormente la tarea de los astrocitos es el de conducir los impulsos eléctricos desde los axones, y de ahí lograr realizar conexiones sinápticas con otras neuronas en las fibras neuromusculares. Este suceso se nombra transmisión sináptica. La caracteriza del axón que permite aumentar o disminuir la velocidad de los impulsos es mediado por el grosor y si el axón tiene o no mielina. Los axones desmielinizados tienen un diámetro inferior 1 μ y una velocidad de conducción de alrededor de 2.5 m/seg. Los diámetros de los axones mielinizados oscilan entre 1 y 20 μ y las velocidades de conducción entre 3 y 120 m/seg. (Drucker, 2005, p.744-745)

La información se puede ver codificada por distintas maneras. Por ejemplo, hay grupos de neuronas que cuando son estimuladas producen una información etiquetada. Esto significa que dependiendo del tipo de neurona que se estimule así va a ser la acción que realice esta, si se codifica información para una neurona visual, esta será la activada no una olfativa. Aquí los axones transmiten secuencias de impulsos nerviosos, y esta información se codifica en términos de los trenes de descarga, como podrían ser la frecuencia, la temporalidad o la duración de las descargas. Cuando se encuentran en la

sinapsis se llevan a cabo codificaciones las cuales dan al impulso las órdenes a seguir.
(Drucker, 2005, p.745)

Las neuronas se comunican entre sí, antes mencionado, las células se comunican por medio de la sinapsis. Las sinapsis se desarrollan entre las terminales de un axón y las dendritas de la siguiente neurona. A esta sinapsis se le denomina sinapsis axodendriticas. También se han caracterizado otros tipos de sinapsis axosomatica (del axón al cuerpo celular), axónicas (de axón a axón) y dendrodendriticas (de dendrita a dendrita). También se mencionan las sinapsis entre neurona y fibras del musculo estriado y a esto se le llama unión neuromuscular.

La manera en la que se da el proceso de la trasmisión sináptica es el siguiente: un potencial de acción llega al botón terminal y lo logra despolarizar. Este proceso inicial abre los canales de Ca^{2+} , y con esto logra el ingreso de calcio al botón terminal. El aumento en la concentración de calcio a nivel intracelular se toma como una señal para la liberación de transmisores que se encuentran almacenados en las vesículas, lo cual ocurre por exocitosis. La membrana del botón terminal se llama membrana presináptica y la membrana de la célula con la que hace sinapsis se denomina membrana postsináptica. Cuando se es liberado un neurotransmisor este se va a unir a los receptores localizados en la membrana postsináptica. Esto produce cambios en la apertura de canales iónicos en la membrana y, por lo tanto, crea cambios en la capacidad de permeable de algunos iones y alteraciones en el potencial de membrana. Al cambio de potencial que resulta de esta influencia sináptica se le llama potencial sináptico. Si la influencia despolariza la célula postsináptica, la probabilidad de que la célula dispare un potencial de acción aumenta. Este efecto sináptico se le llama potencia sináptico excitatorio. Si el potencial sináptico hiperpolariza la celular entonces se presenta un potencial sináptico inhibitorio, y la

probabilidad de que la célula produzca un potencial de acción disminuye. (Drucker, 2005, p.745)

En el año 1930, el farmacólogo inglés Henry Dale el cual mencionó que cada neurona sintetiza un solo tipo de neurotransmisor, y hoy en día “Principio de Dale” ya no se considera del todo correcto pues, como se muestra, en muchas células neuronales se encuentran varios transmisores, sin embargo si se ha logrado relacionar dependiendo del tipo de vesícula que se encuentra en cada célula. Por ejemplo, los neurotransmisores excitatorio como la acetilcolina o el glutamato se almacenan en vesículas esféricas, mientras que los inhibitorios como la glicina y GABA se almacenan en vesículas típicas. En cambio, las vesículas densas supuestamente contienen catecolaminas, mientras que las translucidas están compuestas por péptidos. (Drucker, 2005, p.745)

Neurofisiología y neuroquímica:

De acuerdo al Kaplan (2015) “el estudio de la comunicación química intraneuronal se denomina neuroquímica, en los últimos años se ha producido una explosión de conocimiento a la hora de entender la transmisión química entre las neuronas y los receptores afectados por esas sustancias químicas.” (p. 35)

Los neurotransmisores monoaminérgicos y la acetilcolina se han visto implicados en el tratamiento y la fisiopatología de una amplia variedad de trastornos neuropsiquiátricos. Cada uno de los sistemas de los neurotransmisores monoaminérgicos que modula rutas neuronales muy variadas, a su vez, estos se encargan de múltiples procesos conductuales y fisiológicos. Por otro lado, cada proceso neuroconductual del

SNC probablemente esta modulado por múltiples sistemas de neurotransmisores interactuantes incluidas las monoaminas. (Kaplan, 2015, pp. 35-36)

En este sistema de neurotransmisores, esta interacción plantea un desafío importante a la hora de entender las rutas precisas moleculares, celulares y de sistemas, a través de estos neurotransmisores monoaminérgicos influyen en los trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, los recientes avances en la genética y genómica humana, así como los estudios en la neurociencia experimental, han demostrado la importancia de este tema. (Kaplan, 2015, pp. 35-36)

La clonación molecular ha logrado identificar un gran número de genes que regulan la neurotransmisión monoaminérgica, como las también enzimas, los receptores y transportadores que median la síntesis, las acciones celulares y la recaptación celular los neurotransmisores, respectivamente. Estos estudios de genética humana han proporcionado evidencia de uniones prometedoras entre las variantes alélicas de genes específicos relacionados con las monoaminas, trastornos psiquiátricos y rasgos anormales, mientras que la capacidad para modificar la función de los genes y actividad celular de animales de experimentación han determinado el papel que cumplen los genes y rutas neuronales específicos en la mediación de los procesos conductuales. (Kaplan, 2015, p. 36)

Según Kaplan (2015) “las monoaminas actúan en las células diana uniéndose a receptores específicos de superficie. Existen muchos subtipos de receptores para cada monoamina, que se presentan en diferentes regiones y zonas subcelulares e inician una variedad de rutas señalizadas intracelulares. Esta panoplia de receptores permite que cada

neurotransmisor monoaminérgico module las células diana de múltiples formas; la misma molécula puede activar algunas células mientras inhibe otras, dependiendo del subtipo del receptor expresado por cada célula. (p. 36)

Se describirán las distintas monoaminas que existen:

Serotonina:

Aunque solamente una neurona de cada millón produce serotonina, estas células influyen en prácticamente todos los aspectos de las funciones del SNC. Los cuerpos de estas células neuronales serotoninérgicas se agrupan en el núcleo del rafe, en la línea media del tronco encefálico, dentro de las funciones del núcleo de rafe rostral esta enviar proyecciones axonales ascendentes a lo largo de todo el cerebro, mientras que el núcleo del rafe caudal descendente envía proyecciones hacia el bulbo raquídeo, cerebelo y medula espinal. (Kaplan, 2015, p. 36)

Por otro lado, las fibras serotoninérgicas ascendentes que inervan el asta dorsal de la medula espinal intervienen en la supresión de rutas nociceptivas, esto puede estar relacionado con los efectos calmantes del dolor de algunos antidepresivos. La descarga tónica que se da en las neuronas serotoninérgicas del SNC varía a lo largo del ciclo sueño - vigilia, con ausencia de actividad durante la fase del sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Debido a esto se observa un incremento de la descarga serotoninérgica durante las conductas motoras rítmicas, lo que nos da como resultado que la serotonina modula algunas formas de rendimiento motor. (Kaplan, 2015, p. 36)

En el núcleo rafe dorsal y medio en el mesencéfalo, se da la mayor parte de la inervación serotoninérgica de la corteza y del sistema límbico, las neuronas serotoninérgicas de estas regiones envían proyecciones a través del haz del prosencefalo.

El núcleo rafe medio es el que proporciona la mayor parte de las fibras serotoninérgicas que inervan el sistema límbico, mientras que el núcleo rafe dorsal llega a proporcionar la mayoría de las que inervan el núcleo estriado y el tálamo. (Kaplan, 2015, p. 36)

Además de las diferentes áreas diana de estos núcleos serotoninérgicos, también se sabe que existen diferencias celulares entre las neuronas que lo constituyen. Como las fibras serotoninérgicas del rafe dorsal que son finas, con pequeñas tumefacciones en forma de vesículas revestidas, llamadas varicocidades, mientras que las fibras del rafe medio tienen varicocidades grandes y esféricas o en forma de cuentas. No está bien determinado hasta qué punto, la serotonina actúa como un neurotransmisor sináptico verdadero o como hormona endocrina local o si sus papeles son distintos de acuerdo al tipo de fibra del cual se haya liberado. (Kaplan, 2015, p. 36)

Este tipo de fibras muestran sensibilidades diferenciadas frente a los efectos neurotóxicos del análogo anfetaminérgico, que lesiona los axones finos del núcleo del rafe dorsal a la vez que envía a los gruesos en forma de cuentas al rafe medio. El problema es que no está claro el significado de estas diferencias a nivel morfológico, aunque los trabajos recientes han identificado diferencias funcionales entre neuronas serotoninérgicas del núcleo rafe dorsal y medio. (Kaplan, 2015, p. 36)

Dopamina:

En el Kaplan (2015) se determina que “las neuronas dopaminérgicas están distribuidas más ampliamente que las del resto de monoaminas: residen en la sustancia negra del mesencéfalo y en el área del tegmento ventral, así como en la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo, el bulbo olfativo y la retina. En la periferia, la dopamina se encuentra en el riñón, donde produce vasodilatación renal, diuresis y natriuresis. En

psiquiatría existen tres sistemas dopaminérgicos muy relevantes: el nigroestriado, el mesocorticolímbico y el tuberohipofisiario.” (pp. 36-37)

Es importante recordar que los efectos piramidales de los fármacos antipsicóticos son consecuencia de la inhibición de estos receptores dopaminérgicos estriados, dado que la degeneración del sistema nigroestriado provoca la enfermedad de Parkinson y esto ha llevado a una intensa investigación centrada en el desarrollo y la función de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo de la sustancia negra del mesencéfalo. (Kaplan, 2015, p.37)

Una vez entendido que el área tegmental ventral (ATV) del mesencéfalo se sitúa medial a la sustancia negra y que este contiene neuronas dopaminérgicas que dan lugar al sistema dopaminérgico, mesocorticolímbico, se debe tener presente que estas neuronas envían proyecciones ascendentes que inervan las estructuras límbicas, como el núcleo accumbens y la amígdala: la ruta del mesoaccumbens es muy importante ya que es un elemento central en la representación neuronal de recompensa. (Kaplan, 2015, p.37)

Este elemento central no se debe de olvidar ya que todas las drogas de abuso conocidas activan la ruta dopaminérgica del mesoaccumbens, y se piensa que los cambios plasmáticos en ella son la causa de la adicción. Por esto se da por entendido que la proyección mesolímbica es el objetivo principal de las propiedades antipsicóticas de los fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos a la hora de controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y los delirios. (Kaplan, 2015, p.37)

Estas neuronas dopaminérgicas del ATV también se proyecta hacia las estructuras corticales, como la corteza prefrontal, estas modulan la memoria de trabajo y la atención,

al estudiar estas neuronas se observa la disminución de la actividad en esta ruta subyacente a los síntomas negativos de la esquizofrenia. También cabe destacar los fármacos antipsicóticos que reducen los síntomas positivos al inhibir los receptores dopaminérgicos en la ruta mesolímbica pueden llegar a empeorar de forma simultáneo los síntomas negativos al inhibir los receptores dopaminérgicos similares en la ruta mesocortical. (Kaplan, 2015, p.37)

De acuerdo a los estudios se relaciona la disminución del riesgo de efectos secundarios extrapiramidales observada con la clozapina de acuerdo con otros fármacos antipsicóticos típicos, debido a que sus efectos selectivos sobre esta proyección mesocortical. Es importante recordar que el sistema tuberohipofisiario está formado por neuronas dopaminérgicas en el núcleo arqueado hipotalámico y en el paraventricular, que se proyecta hacia la glándula hipófisis, inhibiendo así la liberación de prolactina, dado que los fármacos antipsicóticos que bloquean los receptores dopaminérgicos en la hipófisis pueden desinhibir la liberación de prolactina y provocar galactorrea. (Kaplan, 2015, p.37)

Noradrenalina y adrenalina

Según Kaplan (2015) “las neuronas simpáticas posganglionares del sistema nervioso autónomo liberan noradrenalina, lo que provoca efectos periféricos generalizados, como taquicardia y aumento de la presión sanguínea. La medula suprarrenal libera adrenalina, que produce efectos similares; los feocromocitomas, tumores que segregan adrenalina, producen salvas de activación simpática, excitación central y ansiedad.” (p.37)

Con respecto al Kaplan (2015) “las neuronas productoras de noradrenalina en el cerebro se encuentran en el puente y en la medula en dos grupos principales: el locus cerúleo y los núcleos noradrenérgicos del tegmento lateral. Las proyecciones noradrenérgicas de estas dos regiones se ramifican ampliamente a medida que se proyectan a lo largo del eje neural. En los seres humanos, el locus cerúleo se encuentra en la porción dorsal del puente caudal y contiene aproximadamente 12000 neuronas empaquetadas estrechamente a cada lado del cerebro.” (p.37)

“Estas células proporcionan las principales proyecciones noradrenérgicas hacia la neocorteza, el hipocampo, el tálamo y el techo del mesencéfalo. La actividad de las neuronas del locus cerúleo varía con el grado de vigilia del animal. El ritmo de la descarga obedece a estímulos que interrumpen la conducta en curso y reorientan la atención. En general, los estudios fisiológicos indican que esta estructura está implicada en la regulación del estado de vigilia, la vigilancia y la respuesta al estrés.” (p.37)

“Las proyecciones de las neuronas del núcleo tegmental lateral, que están diseminadas de forma laxa por toda la zona ventral del puente y la medula, se solapan parcialmente con las del locus cerúleo. Las fibras de ambos grupos celulares inervan la amígdala, el septo y la medula espinal. Otras regiones, como el hipotálamo y el tallo encefálico inferior, reciben estímulos adrenérgicos predominantemente del núcleo tegmental lateral. Las relativamente pocas neuronas que utilizan adrenalina como neurotransmisor se localizan en la zona caudal del puente y la medula, entremezcladas con las neuronas noradrenérgicas. Las proyecciones de estos grupos ascienden para inervar el hipotálamo, el locus cerúleo y los núcleos viscerales aferentes y eferentes del mesencéfalo.” (p.37)

Histamina

Se conoce por su función como mediador inflamatorio almacenado en los mastocitos y liberado tras la interacción celular con los alérgenos. Una vez que se libera, la histamina causa extravasaciones vasculares, edema y otros síntomas de alergia faciales y tópicos. (Kaplan. 2015. pp.37- 38)

Contrariamente, se ha estudiado que las rutas centrales de las neuronas histaminérgicas se han visto caracterizadas recientemente mediante inmunocitoquímica, para esto se ha utilizado anticuerpos frente a la enzima sintética histidina-descarboxilasa y también frente a la histamina. Estos cuerpos celulares histaminérgicos se han localizado en una región posterior del hipotálamo, el núcleo tuberomamilar. Esta actividad de las neuronas tuberomamilares se ve caracterizada por descargas que varían a lo largo del ciclo sueño vigilia, y se han estudiado que llegan al máximo durante el estado de vigilia, luego se ralentizan durante el sueño de ondas lentas y suelen estar ausentes durante la fase REM. (Kaplan. 2015. P38)

Las fibras histaminérgicas suelen proyectarse de una forma difusa a lo largo de todo el cerebro y también de la médula espinal. Las proyecciones ubicadas centralmente ascendentes viajan a través del haz central del prosencefalo y posteriormente enervan el hipotálamo, también a la banda diagonal, el sexto y el bulbo olfativo. Cuando hablamos de proyecciones dorsales ascendentes, estas inervan el tálamo, el hipocampo, la amígdala, y el prosencéfalo rostral. (Kaplan. 2015. P38)

Por otro lado, las proyecciones descendentes viajan a través de la sustancia gris central del mesencéfalo hasta el rombencefalo dorsal y posteriormente a la médula espinal. Estas fibras tienen varicosidades que pocas veces se ven asociadas con las

sinopsis clásicas, y se ha llegado a proponer que la histamina actúa a distancia desde sus lugares de liberación, como lo es una hormona local. También el hipotálamo recibe la innervación histaminérgica más densa, de acuerdo con su rol de transmisor en la regulación de los procesos autónomos y los neuroendocrinos. Además, puede observarse una fuerte innervación histaminérgica en los núcleos monoaminérgicos y colinérgicos. (Kaplan. 2015. P38)

Acetilcolina

En el cerebro, los procesos axonales que se dan en las neuronas colinérgicas pueden proyectarse a regiones cerebrales lejanas, conocidas como neuronas de proyección o contactar con células locales dentro de la misma estructura. De acuerdo a esto en el cerebro podemos encontrar dos grandes grupos de neuronas de proyección colinérgicas, como lo son el complejo del prosencefalo basa y el complejo mesopontino. (Kaplan. 2015. P38)

El primero que se menciona que es el complejo del prosencefalo basal, es el que proporciona la mayor parte de la innervación colinérgica al telencéfalo no estriado. Según la literatura del Kaplan (2015) son neuronas colinérgicas dentro del núcleo nasal de Meynert, las líneas horizontales y verticales de las bandas diagonales de Broca, y en núcleo del septo medial. Estas neuronas se proyectan hacia zonas diseminadas de la corteza y la amígdala, hacia la circunvolución circunscrita anterior y el bulbo olfativo, y hacia el hipocampo, respectivamente. (p38)

Es importante recordar que en la enfermedad de Alzheimer se produce una degeneración de las neuronas del núcleo basal, lo que conlleva a una reducción de sustancias de la innervación colinérgica cortical. Por otro lado, el grado de pérdida neuronal

se ve correlacionado con el grado de demencia, y el déficit colinérgico puede ser el detonante que lleva al declive cognitivo de esta enfermedad, por lo que, de acuerdo a los estudios, se ve que concuerda que los efectos beneficiosos de los fármacos que facilitan la señalización con acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer. (Kaplan. 2015. P38)

Síntesis, almacenamiento y degradación de la monoamina:

A parte de las semejanzas neuroanatómicas, se estudia que las monoaminas también se sintetizan, almacenan y degradan de manera similar. Estas monoaminas se forman en las neuronas a partir de los precursores de aminoácidos comunes y se vinculan a las vesículas sinópticas por medio de un transportador vesicular monoaminérgico. Una vez estimuladas, estas vesículas de las terminales nerviosas se unen con la terminal presináptica y este a su vez libera el neurotransmisor hacia la hendidura sinóptica. Al liberarse, las monoaminas interactúan con los receptores posinápticos para alterar la función de las células posinápticas, y también estas pueden llegar a actuar en los receptores presinápticos de la terminal nerviosa para así lograr inhibir una liberación posterior. (Kaplan. 2015. P38)

También se estudia que las monoaminas que son liberadas pueden estar en la hendidura sináptica hacia la terminal nerviosa por proteínas transportadoras de la membrana plasmática, este proceso es conocido como recaptación. Esta recaptación es de suma importancia a la hora de limitar la magnitud total y la duración temporal de la señalización monoaminérgica, y una vez que se han recatado las monoaminas, estas pueden ser sometidas a degradación enzimática, o también pueden ser protegidas de la degradación mediante su recaptación en vesículas. (Kaplan. 2015. P38)

Serotonina

De acuerdo con Kaplan (2015) “el SNC contiene menos del 2% de la serotonina del organismo, la serotonina periférica se localiza en las plaquetas, los mastocitos y las células enterocromafines. Más del 80% de toda la serotonina de organismo se encuentra en el sistema gastrointestinal, donde modula la motilidad y las funciones digestivas. P La serotonina plaquetaria favorece la agregación y la coagulación a través de un mecanismo muy poco usual: la unión covalente de las moléculas de serotonina a pequeñas proteínas de unir al GTP, que puede entonces activar estas proteínas, es un proceso llamado serotonilación.” (pp. 38-39)

Es importante recordar que serotonina periférica no puede atravesar la barrera hematoencefalica, es por esto que la serotonina también se sintetiza en cerebro. De manera que esta síntesis se produce a partir del aminoácido triptófano, el cual se obtiene de la dieta. Se debe tener en cuenta que existe un paso limitante en la síntesis de la serotonina que es la hidroxilación del triptófano dado por la enzima triptófano hidroxilaza para formar 5-hidroxitriptofano (5-HT). (Kaplan. 2015. P.49)

Normalmente, la concentración de triptófano, va a limitar la síntesis de serotonina, por lo que es importante poner atención a los factores que determinan la disponibilidad del triptófano. Muy diferente en el caso de la serotonina, el triptófano entra al cerebro mediante el mecanismo de transporte activo saturable en este caso, se da que compite por el transporte con otros aminoácidos neutros de gran tamaño, además, la recaptación cerebral de ese aminoácido se da por la cantidad de triptófano circulante en relación con otros grandes aminoácidos neutros de gran tamaño. Este porcentaje puede aumentar con el consumo de hidratos de carbono, ya que estos inducen a la liberación de insulina y la

recaptación de muchos aminoácidos neutros de gran tamaño por los tejidos periféricos. (Kaplan. 2015. P39)

Por el contrario, los alimentos ricos en proteínas tienden a ser pobres en triptófano por lo que disminuye el porcentaje. También se debe de tener presente que las dietas especializadas pobres en triptófano producen una reducción significativa en concentraciones cerebrales de serotonina.

Según Kaplan (2015) “tras la hidroxilación del triptófano, el 5-HT será descarboxilado rápidamente por la descarboxilasa de aminoácido aromáticos para formar serotonina. El primer paso en la degradación de serotonina esta mediado por la monoaminoxidasa de tipo A, que oxida al grupo amino para formar un aldehído, la MAO A se localiza en las membranas mitocondriales y no tiene especificidad por un sustrato concreto; además de la serotonina, oxida la noradrenalina. Se cree que la MAO subyace a la eficacia antidepressiva de estos fármacos. Tras la oxidación por la MAO A, el aldehído resultante se vuelve a oxidar a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Con frecuencia se determinan las concentraciones de 5-HIAA como correlación de la actividad del sistema serotoninérgico, aunque no está clara la relación de estas concentraciones con la actividad neuronal serotoninérgica. (p.39)

Catecolaminas

Las catecolaminas suelen ser sintetizadas a partir del aminoácido tirosina, que se incorporado al cerebro a través de un tipo de transporte activo. En la parte de adentro de las neuronas encontramos las catecolaminérgicas, la tirosina hidroxilasa que cataliza la unión de un grupo hidróxido en la posición donde se insertaría la tirosina y esto da lugar a la levodopa. Esta limitación en la síntesis de catecolamina depende de la inhibición por

la presencia de concentraciones elevadas de catecolaminas, que es la inhibición final. (Kaplan. 2015. pp.39-40)

Debido a que la tiroxina hidroxilasa se llena con este sustrato, las concentraciones de tirosina no afectan fácilmente a la velocidad de la síntesis de las catecolaminas, cuando se forma la L-dopa, esta se va convirtiendo rápidamente en dopamina mediante la dopadescarboxilasa que se encuentra en el citoplasma. En la actualidad se sabe que esta enzima no solo actúa con la L-dopa, ya que también actúa con todos los L-aminoácidos aromáticos naturales, en esta se incluye el triptófano, entonces, sería más correcto denominarla descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. (Kaplan. 2015. p40)

Con esto sabemos que las neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas, la dopamina será transportada por medio de un mecanismo de forma activa hacia las vesículas de almacenamiento, en donde será oxidada por la dopamina beta-hidroxilasa para así formar noradrenalina. En estas neuronas adrenérgicas y la medula suprarrenal, la noradrenalina pasa a ser convertida en adrenalina mediante la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), que se encuentra dentro del compartimiento citoplasmático. (Kaplan. 2015. p40)

A su vez, dos enzimas con desempeños importantes en la degradación de catecolaminas son los siguientes: MAO y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la MAO está localizada en la membrana externa de la mitocondria, la cual se incluye situada en las terminales de las fibras adrenérgicas, y desamina oxidativamente las catecolaminas en sus aldehídos correspondientes. Con el tiempo se han visto dos isoenzimas de la MAO con distinta especificidad de sustrato: la MAOa, que se desamina preferentemente la

serotonina y la por otro lado la noradrenalina, y la MAOb, que desamina la dopamina, también histamina y una amplia cantidad de fenilaminas. (Kaplan. 2015. p40)

Las neuronas contienen ambas isoenzimas. En relación con la literatura del Kaplan (2015) “la inhibición del catabolismo de la monoamina por los IMAO produce aumentos de las concentraciones cerebrales de la monoamina. La MAO también se encuentra en tejidos periféricos como el aparato gastrointestinal y el hígado, donde previene la acumulación de aminas tóxicas. Por ejemplo, la MAO periférica degrada la tiramina de la dieta, una Amina que puede desplazar la noradrenalina de las terminales nerviosas posganglionares simpáticas y causar hipertensión en cantidades suficientes.”

“De este modo, se alerta a los pacientes tratados con IMAO para que eviten los alimentos encurtidos y fermentados que contengan altas concentraciones de tiramina. La COMT se localiza en el citoplasma y está ampliamente distribuida por el cerebro y los tejidos periféricos, a pesar de que no se encuentra, o existe en muy pequeñas cantidades, en las neuronas adrenérgicas. Tiene una amplia especificidad de sustratos y canaliza la transferencia de grupos metilo de la S- adenosilmetionina al grupo m-hidroxilo de la mayoría de los compuestos catecol.” (p.40)

En este caso los metabolitos de la catecolamina que son producidos por estas enzimas se utilizan muy a menudo como indicadores de la actividad de los sistemas catecolaminérgicos. En los seres humanos los metabolitos predominantes de la dopamina y noradrenalina son el ácido homovanílico (HVA) y el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (NHPG). (Kaplan. 2015. p40)

Acetilcolina

El método por el cual la acetilcolina logra sintetizarse, es mediante la transferencia de un grupo acetilo de la acetilcoenzima A (ACoA), a la colina en una reacción que es mediada por una enzima llamada colinacetiltransferasa (ChAT). En este caso vemos que la mayor parte de la colina que se encuentra en el cerebro es transportada desde la sangre en lugar de ser resintetizada. Esta colina a su vez es captada por neuronas colinérgicas a través de un mecanismo de transporte activo de alta afinidad, y esta captación es muy importante ya que es el paso limitante en la síntesis de acetilcolina. (Kaplan. 2015. P.40)

El aumento de la actividad de las neuronas colinérgicas regula la velocidad de transporte de la colina esto a su vez se asocia con el aumento de la recaptación de colina. Una vez sintetizada la acetilcolina se almacena en las vesículas sinópticas dado por una acción de un transportador vesicular de acetilcolina. Tras una liberación de vesículas, la acetilcolina se metaboliza velozmente mediante hidrólisis por la acetilcolinesterasa, que se encuentra en la hendidura sináptica. (Kaplan. 2015. p40)

La mayoría de la colina es producida a través de esta hidrólisis reincide a la terminal presináptica mediante el transportador de la colina, la acetilcolinesterasa se encuentra principalmente en la sinopsis y las neuronas colinérgicas, también se encuentra un segundo tipo de colinesterasas, que es la butirilcolinesterasa, que se encuentra principalmente en el hígado y en el plasma así como en la glía. (Kaplan. 2015. p.40)

Para el Alzheimer, los estudios de los tratamientos están destinadas a elevar la función colinérgica, este paso se realiza mediante la administración de inhibidores de colinesterasa, con esto se previene la degradación normal de la acetilcolina, se ha logrado demostrar una buena eficacia para mejorar la disyunción cognitiva y las alteraciones de

la conducta. En este caso los inhibidores de la colinesterasa también son empleados en el tratamiento de la miastenia gravis, que tiene por característica la debilidad producida por la inhibición de la transmisión neuromuscular dada por los anticuerpos frente a los receptores de la acetilcolina. (Kaplan. 2015. p.40)

Transportadores

Se ha avanzado mucho en la caracterización molecular de las proteínas monoaminas de transporte de la membrana plasmática, estas colaboran en la recaptación de las monoaminas liberadas en la sinopsis hacia la terminación presináptica. En este proceso se ve implicado el cotransporte de Na y Cl y se ve dirigido por el gradiente de concentración iónica el cual es generado por la ATP asa Na/K de la membrana plasmática. (Kaplan. 2015. pp.40-41)

Con relación al Kaplan (2015) “la recaptación de la monoamina es un mecanismo importante para limitar el alcance y la duración de la activación de los receptores monoaminérgicos, así como un mecanismo primario para rellenar los almacenes de los neurotransmisores monoaminérgicos de la terdonal. Además, los transportadores actúan como dianas moleculares para varios fármacos antidepresivos, psicoestimulantes y neurotóxicas monoaminérgicos. A pesar de que las moléculas transportadoras de serotonina (SERT), la dopamina (DAT) y la noradrenalina (NED) están bien caracterizadas no se ha demostrado la existencia de transportadores selectivos para la histamina y la adrenalina. (Kaplan. 2015. p.41)

Entre tipos de drogas de abuso, uno de estos tipos es la cocaína que se une con una elevada afinidad a los tres transportadores monoaminérgicos que se conocen, sin embargo, las propiedades que dan esta estimulación de la droga se han atribuido

principalmente al bloqueo de los DAT. Ciertas propiedades que sirven de compensación de la cocaína también pueden atribuirse primordialmente a la inhibición del transportador de la dopamina. Aparentemente pueden estar implicados mecanismos serotoninérgico y dopaminérgicos. Los transportadores suelen proporcionar rutas que permiten la entrada de las neurotoxinas y dañen las neuronas monoaminérgicas. (Kaplan. 2015. p.41)

Transportador vesicular de la monoamina

A parte de la recaptación de las monoaminas hacia la terminal nerviosa presináptica, existe un segundo proceso de transporte que permite encontrar y almacenar monoaminas en vesículas sinápticas. (Kaplan. 2015. p.41)

Este transporte y almacenamiento tiene varios objetivos:

1. Permitir la liberación regulada de transmisor durante la estimulación fisiológica adecuada.
2. Proteger las monoaminas de la degradación por la MAO
3. Proteger las neuronas de los efectos tóxicos de los radicales libres por la oxidación de las monoaminas citoplasmáticas.

Contrariamente de lo que sucede con los transportadores de la membrana plasmática se piensa que en la recaptación de las monoaminas de las vesículas sinápticas del cerebro interviene un único tipo de transportador vesicular de monoaminas. En relación a esto, se ha visto que la inhibición de este tipo de transportador vesicular

monoaminérgico por el fármaco antihipertensivo reserpina disminuye los niveles cerebrales de serotonina, noradrenalina y dopamina, y aumenta el riesgo de suicidio y de disfunción afectiva. (Kaplan. 2015. p.41)

Receptores

Los efectos de las monoaminas en lo que corresponde al SNC y la conducta dependen de sus interacciones con las moléculas de sus receptores. Las uniones de las monoaminas a estas proteínas de membrana plasmática comienzan con una serie de eventos intracelulares que regulan la excitabilidad neuronal. Muy diferente de los transportadores para cada neurotransmisor monoaminérgico en donde existen múltiples subtipos de receptores. (Kaplan. 2015. p.41)

Receptores de serotonina:

Según Kaplan (2015) “los receptores del 5-hidroxitriptofano tipo 1(5-HT1), constituyen la subfamilia más grande de receptores serotoninérgicos, cuyo subtipo humano son 5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT1d, 5-HT1d y 5-HT1f. Los cinco subtipos de receptores 5-HT1 presentan estructuras genéticas sin ninguna, afinidad elevada por la serotonina e inhibición de la adenilato-ciclasa. El más estudiado ha sido el receptor 5-HT1a. Este subtipo se encuentra en las membranas posinápticas de las neuronas del prosencefalo, principalmente en el hipocampo, corteza y el septo, así como en otras neuronas serotoninérgicas, donde funciona como autoreceptor somatodendrítico inhibido.” (p42)

Al receptor 5-HT1a se le da una gran importancia, ya que funciona como modulador de la ansiedad y la depresión. Estos efectos antidepresivos se le atribuyen a la

regulación por disminución de los autoreceptores 5-HT_{1a} debido a la administración crónica de inhibidores de la recaptación de la inhibición de serotonina (ISRS) y estos pueden ocasionar ciertos efectos conductuales mediante los complementos en la neurogénesis hipocámpica, que esta a su vez es mediada por la activación de los receptores posinápticos 5-HT_{1a}. Inclusive, los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1a}, como lo es la buspirona, ostentan propiedades tanto ansiolíticas al igual que las antidepresivas. (Kaplan. 2015. p.42)

Recientemente se ha dedicado mucha atención a las contribuciones de los receptores 5-HT_{2a-c} en las acciones de fármacos antipsicóticos atípicos como la clozapina, risperidona y la olanzapina. El estudio de las propiedades de la unión al receptor de estos fármacos ha conducido a la hipótesis de que el bloqueo del receptor 5-HT_{2a} se ve relacionado con la validez terapéutica de los antipsicóticos atípicos. Es de suma importancia dar a relucir que el receptor 5-HT_{2a} igualmente interviene en los procesos cognitivos de la memoria y también del trabajo, una función que se cree que esta alterada es en la esquizofrenia. (Kaplan. 2015. P.42)

El receptor 5-HT_{2c} se expresa en niveles altos en muchas regiones del SNC, incluyendo la formación del hipocampo, prefrontal, corteza, amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo y plexo coroideo. Se ha propuesto la estimulación de los receptores 5-HT_{2c} para producir. Efectos ansiogénicos así como efectos anoréxicos, que pueden resultar de las interacciones con la melanocortina hipotalámica y vías de leptina. Los receptores 5-HT_{2c} también pueden desempeñar un papel en la aumento de peso y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 asociada con tratamiento antipsicótico atípico. (Kaplan. 2015. p.42)

De hecho, una línea de los ratones que carecen de este subtipo de receptor exhibe un síndrome de obesidad asociado con comer en exceso y mayor susceptibilidad a las convulsiones, lo que sugiere que este receptor regula la excitabilidad de la red neuronal. Una variedad de fármacos antidepresivos y antipsicóticos antagonizan los receptores 5-HT_{2c} con alta afinidad. Por el contrario, alucinógenos como la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) muestran actividad agonista en los subtipos de receptores de serotonina 5-HT₂ (y otros). (Kaplan. 2015. P.42)

Las transcripciones del receptor 5-HT_{2c} también se someten a la edición de ARN, Produciendo isoformas del receptor con alteraciones significativas. Actividad basal versus actividad inducida por la serotonina. Alteraciones en 5-HT_{2c} la edición del ácido ribonucleico (ARNm) del receptor del mensajero ha sido encontrado en los cerebros de las víctimas de suicidio con una historia de mayor depresión, y se ha demostrado que SSR altera estas ediciones patrones. (Kaplan. 2015. p.42)

Receptores dopaminérgicos:

En 1979, se reconoció claramente que las acciones de la dopamina están mediadas por más de un subtipo de receptor. Dos receptores de dopamina, denominados D1 y D2, se distinguieron en el base de las afinidades de unión diferencial de una serie de agonistas y antagonistas, distintos mecanismos efectores y distintos patrones de distribución dentro del SNC. Posteriormente se encontró que la eficacia terapéutica de los fármacos antipsicóticos se correlacionó fuertemente con sus afinidades por el receptor D2, implicando este subtipo como un sitio importante de acción de fármacos antipsicóticos. (Kaplan. 2015.p.42)

Recientes estudios de clonación molecular han identificado tres dopamina adicionales genes receptores que codifican los receptores de dopamina D3, D4 y D5. Sobre la base de su estructura, farmacología y mecanismos efectores primarios, los receptores D3 y D4 son considerados parecidos a "D2", y el receptor D5, similar al "D1". Los roles de las funciones de los subtipos recientemente descubiertos aún no se han dilucidado definitivamente. (Kaplan. 2015.p.42)

El receptor D1 se distinguió inicialmente del D2 subtipo por su alta afinidad por el antagonista SCH 23390 y afinidad relativamente baja para butirofenonas como el haloperidol (Haldol). Mientras que la activación del receptor D1 estimula la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), la estimulación del receptor D2 produce el efecto opuesto. (Kaplan. 2015.p.42)

Receptores adrenérgicos:

En cuanto a los receptores alfa1, las funciones de los subtipos de receptores alfa2 (designados a2A, a2n y a2c) han sido difíciles de determinar debido a la falta de agonistas y antagonistas selectivos; los receptores alfa2 muestran tanto el autoreceptor presináptico como las acciones postsináptica, y todos parecen inhibir la formación de AMPC y activar los canales de potasio con la hiperpolarización resultante de la membrana. Estos receptores regulan la liberación de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas. (Kaplan. 2015.p.42)

Dentro del cerebro la estimulación de los autoreceptores alfa2 (probablemente el subtipo alfa2A) inhibe el disparo de las neuronas noradrenérgicas de la LC, que han sido

implicadas en los estados de activación. Este mecanismo ha sido propuesto en base para los efectos sedantes del clonidina agonista del receptor alfa2 (Catapres). Además, la estimulación de los receptores alfa2 del tronco encefálico se ha propuesto para reducir la actividad simpática y aumentar parasimpático. (Kaplan. 2015.p.42)

Esta acción puede relacionarse a la utilidad de la clonidina para disminuir la presión arterial y suprimir la hiperactividad simpática asociada con el opiáceo retirada. La activación de los receptores alfa2 inhibe la actividad de las neuronas de serotonina del núcleo del rafe dorsal, mientras que la activación de los receptores alfa1 locales estimula la actividad de estas neuronas, y se cree que esta es una entrada de activación importante para el sistema serotoninérgico. (Kaplan. 2015.p.42)

Trastornos del estado de ánimo

El estado de ánimo se define como un tono emocional o sentimental generalizado y sostenido que influye en el comportamiento de una persona y da color a su percepción de formar parte del mundo. Los trastornos del estado del ánimo-en ocasiones llamados trastornos afectivos- constituyen una categoría importante dentro de las enfermedades psiquiátricas y comprenden el trastorno depresivo, trastorno bipolar, y otros trastornos. (Kaplan. 2015.p.347)

Se usa una gran variedad de adjetivos para describir el estado de ánimo: deprimido, triste, vacío, melancólico, angustiado, irritable, inconsolable, exultante, eufórico, maniaco, alegre, y muchos otros, todos de naturaleza descriptiva. Algunos pueden ser observados por el clínico (ej.,desesperanza). El estado de ánimo puede ser lábil, fluctuando o alternando rápidamente entre extremos (ej. está riendo fuertemente y

de forma expansiva en un momento, y al siguiente llorar desesperadamente).(Kaplan. 2015.p.347)

Otros signos y síntomas de los trastornos del ánimo son el cambio en el nivel de actividad, las funciones cognitivas, el habla y las funciones vegetativas (como el sueño, el apetito, actividad sexual, y otros ritmos biológicos). Esos cambios originan casi siempre un deterioro del funcionamiento interpersonal, social y laboral.

Resulta tentador considerar los trastornos de estado de ánimo como un continuo de las variaciones normales del estado de ánimo, pero los pacientes que presentan esos problemas atribuyen una calidad inexplicable aunque característica, a su estado patológico. La aplicación del concepto de continuidad podría traducirse en un exceso de identificación del profesional con la afección, lo que distorsiona su forma de abordar a los pacientes con trastorno del estado del ánimo.(Kaplan. 2015.p.347)

Los pacientes afectados con episodios exclusivamente depresivos mayores tienen un trastorno de depresión mayor. Los que tienen episodios maníacos como depresivos, o los que tienen episodios de manía sola, tienen un trastorno bipolar. Los términos “manía unipolar” y “manía pura” se utilizan en los pacientes bipolares pero no tienen episodios depresivos.(Kaplan. 2015.p.347)

Otras tres categorías de trastornos del estado del ánimo son la hipomanía, ciclotimia y la distimia. La hipomanía es un episodio de síntomas de manía que no cumplen los criterios de episodios de manía. La ciclotimia y la distimia son trastornos que representan formas menos graves del trastorno bipolar y de la depresión mayor, respectivamente.(Kaplan. 2015.p.347)

En el campo de la psiquiatría se ha considerado que la depresión mayor y el trastorno bipolar son dos trastornos diferenciados en particular en los últimos 20 años; si bien recientemente se ha planteado la posibilidad de que el trastorno bipolar sea realmente una forma de expresión más grave de la depresión mayor.(Kaplan. 2015.p.347)

Muchos pacientes que son diagnosticados de trastorno de depresión mayor revelan, mediante una exploración minuciosa que en el pasado hubo episodios de comportamiento maniaco o hipo maniaco que han pasado desapercibidos. En opinión de muchos autores, existe una continuidad considerable entre los trastornos depresivos y bipolares recidivantes, una idea que ha abierto un amplio debate sobre el espectro bipolar como suma del trastorno bipolar clásico, el trastorno bipolar II y las depresiones recidivantes.(Kaplan. 2015.p.347)

Depresión

De acuerdo al Kaplan (2015) “el trastorno de depresión mayor aparece sin antecedentes de un episodio de manía, mixto o hipomanía. El episodio depresivo mayor debe durar al menos dos semanas y la persona con este diagnóstico generalmente experimenta también al menos cuatro síntomas de una lista en la que se incluyen: (p.347)

- Cambios en el apetito y peso
- Sueño
- Falta de energía
- Sentimientos de culpa
- Problemas para pensar y tomar decisiones
- Pensamientos recurrentes de muerte de suicidio

Distimia y ciclotimia

Durante algún tiempo, en la clínica se han apreciado otros dos trastornos del estado de ánimo, el trastorno distímico y el trastorno ciclotímico. El trastorno distímico y ciclotímico se caracterizan por la presencia de síntomas que son menos graves que los del trastorno de depresión mayor y el trastorno bipolar I, respectivamente. El trastorno distímico se caracteriza por al menos dos años de estado de ánimo deprimido que no es suficientemente grave para ser diagnosticado como episodio depresivo mayor. El trastorno ciclotímico se caracteriza por al menos dos años de síntomas de hipomanía que aparecen con frecuencia, pero que no se ajustan al diagnóstico de episodio de manía, y de síntomas depresivos que no cumplen el diagnóstico de un episodio depresivo mayor. (Kaplan. 2015.p348)

Epidemiología

La mayoría de los trastornos afectivos tienen una prevalencia mayor en el sexo femenino que el masculino en una relación 2:1, alrededor de 400 millones de habitantes padecen un episodio depresivo durante el último año de su vida y 800 millones de individuos experimentan un episodio de depresión en el transcurso de su vida. Cerca del 40% de la población con depresión tiene su primer episodio antes de los 20 años de edad, 50% experimenta su episodio entre los 21 y 50 años. El inicio de la enfermedad ha ido en aumento en los últimos años, esto dado a que cada vez se comienzan los síntomas a más temprana edad. (Libro de salud mental y medicina psicológica/ 149)

La última encuesta epidemiológica de prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios señala que alrededor de 10% de la población general adulta en México ha

padecido sintomatología depresiva en los últimos 12 meses previos, mientras que el riesgo estimado de este padecimiento durante el transcurso de la vida es entre 15 y 18%, aproximadamente. Cabe mencionar que en la población estadounidense la prevalencia de estados afectivos es mucho más alta, casi el doble de la observada en la población mexicana. (Libro de salud mental y medicina psicológica/ 149)

Sexo

Una observación casi universal, independiente del país o la cultura, es la prevalencia del trastorno de depresión mayor es el doble en las mujeres que en los varones. Para explicar esta diferencia se han propuesto una serie de razones, como las diferentes hormonas implicadas, los efectos del parto, los diferentes factores estresantes psicosociales en mujeres y varones, y los modelos de comportamiento de indefensión aprendida. (Kaplan. 2015.p349)

Edad

La edad media del inicio del trastorno de la depresión mayor es cercana a los 40 años; en el 50% de todos los casos el trastorno aparece entre los 20 y 50 años. El trastorno de depresión mayor también puede comenzar en la infancia o a edad avanzada. Según los últimos datos epidemiológicos, la incidencia del trastorno de depresión mayor parece estar aumentado en los individuos menores a 20 años; lo que puede estar relacionado con el aumento de consumo de alcohol y sustancias de abuso en ese grupo de edad. (Kaplan. 2015.p349)

Situación conyugal

El trastorno de depresión mayor es más frecuente en personas que no mantienen relaciones interpersonales estrechas o que están divorciadas o separadas. (Kaplan. 2015.p349)

Factores socioeconómicos y culturales

No se ha establecido ninguna correlación entre el nivel socioeconómico y el trastorno de depresión mayor. La depresión es más frecuente en el área rural que en la urbanas. La prevalencia del trastorno del estado de ánimo no varía entre las distintas razas. (Kaplan. 2015.p349)

Comorbilidad

Los individuos con trastornos importantes del estado de ánimo tienen un mayor riesgo de presentar uno o más trastornos asociados. Los más frecuentes son el abuso o dependencia del alcohol, trastorno de la angustia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno de ansiedad social. Por su parte, aquellos con trastornos de abuso de sustancias y trastornos de ansiedad también tienen un elevado riesgo de presentar trastornos del estado de ánimo en la actualidad o a lo largo de la vida. Los trastornos asociados al abuso de sustancias y ansiedad empeoran el pronóstico de la enfermedad e incrementan gravemente el riesgo de suicidio entre los pacientes con trastorno de depresión mayor. (Kaplan. 2015.p349)

Etiología

Factores biológicos

Se han descrito alteraciones biológicas en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Hasta hace poco, los neurotransmisores monoamínicos (noradrenalina, dopamina,

serotonina e histamina) eran los principales centros de atención e investigación con respecto a la etiología de estos trastornos, pero se ha producido un desplazamiento progresivo desde las alteraciones de cada uno de los sistemas por separado hacia el estudio de sistemas neuroconductuales, circuitos neuronales y mecanismos neuroreguladores más complejos. Los sistemas monoaminérgicos se contemplan como sistemas neuromoduladores más amplios, y es probable que sus alteraciones sean tanto de efectos secundarios o epifenómenos, como directamente o causalmente relacionados con la etiología y la patogenia. (Kaplan. 2015.p.349)

Aminas biogénicas

De las aminas biogénicas, la noradrenalina y la serotonina son los dos neurotransmisores más implicados en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. (Kaplan. 2015.p.349)

Noradrenalina

La correlación propuesta por los estudios básicos entre la regulación negativa o la disminución de la sensibilidad de los receptores B adrenérgicos y las respuestas clínicas antidepresivas parece ser la pieza más convincente del papel directo del sistema noradrenérgico en la depresión. También hay indicios de la implicación de los receptores presinápticos B2 en la depresión, porque su activación disminuye la cantidad de noradrenalina liberada. Estos receptores B2 presinápticos también están localizados en las neuronas serotoninérgicas y regulan la cantidad de serotonina liberada. La efectividad clínica de los fármacos antidepresivos con efectos noradrenérgicos, como la bupropión, también apoya la participación de la noradrenalina en la fisiopatología de algunos de los síntomas de la depresión. (Kaplan. 2015.p.349)

Serotonina

Dado el enorme efecto que han tenido los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, en el tratamiento de la depresión, la serotonina se ha convertido en el neurotransmisor de las minas biogenas asociado con mayor frecuencia a la depresión. La identificación de varios subtipos de receptores de la serotonina también alienta al interés de la comunidad científica sobre el desarrollo de tratamientos aún más específicos para la depresión. Junto hecho de que los ISRS y otros antidepresivos serotoninérgicos sean eficaces en el tratamiento de la depresión, hay indicios de que la serotonina también participa en la fisiopatología de esta entidad, dado que su depleción precipita la depresión, y algunos pacientes con impulsos suicidad tienen concentraciones bajas de los metabolitos de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y niveles bajos de lugares de captación de serotonina en las plaquetas. (Kaplan. 2015.pp.349-350)

Dopamina

Aunque la noradrenalina y la serotonina son las minas biogenas asociadas con mayor frecuencia a la fisiopatología de la depresión, también se ha propuesto la participación de la dopamina en ese proceso, debido a que su actividad se encuentra disminuida en la depresión y aumentada en la manía. El descubrimiento de nuevos subtipos de receptores de la dopamina, así como el mejor conocimiento de la regulación presináptico y postsináptica de la función dopaminérgica, han favorecido la investigación de la relación entre la dopamina y los trastornos del estado de ánimo. Los fármacos que reducen la concentración de dopamina (p.ej., la reserpina) y las enfermedades en las que disminuyen la concentración de dopamina (p.ej., la enfermedad de Parkinson) se asocian

a síntomas depresivos, mientras que los fármacos que aumentan concentraciones de dopamina (como la tirosina, las anfetaminas y el bupropión) reducen los síntomas de la depresión. Para explicar la relación entre la dopamina y la depresión se han propuesto dos teorías: la disfunción de la vía mesolímbica dopaminérgica y la hipoactividad del receptor D1 de la dopamina. (Kaplan. 2015.p.350)

Otros trastornos de los neurotransmisores 350

La acetilcolina (ACh) se encuentra en las neuronas distribuidas difusamente por toda la corteza cerebral que mantienen relaciones recíprocas o interactivas con los tres sistemas monoaminérgicos. En la autopsia de algunos pacientes con depresión se han detectado valores anormales de colina, que es un precursor de la ACh; lo cual quizá indica alteraciones de la composición de los fosfolípidos celulares. Los fármacos agonistas y antagonistas colinérgicos tienen efectos clínicos diferenciados en la depresión y la manía. Los agonistas producen letargo, anergia y retraso psicomotor en los individuos sanos, exacerban los síntomas en la depresión y reducen los síntomas en la manía, si bien estos efectos no son lo suficientemente robustos como para tener aplicaciones clínicas, y los efectos adversos son problemáticos. En un modelo de depresión en animales se ha establecido que las cepas de ratones que son demasiado o insuficientemente sensibles a los agonistas colinérgicos son susceptibles o más resistentes al desarrollo de la indefensión aprendida. Los agonistas colinérgicos inducen cambios en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y en el sueño que se parecen a los asociados a la depresión grave. Algunos pacientes con trastornos del estado de ánimo en remisión, así como sus familiares de primer grado que nunca han tenido la enfermedad, presentan un incremento de la sensibilidad a los agonistas colinérgicos que podría definirse como un rasgo hereditario.

El ácido-aminobutírico (GABA) tiene un efecto inhibitorio sobre las vías ascendentes de monoaminas, en particular los sistemas mesocortical y mesolímbico. Se han observado reducciones de GABA en plasma, CSF y niveles de GABA en el cerebro en la depresión. Los estudios en animales también han encontrado que el estrés crónico puede reducir y eventualmente puede agotar los niveles de GABA. Por el contrario, los receptores GABA están regulados al alza por los antidepresivos, y algunos medicamentos GABAérgicos tienen efectos antidepresivos débiles.

(Kaplan.2015.pp.350-351)

Los aminoácidos glutamato y glicina son los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores en el SNC. El Glutamato y la glicina se unen a los sitios asociados con el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), y un exceso de estimulación glutaminérgica puede causar efectos neurotóxicos. Es importante destacar que existe una alta concentración de receptores NMDA en el hipocampo. El glutamato, por lo tanto, puede funcionar junto con la hipercortisolemia para mediar los efectos neurocognitivos perjudiciales de la depresión recurrente grave. La evidencia emergente sugiere que los fármacos que antagonizan los receptores de NMDA tienen efectos antidepresivos.

Alteraciones de la regulación hormonal (Kaplan.2015.pp.350-351)

Las alteraciones duraderas en las respuestas neuroendocrinas y de comportamiento pueden resultar del estrés temprano severo. Los estudios en animales indican que incluso los períodos transitorios de privación materna pueden alterar las respuestas posteriores al estrés. La actividad del gen que codifica para el factor de crecimiento neurotrófico derivado de cerebro de neuroquinina (BDNF) disminuye después del estrés crónico, al igual que el proceso de neurogénesis. El estrés prolongado

puede inducir cambios en el estado funcional de las neuronas y, eventualmente, la muerte celular. Estudios recientes en humanos deprimidos indican que una historia de trauma temprano se asocia con un aumento de la actividad de HPA acompañada por cambios estructurales (es decir, atrofia o disminución del volumen) en la corteza cerebral.(Kaplan.2015.p.351)

La actividad HPA elevada es un sello distintivo de las respuestas al estrés de los mamíferos y uno de los vínculos más claros entre la depresión y la biología del estrés crónico. La hipercortisolemia en la depresión sugiere uno o más de los siguientes trastornos centrales: disminución del tono inhibitorio de la serotonina; aumento del impulso de la norepinefrina, ACh u hormona liberadora de corticotropina (CRH); o disminución de la inhibición por retroalimentación del hipocampo.(Kaplan.2015.p.351)

La evidencia de una mayor actividad de HPA es evidente en el 20 a 40 por ciento de los pacientes ambulatorios con depresión y en el 40 a 60 por ciento de los pacientes hospitalizados con depresión.

La actividad de HPA elevada en la depresión se ha documentado mediante la excreción de cortisol libre de orina (UFC), 24 horas (o segmentos de tiempo más cortos), colecciones intravenosas (IV) de niveles de cortisol en plasma, niveles de cortisol en la saliva y pruebas de la integridad de la inhibición por retroalimentación. (Kaplan.2015.p.351)

Una perturbación de la inhibición de la retroalimentación se prueba mediante la administración de dexametasona (Decadron) (0,5 a 2,0 mg), un glucocorticoide sintético potente, que normalmente suprime la actividad del eje HPA durante 24 horas. La no

supresión de la secreción de cortisol a las 8:00 AM de la mañana siguiente o el escape posterior de la supresión a las 4:00 PM o las 11:00 PM es indicativo de una inhibición de la retroalimentación dañada. La hipersecreción de cortisol y dexametasona no supresora se correlaciona de manera imperfecta (aproximadamente el 60 por ciento de concordancia). (Kaplan.2015.p.351)

Un desarrollo más reciente para mejorar la sensibilidad de la prueba implica la infusión de una dosis de prueba de CRH después de la supresión con dexametasona. Estas pruebas de inhibición por retroalimentación no se usan como prueba diagnóstica porque se observa hiperactividad adrenocortical (aunque generalmente menos frecuente) en la manía, la esquizofrenia, la demencia y otros trastornos psiquiátricos. (Kaplan.2015.p.351)

Neurofisiología de las alteraciones del sueño

La depresión se asocia con una pérdida prematura de sueño profundo (onda lenta) y un aumento de la excitación nocturna. Este último se refleja en cuatro tipos de trastornos:

- 1 Un aumento de los despertares nocturnos
- 2 Una reducción en el tiempo total de sueño
- 3 Aumento del sueño de movimientos oculares rápidos (REM)
- 4 Aumento de la temperatura corporal central.

La combinación de un mayor impulso de REM y una disminución del sueño de onda lenta da como resultado una reducción significativa en el primer período de sueño no REM (NREM), un fenómeno denominado latencia REM reducida. La reducción de la latencia REM y los déficits del sueño de onda lenta generalmente persisten después de la recuperación de un episodio depresivo. (Kaplan.2015.p.351)

La secreción disminuida de GH después del inicio del sueño se asocia con una disminución del sueño de ondas lentas y muestra un comportamiento similar al de un rasgo e independiente del estado. La combinación de una latencia REM reducida, una mayor densidad REM y un menor mantenimiento del sueño identifica aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes ambulatorios deprimidos y el 80 por ciento de los pacientes hospitalizados deprimidos. Los resultados falsos negativos se observan con frecuencia en pacientes hipersomnolentes más jóvenes, que pueden experimentar un aumento en el sueño de ondas lentas durante los episodios de depresión. (Kaplan.2015.p.351)

Aproximadamente el 10 por ciento de los individuos sanos tienen perfiles de sueño anormales y, al igual que con la no supresión de la dexametasona, los casos positivos falsos no se observan de forma infrecuente en otros trastornos psiquiátricos. Se ha encontrado que los pacientes que presentan un perfil de sueño característicamente anormal son menos sensibles a la psicoterapia y tienen un mayor riesgo de recaída o recurrencia y pueden beneficiarse preferentemente de la farmacoterapia. (Kaplan.2015.p.351)

Trastornos inmunitarios

Los trastornos depresivos se asocian con varias anomalías inmunológicas, incluida la disminución de la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos y otras formas de inmunidad celular dañada. Estos linfocitos producen neuromoduladores, como el factor liberador de corticotropina (CRF) y las citoquinas, péptidos conocidos como interleucinas. Parece que existe una asociación con la gravedad clínica, el

hipercortisolismo y la disfunción inmune, y la citoquina interleucina-I puede inducir la actividad de los genes para la síntesis de glucocorticoides. (Kaplan.2015.p.351)

Factores genéticos

Numerosos estudios familiares, de adopción y de gemelos han documentado durante mucho tiempo la heredabilidad de los trastornos del estado de ánimo. Recientemente, sin embargo, el enfoque principal de los estudios genéticos ha sido identificar genes de susceptibilidad específicos utilizando métodos genéticos moleculares.(Kaplan.2015.p.352)

Factores psicosociales

Una observación clínica de larga data es que los eventos estresantes de la vida con mayor frecuencia preceden a los primeros episodios de trastornos del estado de ánimo en lugar de los posteriores. Esta asociación se ha informado tanto para pacientes con trastorno depresivo mayor como para pacientes con trastorno bipolar I. Una teoría propuesta para explicar esta observación es que el estrés que acompaña al primer episodio da como resultado cambios duraderos en la biología del cerebro. Estos cambios de larga duración pueden alterar los estados funcionales de varios neurotransmisores y sistemas de señalización intraneuronal, cambios que pueden incluir incluso la pérdida de neuronas y una reducción excesiva de los contactos sinápticos. Como resultado, una persona tiene un alto riesgo de sufrir episodios subsiguientes de un trastorno del estado de ánimo, incluso sin un factor de estrés externo. (Kaplan.2015.p.354)

Algunos clínicos creen que los eventos de la vida juegan el papel principal o principal en la depresión; otros sugieren que los eventos de la vida tienen solo un papel

limitado en el inicio y el momento de la depresión. Los datos más convincentes indican que el evento de vida más frecuentemente asociado con el desarrollo de la depresión es perder a un padre antes de los 11 años.

El factor de estrés ambiental más frecuentemente asociado con la aparición de un episodio de depresión es la pérdida de un cónyuge. Otro factor de riesgo es el desempleo; las personas sin trabajo tienen tres veces más probabilidades de reportar síntomas de un episodio de depresión mayor que aquellos que están empleados. La culpa también puede jugar un papel. (Kaplan.2015.p.354)

Factores de la personalidad

Ningún rasgo o tipo de personalidad única predispone de manera única a una persona a la depresión; Todos los humanos, sea cual sea el patrón de personalidad, pueden deprimirse y lo hacen en circunstancias apropiadas. Las personas con ciertos trastornos de personalidad (TOC, histriónico y limítrofe) pueden tener un mayor riesgo de depresión que las personas con trastorno de personalidad antisocial o paranoide. Este último puede usar la proyección y otros mecanismos de defensa externos para protegerse de su furia interna. Ninguna evidencia indica que cualquier trastorno de personalidad en particular esté asociado con un desarrollo posterior del trastorno bipolar I; sin embargo, los pacientes con trastorno distímico y trastorno ciclotímico corren el riesgo de desarrollar posteriormente depresión mayor o trastorno bipolar I. (Kaplan.2015.p.354)

Los eventos estresantes recientes son los predictores más poderosos de la aparición de un episodio depresivo. Desde una perspectiva psicodinámica, el clínico siempre está interesado en el significado del factor estresante. La investigación ha demostrado que es más probable que los estresantes que el paciente experimenta al

reflexionar negativamente sobre su autoestima produzcan depresión. Además, lo que puede parecer un factor de estrés relativamente leve para los extraños puede ser devastador para el paciente debido a los significados idiosincrásicos particulares adjuntos al evento. (Kaplan.2015.p.354)

Factores psicodinámicos en la depresión

La comprensión psicodinámica de la depresión definida por Sigmund Freud y expandida por Karl Abraham es conocida como la visión clásica de la depresión. Esa teoría involucra cuatro puntos clave:

- 1 las perturbaciones en la relación infante-madre durante la fase oral (los primeros 10 a 18 meses de vida) predisponen a la vulnerabilidad posterior a la depresión
- 2 la depresión se puede vincular a la pérdida de objetos reales o imaginados
- 3 la introyección de los objetos abandonados es un mecanismo de defensa invocado para hacer frente a la angustia relacionada con la pérdida del objeto
- 4 dado que el objeto perdido se considera con una mezcla de amor y odio, los sentimientos de ira se dirigen hacia el interior hacia el yo. (Kaplan.2015.p.354)

Melanie Klein entendió que la depresión implicaba la expresión de agresión hacia los seres queridos, tal como lo hizo Freud. Edward Bibring consideraba la depresión como un fenómeno que comienza cuando una persona se da cuenta de la discrepancia entre ideales extraordinariamente altos y la incapacidad para alcanzar esos objetivos. Edith Jacobson vio el estado de depresión similar a un niño indefenso e indefenso, víctima de un padre atormentador. Silvano Arieti observó que muchas personas deprimidas han vivido sus vidas por otra persona y no por ellas mismas. Se refirió a la persona para quien

los pacientes deprimidos viven como el otro dominante, que puede ser un principio, un ideal o una institución, así como un individuo. (Kaplan.2015.p.354)

La depresión comienza cuando los pacientes se dan cuenta de que la persona o el ideal por el que han estado viviendo nunca responderá de una manera que satisfaga sus expectativas. La conceptualización de la depresión de Heinz Kohut, derivada de su teoría autopsicológica, se basa en la suposición de que el yo en desarrollo tiene necesidades específicas que los padres deben satisfacer para dar al niño un sentido positivo de autoestima y cohesión. (Kaplan.2015.p.354)

Cuando otros no satisfacen estas necesidades, se produce una pérdida masiva de autoestima que se presenta como depresión. John Bowlby creía que los apegos tempranos dañados y la separación traumática en la infancia predisponen a la depresión. Se dice que las pérdidas en adultos reviven la pérdida traumática de la niñez y, por lo tanto, precipitan los episodios depresivos en adultos. (Kaplan.2015.p.354)

Subtipos de trastorno depresivo mayor

La clasificación de la DSM-5 incluye varios subtipos dentro del trastorno depresivo mayor:

1. Trastorno depresivo mayor con características de melancolía: no hay respuesta afectiva, pérdida de peso, sentimiento de culpa, retraso o agitación psicomotor; el ánimo del paciente decae por las mañanas y mejora durante las tardes; despierta temprano en las mañanas.
2. Trastorno depresivo mayor con características atípicas: hipersomnia, ánimo reactivo, sobrealimentación, sensibilidad al rechazo y parálisis de acción.

3. Trastorno depresivo mayor con características psicóticas: se presentan alucinaciones o ideas delirantes.
4. Trastorno depresivo mayor con características catatónicas: se acompaña con síntomas de catalepsia (posiciones de flexibilidad cética), excitación catatónica, negativismo o mutismo, manierismo o estereotipias, acolia o ecopraxia. Este subtipo es muy poco frecuente en la práctica clínica.
5. Trastorno depresivo mayor con patrones crónicos: alteración con dos o más años de duración, que reúne los criterios de un trastorno depresivo mayor.
6. Trastorno depresivo mayor con patrones emocionales: los episodios depresivos presentan su inicio o remisión durante cierto periodo estacional (suelen iniciarse en el otoño o invierno).
7. Trastorno depresivo mayor con inicio en el postparto: los episodios depresivos comienzan durante las primeras cuatro semanas después del alumbramiento.

(Salud mental y medicina psicológica.2017. pp150 -151)

Trastorno depresivo persistente

Según la DSM-5 este trastorno se le denomina distimia y también trastorno depresivo mayor crónico, en el cual lo que se encuentra es un trastorno del ánimo con sintomatología depresiva leve, este trastorno no reúne los criterios para un trastorno depresivo mayor pero posee características de cronicidad. El reconocimiento de esta enfermedad por medio del paciente se llega a dificultar un poco, esto debido a que los síntomas comienzan a instaurarse con mucha lentitud. (Salud mental y medicina psicológica.2017. p.151)

Estos síntomas pueden estar presentes por lo menos durante dos años o más. Cabe la posibilidad que en un trastorno depresivo persistente existan episodios de depresivos mayores, y este reúne todos los criterios diagnósticos, por tanto debe recibir tratamiento como cualquier depresión.

Los criterios diagnósticos del trastorno depresivo persistente son los siguientes:

a. Estado de ánimo crónicamente depresivo la mayor parte del tiempo de casi todos los días, manifestado por el paciente u observado por los demás, durante al menos dos años.

b. Presencia, mientras está deprimido, de dos o más de los siguientes síntomas:

- Pérdida o aumento de apetito.
- Insomnio o hiperinsomnia.
- Falta de energía o fatiga.
- Baja autoestima.
- Dificultad para concentrarse y tomar decisiones.
- Sentimientos de desesperanza.

c. Durante el periodo de dos años (un año en niños y adolescentes) de presentar alteración, el paciente no ha estado asintomático de los criterios a) y b) durante más de dos meses seguidos.

d. No se ha presentado algún cuadro depresivo mayor durante los primeros dos años de la alteración (un año para niños y adolescentes); por ejemplo, la alteración no

se explica mejor por la presencia de un trastorno depresivo mayor crónico o un trastorno depresivo mayor, en remisión parcial.

- e. Nunca se ha presentado un episodio maniaco mixto ni hipomaniaco.
- f. El trastorno depresivo persistente no se manifiesta exclusivamente en el trascurso de un trastorno psicótico crónica, como son la esquizofrenia o el trastorno delirante.
- g. Los síntomas no son atribuibles a los efectos de algunas sustancias (abuso de drogas o alguna medicación) o a una enfermedad medica como el hipotiroidismo.
- h. Los síntomas no se deben a efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo, una droga o un medicamento) o a una sustancia médica.
- i. Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del paciente. (Salud mental y medicina psicológica.2017. p.151)

Depresión recurrente

En la mayoría de los casos de trastorno depresivo mayor puede llegar a influir en la vida personal, social y económica de los pacientes por ser una enfermedad recurrente. Cuando el paciente inicia con síntomas afectivos del mismo episodio depresivo, una cantidad significativa de episodios depresivos que a menudo alcanzan una duración de al menos dos años o más y la recuperación entre los episodios es incompleta, ha esto se le llama recurrencia. Por lo que se ha comentado anteriormente, el médico tratante

siempre debe considerar un tratamiento a largo plazo y estar monitorizando continuamente al paciente por riesgo a posibles síntomas de la enfermedad. (Salud mental y medicina psicológica.2017. p.151)

Se comenta que entre más intenso sea un episodio depresivo, aumenta la probabilidad de que ocurra recurrencia en el futuro; por ejemplo, cuando el paciente comience a presentar síntomas relacionados a pensamientos psicóticos y/o suicidas se deben tomar como una alerta y darle seguimiento al paciente y con esto considerar alguna modificación terapéutica a futuro. (Salud mental y medicina psicológica.2017. p.151)

Otras perspectivas de la depresión

1. Teoría cognitiva

Según la teoría cognitiva, la depresión resulta de distorsiones cognitivas específicas presentes en personas susceptibles a la depresión. Estas distorsiones, referidas como esquemas depresogénicos, son plantillas cognitivas que perciben los datos internos y externos en formas que son alteradas por experiencias tempranas. Aaron Beck postuló una tríada cognitiva de la depresión que consiste en

- 1) Puntos de vista sobre el yo, un auto-concepto negativo
- 2) Sobre el medio ambiente, una tendencia a experimentar el mundo como hostil y exigente
- 3) Sobre el futuro: el Expectativa de sufrimiento y fracaso. (Kaplan.2015.p355)

2. Indefensión aprendida

La teoría de la depresión aprendida sobre el desamparo conecta los fenómenos depresivos con la experiencia de eventos incontrolables. Por ejemplo, cuando los perros en un laboratorio fueron expuestos a descargas eléctricas de las que no pudieron escapar,

mostraron comportamientos que los diferenciaban de los perros que no habían estado expuestos a tales eventos incontrolables. Los perros expuestos a las descargas no cruzarían una barrera para detener el flujo de descarga eléctrica cuando se colocan en una nueva situación de aprendizaje. Permanecieron pasivos y no se movieron. (Kaplan.2015.p356)

De acuerdo con la teoría de la indefensión aprendida, los perros sorprendidos aprendieron que los resultados eran independientes de las respuestas, por lo que ambos tenían un déficit de motivación cognitiva (es decir, no intentaban escapar del choque) y un déficit emocional (lo que indicaba una disminución de la reactividad al choque). En la visión reformulada de la indefensión aprendida aplicada a la depresión humana, se piensa que las explicaciones causales internas producen una pérdida de autoestima después de eventos externos adversos. Los conductistas que se suscriben a la teoría subrayan que la mejora de la depresión depende de que el paciente aprenda un sentido de control y dominio del entorno.(Kaplan.2015.p355)

Diagnostico

Para lograr un diagnóstico correcto de depresión y trastorno depresivo mayor es importante tomar en cuenta los criterios del DSM-5 que se mostraran a continuación.

De acuerdo al DSM-5 el trastorno de depresión mayor se diagnostica con los siguientes criterios:

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autoreproché o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. (2014.pp.104-105)

Episodio de depresión mayor.

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a una afección médica. (DSM-5.2014.pp.78-82)

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso para el aumento del peso esperado.)
 4. Insomnio o hipersomnias casi todos los días.
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
 6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autoreproche o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- (DSM-5.2014.pp.78-82)

- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. (DSM-5.2014.pp.78-82).

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con trastornos del estado de ánimo debe dirigirse hacia varios objetivos. En primer lugar, se debe garantizar la seguridad del paciente. En segundo lugar, es necesaria una evaluación diagnóstica completa del paciente. En tercer lugar, debe iniciarse un plan de tratamiento que aborde no solo los síntomas inmediatos sino también el bienestar prospectivo del paciente. Aunque el tratamiento actual enfatiza la farmacoterapia y la psicoterapia dirigida al paciente individual, los eventos estresantes de la vida también se asocian con aumentos en las tasas de recaída. Por lo tanto, el tratamiento debe abordar la cantidad y la gravedad de los factores estresantes en la vida de los pacientes. (Kaplan.2015.p372)

En general, el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo es gratificante para los psiquiatras. Ahora hay tratamientos específicos disponibles para los episodios maníacos y depresivos, y los datos indican que el tratamiento profiláctico también es eficaz. Debido a que el pronóstico para cada episodio es bueno, el optimismo siempre está justificado y es bienvenido tanto por el paciente como por la familia del paciente. Sin embargo, los trastornos del estado de ánimo son crónicos, y el psiquiatra debe educar al paciente y a la familia sobre las estrategias de tratamiento futuras. (Kaplan.2015.p372)

Hospitalización

La primera y más crítica decisión que debe tomar un médico es si hospitalizar a un paciente o intentar un tratamiento ambulatorio. Las indicaciones claras para la hospitalización son el riesgo de suicidio u homicidio, la capacidad enormemente reducida de un paciente para obtener alimentos y refugio, y la necesidad de procedimientos de diagnóstico. Un historial de síntomas que progresan rápidamente y la ruptura de los sistemas de soporte habituales de un paciente también son indicaciones para la hospitalización. (Kaplan.2015.p372)

Un médico puede tratar con seguridad la depresión leve o la hipomanía en el consultorio si evalúa al paciente con frecuencia. Los signos clínicos de juicio deficiente, pérdida de peso o insomnio deben ser mínimos. El sistema de soporte del paciente debe ser fuerte, ni involucrado en exceso ni retirarse del paciente. Cualquier cambio adverso en los síntomas o el comportamiento del paciente o la actitud del sistema de apoyo del paciente puede ser suficiente para justificar la hospitalización. (Kaplan.2015.p372)

Los pacientes con trastornos del estado de ánimo a menudo no están dispuestos a ingresar a un hospital voluntariamente y es posible que deban ser internados involuntariamente. Estos pacientes a menudo no pueden tomar decisiones debido a su pensamiento lento, visión del mundo (Weltanschauung), negativa y desesperanza. Los pacientes que son maníacos a menudo tienen una falta tan completa de comprensión de su trastorno que la hospitalización les parece absolutamente absurda. (Kaplan.2015.p372)

Terapia psicosocial

Aunque la mayoría de los estudios indican, y la mayoría de los clínicos e investigadores creen que una combinación de psicoterapia y farmacoterapia es el tratamiento más eficaz para el trastorno depresivo mayor, algunos datos sugieren otra visión: la farmacoterapia o la psicoterapia solas son eficaces, al menos en pacientes con depresión mayor leve episodios, y el uso regular de la terapia combinada aumenta el costo del tratamiento y expone a los pacientes a efectos adversos innecesarios. (Kaplan.2015.p372)

Se han estudiado tres tipos de psicoterapia a corto plazo (terapia cognitiva, terapia interpersonal y terapia conductual) para determinar su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Aunque su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor no se ha investigado también como estas tres terapias, la psicoterapia orientada psicoanalíticamente se ha utilizado durante mucho tiempo para los trastornos depresivos, y muchos clínicos utilizan la técnica como su método principal. Lo que diferencia a los tres métodos de psicoterapia a corto plazo del enfoque orientado psicoanalíticamente son los roles activos y directivos del terapeuta, los objetivos directamente reconocibles y los puntos finales de la terapia a corto plazo. (Kaplan.2015.p372)

La acumulación de pruebas es alentadora sobre la eficacia de la terapia dinámica. En un ensayo aleatorizado y controlado que comparó la terapia psicodinámica con la terapia de comportamiento cognitivo, el resultado de los pacientes deprimidos fue el mismo en los dos tratamientos. (Kaplan.2015.p.372)

El Programa de Investigación Colaborativa para el Tratamiento de la Depresión del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) encontró los siguientes factores predictivos de respuesta a diversos tratamientos: la disfunción social baja sugirió una buena respuesta a la terapia interpersonal, la disfunción cognitiva baja sugirió una buena respuesta a la terapia cognitivo-conductual y la farmacoterapia La alta disfunción laboral sugirió una buena respuesta a la farmacoterapia y la gravedad alta de la depresión sugirió una buena respuesta a la terapia interpersonal y la farmacoterapia. (Kaplan.2015.p.372)

Terapia cognitiva

La terapia cognitiva, desarrollada originalmente por Aaron Beck, se enfoca en las distorsiones cognitivas postuladas a estar presentes en el trastorno depresivo mayor. Tales distorsiones incluyen la atención selectiva a los aspectos negativos de las circunstancias y las inferencias mórbidas y poco realistas sobre las consecuencias. Por ejemplo, la apatía y la baja energía resultan de la expectativa de fracaso de un paciente en todas las áreas. El objetivo de la terapia cognitiva es aliviar los episodios depresivos y prevenir su recurrencia ayudando a los pacientes a identificar y probar las cogniciones negativas; Desarrollar formas de pensar alternativas, flexibles y positivas; y ensayar nuevas respuestas cognitivas y conductuales. (Kaplan.2015.pp.372-373)

Los estudios han demostrado que la terapia cognitiva es eficaz en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. La mayoría de los estudios encontraron que la terapia cognitiva tiene la misma eficacia que la farmacoterapia y se asocia con menos efectos adversos y un mejor seguimiento que la farmacoterapia. Algunos de los mejores estudios controlados han indicado que la combinación de terapia cognitiva y farmacoterapia es más eficaz que cualquier terapia sola, aunque otros estudios no han encontrado ese efecto

aditivo. Al menos un estudio, el Programa de Investigación Colaborativa para el Tratamiento de la Depresión NIMH, encontró que la farmacoterapia, ya sea sola o con psicoterapia, puede ser el tratamiento de elección para los pacientes con episodios depresivos graves. (Kaplan.2015.pp.372-373)

Terapia interpersonal

La terapia interpersonal, desarrollada por Gerald Klerman, se centra en uno o dos de los problemas interpersonales actuales de un paciente. Esta terapia se basa en dos suposiciones. En primer lugar, es probable que los problemas interpersonales actuales tengan sus raíces en las relaciones disfuncionales tempranas. Segundo, es probable que los problemas interpersonales actuales estén involucrados en la precipitación o la perpetuación de los síntomas depresivos actuales. Los ensayos controlados han indicado que la terapia interpersonal es eficaz en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y, como es lógico, puede ser específicamente útil para abordar los problemas interpersonales. Algunos estudios indican que la terapia interpersonal puede ser el método más eficaz para los episodios depresivos graves cuando la elección del tratamiento es solo la psicoterapia. (Kaplan.2015.pp.373)

El programa de terapia interpersonal generalmente consta de 12 a 16 sesiones semanales y se caracteriza por un enfoque terapéutico activo. No se abordan los fenómenos intrapsíquicos, como los mecanismos de defensa y los conflictos internos. El comportamiento discreto, como la falta de asertividad, las habilidades sociales deterioradas y el pensamiento distorsionado, puede abordarse pero solo en el contexto de su significado o su efecto en las relaciones interpersonales.

Terapia conductual

La terapia conductual se basa en la hipótesis de que los patrones de comportamiento inadaptados dan como resultado que una persona reciba poca retroalimentación positiva y quizás un rechazo total de la sociedad. Al abordar las conductas inadaptadas en la terapia, los pacientes aprenden a funcionar en el mundo de tal manera que reciben un refuerzo positivo. La terapia conductual para el trastorno depresivo mayor aún no ha sido objeto de muchos estudios controlados. Los datos limitados indican que es un tratamiento eficaz para el trastorno depresivo mayor. (Kaplan.2015.pp.373)

Terapia orientada psicoanalíticamente

El enfoque psicoanalítico de los trastornos del estado de ánimo se basa en teorías psicoanalíticas sobre la depresión y la manía. El objetivo de la psicoterapia psicoanalítica es efectuar un cambio en la estructura de la personalidad o el carácter de un paciente, no simplemente para aliviar los síntomas. Las mejoras en la confianza interpersonal, la capacidad de intimidad, los mecanismos de afrontamiento, la capacidad de afligirse y la capacidad de experimentar una amplia gama de emociones son algunos de los objetivos de la terapia psicoanalítica. El tratamiento a menudo requiere que el paciente experimente períodos de mayor ansiedad y angustia durante el curso de la terapia, que puede continuar durante varios años. (Kaplan.2015.pp.373)

Terapia de familia

La terapia familiar generalmente no se considera una terapia primaria para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, pero la evidencia creciente indica que ayudar a un paciente con un trastorno del estado de ánimo a reducir y enfrentar el estrés puede

disminuir la posibilidad de una recaída. La terapia familiar está indicada si el trastorno pone en peligro el funcionamiento del matrimonio o la familia de un paciente o si el trastorno del estado de ánimo es promovido o mantenido por la situación familiar. (Kaplan.2015.pp.373)

La terapia familiar examina el papel del miembro con trastornos del estado de ánimo en el bienestar psicológico general de toda la familia; También examina el papel de toda la familia en el mantenimiento de los síntomas del paciente. Los pacientes con trastornos del estado de ánimo tienen una alta tasa de divorcio, y aproximadamente el 50 por ciento de todos los cónyuges informan que no se habrían casado ni tendrían hijos si hubieran sabido que el paciente iba a desarrollar un trastorno del estado de ánimo. (Kaplan.2015.pp.373)

Estimulación del nervio vago

La estimulación experimental del nervio vago en varios estudios diseñados para el tratamiento de la epilepsia encontró que los pacientes mostraron una mejoría en el estado de ánimo. Esta observación condujo al uso de la estimulación del nervio vago izquierdo (VNS) utilizando un dispositivo electrónico implantado en la piel, similar a un marcapasos cardíaco. Los estudios preliminares han demostrado que varios pacientes con trastorno depresivo mayor crónico y recurrente entraron en remisión cuando fueron tratados con VNS. (Kaplan.2015.pp.373)

El mecanismo de acción de VNS para dar cuenta de la mejora es desconocido. El nervio vago se conecta al sistema nervioso entérico y, cuando se estimula, puede causar

la liberación de péptidos que actúan como neurotransmisores. Se están llevando a cabo amplios ensayos clínicos para determinar la eficacia de VNS. (Kaplan.2015.pp.373)

Privación del sueño

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por trastornos del sueño. La manía tiende a caracterizarse por una menor necesidad de dormir, pero la depresión puede asociarse con hipersomnias o insomnio. La falta de sueño puede precipitar la manía en pacientes con trastorno bipolar I y aliviar temporalmente la depresión en aquellos que tienen depresión unipolar. Aproximadamente el 60 por ciento de los pacientes con trastornos depresivos exhiben beneficios significativos pero transitorios de la privación total del sueño. (Kaplan.2015.pp.373-374)

Los resultados positivos suelen revertirse la siguiente noche de sueño. Se han utilizado varias estrategias en un intento por lograr una respuesta más sostenida a la privación del sueño. Un método utilizó la privación total de sueño en serie con uno o dos días de sueño normal en el medio. Este método no logra una respuesta antidepresiva sostenida porque la depresión tiende a regresar con los ciclos normales de sueño. Otro enfoque utilizó el retraso de fase en el tiempo que los pacientes duermen cada noche, o la privación parcial del sueño.(Kaplan.2015.pp.373-374)

En este método, los pacientes pueden permanecer despiertos de 2 a.m. a 10 p.m. diarias. Hasta el 50 por ciento de los pacientes obtienen efectos antidepresivos el mismo día por la falta parcial de sueño, pero este beneficio también tiende a desaparecer con el tiempo. Sin embargo, en algunos informes, la privación parcial de sueño en serie se ha

utilizado con éxito para tratar el insomnio asociado con la depresión.(Kaplan.2015.pp.373-374)

La tercera, y probablemente la más efectiva, combina la falta de sueño con el tratamiento farmacológico de la depresión. Varios estudios han sugerido que la privación total y parcial del sueño seguida de un tratamiento inmediato con un antidepresivo o litio (Eskalith) mantiene los efectos antidepresivos de la privación del sueño. Asimismo, varios informes han sugerido que la privación del sueño acelera la respuesta a los antidepresivos, incluidos la fluoxetina (Prozac) y la nortriptilina (Aventyl, Pamelor). (Kaplan.2015.p.374)

Fototerapia

La fototerapia (terapia de luz) se introdujo en 1984 como un tratamiento para la SAD (trastorno del estado de ánimo con patrón estacional). En este trastorno, los pacientes suelen experimentar depresión a medida que el fotoperiodo del día disminuye con el avance del invierno. Las mujeres representan al menos el 7,5 por ciento de todos los pacientes con depresión estacional, y la edad media de presentación es de 40 años. Los pacientes rara vez se presentan mayores de 55 años con trastorno afectivo estacional. (Kaplan.2015.p.374)

La fototerapia generalmente implica exponer al paciente afectado a luz brillante en el rango de 1,500 a 10,000 lux o más, por lo general con una caja de luz que se sienta en una mesa o escritorio. Los pacientes se sientan frente a la caja durante aproximadamente 1 a 2 horas antes del amanecer cada día, aunque algunos pacientes

también pueden beneficiarse de la exposición después del anochecer.
(Kaplan.2015.pp.373-374)

Alternativamente, algunos fabricantes han desarrollado visores luminosos, con una fuente de luz incorporada en el borde del sombrero. Estos visores luminosos permiten la movilidad, pero estudios recientes controlados han cuestionado el uso de este tipo de exposición a la luz. Los ensayos han durado típicamente 1 semana, pero las duraciones más largas del tratamiento pueden estar asociadas con una mayor respuesta.(Kaplan.2015.p.374)

La fototerapia suele ser bien tolerada. Las fuentes de luz más nuevas tienden a usar intensidades de luz más bajas y vienen equipadas con filtros; Se instruye a los pacientes para que no miren directamente a la fuente de luz. Al igual que con cualquier antidepresivo eficaz, la fototerapia, en raras ocasiones, se ha implicado en el cambio de algunos pacientes deprimidos a manía o hipomanía.(Kaplan.2015.p.374)

Además de la depresión estacional, la otra indicación importante para la fototerapia puede estar en los trastornos del sueño. La fototerapia se ha utilizado para disminuir la irritabilidad y la disminución del funcionamiento asociado con el trabajo por turnos. Los trastornos del sueño en pacientes geriátricos han mejorado con la exposición a la luz brillante durante el día. Del mismo modo, algunas pruebas sugieren que el jet lag podría responder a la terapia de luz. Los datos preliminares indican que la fototerapia puede beneficiar a algunos pacientes con TOC que tienen una variación estacional.
(Kaplan.2015.p.374)

Tratamiento farmacológico

Hoy en día el manejo farmacológico para los trastornos depresivos tiene una amplia gama de fármacos. Cada uno de ellos tienen mecanismos de acción diferentes, por lo tanto en la última década se han estado empleando terapéuticas combinadas entre las distintas familias, para poder lograr una disminución en los efectos secundarios de los diferentes fármacos utilizados como monoterapias y poder optimizar su terapia antidepressiva. (Kaplan.2015.p.374)

Los antidepressivos están indicados para todos aquellos pacientes que presenten episodios de depresión ya sean agudos o con criterios de cronicidad, también están indicados para todo tipo de depresión sean, leves, moderadas o severas.

A continuación se comentaran a profundidad las diferentes familias involucradas actualmente para el manejo de la depresión.

Inhibidores de la receptación de noradrenalina

Bupropión

Un aspecto de suma importancia es que estos fármacos no actúan sobre el sistema de serotonina como los antidepressivos ISRS. Esto da como resultado un perfil de efectos secundarios caracterizado por un bajo riesgo de disfunción sexual y sedación y con una pérdida de peso moderada durante el tratamiento agudo y largo plazo. No se ha vinculado ningún síndrome de abstinencia a la interrupción del tratamiento con bupropión. Aunque se usa cada vez más como monoterapia de primera línea, un porcentaje significativo del uso de bupropión se produce como terapia complementaria a otros antidepressivos, generalmente ISRS. El bupropión se ha comercializado con el nombre Zyban para su uso en regímenes para dejar de fumar. (Kaplan.2015.p.954)

Acciones farmacológicas

Hay tres formulaciones de bupropión disponibles: liberación inmediata (tres veces al día), liberación sostenida (dos veces al día) y liberación prolongada (una vez al día). Las diferentes versiones del medicamento contienen el mismo ingrediente activo, pero difieren en su farmacocinética y dosificación. Ha habido informes de inconsistencias en la bioequivalencia entre varias versiones de marca y genéricas de bupropión. Cualquier cambio con este fármaco en la tolerabilidad o la eficacia clínica en un paciente que se encontraba bien debería incitar una pregunta sobre si estos cambios corresponden a un cambio a una nueva formulación.(Kaplan.2015.p.954)

El bupropión de liberación inmediata se absorbe bien en el tracto GI. Las concentraciones plasmáticas máximas de bupropión generalmente se alcanzan dentro de las 2 horas de la administración oral, y los niveles máximos de la versión de liberación sostenida se observan después de 3 horas. La vida media del compuesto es de 12 horas, con un rango de 8 a 40 horas. Los niveles máximos de bupropión de liberación prolongada ocurren 5 horas después de la ingestión. Esto proporciona un tiempo más prolongado para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) pero las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas comparables.(Kaplan.2015.p.954)

La exposición de 24 horas que se produce después de la administración de la versión de liberación prolongada de 300 mg una vez al día es equivalente a la proporcionada por la liberación sostenida de 150 mg dos veces al día. Clínicamente, esto permite que el medicamento se tome una vez al día por la mañana. Los niveles de plasma también se reducen por la noche, lo que hace que sea menos probable que algunos pacientes experimenten insomnio relacionado con el tratamiento. (Kaplan.2015.p.954)

Se presume que el mecanismo de acción para los efectos antidepresivos del bupropión implica la inhibición de la recaptación de dopamina y norepinefrina. El bupropión se une al transportador de dopamina en el cerebro. Los efectos del bupropión en el abandono del hábito de fumar pueden estar relacionados con sus efectos sobre las vías de recompensa de la dopamina o con la inhibición de los receptores nicotínicos de acetilcolina.(Kaplan.2015.p.954)

Utilidad en la depresión

Aunque el ISRS está eclipsado por el tratamiento de primera línea para la depresión mayor, la eficacia terapéutica del bupropión en la depresión está bien establecida en entornos ambulatorios y ambulatorios. Las tasas observadas de respuesta y remisión son comparables a las observadas con el ISRS. Se ha encontrado que el bupropión previene los episodios depresivos mayores estacionales en pacientes con antecedentes de patrón estacional o trastorno afectivo.(Kapan.2015.p954)

El bupropión hoy en día tiene un papel fundamental porque a menudo se agrega a medicamentos como la ISRS para contrarrestar los efectos secundarios sexuales y puede ser útil como tratamiento para personas no deprimidas con trastorno del deseo sexual hipoactivo. El bupropión puede mejorar la excitación sexual, la finalización del orgasmo y la satisfacción sexual. (Kaplan.2015.p954)

Dosificación

El bupropión de liberación inmediata está disponible en tabletas de 75, 100 y 150 mg. El bupropión de liberación sostenida está disponible en tabletas de 100, 150, 200 y 300 mg. El bupropión de liberación prolongada viene en concentraciones de 150 y 300 mg. Ha habido problemas asociados con una de las versiones genéricas de liberación

prolongada llamadas tabletas Budeprion XL de 300 mg, que no fueron terapéuticamente equivalentes a Wellbutrin XL 300 mg y se retiraron del mercado.(Kaplan.2015.pp.955-956)

El inicio de bupropión de liberación inmediata en una persona adulta promedio debe ser de 75 mg por vía oral dos veces al día. En el cuarto día de tratamiento, la dosis se puede aumentar a 100 mg tres veces al día. Debido a que 300 mg es la dosis recomendada, la persona debe mantenerse con esta dosis durante varias semanas antes de aumentarla aún más. La dosis máxima, 450 mg al día, debe administrarse como 150 mg tres veces al día. (Kaplan.2015.pp.955-956)

Debido al riesgo de convulsiones, el aumento de la dosis nunca debe exceder los 100 mg en un período de 3 días; una dosis única de bupropión de liberación inmediata nunca debe exceder los 150 mg, y la dosis diaria total no debe exceder los 450 mg. El máximo de 400 mg de la versión de liberación sostenida se debe usar como un régimen de dos veces al día de 200 mg dos veces al día o 300 mg por la mañana y 100 mg por la tarde. Una dosis inicial de la versión de liberación sostenida, 100 mg una vez al día, se puede aumentar a 100 mg dos veces al día después de 4 días. Luego se pueden usar 150 mg dos veces al día. (Kaplan.2015.pp.955-956)

Una dosis única de bupropión de liberación sostenida nunca debe exceder los 300 mg. La dosis máxima es de 200 mg dos veces al día de las formulaciones de liberación inmediata o de liberación prolongada. Una ventaja de la preparación de liberación prolongada es que, después de la titulación adecuada, se pueden administrar un total de 450 mg de una vez por la mañana.

Para dejar de fumar, el paciente debe comenzar a tomar 150 mg al día de bupropión de liberación sostenida de 10 a 14 días antes de dejar de fumar. En el cuarto día, la dosis debe aumentarse a 150 mg dos veces al día. El tratamiento generalmente dura de 7 a 12 semanas. (Kaplan.2015.pp.955-956)

Antidepresivo noradrenérgicos y serotoninérgico específico (NaSSA)

Mirtazapina

La Mirtazapina (Remeron) es única entre los medicamentos utilizados para tratar la depresión mayor, ya que aumenta tanto la norepinefrina como la serotonina a través de un mecanismo distinto al bloqueo de la recaptación (como en el caso de los agentes tricíclicos o ISRS) o la inhibición de la monoamino oxidasa (como en el caso de la fenilazina o tranylcypromine). La mirtazapina también es más probable que reduzca en lugar de causar náuseas y diarrea, como resultado de sus efectos sobre los receptores de serotonina 5-HT₃. Los efectos secundarios característicos incluyen aumento del apetito y sedación. (Kaplan.2015.p.993)

Acciones farmacológicas

La mirtazapina se administra por vía oral y se absorbe rápida y completamente. Tiene una vida media de unas 30 horas. La concentración máxima se alcanza dentro de las 2 horas posteriores a la ingestión, y el estado de equilibrio se alcanza después de 6 días. El aclaramiento plasmático puede reducirse hasta en un 30 por ciento en personas con insuficiencia hepática, en hasta un 50 por ciento en personas con insuficiencia renal, en hasta un 40 por ciento más lento en hombres ancianos y hasta en un 10 por ciento más lento en mujeres ancianas. (Kaplan.2015.p.993)

El mecanismo de acción de la mirtazapina es el antagonismo de los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos centrales y el bloqueo de los receptores de serotonina 5-HT₂ y 5-HT₃ postsináptica. El antagonismo de los receptores adrenérgicos α_2 provoca un aumento de la activación de las neuronas de norepinefrina y serotonina. El potente antagonista de los receptores de serotonina 5-HT₂ y 5-HT₃ sirve para disminuir la ansiedad, aliviar el insomnio y estimular el apetito. La mirtazapina es un potente antagonista de los receptores H₁ de histamina y es un antagonista moderadamente potente en los receptores adrenérgicos α_1 y muscarínicos-colinérgicos.(Kaplan.2015.p.993)

Indicaciones terapéuticas

La mirtazapina es eficaz para el tratamiento de la depresión. Es altamente sedante, por lo que es una opción razonable para su uso en pacientes deprimidos con insomnio severo o prolongado. Algunos pacientes consideran que la sedación residual diurna asociada con el inicio del tratamiento es bastante pronunciada. Sin embargo, las propiedades sedantes más extremas del fármaco generalmente disminuyen durante la primera semana de tratamiento. Combinada con la tendencia a causar un apetito voraz, la mirtazapina es adecuada para pacientes deprimidos con características melancólicas como insomnio, pérdida de peso y agitación. Los pacientes ancianos deprimidos, en particular, son buenos candidatos para la mirtazapina; los adultos jóvenes son más propensos a objetar este perfil de efectos secundarios.(Kaplan.2015.p.993)

El bloqueo de la Mirtazapina de los receptores 5-HT₃, un mecanismo asociado con los medicamentos utilizados para combatir los efectos secundarios gastrointestinales severos de los agentes de quimioterapia contra el cáncer, ha llevado al uso del medicamento en una función similar. En esta población, la sedación y la estimulación del

apetito claramente podrían considerarse beneficiosas en lugar de efectos secundarios no deseados.(Kaplan.2015.p.993)

La mirtazapina a menudo se combina con ISRS o benlafaxina para aumentar la respuesta de los antidepresivos o contrarrestar los efectos secundarios serotoninérgicos de esos fármacos, especialmente las náuseas, la agitación y el insomnio. La mirtazapina no tiene interacciones farmacocinéticas significativas con otros antidepresivos.(Kaplan.2015.p.993)

Dosificación 994

La mirtazapina está disponible en tabletas de 15, 30 y 45 mg. La mirtazapina también está disponible en tabletas orales desintegrantes de 15, 30 y 45 mg para personas que tienen dificultad para tragar pastillas. Si las personas no responden a la dosis inicial de 15 mg de mirtazapina antes de dormir, la dosis puede aumentarse en incrementos de 15 mg cada 5 días hasta un máximo de 45 mg antes de dormir. Las dosis más bajas pueden ser necesarias en personas mayores o con insuficiencia renal o hepática.(Kaplan.2015.p.994)

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Presentado a fines de la década de 1950, los IMAO son la primera clase de medicamentos antidepresivos aprobados. La primera de estas drogas, la isoniacida, fue diseñada para el tratamiento de la tuberculosis, pero sus propiedades antidepresivas se descubrieron por casualidad cuando algunos pacientes tratados experimentaron una elevación del estado de ánimo durante el tratamiento. A pesar de su efectividad, la prescripción de IMAO como agentes de primera línea siempre ha estado limitada por la

preocupación por el desarrollo de hipertensión potencialmente mortal y la consiguiente necesidad de una dieta restrictiva. (Kaplan.2015.p.994)

El uso de IMAO se reduce aún más después de la introducción del ISRS y otros agentes nuevos. Ahora están principalmente relegados para su uso en casos resistentes al tratamiento. Por lo tanto, el estado de segunda línea de IMAO tiene menos que ver con las consideraciones de eficacia que con las preocupaciones por la seguridad. Los IMAO actualmente disponibles incluyen phenelzine (Nardil), isocarboxazid (Marplan), tranylcypromine (Parnate), rasagiline (Azilect), moclobemide (Manerix), y selegiline (Eldepryl).(Kaplan.2015.p.994)

Dos avances posteriores en el campo del antidepresivo IMAO son la introducción de un inhibidor selectivo reversible de MAO_A (RIMA), moclobemida (Manerix), a principios de los años 90 en la mayoría de los países, excepto los Estados Unidos, y en 2005, la introducción de un transdérmico. Forma de entrega de selegilina (Emsam) en los Estados Unidos que se usa para el tratamiento del parkinsonismo. Otros agentes de RIMA, incluidos brofaromine (Consonar) y befloxatone, no se han presentado para su registro a pesar de los resultados favorables en los ensayos clínicos.(Kaplan.2015.p.994)

Acciones farmacológicas

La fenilazina, la tranilcipromina y la isocarboxazida se absorben fácilmente después de la administración oral y alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 2 horas. Mientras que sus vidas medias en plasma están en el rango de 2 a 3 horas, sus vidas medias en tejidos son considerablemente más largas. Debido a que inactivan irreversiblemente las MAO, el efecto terapéutico de una dosis única de IMAO irreversible

puede persistir hasta 2 semanas. La moclobemida RIMA se absorbe rápidamente y tiene una vida media de 0,5 a 3,5 horas. Debido a que es un inhibidor reversible, la moclobemida tiene un efecto clínico mucho más breve después de una dosis única que el IMAO irreversible.(Kaplan.2015.p.994)

Las enzimas MAO se encuentran en las membranas externas de las mitocondrias, donde degradan los neurotransmisores de monoamina citoplásmica y extraneuronal, como la norepinefrina, la serotonina, la dopamina, la epinefrina y la tiramina. Los IMAO actúan en el SNC, el sistema nervioso simpático, el hígado y el tracto GI. Hay dos tipos de MAO, MAO_A y MAO_B. MAO_A metaboliza principalmente la norepinefrina, la serotonina y la epinefrina; La dopamina y la tiramina se metabolizan tanto por MAO_A como por MAO_B.(Kaplan.2015.p.994)

Las estructuras de phenelzine y tranylcypromine son similares a las de la anfetamina y tienen efectos farmacológicos similares, ya que aumentan la liberación de dopamina y norepinefrina con efectos estimulantes en el cerebro.(Kaplan.2015.p.994)

Indicaciones terapéuticas

Los IMAO se utilizan para el tratamiento de la depresión. Algunas investigaciones indican que la fenilazina es más efectiva que los antidepresivos tricíclicos (ATC) en pacientes deprimidos con reactividad del estado de ánimo, sensibilidad extrema a la pérdida o rechazo interpersonal, anergia prominente, hiperfagia e hipersomnolia, una constelación de síntomas conceptualizados como depresión atípica. La evidencia también sugiere que los IMAO son más efectivos que los antidepresivos tricíclicos como tratamiento para la depresión bipolar.(Kaplan.2015.pp.994-995)

Los pacientes con trastorno de pánico y fobia social responden bien a los IMAO. También se han utilizado para tratar el trastorno de estrés postraumático (TEPT), la bulimia nerviosa, la angina, dolor atípico facial, migraña, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), hipotensión ortostática idiopática y depresión asociada con lesión cerebral traumática.(Kaplan.2015.pp.994-995)

Dosificación

No hay una razón definitiva para elegir un IMAO irreversible sobre otro. El uso de fenilazina debe comenzar con una dosis de prueba de 15 mg el primer día. La dosis se puede aumentar a 15 mg tres veces al día durante la primera semana y luego se puede aumentar en 15 mg por día cada semana hasta que se alcance la dosis de 90 mg por día, en dosis divididas, al final de la cuarta semana. El uso de tranilcipromina e isocarboxazid debe comenzar con una dosis de prueba de 10 mg y puede aumentar a 10 mg tres veces al día al final de la primera semana.(Kaplan.2015.pp.996-997)

Muchos clínicos e investigadores han recomendado límites superiores de 50 mg al día para la isocarboxazida y 40 mg al día para la tranilcipromina. La administración de tercilcipromina en pequeñas dosis diarias puede reducir sus efectos hipotensores.

Aunque la administración conjunta de IMAO es con TCA, ISRS o litio está generalmente contraindicada, estas combinaciones se han utilizado con éxito y de forma segura para tratar a pacientes con depresión refractaria. Sin embargo, deben utilizarse con extrema precaución.(Kaplan.2015.pp.996-997)

Las concentraciones séricas de transaminasas hepáticas deben controlarse periódicamente debido a la posibilidad de hepatotoxicidad, especialmente con fenilazina

e isocarboxazida. Las personas mayores pueden ser más sensibles a los efectos adversos del IMAO que los adultos más jóvenes. La actividad de MAO aumenta con la edad, por lo que las dosis de IMAO para las personas mayores no son las mismas que las requeridas para los pacientes más de menor edad. El uso de IMAO para niños ha tenido un estudio mínimo. (Kaplan.2015.pp.996-997)

Los estudios han sugerido que la selegilina transdérmico tiene propiedades antidepressivas. Aunque la selegilina es un inhibidor de tipo B en dosis bajas, se vuelve menos selectiva a medida que aumenta la dosis.

A continuación se mostrara una tabla con los fármacos más utilizados y sus dosis. (Kaplan.2015.pp.996-997)

Fármaco	Dosis diaria (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Dosis y formulación actual
Fenilamina	30-60	90	Comprimidos de 15mg
Isocarboxazida	20-40	60	Comprimidos de 10mg
Moclobemida	300-600	600	Comprimidos de 100 o 150mg
Rasagilina	0.5-1	1	Comprimidos de 0.5 o 1mg
Selegilina	10	30	Comprimidos de 5mg
Tranilcipromina	20-60	60	Comprimidos de 10mg

Antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}

La nefazodona (Serzone) y la Trazodona (Desyrel, Oleptro) son fármacos relacionados de manera mecánica y estructural aprobados como tratamientos para la depresión. La nefazodona (serzona) es un análogo de la trazodona. Cuando se introdujo la nefazodona en 1995, había expectativas de que se utilizaría ampliamente porque no causaba los efectos secundarios sexuales y la interrupción del sueño asociada con la SSR selectiva. Aunque carecía de estos efectos secundarios, se encontró que, sin embargo, producía sedación problemática, náuseas, mareos y trastornos visuales. En consecuencia, la nefazodona nunca fue ampliamente adoptada en la práctica clínica. (Kaplan.2015.pp.997-998)

Este hecho, así como los informes de casos raros de hepatotoxicidad a veces fatal, llevaron al fabricante original a interrumpir la producción de nefazodona de marca en 2004. La nefazodona genérica sigue estando disponible en los Estados Unidos.

Trazodone recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1981 como tratamiento para el trastorno depresivo mayor (MDD). Su novedosa estructura química de triazolopiridina lo distinguió de los TCA, y los ensayos clínicos sugirieron una mayor seguridad y tolerabilidad en comparación con los TCA.(Kaplan.2015.pp.997-998)

Había grandes expectativas de que reemplazaría a los medicamentos más antiguos como un pilar del tratamiento para la depresión. Sin embargo, la sedación extrema asociada con la trazodona, incluso a dosis terapéuticas, limitó la eficacia clínica del fármaco. Sin embargo, sus propiedades soporíficas hicieron de la trazodona una alternativa favorita a los hipnóticos estándar como agente inductor del sueño. A diferencia de las pastillas para dormir convencionales, la trazodona no es una sustancia controlada.(Kaplan.2015.pp.997-998)

En 2010, la FDA aprobó una formulación de liberación prolongada, una vez al día (Oleptro) como tratamiento para el MDD en adultos. En el ensayo que llevó a la aprobación de la formulación de liberación prolongada, los eventos adversos más comunes fueron somnolencia o sedación, mareos, estreñimiento y visión borrosa. Sorprendentemente, solo el 4 por ciento de los pacientes en el grupo de trazodona suspendieron el tratamiento debido a la somnolencia o la sedación. (Kaplan.2015.pp.997-998)

Nefazodona

Acciones farmacológicas

La nefazodona se absorbe rápida y completamente, pero luego se metaboliza ampliamente, de modo que la biodisponibilidad de los compuestos activos es aproximadamente el 20 por ciento de la dosis oral. Su vida media es de 2 a 4 horas. Las concentraciones en estado estacionario de nefazodona y su principal metabolito activo, la hidroxinefazodona, se logran dentro de 4 a 5 días. El metabolismo de la nefazodona en personas de edad avanzada, especialmente las mujeres, es aproximadamente la mitad del observado en personas más jóvenes, por lo que se recomiendan dosis más bajas para personas de edad avanzada. Un metabolito importante de la nefazodona es la metaclorofenilpiperazina (mCPP), que tiene algunos efectos serotoninérgicos y puede causar migraña, ansiedad y pérdida de peso. (Kaplan.2015.p.998)

Aunque la nefazodona es un inhibidor de la captación de serotonina y, más débilmente, de la recaptación de norepinefrina, se cree que su antagonismo de los receptores de serotonina 5-HTA produce sus efectos antialgícos y antidepresivos. La

nefazodona también es un antagonista leve de los receptores adrenérgicos α_1 , que predispone a algunas personas a la hipotensión ortostática, pero no es lo suficientemente potente como para producir priapismo. (Kaplan.2015.p.998)

Indicaciones terapéuticas

La nefazodona es eficaz para el tratamiento de la depresión mayor. La dosis efectiva habitual es de 300 a 600 mg al día. En comparación directa con SSRIs, la nefazodona es menos probable que cause inhibición del orgasmo o disminución del deseo sexual. La nefazodona también es eficaz para el tratamiento del trastorno de pánico y el pánico con depresión comórbida o síntomas depresivos, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno disfórico premenstrual y para el tratamiento del dolor crónico. No es eficaz para el tratamiento del TOC. La nefazodona aumenta el movimiento rápido de los ojos (REM) y aumenta la continuidad del sueño. La nefazodona también es útil en pacientes con trastorno de estrés postraumático y síndrome de fatiga crónica. También puede ser eficaz en pacientes que han recibido tratamiento resistente a otros fármacos antidepresivos. (Kaplan.2015.p.998)

Dosificación

La nefazodona está disponible en tabletas sin marcar de 50, 200 y 250 mg y tabletas de 100 y 150 mg sin marcar. La dosis inicial recomendada de nefazodona es de 100 mg dos veces al día, pero 50 mg dos veces al día pueden ser mejor tolerados, especialmente por las personas mayores. Para limitar el desarrollo de efectos adversos, la dosis debe aumentarse lentamente en incrementos de 100 a 200 mg al día a intervalos de no menos de 1 semana por aumento. La dosis óptima es de 300 a 600 mg diarios en dos dosis divididas. (Kaplan.2015.p.999)

Sin embargo, algunos estudios informan que la nefazodona es efectiva cuando se toma una vez al día, especialmente a la hora de acostarse. Las personas geriátricas deben recibir dosis de aproximadamente dos tercios de las dosis no geriátricas habituales, con un máximo de 400 mg al día. Al igual que otros antidepresivos, el beneficio clínico de la nefazodona generalmente aparece después de 2 a 4 semanas de tratamiento. Los pacientes con síndrome premenstrual se tratan con una dosis flexible que promedia alrededor de 250 mg al día.(Kaplan.2015.p.999)

Trazodona

Acciones farmacológicas

La trazodona se absorbe fácilmente desde el tracto GI y alcanza los niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 1 hora. Tiene una vida media de 5 a 9 horas. La trazodona se metaboliza en el hígado y el 75 por ciento de sus metabolitos se excretan en la orina.(Kaplan.2015.p.999)

La trazodona es un inhibidor débil de la recaptación de serotonina y un potente antagonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2c}. El metabolito activo de la trazodona es CPPm, que es un agonista en los receptores 5-HT_{2c} y tiene una vida media de 14 horas. CPPm se ha asociado con migraña, ansiedad y pérdida de peso. Los efectos adversos de la trazodona están parcialmente mediados por el antagonismo del receptor adrenérgico alfa1.(Kaplan.2015.p.999)

Indicaciones terapéuticas

Trastornos depresivos: La principal indicación para el uso de trazodone es MDD. Existe una clara relación dosis-respuesta, siendo necesarias dosis de 250 a 600 mg al día para que la trazodona tenga un beneficio terapéutico. La trazodona aumenta el tiempo total de sueño, disminuye el número y la duración de los despertares nocturnos y disminuye la cantidad de sueño REM. A diferencia de los fármacos tricíclicos, la trazodona no disminuye la fase 4 del sueño. La trazodona es por lo tanto útil para personas deprimidas con ansiedad e insomnio.(Kaplan.2015.p.999)

Disfunción eréctil: La trazodona se asocia con un mayor riesgo de priapismo. La trazodona puede potenciar las erecciones resultantes de la estimulación sexual. Por lo tanto, se ha utilizado para prolongar el tiempo de erección y la turgencia en algunos hombres con trastorno eréctil. La dosis para esta indicación es de 150 a 200 mg al día. El priapismo desencadenado por trazodona (una erección que dura más de 3 horas con dolor) es una emergencia médica. El uso de trazodona para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina ha disminuido considerablemente desde la introducción de los agentes de la fosfodiesterasa. (Kaplan.2015.p.999)

Dosificación

La trazodona está disponible en tabletas de 50, 100, 150 y 300 mg. La dosificación de una vez al día es tan efectiva como la dosificación dividida y reduce la sedación durante el día. La dosis inicial habitual es de 50 mg antes de dormir. La dosis puede aumentarse en incrementos de 50 mg cada 3 días si la sedación o la hipotensión ortostática no se convierten en un problema. El rango terapéutico para la trazodona es de 200 a 600 mg al día en dosis divididas. Algunos informes indican que se requieren dosis de 400 a 600 mg

al día para obtener los efectos terapéuticos máximos; Otros informes indican que 250 a 400 mg al día es suficiente. La dosis puede ser titulada hasta 300 mg al día; luego se puede evaluar a la persona para determinar la necesidad de aumentos adicionales de la dosis en función de la presencia o la ausencia de signos de mejoría clínica.(Kaplan.2015.p.1000)

Una vez al día, la trazodona está disponible en forma de comprimidos visibles de 150 mg o 300 mg. La dosis inicial de la formulación de liberación prolongada es de 150 mg una vez al día. Puede aumentarse en 75 mg por día cada 3 días. La dosis máxima es de 375 mg por día. La dosis debe realizarse a la misma hora todos los días a última hora de la noche, preferiblemente a la hora de acostarse, con el estómago vacío. Las tabletas deben tragarse enteras o divididas por la mitad a lo largo de la línea de puntuación.(Kaplan.2015.p.1000)

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Actualmente hay cuatro inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNR, por sus siglas en inglés) aprobados para uso en los Estados Unidos: venlafaxina (Effexor y Effexor XR), desvenlafaxina succinato (DVS, Pristiq), duloxetina (Cymbalta) y levomilnacipran (Fimaima). Un quinto IRSN, milnacipran (Savella), disponible en otros países como antidepresivo, cuenta con la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos como tratamiento para la fibromialgia. El término SNRI refleja la creencia de que los efectos terapéuticos de estos medicamentos están mediados por el bloqueo concomitante de la serotonina neuronal (5-HT) y los transportadores de captación de norepinefrina. (Kaplan.2015.p.1010)

Las SNR también se conocen como inhibidores de la recaptación dual, una clase funcional más amplia de medicamentos antidepresivos que incluye antidepresivos tricíclicos (ATC) como la clomipramina (Anafranil) y, en menor medida, la imipramina (Tofranil) y la amitriptilina (Elavil). Lo que distingue a los SNR de los TCA es su relativa falta de afinidad por otros receptores, especialmente muscarínicos, histaminérgicos y las familias de los receptores adrenérgicos α y β . Esta distinción es importante porque la SNR tiene un perfil de tolerabilidad más favorable que los inhibidores de recaptación dual más antiguos. (Kaplan.2015.p.1010)

Venlafaxina y desvenlafaxina

Indicaciones terapéuticas

La venlafaxina está aprobada para el tratamiento de cuatro trastornos: trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico. El trastorno depresivo mayor es actualmente la única indicación aprobada por la FDA para DVS. (Kaplan.2015.pp.1010-1011)

Depresión:

La FDA no reconoce ninguna clase de antidepresivo como más efectivo que cualquier otro. Esto no significa que no existan diferencias, pero ningún estudio hasta la fecha ha demostrado suficientemente tal superioridad. Se ha argumentado que la modulación directa de la serotonina y la norepinefrina pueden transmitir mayores efectos antidepresivos que los que ejercen los medicamentos que mejoran selectivamente solo la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica. Este mayor beneficio terapéutico podría resultar de una aceleración de la adaptación postsináptica al aumento de la señal

neuronal; activación simultánea de dos vías para la transducción de señales intracelulares; efectos aditivos sobre la actividad de genes relevantes como el factor neurotrófico derivado del cerebro; o, simplemente, una cobertura más amplia de los síntomas depresivos.(Kaplan.2015.pp.1010-1011)

La evidencia clínica que respalda esta hipótesis surgió por primera vez en un par de estudios realizados por el Grupo Antidepresivo de la Universidad Danesa, que encontraron una ventaja para la clomipramina, un inhibidor de la recaptación dual, en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) citalopram (Celexa) y paroxetina (Paxil). Otro informe, que comparó los resultados de un grupo de pacientes tratados prospectivamente con la combinación de los TCA desipramina (Norpramin) y fluoxetina (Prozac) con un grupo de comparación histórico tratado con desipramina sola, proporcionó apoyo adicional. (Kaplan.2015.pp.1010-1011)

Un metanálisis de 25 estudios de pacientes hospitalizados que comparan la eficacia de los TCA y SSR arrojó la evidencia más sólida. Específicamente, aunque se encontró que los TCA tenían una ventaja general modesta, la superioridad frente a la SSR se explicaba casi completamente por los estudios que usaban los TCA que se consideran inhibidores de la recaptación dual: clomipramina, amitriptilina e imipramina. Los metanálisis de los estudios cabeza a cabeza sugieren que la venlafaxina tiene el potencial de inducir tasas más altas de remisión en pacientes deprimidos que la SSRIs. Esta diferencia de la ventaja de venlafaxina es de alrededor del 6 por ciento. DVS no se ha comparado ampliamente con otras clases de antidepresivos con respecto a la eficacia.(Kaplan.2015.pp.1010-1011)

Dosificación

La venlafaxina está disponible en tabletas de 25, 37.5, 50, 75 y 100 mg y cápsulas de liberación prolongada de 37.5, 75 y 150 mg. Las tabletas y las cápsulas de liberación prolongada son igualmente potentes, y las personas estabilizadas con una pueden cambiar a una dosis equivalente de la otra. Debido a que los comprimidos de liberación inmediata rara vez se usan debido a su tendencia a causar náuseas y la necesidad de dosis diarias múltiples, las recomendaciones de dosis que siguen se refieren al uso de las cápsulas de liberación prolongada.(Kaplan.2015.p.1012)

En personas deprimidas, la venlafaxina muestra una curva de respuesta doble. La dosis terapéutica inicial es de 75 mg al día administrada una vez al día. Sin embargo, la mayoría de las personas comienzan con una dosis de 37,5 mg durante 4 a 7 días para minimizar los efectos adversos, especialmente las náuseas. Un kit de inicio conveniente para el medicamento contiene un suministro de 1 semana de las concentraciones de 37.5 y 75 mg. Si se prefiere una titulación rápida, la dosis se puede aumentar a 150 mg por día después del día 4. Como regla general, la dosis se puede aumentar en incrementos de 75 mg al día cada 4 días o más.(Kaplan.2015.p.1012)

Aunque la dosis superior recomendada de la preparación de liberación prolongada (venlafaxina XR) es de 225 mg por día, está aprobada por la FDA para su uso en dosis de hasta 375 mg al día. La dosis de venlafaxina debe reducirse a la mitad en personas con función hepática o renal significativamente disminuida. Si se suspende, el uso de venlafaxina debe disminuirse gradualmente durante 2 a 4 semanas para evitar los síntomas de abstinencia.(Kaplan.2015.p.1012)

Existen pequeñas diferencias en las dosis utilizadas para la depresión mayor, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de ansiedad social. En el tratamiento de estos trastornos, por ejemplo, no se ha encontrado un efecto dosis-respuesta. Además, normalmente se utilizan dosis medias más bajas, y la mayoría de los pacientes toman 75 a 150 mg por día.(Kaplan.2015.p.1012)

DVS está disponible en tabletas de liberación prolongada de 50 y 100 mg. La dosis terapéutica para la mayoría de los pacientes es de 50 mg al día. Aunque algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas, en ensayos clínicos, no se observó un beneficio terapéutico mayor cuando se aumentó la dosis. A dosis más altas, se incrementaron los eventos adversos y las tasas de discontinuación.(Kaplan.2015.p.1012)

Duloxetina

Acciones farmacológicas

La duloxetina está formulada como una cápsula de liberación retardada para reducir el riesgo de náuseas severas asociadas con el medicamento. Se absorbe bien, pero hay un retraso de 2 horas antes de que comience la absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen 6 horas después de la ingestión. Los alimentos retrasan el tiempo para alcanzar concentraciones máximas de 6 a 10 horas y reducen el grado de absorción en aproximadamente un 10 por ciento. La duloxetina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 12 horas (rango, 8 a 17 horas). (Kaplan.2015.p.1012)

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se producen después de 3 días. La eliminación es principalmente a través de las isoenzimas CYP2D6 y CYP1A2. La duloxetina experimenta un metabolismo hepático extenso a numerosos metabolitos.

Alrededor del 70 por ciento de la droga aparece en la orina como metabolitos y alrededor del 20 por ciento se excreta en las heces. La duloxetina es un 90% de proteína unida.

Indicaciones terapéuticas

Depresión:

En contraste con la venlafaxina, un pequeño número de estudios ha comparado la duloxetina con la SSRIs. Aunque estos estudios sugieren alguna ventaja en la eficacia, sus hallazgos están limitados por el uso de dosis iniciales fijas y bajas de paroxetina y fluoxetina, pero en algunos estudios las dosis de duloxetina fueron tan altas como 120 mg por día. Cualquier conclusión sobre si la duloxetina es superior a la SSR es en cualquier aspecto del tratamiento para la depresión, por lo tanto, esperan más pruebas de ensayos diseñados adecuadamente.(Kaplan.2015.p.1012)

Dosificación

La duloxetina está disponible en tabletas de 20, 30 y 60 mg. La dosis terapéutica y máxima recomendada es de 60 mg por día. Las dosis de 20 y 30 mg son útiles para la terapia inicial o para el uso dos veces al día como estrategias para reducir los efectos secundarios. En los ensayos clínicos, se estudiaron dosis de hasta 120 mg por día, pero no se observó una ventaja consistente en la eficacia a dosis superiores a 60 mg por día. La duloxetina por lo tanto no parece demostrar una curva de dosis-respuesta. Sin embargo, hubo dificultades en la tolerabilidad con dosis únicas de más de 60 mg. (Kaplan.2015.p.1013)

En consecuencia, cuando se utilizaron dosis de 80 y 120 mg por día, se administraron como 40 o 60 mg dos veces al día. Debido a la experiencia clínica limitada con duloxetina, queda por ver hasta qué punto serán necesarias dosis superiores a 60 mg

por día y si esto realmente requerirá dosis divididas para que el medicamento sea tolerable.(Kaplan.2015.p.1012)

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

La fluoxetina (Prozac), el primer inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) comercializado en los Estados Unidos, capturó rápidamente el favor de los médicos y del público en general, según surgieron informes de respuestas dramáticas de los pacientes al tratamiento de la depresión. Los pacientes ya no experimentaron efectos secundarios tales como sequedad de boca, estreñimiento, sedación, hipotensión ortostática y taquicardia, efectos secundarios comunes asociados con los fármacos antidepresivos anteriores: los antidepresivos tricíclicos (TCAs) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). También fue significativamente más seguro cuando se tomó en una sobredosis que cualquier antidepresivo disponible previamente. Un efecto significativo de la popularidad de la fluoxetina fue que ayudó a mejorar el estigma de larga duración de la depresión y su tratamiento.(Kaplan.2015.pp.1013-1014)

La fluoxetina fue seguida por otros ISRS. Estos incluyen sertralina (Zoloft), paroxetina (Paxil), fluvoxamina (Luvox), citalopram (Celexa), Escitalopram (Lexapro) y vilazodona (Viibryd). Todos estos medicamentos son igualmente efectivos para tratar la depresión, pero algunos están aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los EE. UU. Para múltiples indicaciones, como depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), trastorno de pánico y fobia social (trastorno de

ansiedad social). Tenga en cuenta que la fluvoxamina no está aprobada por la FDA como antidepresivo, un hecho que se debe a una decisión de comercialización. Es considerado un antidepresivo en otros países. (Kaplan.2015.pp.1013-1014)

Aunque todas las ISRS son igualmente efectivas, existen diferencias significativas en la farmacodinámica, la farmacocinética y los efectos secundarios, diferencias que pueden afectar las respuestas clínicas entre los pacientes individuales. Esto explicaría por qué algunos pacientes tienen mejores respuestas clínicas a un ISRS en particular que a otro. La ISRS ha resultado ser más problemática en términos de algunos efectos secundarios de lo que sugieren los ensayos clínicos originales.(Kaplan.2015.pp.1013-1014)

Los efectos adversos asociados con la calidad de vida, como náuseas, disfunción sexual y aumento de peso, a veces mitigan los beneficios terapéuticos de la ISRS. También puede haber síntomas de abstinencia angustiantes cuando la ISRS se detiene abruptamente. Esto es especialmente cierto con la paroxetina, pero también ocurre cuando se detienen otras ISRS con vidas medias cortas.(Kaplan.2015.pp.1013-1014)

Farmacocinética

Una diferencia significativa entre los ISR es su amplia gama de vidas medias séricas. La fluoxetina tiene la vida media más larga: 4 a 6 días; Su metabolito activo tiene una vida media de 7 a 9 días. La vida media de la sertralina es de 26 horas, y su metabolito menos activo tiene una vida media de 3 a 5 días. Las vidas medias de los otros tres, que no tienen metabolitos con actividad farmacológica significativa, son 35 horas para citalopram, 27 a 32 horas para Escitalopram, 21 horas para paroxetina y 15 horas para

fluvoxamina. Como regla general, los SSR se absorben bien después de la administración oral y tienen sus efectos máximos en el rango de 3 a 8 horas. La absorción de sertralina puede ser ligeramente mejorada por los alimentos. (Kaplan.2015.p.1014)

También hay diferencias en los porcentajes de unión a proteínas plasmáticas entre los ISRS, siendo la sertralina, la fluoxetina y la paroxetina las más altamente unidas y el Escitalopram la menos ligada.

Todas las ISRS se metabolizan en el hígado por las enzimas CYP450. Debido a que la ISRS tiene un índice terapéutico tan amplio, es raro que otros medicamentos produzcan aumentos problemáticos en las concentraciones de ISRS. (Kaplan.2015.p.1014)

Las interacciones farmacológicas más importantes relacionadas con la ISRS se producen como resultado de que la ISRS inhibe el metabolismo de la medicación administrada conjuntamente. Cada uno de los ISRS posee un potencial para ralentizar o bloquear el metabolismo de muchos medicamentos. La fluvoxamina es la más problemática de las drogas a este respecto. Tiene un marcado efecto sobre varias de las enzimas CYP. (Kaplan.2015.p.1014)

Los ejemplos de interacciones clínicamente significativas incluyen fluvoxamina y teofilina a través de la interacción CYP1A2; fluvoxamina y clozapina (Clozaril) mediante la inhibición de CYP1A2; y fluvoxamina con alprazolam (Xanax) o clonazepam (Klonopin) mediante la inhibición de CYP3A4. La fluoxetina y la paroxetina también poseen efectos significativos sobre la isozima CYP2D6, que puede interferir con la eficacia de los análogos de opiáceos, como la codeína y la hidrocodona, al bloquear la conversión de estos agentes a su forma activa. Por lo tanto, la administración conjunta de

fluoxetina y paroxetina con un opiáceo interfiere con sus efectos analgésicos. Sertralina, citalopram y Escitalopram tienen menos probabilidades de complicar el tratamiento debido a las interacciones.(Kaplan.2015.p.1014)

La farmacocinética de vilazodona (5 a 80 mg) es proporcional a la dosis. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan en aproximadamente 3 días. La eliminación de vilazodona es principalmente por metabolismo hepático con una vida media terminal de aproximadamente 25 horas.(Kaplan.2015.p.1014)

Farmacodinamia

Se cree que los ISRS ejercen sus efectos terapéuticos a través de la inhibición de la recaptación de serotonina. Obtienen su nombre porque tienen poco efecto en la recaptación de norepinefrina o dopamina. A menudo, la actividad clínica adecuada y la saturación de los transportadores de 5-HT se logran en las dosis iniciales. Como regla general, las dosis más altas no aumentan la eficacia del antidepresivo, pero pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.(Kaplan.2015.p.1015)

Citalopram y Escitalopram son los inhibidores más selectivos de la recaptación de serotonina, con muy poca inhibición de la recaptación de norepinefrina o dopamina y afinidades muy bajas para la histamina, ácido aminobutírico (GABA) o receptores de benzodiazepina. Las otras ISRS tienen un perfil similar, excepto que la fluoxetina inhibe débilmente la recaptación de norepinefrina y se une a los receptores 5-HT_{2c}, la sertralina inhibe débilmente la recaptación de norepinefrina y dopamina, y la paroxetina tiene una actividad anticolinérgica significativa en dosis más altas y se une a la sintetasa de óxido nítrico. La ISRS vilazodona tiene propiedades agonistas del receptor 5-HT_{1A}.

Las implicaciones clínicas de los efectos agonistas del receptor 5-HT_{1A} aún no son evidentes.(Kaplan.2015.p.1015)

Una interacción farmacodinámica parece subyacer a los efectos antidepresivos de la combinación de fluoxetina-olanzapina. Cuando se toman juntos, estos medicamentos aumentan las concentraciones en el cerebro de la noradrenalina. El uso concomitante de ISRS y medicamentos en la clase triptana (sumatriptan [Imitrex], naratriptan [Amerge], rizatriptan [Maxalt] y zolmitriptan [Zomig]) puede provocar una interacción farmacodinámica grave: el desarrollo de un síndrome de serotonina (ver "Precauciones y reacciones adversas "). Sin embargo, muchas personas usan triptanos mientras toman dosis bajas de un ISRS para la profilaxis de los dolores de cabeza sin reacciones adversas. Una reacción similar puede ocurrir cuando los ISRS se combinan con tramadol (Ultram).(Kaplan.2015.p.1014)

Indicaciones terapéuticas

Depresión:

En los Estados Unidos, todos los ISRS que no sean fluvoxamina han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la depresión. Varios estudios han encontrado que los antidepresivos con actividad de la serotonina-norepinefrina, como el IMAO, los TCA, la venlafaxina (Effexor) y la mirtazapina (Remeron) pueden producir tasas de remisión más altas que la SSR en los estudios cabeza a cabeza. El rol continuado de la ISRS es el tratamiento de primera línea, por lo tanto, refleja su simplicidad de uso, seguridad y amplio espectro de acción.(Kaplan.2015.p.1015)

Las comparaciones directas de ISRS individuales no han revelado que ninguna sea superior a otra. Sin embargo, puede haber una considerable diversidad en respuesta a

los diversos ISRS entre individuos. Por ejemplo, más del 50 por ciento de las personas que responden mal a un ISRS responderán favorablemente a otro. Por lo tanto, antes de cambiar a los antidepresivos que no son ISRS, es más razonable probar con otros agentes en la clase de ISRS para las personas que no respondieron al primer ISRS.(Kaplan.2015.p.1015)

Algunos médicos han intentado seleccionar un ISRS en particular para una persona específica en función del perfil de efectos adversos único del medicamento. Por ejemplo, pensando que la fluoxetina es un ISRS activador y estimulante, pueden asumir que es una mejor opción para una persona abúlica que la paroxetina, que se presume que es un ISRS sedante. Estas diferencias, sin embargo, suelen variar de persona a persona. Los análisis de los datos de ensayos clínicos muestran que la ISRS es más efectiva en pacientes con síntomas más graves de depresión mayor que en aquellos con síntomas más leves.(Kaplan.2015.p.1015)

Los ISRS son multifuncionales ya que, estos son la familia que tienen una mayor utilidad en la práctica clínica, gracias a sus diferentes funciones, los ISRS se pueden indicar en los siguientes escenarios:

- Depresión durante el embarazo y el puerperio.
- Depresión en los ancianos y personas con afecciones médicas.
- Depresión infantil.
- Trastorno obsesivo compulsivo.
- Trastorno de pánico.
- Trastorno de ansiedad social.
- Trastorno de estrés post-traumático.

- Trastorno de ansiedad generalizada.
- Bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y obesidad.
- Trastorno disfórico premenstrual. (Kaplan.2015.p.1015)

Reacciones adversas (1018)

Disfunción sexual:

Todas las ISRS causan disfunción sexual, y es el efecto adverso más común de las ISRS asociadas con el tratamiento a largo plazo. Tiene una incidencia estimada de entre el 50 y el 80 por ciento. Las quejas más comunes son anorgasmia, orgasmo inhibido y disminución de la libido. Algunos estudios sugieren que la disfunción sexual está relacionada con la dosis, pero esto no se ha establecido claramente. A diferencia de la mayoría de los otros efectos adversos de la ISRS, la inhibición sexual rara vez se resuelve en las primeras semanas de uso, pero generalmente continúa mientras se toma el medicamento. En algunos casos, puede haber mejoras con el tiempo.(Kaplan.2015.p.1018)

Las estrategias para contrarrestar la disfunción sexual inducida por ISRS son numerosas y ninguna ha demostrado ser muy efectiva. Algunos informes sugieren disminuir la dosis o agregar bupropión (Wellbutrin) o anfetamina. Los informes han descrito el tratamiento exitoso de la disfunción sexual inducida por ISRS con agentes como el sildenafil (Viagra), que se usan para tratar la disfunción eréctil. En última instancia, es posible que los pacientes deban cambiarse a antidepresivos que no interfieran con el funcionamiento sexual, medicamentos como la mirtazapina o el bupropión.(Kaplan.2015.p.1015)

Dosificación

Fluoxetina

La fluoxetina está disponible en cápsulas de 10 y 20 mg, en una tableta marcada de 10 mg, como una cápsula con recubrimiento entérico de 90 mg para la administración una vez a la semana, y como un concentrado oral (20 mg / 5 ml). La fluoxetina también se comercializa como Sarafem para PMDD. Para la depresión, la dosis inicial suele ser de 10 o 20 mg por vía oral cada día, por lo general administrada por la mañana, porque el insomnio es un efecto adverso potencial del medicamento. La fluoxetina debe tomarse con alimentos para minimizar las posibles náuseas. (Kaplan.2015.p.1021)

La larga vida media del fármaco y su metabolito contribuyen a un período de 4 semanas para alcanzar concentraciones en estado estacionario. Veinte miligramos a menudo es tan eficaz como las dosis más altas para tratar la depresión. La dosis máxima recomendada por el fabricante es de 80 mg al día. Para minimizar los efectos secundarios tempranos de la ansiedad y la inquietud, algunos médicos inician el uso de fluoxetina de 5 a 10 mg al día con la tableta de 10 mg marcada o utilizando la preparación líquida. Alternativamente, debido a la larga vida media de la fluoxetina, su uso puede iniciarse con un programa de administración de días alternos. La dosis de fluoxetina (y otras ISRS) que es eficaz en otras indicaciones puede diferir de la dosis generalmente utilizada para la depresión. (Kaplan.2015.p.1021)

Sertralina

La sertralina está disponible en tabletas de 25, 50 y 100 mg. Para el tratamiento inicial de la depresión, el uso de sertralina debe iniciarse con una dosis de 50 mg una vez al día. Para limitar los efectos GI, algunos médicos comienzan con 25 mg al día y

aumentan a 50 mg al día después de 3 semanas. Los pacientes que no responden después de 1 a 3 semanas pueden beneficiarse de aumentos de dosis de 50 mg cada semana hasta un máximo de 200 mg una vez al día. (Kaplan.2015.p.1021)

La sertralina se puede administrar por la mañana o por la noche. La administración después de comer puede reducir los efectos adversos gastrointestinales. El concentrado oral de sertralina (1 ml = 20 mg) tiene un contenido de alcohol del 12 por ciento y debe diluirse antes de su uso. Cuando se usa para tratar el trastorno de pánico, la sertralina debe iniciarse a 25 mg para reducir el riesgo de provocar un ataque de pánico.(Kaplan.2015.p.1021)

Paroxetina (1022)

La paroxetina de liberación inmediata está disponible en tabletas de 20 mg anotadas; en tabletas sin puntuación de 10, 30 y 40 mg; y como una suspensión oral con sabor a naranja de 10 mg / 5 ml. El uso de paroxetina para el tratamiento de la depresión generalmente se inicia con una dosis de 10 o 20 mg al día. Se debe considerar un aumento en la dosis cuando no se observa una respuesta adecuada en 1 a 3 semanas. En ese momento, el médico puede iniciar la titulación de dosis ascendente en incrementos de 10 mg a intervalos semanales hasta un máximo de 50 mg al día.(Kaplan.2015.p.1022)

Las personas que experimentan molestias gastrointestinales pueden beneficiarse al tomar el medicamento con alimentos. La paroxetina se puede tomar inicialmente como una dosis diaria única por la noche; Las dosis más altas se pueden dividir en dos dosis por día. Una formulación de liberación retardada de paroxetina, paroxetina CR, está disponible en tabletas de 12.5, 25 y 37.5 mg. Las dosis iniciales de paroxetina CR son 25

mg por día para la depresión y 12.5 mg por día para el trastorno de pánico.(Kaplan.2015.p.1022)

La paroxetina es el ISRS que con mayor probabilidad produce un síndrome de discontinuación porque las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente en ausencia de una dosificación continua. Para limitar el desarrollo de síntomas de interrupción brusca, el uso de paroxetina debe reducirse gradualmente, con reducciones de la dosis cada 2 a 3 semanas.(Kaplan.2015.p.1022)

Fluvoxamina

Fluvoxamina es el único ISRS que no está aprobado por la FDA como antidepresivo. Está indicado para el trastorno de ansiedad social y el TOC. Está disponible en tabletas de 25 mg sin puntuación y tabletas de 50 y 100 mg. El rango de dosis diaria efectiva es de 50 a 300 mg al día. Una dosis inicial habitual es de 50 mg una vez al día a la hora de acostarse durante la primera semana, después de lo cual la dosis se puede ajustar de acuerdo con los efectos adversos y la respuesta clínica. Las dosis superiores a 100 mg al día se pueden dividir en dosificaciones de dos veces al día.(Kaplan.2015.p.1022)

Puede ser necesaria una reducción temporal de la dosis o una titulación ascendente más lenta si se producen náuseas durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Si bien la fluvoxamina también se puede administrar como una dosis única por la noche para minimizar sus efectos adversos, su corta vida media puede llevar a la abstinencia entre dosis. Una formulación de liberación prolongada está disponible en dosis de 100 y 150 mg. Todas las formulaciones de fluvoxamina deben tragarse con los alimentos sin

masticar la tableta. La interrupción brusca de fluvoxamina puede causar un síndrome de discontinuación debido a su corta vida media.(Kaplan.2015.p.1022)

Citalopram

Citalopram está disponible en tabletas de 20 y 40 mg y en forma líquida (10 mg / 5 ml). La dosis inicial habitual es de 20 mg al día durante la primera semana, después de lo cual generalmente se aumenta a 40 mg al día. Para personas de edad avanzada o con insuficiencia hepática, se recomiendan 20 mg al día, con un aumento de 40 mg al día solo si no hay respuesta a 20 mg al día. Las tabletas deben tomarse una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche, con o sin alimentos.(Kaplan.2015.p.1022)

Escitalopram

Escitalopram está disponible en comprimidos de 10 y 20 mg, así como en una solución oral a una concentración de 5 mg / 5 ml. La dosis recomendada de Escitalopram es de 10 mg por día. En los ensayos clínicos, no se observó ningún beneficio adicional cuando se utilizaron 20 mg por día.(Kaplan.2015.p.1022)

Vilazodona

Vilazodona está disponible en tabletas de 10, 20 y 40 mg. La dosis terapéutica recomendada de vilazodona es de 40 mg una vez al día. El tratamiento debe ser titulado, comenzando con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, seguido de 20 mg una vez al día durante 7 días adicionales, y luego un aumento a 40 mg una vez al día. Vilazodona se debe tomar con la comida. Si se toma vilazodona sin alimentos, pueden producirse concentraciones inadecuadas del medicamento y la eficacia del medicamento

puede disminuir. Vilazodona no está aprobado para uso en niños. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de vilazodona en pacientes pediátricos.(Kaplan.2015.p.1022)

No se recomienda un ajuste de la dosis en función de la edad. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Vilazodona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.(Kaplan.2015.p.1022)

Vortioxetina

La vortioxetina funciona principalmente como un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT), pero tiene un perfil farmacológico más complejo que otros SSRIS. También actúa como un agonista en los receptores 5-HT_{1A}, un agonista parcial en los receptores 5-HT_{1B} y un antagonista en los receptores 5-HT₃, 5-HT_{1D} y 5-HT₇. La contribución de cada una de estas actividades al efecto antidepresivo del fármaco no se ha establecido, pero es el único compuesto con esta combinación de acciones farmacodinámica. (Kaplan.2015.pp.1022-1023)

Los efectos secundarios observados durante los ensayos incluyen, entre otros, náuseas, estreñimiento y vómitos. La dosis inicial recomendada es de 10 mg administrados por vía oral una vez al día sin tener en cuenta las comidas. La dosis debe aumentarse a 20 mg / día, según lo tolerado. Se debe considerar una dosis de 5 mg / día para pacientes que no toleran dosis más altas.(Kaplan.2015.pp.1022-1023)

La dosis máxima recomendada de vortioxetina es de 10 mg / día en metabolizadores conocidos deficientes de CYP2D6. La reducción de la dosis de vortioxetina a la mitad se sugiere cuando los pacientes reciben un inhibidor fuerte de CYP2D6 (por ejemplo, bupropion, fluoxetine, paroxetine o quinidine) concomitantemente. La dosis debe aumentarse a la dosis original de vortioxetina en pacientes que dejan de tomar inductores de la CYP (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina o fenitoína) y debe considerarse un aumento de la dosis. Esto es especialmente importante cuando se coadministra un inductor de CYP fuerte durante más de 14 días. La dosis máxima recomendada no debe exceder tres veces la dosis original. La dosis de vortioxetina debe reducirse al nivel original dentro de los 14 días, cuando se suspende el inductor.(Kaplan.2015.pp.1022-1023)

Aunque la vortioxetina puede interrumpirse bruscamente, en ensayos controlados con placebo los pacientes experimentaron reacciones adversas transitorias como dolor de cabeza y tensión muscular después de la interrupción brusca de vortioxetina 15 mg / día o 20 mg / día. Para evitar estas reacciones adversas, se recomienda que la dosis se reduzca a 10 mg / día durante una semana antes de la suspensión completa de vortioxetina 15 mg / día o 20 mg / día. Vortioxetina está disponible en 5 miligramos (mg), 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos.(Kaplan.2015.pp.1022-1023)

Antidepresivos tricíclicos

La observación en 1957 de que la imipramina (Tofranil) tenía efectos antidepresivos condujo al desarrollo de una nueva clase de compuestos antidepresivos, los tricíclicos (ATC). A su vez, el hallazgo de que la imipramina bloqueó la recaptación de norepinefrina llevó a investigar el papel de las catecolaminas en la depresión. Después

de la introducción de la imipramina, se desarrollaron varios otros compuestos antidepresivos que compartían una estructura tricíclica básica y tenían efectos relativamente similares.(Kaplan.2015.pp.1040-1041)

Tiempo después, también se comercializaron otros compuestos heterocíclicos que eran algo similares en estructura y que tenían propiedades secundarias relativamente comparables. En un momento, la amitriptilina (Elavil, Endep) y la imipramina fueron los dos antidepresivos más recetados en los Estados Unidos, pero debido a sus efectos secundarios anticolinérgicos y antihistamínicos, su uso disminuyó, y la nortriptilina (Aventyl, Pamelor) y la desipramina (Norpramin, Pertofrane) se hizo más popular. La nortriptilina tiene el menor efecto sobre la hipotensión ortostática y la desipramina es el menos anticolinérgico. Aunque se introdujeron como antidepresivos, las indicaciones terapéuticas para estos agentes han crecido para incluir el trastorno de pánico, GAD, PTSD, OCD y síndromes de dolor.(Kaplan.2015.pp.1040-1041)

La introducción de nuevos agentes antidepresivos con acciones más selectivas en los neurotransmisores o con mecanismos únicos de acción ha reducido drásticamente la prescripción de ATC y tetracíclicos. Los perfiles de seguridad mejorados de los medicamentos más nuevos, especialmente cuando se toman en una sobredosis, también contribuyeron a la disminución en el uso de los medicamentos más antiguos. Sin embargo, los ATC y los tetracíclicos siguen siendo insuperables en términos de su eficacia antidepresiva.(Kaplan.2015.pp.1040-1041)

Acciones farmacológicas

La absorción de la mayoría de los ATC se completa después de la administración oral, y hay un metabolismo significativo desde el efecto de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen dentro de las 2 a 8 horas, y las vidas medias de los ATC varían de 10 a 70 horas; La nortriptilina, la maprotilina (Ludiomil) y particularmente la protriptilina (Vivactil) pueden tener vidas medias más largas. Las largas vidas medias permiten que todos los compuestos se administren una vez al día; Se necesitan de 5 a 7 días para alcanzar concentraciones plasmáticas en estado estable. El pamoato de imipramina (Tofranil) es una forma de depósito del medicamento para la administración intramuscular (IM); Las indicaciones para el uso de esta preparación son limitadas.(Kaplan.2015.pp.1040-1041)

Los ATC sufren metabolismo hepático por el sistema enzimático CYP450. Las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes pueden resultar de la competencia por la enzima CYP2D6 entre los ATC y la quinidina, la cimetidina (Tagamet), la fluoxetina (Prozac), la sertralina (Zoloft), la paroxetina (Paxil), las fenotiazinas, la carbamazepina (Tegretol) y el tipo IC antiarrítmicos. Rythmol) y flecainida (Tambocor). La administración concomitante de los ATC y estos inhibidores pueden ralentizar el metabolismo y elevar las concentraciones plasmáticas de los ATC. Además, las variaciones genéticas en la actividad de CYP2D6 pueden explicar hasta una diferencia de 40 veces en las concentraciones de TCA en plasma en diferentes personas. Es posible que la dosis del TCA deba ajustarse para corregir los cambios en la tasa de metabolismo del TCA hepático.(Kaplan.2015.pp.1040-1041)

Los ATC bloquean el sitio del transportador para la noradrenalina y la serotonina, lo que aumenta las concentraciones sinápticas de estos neurotransmisores. Cada fármaco

difiere en su afinidad para cada uno de estos transportadores, siendo la clomipramina (Anafranil) la más selectiva de serotonina y la desipramina la más selectiva de norepinefrina de los TCA. Los efectos secundarios de los TCA incluyen antagonismo en la acetilcolina muscarínica, histamina y alfa1 - y alfa2-receptores adrenérgicos. La potencia de estos efectos en otros receptores determina en gran medida el perfil de efectos secundarios de cada medicamento.(Kaplan.2015.pp.1040-1041)

La amoxapina, la nortriptilina, la desipramina y la maprotilina tienen la menor actividad anticolinérgica; La doxepina tiene la mayor actividad antihistaminérgica. Aunque es más probable que causen estreñimiento, sedación, boca seca o mareos que los ISRS, los TCA son menos propensos a causar disfunción sexual, aumento de peso significativo a largo plazo y trastornos del sueño que los ISRS. Las vidas medias y el aclaramiento plasmático para la mayoría de los ATC son muy similares.

Indicaciones terapéuticas (1041)

Cada una de las siguientes indicaciones es también una indicación para los ISRS, que han reemplazado ampliamente a los TCA en la práctica clínica. Sin embargo, los ATC representan una alternativa razonable para las personas que no pueden tolerar los efectos adversos de los ISRS.(Kaplan.2015.p.1041)

Trastorno depresivo mayor

El tratamiento de un episodio depresivo mayor y el tratamiento profiláctico del trastorno depresivo mayor son las principales indicaciones para el uso de los ATC. Aunque los TCA son efectivos en el tratamiento de la depresión en personas con trastorno bipolar I, tienen más probabilidades de inducir manía, hipomanía o ciclismo que los

antidepresivos más nuevos, en particular el ISRS y el bupropión. Por lo tanto, no se recomienda que los TCA se utilicen de manera rutinaria para tratar la depresión asociada con el trastorno bipolar I o bipolar II.(Kaplan.2015.p.1041)

Las características melancólicas, los episodios depresivos mayores previos y los antecedentes familiares de trastornos depresivos aumentan la probabilidad de una respuesta terapéutica. Todos los ATC disponibles son igualmente efectivos en el tratamiento de trastornos depresivos. Sin embargo, en el caso de una persona individual, un tricíclico o tetracíclico puede ser efectivo, y otro puede ser ineficaz. El tratamiento de un episodio depresivo mayor con características psicóticas casi siempre requiere la administración conjunta de un fármaco antipsicótico y un antidepresivo. Aunque se usa en todo el mundo como antidepresivo, la clomipramina solo está aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de la OCD.(Kaplan.2015.p.1041)

Dosificación

Las personas que tienen la intención de tomar un TCA deben someterse a exámenes físicos y de laboratorio de rutina, incluido un CBC, un recuento de glóbulos blancos con diferencial y electrolitos séricos con pruebas de función hepática. Se debe obtener un electrocardiograma para todas las personas, especialmente mujeres mayores de 40 años y hombres mayores de 30 años. Los TCA están contraindicados en personas con un QT c superior a 450 milisegundos. La dosis inicial debe ser pequeña y elevarse gradualmente. Debido a la disponibilidad de alternativas altamente efectivas a los TCA, se debe usar un agente más nuevo si existe alguna condición médica que pueda interactuar de manera adversa con los TCA.(Kaplan.2015.p.1044)

Las personas mayores y los niños son más sensibles a los efectos adversos del TCA que los adultos jóvenes. En niños, el EKG debe ser monitoreado regularmente durante el uso de un TCA.

Las dosis y los niveles terapéuticos en sangre para los ATC varían entre los fármacos. Con la excepción de la protriptilina, todos los TCA deben iniciarse a 25 mg al día y aumentarse según se toleren. Al principio, las dosis divididas reducen la gravedad de los efectos adversos, aunque la mayor parte de la dosis se debe administrar por la noche para ayudar a inducir el sueño si se usa un medicamento sedante como la amitriptilina.(Kaplan.2015.p.1044)

Eventualmente, la dosis diaria completa se puede administrar a la hora de acostarse. Un error clínico común es dejar de aumentar la dosis cuando la persona tolera el medicamento pero toma menos de la dosis terapéutica máxima y no muestra mejoría clínica. El médico debe evaluar de forma rutinaria el pulso y los cambios ortostáticos de la persona en la PA mientras aumenta la dosis.(Kaplan.2015.p.1044)

El uso de nortriptilina debe iniciarse a 25 mg al día. La mayoría de los pacientes solo necesitan 75 mg al día para alcanzar un nivel en sangre de 100 mg / nL. Sin embargo, la dosis puede elevarse a 150 mg al día si es necesario. El uso de amoxapina debe iniciarse a 150 mg al día y aumentarse a 400 mg al día. El uso de protriptilina debe comenzar con 15 mg al día y aumentar a 60 mg al día. La maprotilina se ha asociado con una mayor incidencia de convulsiones si la dosis se aumenta demasiado rápido o se mantiene a un nivel demasiado alto. El uso de maprotilina debe iniciarse con 25 mg al día y aumentarse durante 4 semanas a 225 mg al día. Debe mantenerse a ese nivel durante solo 6 semanas y luego reducirse a 175 a 200 mg al día.(Kaplan.2015.p.1044)

Las personas con dolor crónico pueden ser particularmente sensibles a los efectos adversos cuando se inicia el uso de TCA. Por lo tanto, el tratamiento debe comenzar con dosis bajas que se aumentan en pequeños incrementos. Sin embargo, las personas con dolor crónico pueden experimentar alivio con la terapia de dosis baja a largo plazo, como amitriptilina o nortriptilina, de 10 a 75 mg al día.(Kaplan.2015.p.1044)

Los ATC deben evitarse en los niños, excepto como último recurso. Las pautas de dosificación en niños para la imipramina incluyen el inicio a 1.5 mg / kg por día. La dosis puede ajustarse a no más de 5 mg / kg al día. En la enuresis, la dosis suele ser de 50 a 100 mg al día, antes de acostarse. El uso de clomipramina puede iniciarse a 50 mg al día y aumentarse a no más de 3 o 200 mg al día.(Kaplan.2015.p.1044)

Cuando se suspende el tratamiento con TCA, primero se debe reducir la dosis a tres cuartos de la dosis máxima durante un mes. En ese momento, si no hay síntomas, el uso del medicamento puede reducirse en 25 mg (5 mg para protriptilina) cada 4 a 7 días. La disminución gradual evita un síndrome de rebote colinérgico que consiste en náuseas, malestar estomacal, sudoración, dolor de cabeza, dolor de cuello y vómitos. Este síndrome se puede tratar restableciendo una pequeña dosis del medicamento y disminuyendo más lentamente que antes. Varios informes de casos notan la aparición de manía de rebote o hipomanía después de la interrupción abrupta del uso de TCA.(Kaplan.2015.p.1044)

Sexualidad normal

La sexualidad siempre ha sido un área de interés para la comunidad médica. En la era clásica, Hipócrates citó el clítoris como el sitio de la excitación sexual femenina, el primer médico registrado históricamente que hizo esa evaluación. En la edad media, los médicos islámicos recomendaron el coito interrumpido como una forma de control de la

natalidad. Al final del Renacimiento y al comienzo de la Reforma, se diseñó una funda de lino como condón, no con el propósito de controlar la natalidad, sino como protección contra la sífilis. Durante la época victoriana, sexólogos como Havelock Ellis y Richard von Krafft-Ebing, presentaron perspectivas divergentes sobre el comportamiento sexual. Durante ese mismo período, Sigmund Freud desarrolló sus innovadoras teorías sobre la libido, la sexualidad infantil y los efectos del impulso sexual sobre el comportamiento humano. En la era moderna, la investigación de Alfred Kinsey, el trabajo de William Masters y Virginia Johnson, y el desarrollo de medicamentos que previenen la anticoncepción, ayudan a la erección y reemplazan las hormonas que disminuyen con la menopausia y el envejecimiento contribuyeron al desarrollo de una era de liberalidad sexual. El sexo también ha sido un foco constante de curiosidad e interés para la humanidad en general. Las representaciones del comportamiento sexual han existido desde el momento de los dibujos prehistóricos de las cuevas a través de las ilustraciones anatómicas de la relación sexual de Leonardo da Vinci a los sitios pornográficos actuales en Internet. (Kaplan.2015.p.564)

La sexualidad está determinada por la anatomía, la fisiología, la cultura en que vive una persona, las relaciones con los demás y las experiencias de desarrollo a lo largo del ciclo vital. Incluye la percepción de ser hombre o mujer y pensamientos y fantasías privadas, así como el comportamiento. Para la persona promedio, la atracción sexual hacia otra persona y la pasión y el amor que siguen están profundamente asociados con los sentimientos de felicidad íntima.

El comportamiento sexual normal brinda placer a uno mismo y a la pareja e involucra la estimulación de los órganos sexuales primarios, incluido el coito; carece de sentimientos inapropiados de culpa o ansiedad y no es compulsivo. La comprensión social

de lo que define el comportamiento sexual normal es inconstante y varía de una época a otra, reflejando las costumbres culturales de la época.

Conducta sexual

El cerebro

Corteza: El córtex está involucrado tanto en el control de los impulsos sexuales como en el procesamiento de estímulos sexuales que pueden conducir a la actividad sexual. En estudios de hombres jóvenes, se ha encontrado que algunas áreas del cerebro son más activas durante la estimulación sexual que otras. Estos incluyen la corteza orbitofrontal, que está involucrada en las emociones; la corteza cingulada anterior izquierda, que está involucrada en el control hormonal y la excitación sexual; y el núcleo caudado derecho, cuya actividad es un factor que determina si la actividad sexual sigue a la excitación. (Kaplan.2015.p.567)

Sistema límbico: En todos los mamíferos, el sistema límbico está directamente involucrado con elementos del funcionamiento sexual. La estimulación química o eléctrica de la parte inferior del tabique y el área preóptica contigua, las fimbrias del hipocampo, los cuerpos mamilares y los núcleos talámicos anteriores han provocado erecciones del pene. Los estudios del cerebro en mujeres han revelado que esas áreas activadas por emociones de miedo o ansiedad son notablemente inactivas cuando la mujer experimenta un orgasmo.

Tronco cerebral Los sitios del tronco cerebral ejercen un control inhibitorio y excitador sobre los reflejos sexuales de la columna vertebral. El núcleo paragigantocellularis proyecta directamente a las neuronas eferentes pélvicas en la médula espinal lumbosacra, aparentemente causando que secreten serotonina, que se sabe que inhibe los orgasmos. La médula lumbosacra también recibe proyecciones de otros núcleos serotoninérgicos en el tronco cerebral. (Kaplan.2015.p.567)

Neurotransmisores:

Muchos neurotransmisores, como la dopamina, la epinefrina, la norepinefrina y la serotonina, se producen en el cerebro y afectan la función sexual. Por ejemplo, se presume que un aumento en la dopamina aumenta la libido. La serotonina, producida en la parte superior del panto y en el cerebro medio, ejerce un efecto inhibitorio sobre la función sexual. La oxitocina se libera con el orgasmo y se cree que refuerza las actividades placenteras.

Medula espinal:

La excitación sexual y el clímax se organizan en última instancia a nivel espinal. Los estímulos sensoriales relacionados con la función sexual se transmiten a través de aferentes de los nervios pudendal, pélvico e hipogástrico. Varios experimentos separados sugieren que los reflejos sexuales están mediados por las neuronas espinales en la región gris central de los segmentos lumbosacros. (Kaplan.2015.p.568)

Respuestas fisiológicas. La respuesta sexual es una verdadera experiencia psicofisiológica. La excitación es provocada por estímulos psicológicos y físicos; los niveles de tensión se experimentan tanto fisiológicamente como emocionalmente; y, con el orgasmo, normalmente se produce una percepción subjetiva de un pico de reacción y liberación física junto con una sensación de bienestar. El desarrollo psico-sexual, las actitudes psicológicas hacia la sexualidad y las actitudes hacia la pareja sexual están directamente involucradas y afectan la fisiología de la respuesta sexual humana.

Normalmente, los hombres y las mujeres experimentan una secuencia de respuestas fisiológicas a la estimulación sexual. En la primera descripción detallada de estas respuestas, Masters y Johnson observaron. La excitación sexual y el clímax se organizan en última instancia a nivel espinal. Los estímulos sensoriales relacionados con la función sexual se transmiten a través de aferentes de los nervios pudendal, pélvico e

hipogástrico. Varios experimentos separados sugieren que los reflejos sexuales están mediados por las neuronas espinales en la región gris central de los segmentos lumbosacros. (Kaplan.2015.p.568)

Respuestas fisiológicas.

La respuesta sexual es una verdadera experiencia psicofisiológica. La excitación es provocada por estímulos psicológicos y físicos; los niveles de tensión se experimentan tanto fisiológicamente como emocionalmente; y, con el orgasmo, normalmente se produce una percepción subjetiva de un pico de reacción y liberación física junto con una sensación de bienestar. El desarrollo psico-sexual, las actitudes psicológicas hacia la sexualidad y las actitudes hacia la pareja sexual están directamente involucradas y afectan la fisiología de la respuesta sexual humana. (Kaplan.2015.p.568)

Normalmente, los hombres y las mujeres experimentan una secuencia de respuestas fisiológicas a la estimulación sexual. En la primera descripción detallada de estas respuestas, Masters y Johnson observaron que el proceso fisiológico implica niveles crecientes de vasocongestión y miotonía (tumescencia) y la posterior liberación de la actividad vascular y el tono muscular como resultado del orgasmo (detumescencia). Es importante recordar que la secuencia de respuestas puede superponerse y fluctuar. Una fantasía sexual o el deseo de tener relaciones sexuales precede con frecuencia a las respuestas fisiológicas de excitación, orgasmo y resolución, particularmente en el hombre. Además, las experiencias subjetivas de una persona son tan importantes para la satisfacción sexual como la respuesta fisiológica objetiva. Las figuras 17.1-5 y 17.1-6 ilustran varios patrones posibles en las fases de la respuesta sexual masculina y la respuesta sexual femenina, respectivamente. (Kaplan.2015.p.568)

Hormonas y comportamiento sexual

En general, las sustancias que aumentan los niveles de dopamina en el cerebro aumentan el deseo, mientras que las sustancias que aumentan la serotonina disminuyen

el deseo. La testosterona aumenta la libido en ambos hombres y mujeres, aunque el estrógeno es un factor clave en la lubricación involucrada en la excitación femenina y puede aumentar la sensibilidad de la mujer a la estimulación. Estudios recientes indican que el estrógeno también es un factor en la respuesta sexual masculina y que una disminución en el estrógeno en el varón de mediana edad produce una mayor acumulación de grasa, al igual que en las mujeres. La progesterona deprime levemente el deseo en hombres y mujeres, al igual que el exceso de prolactina y cortisol. La oxitocina participa en sensaciones placenteras durante el sexo y se encuentra en niveles más altos en hombres y mujeres después del orgasmo. (Kaplan.2015.PP.568-569)

Disfunciones sexuales

Las características esenciales de las disfunciones sexuales son la incapacidad de responder a la estimulación sexual, o la experiencia de dolor durante el acto sexual. La disfunción puede definirse por una perturbación en el sentido subjetivo de placer o deseo generalmente asociado con el sexo, o por el desempeño objetivo. Según la 1^o revisión de la Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados (CIE-10), la disfunción sexual se refiere a la "incapacidad de una persona para participar en una relación sexual como él o ella desearía". (Kaplan.2015.p.575)

En el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, quinta edición (DSM-5), las disfunciones sexuales incluyen trastorno del deseo sexual hipoactivo masculino, trastorno de interés / excitación sexual femenina, trastorno eréctil, trastorno orgásmico femenino, eyaculación retardada, eyaculación precoz (temprana) , dolor genitopélvico / trastorno de la penetración, disfunción sexual inducida por sustancias / medicamentos, otra disfunción sexual especificada y disfunción sexual no específica. Las disfunciones sexuales se diagnostican solo cuando son una parte importante del cuadro clínico. Si existe más de una disfunción, todas deben ser diagnosticadas. Las disfunciones sexuales pueden ser de por vida o adquiridas, generalizadas o situacionales, y son el

resultado de factores psicológicos, factores fisiológicos, factores combinados y numerosos factores estresantes que incluyen costumbres culturales prohibitivas, problemas de salud y de pareja y conflictos de relaciones. Si la disfunción es totalmente atribuible a una condición médica general, uso de sustancias o efectos adversos de la medicación, se diagnostica una disfunción sexual debido a una condición médica general o una disfunción sexual inducida por sustancias. En el DSM-5, la especificación de la gravedad de la disfunción se indica al observar si la angustia del paciente es leve, moderada o grave. (Kaplan.2015.p.575)

Las disfunciones sexuales se asocian frecuentemente con otros trastornos mentales, como los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad, los trastornos de personalidad y la esquizofrenia. En muchos casos, una disfunción sexual puede diagnosticarse junto con otro trastorno psiquiátrico. Si la disfunción es en gran parte atribuible a un trastorno psiquiátrico subyacente, solo se debe diagnosticar el trastorno subyacente. Las disfunciones sexuales generalmente se perpetúan a sí mismas, y los pacientes están cada vez más sometidos a ansiedad por el desempeño continuo y una incapacidad concomitante para experimentar placer. En las relaciones, la pareja sexualmente funcional a menudo reacciona con angustia o enojo debido a sentimientos de privación o la sensación de que él o ella es una persona sexual insuficientemente atractiva o adecuada. En tales casos, el clínico debe considerar si el problema sexual precedió o surgió de dificultades en la relación y si el diagnóstico de disfunción sexual relevante a los problemas de relación es más apropiado. (Kaplan.2015.p.575)

Trastorno del interés/excitación sexual masculina:

Esta disfunción se caracteriza por una deficiencia o ausencia de fantasías sexuales y deseo de actividad sexual por un mínimo de duración de aproximadamente 6 meses. Los hombres para quienes esta es una condición de por vida nunca han experimentado

muchos pensamientos eróticos / sexuales espontáneos. El pensamiento sexual mínimo espontáneo o el deseo sexual mínimo antes de las experiencias sexuales no se considera un trastorno diagnosticable en las mujeres especialmente si el deseo se dispara durante el encuentro sexual. (Kaplan.2015.p.575)

La prevalencia informada de bajo deseo es mayor en los extremos más jóvenes y mayores del espectro de edad, con solo el 2 por ciento de los hombres de 16 a 44 años afectados por este trastorno. Un 6 por ciento de los hombres de 18 a 24 años, y el 40 por ciento de los hombres de 66 a 74 años, tienen problemas con el deseo sexual. Algunos hombres pueden confundir la disminución del deseo con la disminución de la actividad. Sus pensamientos y fantasías eróticas no disminuyen, pero ya no actúan sobre ellos debido a problemas de salud, la falta de disponibilidad de una pareja u otra disfunción sexual como el trastorno eréctil. (Kaplan.2015.p.575)

Una variedad de factores causales están asociados con un bajo deseo sexual. Los pacientes con problemas de deseo a menudo usan la inhibición del deseo a la defensiva, para protegerse contra los miedos inconscientes sobre el sexo. Sigmund Freud conceptualizó el bajo deseo sexual como resultado de la inhibición durante la fase psíquica psicosexual del desarrollo y de los conflictos edípicos no resueltos. Algunos hombres, obsesionados con el estado fálico de desarrollo, temen a la vagina y creen que serán castrados si se acercan a ella. Freud llamó a este concepto vagina dentata; él teorizó que los hombres evitan el contacto con la vagina cuando creen inconscientemente que la vagina tiene dientes. La falta de deseo también puede ser resultado de estrés crónico, ansiedad o depresión.

La abstinencia del sexo durante un período prolongado a veces resulta en la supresión de los impulsos sexuales. La pérdida del deseo también puede ser una expresión de hostilidad hacia un compañero o el signo de una relación en deterioro. La presencia

del deseo depende de varios factores: impulso biológico, autoestima adecuada, la capacidad de aceptarse como persona sexual, la disponibilidad de un compañero apropiado y una buena relación en áreas no sexuales con un compañero. El daño o la ausencia de cualquiera de estos factores pueden disminuir el deseo. (Kaplan.2015.p.575)

Al hacer el diagnóstico, los médicos deben evaluar la edad del paciente, su estado de salud general, cualquier régimen de medicamentos y el estrés en la vida. El médico debe intentar establecer una línea de base de interés sexual antes de que comience el trastorno. La necesidad de contacto sexual y satisfacción varía entre las personas y con el tiempo en cualquier persona dada. El diagnóstico no debe hacerse a menos que la falta de deseo sea una fuente de angustia para el paciente.

Trastorno de interés/excitación femenino:

La combinación de interés (o deseo) y excitación en una categoría de disfunción refleja el reconocimiento de que las mujeres no necesariamente se mueven paso a paso desde el deseo a la excitación, sino que a menudo experimentan el deseo de forma sincronizada con, o incluso siguen, los sentimientos iniciales de excitación. Esto es particularmente cierto para las mujeres en relaciones a largo plazo. Como corolario, las mujeres que experimentan disfunción sexual pueden experimentar una incapacidad de sentir interés o excitación, y a menudo pueden tener dificultades para alcanzar el orgasmo o experimentar dolor además. Algunos pueden experimentar disfunción en todo el rango de la respuesta / placer sexual. Las quejas en esta categoría de disfunción se presentan de manera diversa como una disminución o escasez de sentimientos, pensamientos o fantasías eróticas; un impulso disminuido para iniciar el sexo; una recepción disminuida o ausente a las objeciones del compañero; o una incapacidad para responder a la estimulación de la pareja. (Kaplan.2015.p.576)

Un factor que complica este diagnóstico es que la sensación subjetiva de excitación a menudo se correlaciona mal con la lubricación genital tanto en mujeres normales como disfuncionales. Por lo tanto, las quejas de falta del placer es suficiente para este diagnóstico, incluso cuando hay lubricación vaginal y congestión. Una mujer que se queja de falta de excitación puede lubricar vaginalmente, pero puede no experimentar una sensación subjetiva de excitación.

Algunos estudios que utilizan imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) han revelado una baja correlación entre la activación cerebral en áreas que controlan la respuesta genital y las calificaciones simultáneas de la activación subjetiva. Los estudios fisiológicos de las disfunciones sexuales indican que un patrón hormonal puede contribuir a la capacidad de respuesta en las mujeres que tienen disfunción de la excitación. William Masters y Virginia Johnson descubrieron que las mujeres están particularmente deseosas de tener relaciones sexuales antes del inicio de la menstruación. Otras mujeres informan que sienten la mayor excitación sexual inmediatamente después de la menstruación o en el momento de la ovulación. Las alteraciones en los niveles de testosterona, estrógeno, prolactina y tiroxina se han relacionado con el trastorno de la excitación sexual femenina. Además, los medicamentos con propiedades antihistamínicas o anticolinérgicas causan una disminución de la lubricación vaginal. (Kaplan.2015.p.576)

Los factores como el estrés en la vida, el envejecimiento, la menopausia, la estimulación sexual adecuada, la salud general y el régimen de medicación deben evaluarse antes de hacer este diagnóstico. Los problemas de relación son particularmente relevantes para el trastorno de interés / excitación adquirido. En un estudio de parejas con sexo notablemente disminuido. En la interacción sexual, la etiología más prevalente fue la discordia conyugal.

Para el diagnóstico del trastorno del interés/excitación sexual se utilizan los criterios del DSM-5 que se muestran a continuación:

Trastorno del interés/excitación sexual femenino

A. Ausencia o reducción significativa del interés/excitación sexual femenina, que se manifiesta por lo menos por una de las tres siguientes:

1. Interés ausente o reducido en la actividad sexual.
2. Fantasías o pensamientos sexuales o eróticos ausentes o reducidos.
3. Inicio reducido o ausente de la actividad sexual y habitualmente no receptiva a los intentos de la pareja por iniciarla.
4. Excitación o placer sexual ausente o reducido durante la actividad sexual en casi todas o todas las ocasiones (aproximadamente 75%–100%) de la actividad sexual en pareja

Trastorno del interés/excitación sexual femenino

(en situaciones y contextos concretos o, si es generalizada, en todos los contextos).

5. Excitación o placer sexual ausente o reducido en respuesta a cualquier invitación sexual o erótica, interna o externa (p. ej., escrita, verbal, visual).
6. Sensaciones genitales o no genitales ausentes o reducidas durante la actividad sexual en casi todas o todas las ocasiones (aproximadamente 75%–100%) de la actividad sexual en pareja (en situaciones y contextos concretos o, si es generalizada, en todos los contextos).

- Los síntomas del Criterio A han persistido durante unos seis meses como mínimo.

- Los síntomas del Criterio A provocan un malestar clínicamente significativo en el individuo.
- La disfunción sexual no se explica mejor por un trastorno mental no sexual o como consecuencia de una alteración grave de la relación (p. ej., violencia de género) u otros factores estresantes significativos y no se puede atribuir a los efectos de una sustancia/medicación o a otra afección médica.

Especificar **si:**

De por vida: El trastorno ha existido desde que el individuo alcanzó la madurez sexual.

Adquirido: El trastorno empezó tras un periodo de actividad sexual relativamente normal.

Especificar **si:**

Generalizado: No se limita a determinados tipos de estimulación, situaciones o parejas.

Situacional: Ocurre solamente con determinados tipos de estimulación, situaciones o parejas.

Especificar **la** **gravedad** **actual:**

Leve: Evidencia de malestar leve a causa de los síntomas del Criterio A.

Moderado: Evidencia de malestar moderado a causa de los síntomas del Criterio A.

Grave: Evidencia de malestar grave o extremo a causa de los síntomas del Criterio A. (DSM-V.p.229)

- En el cuadro clínico predomina un trastorno clínicamente significativo de la función sexual.
- Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio de (1) y (2):
 1. Los síntomas del Criterio A desarrollados durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de la sustancia, o después de la exposición a un medicamento.
 2. La sustancia/medicamento implicado puede producir los síntomas del Criterio A.
- El trastorno no se explica mejor por una disfunción sexual no inducida por sustancias/medicamentos. Estas pruebas de una disfunción sexual independiente pueden incluir lo siguiente:

Los síntomas fueron anteriores al inicio del uso de la sustancia/medicamento; los síntomas persisten durante un periodo importante (p. ej., aproximadamente un mes) después del cese de la abstinencia aguda o intoxicación grave; o existen otras pruebas que sugieren la existencia de una disfunción sexual independiente no inducida por sustancias/medicamentos (p. ej. antecedentes de episodios recurrentes no relacionados con sustancias/medicamentos).
- El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un delirio.
- El trastorno causa un malestar clínicamente significativo en el individuo.

Nota: Este diagnóstico sólo se puede hacer en lugar de un diagnóstico de intoxicación por sustancias o de abstinencia de sustancias cuando en el cuadro clínico predominan los síntomas del Criterio A y cuando son suficientemente graves para merecer atención clínica.

Nota de codificación: Los códigos CIE-9-MC y CIE-10-MC para las disfunciones sexuales inducidas por sustancias/medicamentos específicos se indican en la tabla siguiente. Obsérvese que el código CIE-10-MC depende de si existe o no algún trastorno concomitante por consumo de sustancias de la misma clase. Si un trastorno leve por consumo de sustancias coincide con la disfunción sexual inducida por sustancias, el carácter en 4ª posición es “1” y el clínico hará constar “trastorno leve por consumo de [sustancia]” antes de la disfunción sexual inducida por sustancias (p. ej., “trastorno leve por consumo de cocaína con disfunción sexual inducida por la cocaína”). Si un trastorno moderado o grave por consumo de sustancias coincide con la disfunción sexual inducida por sustancias, el carácter en 4ª posición es “2” y el clínico hará constar “trastorno por consumo de [sustancia]” o “trastorno grave por consumo de [sustancia]” según la gravedad del trastorno concurrente por consumo de sustancias. Si no existe un trastorno concurrente por consumo de sustancias (p. ej., después de un consumo fuerte puntual de la sustancia), entonces el carácter en 4ª posición es “9” y el clínico solamente hará constar la disfunción sexual inducida por sustancias.

Especificar si (véase la Tabla 1 en el capítulo “Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos” del DSM-5 para diagnósticos asociados a la clase de sustancia):

Con inicio durante la intoxicación: Si se cumplen los criterios de intoxicación con la sustancia y los síntomas aparecen durante la intoxicación.

Con inicio durante la abstinencia: Si se cumplen los criterios de abstinencia de la sustancia y los síntomas aparecen durante, o poco después de la retirada.

Con inicio después de tomar el medicamento: Los síntomas pueden aparecer al principio de tomar el medicamento o tras alguna modificación o cambio de la pauta.

Especificar la gravedad actual:

Leve: Sucede en el 25%–50% de las relaciones sexuales. **Moderado:** Sucede en el 50%–75% de las relaciones sexuales. **Grave:** Sucede en el 75% o más de las relaciones sexuales. (DSM-V.p.229)

CAPITULO III MARCO METODOLÓGICO

El presente documento es un estudio bibliográfico, no pretende ser una investigación original ni analítica, ni un estudio primario. Busca recopilar y sintetizar lo que otros estudios primarios o investigaciones originales han encontrado, con el fin de que sirva de referencia en la práctica, toma de decisiones y metanálisis.

Restricciones y limitaciones:

Para este estudio bibliográfico se utilizaron las siguientes palabras clave:

Disminución de la libido

Depresión

Antidepresivos

Melancolía

Fuentes de datos: Binass, Google, COCHRANE, SCAD y SciELO

-Criterios de inclusión: Se tomará en cuenta los artículos de 5 años anteriores excepto artículos históricos y metanálisis.

-Idioma de los artículos: español e inglés

-Artículos de revistas médicas, libros de texto como el Kaplan, DSM-V.

Criterios de exclusión:

-No se tomarán en cuenta datos pediátricos, población joven menor a 20 años.

-No se incluirán artículos sin año de publicación

Índice de abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

5-HT: receptor de serotonina

LCR: líquido cefalorraquídeo

5-HIAA: ácido 5-hidroxiacético

SNC: Sistema Nervioso Central

MAO: Monoaminoxidasa

5HT2A36: Receptor antagonista

5-HT1A: Receptor antagonista

5-HT2A: Receptor antagonista

ISRSs: inhibidores selectivos de la receptación de serotonina

IRSNs : inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y noradrenalina

IMAOs: inhibidores de la monoaminooxidasa.

CAPÍTULO IV ANALISIS

Describir los efectos secundarios por tratamiento con antidepresivos relacionados con la función sexual

En la literatura vista se ha relacionado múltiples efectos secundarios a causa de las distintas familias de antidepresivos; existen fenómenos los cuales ocurren con relativa frecuencia como efecto del consumo de los antidepresivos entre ellos según Spatti (2012), donde se reconoce que la disminución del libido, dificultades para la excitación, dificultades para el orgasmo y tanto la disfunción eréctil en el hombre como reducción de la lubricación vaginal en la mujer. (pp.190-191).

CUADRO.1

Disfunciones sexuales de las diferentes clases de antidepresivos

Antidepresivos	Efectos sobre la función sexual
Tricíclicos	Disminuir la excitación, retrasar o suprimir la eyaculación y el orgasmo (especialmente Clomipramina).
ISRS	Efecto inhibitor sobre la eyaculación y orgasmo (especialmente Paroxetina). Algunos tienen menos efectos negativos (Sertralina, Citalopram, Duloxetina).

ISRS + NA	Milnacipran tendría pocos efectos secundarios negativos
IMAO	Efectos negativos sobre la erección y eyaculación. Sin Moclobemida (IMAO-B) preferirían efectos estimulantes de género en los paciente deprimidos.

(Porto.2014.p.1113)

De acuerdo con Angel et al (2015), la incidencia de la disfunción sexual emergente de tratamiento puede ser alta, entre un 50% a 70% principalmente relacionado al alto perfil de 5-HT de la recaptación de bloqueo. (p.419). La mayoría de pacientes con deterioro de la libido, orgasmos y inadecuada funcionamiento de la excitación, se quejan frecuentemente de que esto causa deterioro de la calidad de vida. (pp.418-419).

Las tasas de disfunción sexual descritas por Clayton et al (2015) muestran un alcance de hasta un 72%-75% (p.307), mostrando además que la depresión en sí disminuye el deseo sexual en mujeres un 42% y en hombres en un 50% y también influyen en la disminución de la excitación en mujeres 46% y hombres hasta un 50%; la terapia antidepressiva influye en múltiples áreas de la respuesta sexual por lo que afecta también el deseo sexual, excitación y orgasmo. (p.307). Waldinger (2015) coincide en que los antidepressivos pueden afectar la disminución del deseo sexual, así como también problemas de erección, eyaculación retrograda, dolorosa, priapismo y anestesia vaginal o de pene, sin embargo estos últimos no tan frecuentes. (p.478).

Continuando con los efectos secundarios de los antidepresivos observamos la reiteración en problemas como el priapismo, excitación sexual persistente, hipersexualidad, trastornos del libido, disfunción eréctil, trastornos de orgasmos o de la eyaculación (Ferretti.2013.p5).

Una hipótesis es que los ISRS y la Venlafaxina reducen la transmisión dopaminérgica a través de serotonina que se asocia con el deseo y el orgasmo (Bella.2013.p467). Siguiendo con los efectos de los ISRS el que vamos a encontrar más frecuentemente es la ausencia o el retraso del orgasmo, también se pueden estar disminuidos el libido y la dificultad de la excitación. (Hatta, Duni, Ng, Lin, Morhani, Das, Nik, Ruzyanei.2013.p12).

Según Falk (2018) los ISRS y los ISRN tienen gran interferencia con el orgasmo. (p.9); con esto anterior también concuerda con el estudio de Nadal et al (2017) el cual menciona a los ISRS con grandes efectos a nivel de la función sexual tales como disminución del libido, disminución de la excitación y alteración de orgasmos, este último con una incidencia del 50%. (p.268)

Otros estudios sobre los ISRS apoyan lo ya mencionado, demostrando que este grupo de antidepresivos provoca una amplia variedad de alteraciones sexuales en los que se encuentran la disminución del libido, disminución de excitación, retardo en orgasmo, priapismo y orgasmo doloroso. (Izaskum, Fernandez, Paz.2011.p102). Perelman (2011) también confirma en su estudio que este grupo es culpable de afectar la función sexual. (p.129).

En el estudio de Espinoza et al (2016) en donde participaron 610 mujeres y 412 hombres se describen los porcentajes de incidencia de los efectos adversos de este grupo de fármacos entre ellos se encuentra con mayor porcentaje el Citalopram 72,7%, luego

Paroxetina 70,7%, Venlafaxina 67,3%, Sertralina 62,9%, Fluvoxamina 62,3%, y en menor cantidad encontramos la Mirtazapina 24,4% y la Moclobemide con un 3,9%(p.166). De acuerdo con Quintana, Velazco (2018), el grupo de antidepresivos de los ISRS presentan la mayor cantidad de efectos adversos. (p.423).

La Paroxetina según Clayton (2016) disminuye la activación en respuesta a los estímulos eróticos visuales (p.430); la Fluoxetina disminuye el deseo sexual en mujeres (p.431). La Mirtazapina es un antagonista presináptico que causa menos disfunción sexual en comparación con los ISRS (p.439). El Citalopram presenta el doble de anorgasmia que los ISRS (Cipriani et al.2012.p.293) y menciona que el Escitalopram presenta la disfunción eréctil más frecuentemente que el Citalopram (p.293).

Según Nadal et al. (2017) los IMAO no poseen actividad anticolinérgica y raramente se han asociado con disfunción eréctil y con problemas en la eyaculación; también en efectos sobre el libido (p.268).

Porto (2014) menciona que los antidepresivos Tricíclicos, los IMAO, ISRS y los ISRN tienen un efecto típico secundario que es la disfunción sexual. (p.1114).

Determinar por familias de antidepresivos cual tiene mayor efecto sobre la función sexual.

Los antidepresivos se dividen por su mecanismo de acción en familias, algunas de estas de acuerdo a la investigación de Nadal et al (2017) las describe a tres de ellas como las que más frecuentemente tienen efecto sobre la función sexual.

- ISRS: Fluoxetina, Citalopram, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina.
- IMAO: Mirtazapina, Venlafaxina, Duloxetina.

- ATC: Amitriptilina, Imipramina. (p.268)

En general el efecto de los fármacos antidepresivos sobre la función sexual varía entre las familias de los antidepresivos, sin embargo es motivo de preocupación en particular con los ISRS, aunque también se encuentran solo que en menor manera en los ISRN (Clayton et al.2015.p307).

La tasa de prevalencia según el estudio de Vermani et al (2013) los responsables de un 50%-90% de los efectos en la función sexual recae sobre la familia de antidepresivos ISRS y ISRN (p.863).

La familia de antidepresivos de los ISRS en el estudio de Angel et al (2015) expone que estos inducen a efectos sexuales secundarios que impactan negativamente la calidad de vida (p.418); según Fooladi (2014) señala a los ISRS como principales responsables de la disminución del libido (p.832).

Waldinger (2015) compara en su estudio las familias de antidepresivos IMAO con los ATC, donde toma un fármaco de cada familia Fenelzina (IMAO) con Imipramina (ATC) demostrando un retraso de orgasmo de un 30%-37% y un 20%-30% respectivamente (p.479).

El Bupropión que pertenece a la familia de los antidepresivos atípicos en el estudio de Hirsch (2017) se compara con la Fluoxetina perteneciente a la familia ISRS; donde se demostró que los ISRS aumentan en casi tres veces el porcentaje de trastornos a nivel sexual (p.3).

Los ISRS son una de las familias que más causa controversia dado que se ha documentado ser de las causantes de los efectos secundarios, dentro de este grupo la Paroxetina en un metanálisis realizado por Purgato, Papola, Gastaldon, Trespidi, Magni, Rizzo, Furukawa, Watanabe, Ciprioni (2014), efectos claros sobre la disfunción eréctil y

la disminución del libido; entre esta familia se hace mención en el estudio de Clayton (2016) como causante de priapismo como efecto secundario a su consumo (p.437), también se describe este efecto secundario mencionado anteriormente en el estudio de Waldinger (2015) sin embargo se describe en la Trazodona antidepresivo ISRS de segunda generación (pp.480-481).

En la investigación de Clayton (2016) se encuentra la Amoxapina la cual como efecto secundario en la función sexual señala eyaculación dolorosa y retrograda (p.433); luego menciona Clopramina, Amitriptilina y la Imipramina son catalogados los peores fármacos de la familia de los tricíclicos ya que estos disminuyen el deseo, disminuyen la lubricación, inhibición de la eyaculación y el orgasmo (p.433). La Amitriptilina provocó un aumento de frecuencia del trastorno de impotencia y disminución de la libido que algún trastorno de eyaculación. En mujeres no causó mayor riesgo de trastorno de excitación u orgasmo (Wei-Hsi et al.2017.p.379).

Establecer cuales antidepresivos se describen con menor efecto sobre la función sexual.

Existen diferencias entre cada antidepresivo aun así se encuentren dentro de la misma familia, unos causan más efectos secundarios que otros, y alguno otros pueden contrarrestar los efectos causados por los demás. Se han revisado variados estudios que comparan y describen las características de un antidepresivo con respecto a otro.

En la investigación de Waldinger (2015) se demuestra que los antidepresivos Sertralina, Venlafaxina, Citalopran, Paroxetina, Fluoxetina, obtuvieron una tasa más alta de incidencia de efectos secundarios con respecto a la Imipramina, Duloxetina, Escitalopram y la Fluvoxamina; además no se encontraron diferencias entre Agomelatina , Bupropion, Amineptina, Moclobemida, Mirtazapina y Nefadozona, todas estas últimas

con las tasas más bajas de efectos secundarios (p.480). En este mismo estudio se hicieron las siguientes comparaciones:

- Se comparó la relación entre el anti depresivo con problemas en retraso del orgasmo y la eyaculación, donde se encontró el Bupropión asociado en un 8% de los casos contra la Sertralina la cual se vio reflejado en un 52% (p.480).
- Se demostró que la Vilazodona tenía una tasa baja de efectos secundarios, y que afectaba principalmente el deseo sexual. (p.480)
- También quedó en evidencia que la Reboxatina y Duloxetina tienen menos efectos secundarios que la Fluoxetina y el Citalopram (p.480)
- Se encontró que la Agomelatina tiene menos efectos secundarios que la Paroxetina y Venlafaxina (p.480)

Clayton (2016) demostró un aumento del deseo sexual, orgasmos espontáneos y orgasmos durante el ejercicio a los pacientes que estaban en tratamiento con Fluoxetina (p.437). También Salegre et al. (2017) menciona que la Vortioxetina documenta efectos secundarios positivos a nivel de la función sexual más pronunciados que la Fluoxetina por lo que es bueno tomarla en cuenta cuando hay datos de disfunción sexual (p.50)

Otro estudio demuestra que la Paroxetina, Citalopram, Fluoxetina, Sertralina, y Venlafaxina se ha demostrado que tienen mayor tasa de efectos secundarios en relación con la Mirtazapina, Nefazodona y Moclobemida y el Bupropión poniendo a estos últimos como los antidepresivos ideales. También se informó que la Agomelatina tiene tasas de efectos secundarios menores que la Venlafaxina (Sapetti.2012.pp.191-193).

Clayton (2015) realiza un estudio en el cual demuestra que la tasa de disfunción sexual en pacientes con tratamiento con Venlafaxina que con un placebo tanto en hombres

como para mujeres, evaluando los efectos secundarios a las 8 semanas de realizado el estudio (p3111).

Se menciona que la Amitriptilina es un remplazo seguro que los otros antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos para disminuir efectos secundarios (John et al.2018.p.376). Kennedy, Sakina (2009) menciona al Milnacipram perteneciente a la familia de los ISRN que tiene menor influencia que el resto de esta familia (p.159).

El Bupropión es uno de los fármacos que menos efectos secundarios relacionados con la función sexual se describen Clayton (2016) lo menciona como el inhibidor de la recaptación de norepinefrina ideal por sus bajas tasas de efectos secundarios directamente en la función sexual (p.439). Se nombra también que aparte de no tener efectos adversos sobre la función sexual, lo colocan como una terapia coadyuvante para disminución de efectos secundarios (Taylor, Rudkin, Bullemor, Lubin, Chukwujekwu y Hawton. 2013. pp. 26-27).

Falk (2018) y Clayton (2016) coinciden en el Bupropion no tiene efectos secundarios en el Libido (p.9-p.439). Dording et al (2011) menciona a S-adenosyl-L-metionina (SAME) como tratamiento coadyuvante para la disminución de los efectos secundarios por antidepresivos (p.453).

La Mirtazapina es otro farmaco al cual se le ha dado tanta importancia por sus bajos efectos secundarios sobre la función sexual, al ser un agonista central alfa dos aumenta la neurotransmicion noradrenergica y serotoninérgica a nivel central por lo que no tiene efectos sobre la función sexual (Quintana et al. 2018. p.425). Además de ser conocida por tener un inicio de acción más rápido, Watanobe et al (2011) menciona que al compararse con otros antidepresivos como los ISRS, esta no posee efectos secundarios que afecten la función sexual (p.129)

Otro fármaco de los que existen varios estudios por su efecto antidepresivo con leves o nulos efectos secundarios sobre la función sexual es la Aglomantina Uno et al (2018) lo menciona en su estudio como un fármaco relativamente nuevo con un mecanismo de acción único que ayuda a preservar el número de ciclos de sueño, reduce la somnolencia durante el día y comparado con el Escitalopram disminuye el riesgo de efectos secundarios en la función sexual (p.1), con lo que Spetti (2012) lo concuerda como antidepresivo ideal (p.196).

Guaiana et al (2013) comparó la Aglomantina con el resto de antidepresivos y con la familia de los ISRS donde encontró una mejor tolerancia por parte de la Aglomantina por presentar mínimos efectos secundarios (p.97).

En un estudio presentado por Ferreti (2013) donde menciona a varios de los fármacos ya mencionados como los aconsejados para brindarle como tratamiento al paciente, mencionando a la Mirtazapina, Traneptina, Moclobemida, Agomelatina y la Duloxetina (p.5).

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

Describir los efectos secundarios por tratamiento con antidepresivos relacionados a la función sexual.

La depresión por si misma podría causar disfunción sexual, sin embargo se ha visto que el tratamiento farmacológico con antidepresivos ocasiona diferentes efectos en la función sexual de los pacientes. Entre la variedad de familias y tipos de antidepresivos, es amplio los diferentes efectos en la función sexual que se presentan y cada antidepresivo podría presentar uno en particular.

El estudio de Spatti (2012) señala que la disminución del libido, dificultades para la excitación, dificultades para el orgasmo, la disfunción eréctil y la lubricación vaginal son los que más se encuentran asociados a los antidepresivos.

También en estudios que se incluyeron en esta investigación se encuentra que la causa más frecuente de abandono de tratamiento se debe a efectos secundarios en la función sexual. También se describen problemas menos frecuentes que sin embargo si requieren de un abordaje medico como lo es el priapismo.

Coinciden varios artículos en que los antidepresivos ISRS son que más frecuentemente se ven mencionados como responsables de efectos secundarios como la disminución del libido, disminución de la excitación y retraso del orgasmo. Se describen otros efectos importantes como por ejemplo el que menciona Clayton (2016) donde la implicada es la Paroxetina asociada a la disminución de los estímulos eróticos visuales, la Fluoxetina disminuye el deseo sexual en mujeres; otro particular que se encontró que el Citalopram es frecuente encontrar anorgasmia.

Según Porto (2014) la disfunción sexual es un efecto típico de los ATC, ISRS, IMAO, ISRN, además de presentar frecuentemente problemas con el libido.

Determinar por familias de antidepresivos cual tiene mayor efecto sobre la función sexual.

Entre los artículos los cuales se analizaron podemos encontrar que las familias de antidepresivos que se comentaban con más frecuencia los cuales presentaban efectos negativos sobre la función sexual vamos a encontrar los ISRS, ISRN, ACT, IMAO, luego vamos a encontrar como anotados los atípicos, sin embargo estos casi no poseen efectos secundarios que afecten la vida sexual del paciente.

Esto anterior lo confirma Vermani et al (2013) en su estudio donde menciona los ISRS y los ISRN como responsables del 50% -90% de todos los antidepresivos. También encontramos familias las cuales poseen fármacos que tienen baja o nula influencia

negativa como los atípicos con el Bupropión como uno de los antidepresivos más relevantes.

Establecer cuales antidepresivos se describen con menor efecto sobre la función sexual.

Los antidepresivos poseen características diferentes sin importar que pertenezcan o no a la misma familia, por lo cual tenemos unos que van a presenta mucho efecto sobre la función sexual más que otros dentro de una familia. Siendo así de igual manera vamos a tener antidepresivos que tengan menores efectos secundarios que otros.

Ferreti (2013) recomienda utilizar como fármacos de primera elección para así evitar al paciente los efectos secundarios sobre la función sexual la Mirtazapina, Traneptina, Moclobemida, Aglomelatina y la Duloxetina. Sin embargo otros estudios apoyan el uso del Bupropión como primera línea de tratamiento (Falk.2018, Clayton.2016).

Falk (2018) también menciona al Bupropión como terapia coadyuvante para otro antidepresivo como los ISRS para optimizar el efecto antidepresivo y evitar los efectos secundarios. Taylor et al (2013) apoya esta teoría en su investigación, donde se muestran resultados significativos.

La Mirtazapina es otro antidepresivo que se encuentra en constantes estudios dado que la tasa de efectos secundarios sobre la función sexual es muy baja o nula, en diferentes estudios tanto esta como el Bupropión tienen resultados similares a los del placebo por lo que es difícil determinar si estos síntomas de la función sexual son debidas al uso de los antidepresivos o a la depresión en sí.

Se realizaron una serie de estudios comparativos, en los cuales se demuestra que en la relación entre el uso de los antidepresivos ISRS con la Mirtazapina, los resultados

tienen un valor importante al ver la gran diferencia de la incidencia de los efectos secundarios.

Uno de los que acompaña a estos antidepresivos en los que tienen poco efecto sobre la función sexual debemos mencionar a la Aglomantina, de la cual se encuentran diversos estudios comparativos los que concluyen en marcarla como uno de los menos influyentes en la función sexual.

También se mencionan otros a los cuales no se les da tanto énfasis en los estudios sin embargo tienen muy bajas tasas de efectos secundarios como lo son la Nefazodona, Moclobemida y Amineptina.

CAPITULO V. CONCLUSIONES

Las diversas investigaciones muestran que las terapias antidepresivas a lo largo del tiempo han mostrado efectos secundarios los cuales afectan la función sexual, sin embargo no es hasta hace unos años que se le empieza a dar importancia, y no pensar que era por la misma depresión que se presentaban.

Entre los puntos de relevancia que se mostraron en las investigaciones señalan a la disminución de la libido, eyaculación precoz o retardada, alteraciones del orgasmo, disminución de la lubricación vaginal como los efectos que se notan con más frecuencia en pacientes con tratamiento antidepresivo. Se mencionan también otros efectos secundarios que no se presentan con tanta frecuencia como lo son la anorgasmia, priapismo, aumento del deseo sexual, entre otros.

Las familias de antidepresivos que con más frecuencia se ven implicados con efectos sobre la función sexual en la mayoría de las investigaciones van a ser los ISRS, ISRN, IMAO, ATC, sin embargo la tasa entre familias que más se implican con efectos

secundarios en la función sexual entre un 50%-90% se relacionan al consume de ISRS y ISRN.

Los antidepresivos que pertenecen a la familia de los atípicos son los que se mencionan que tienen menor o nula influencia sobre la función sexual tales como el Bupropion, Mirtazalina, Nefadozona, y otros de otras familias como la Moclobemida, Aglomantina que también se encuentran entre los que no presentan efectos secundarios.

Se describen también terapias de dos antidepresivos tanto para optimizar el este efecto como para atenuar o eliminar los efectos secundarios en la función sexual. El más estudiado como tratamiento coadyuvante en pacientes con ISRS, por el aumento de dopamina que lo causa el Bupropion se logra este objetivo.

La Aglomantina es de los antidepresivos más nuevos el cual se ha demostrado ser un antidepresivo que aparte de no tener efecto sobre la función sexual además ayuda con los ciclos de sueño, y evita la somnolencia en el día al paciente por lo que es ideal para pacientes con insomnio.

En la práctica clínica se debe de individualizar el tratamiento a cada paciente dado que cada uno tiene sus comorbilidades asociadas, sin embargo se debe elegir bien el fármaco antidepresivo que se va a utilizar; tomando en cuenta que el estado anímico de la depresión causa problemas en la función sexual percée, añadir un antidepresivo como ISRS, ISRN que está comprobado su efecto negativo en la función sexual sería empeorar el cuadro clínico.

Entre familias se encuentran fármacos los cuales tienen mejor aceptación por el paciente por tener menos efectos secundarios la tasa de abandono del tratamiento es casi nula, con respecto a esto coinciden con los fármacos sin alteraciones en la función sexual.

Existe muy poca información sobre este tipo de efecto, además que algunos estudios no llegan a tener relevancia por la cantidad de pacientes que participan, aparte

de las limitaciones de fuentes para este estudio si queda demostrado que los antidepresivos que no afectan son el Bupropion, Mirtazapina, Nefazodona, Moclobemida, Aglomantina entre los que resaltan por su labor noble como antidepresivos.

Recomendaciones

Inicialmente se puede recomendar al lector que el paciente debe ser valorado por un personal calificado antes de empezar cualquier terapia o realizar un cambio de fármaco cuando ya tiene esta terapia antidepresiva instaurada.

Así como al clínico se recomienda individualizar al paciente, tomando en cuenta las morbilidades de cada uno, edad, y posibles opciones para cumplir el tratamiento antidepresivo.

Si el paciente realmente necesita tratamiento con un antidepresivo ISRS o ISRN, y se encuentra con notables efectos secundarios negativos sobre la función sexual, se puede utilizar como coadyuvante la terapia con el Bupropion como muy buena opción para disminuirlos o evitarlos.

Se recomienda tomar en cuenta el tipo de depresión y el grado que se encuentra el paciente para así lograr elegir bien su terapia antidepresiva desde un inicio.

Como se estudió anteriormente es ideal utilizar un antidepresivo el cual mantenga al paciente sin síntomas de depresión y además no afecte en la función sexual, por lo que se recomienda tratar al paciente con Bupropion, Mirtazapina, Nefazodona, Aglomantina.

En la CCSS se cuenta solamente con Fluoxetina, Imipramina, Amitriptilina y Venlafaxina por lo que se encuentra muy limitado para el clínico la elección sin que cause efectos secundarios sobre la función sexual.

Bibliografía

- (1947). Burton. Anatomía de la Melancolía. Buenos Aires. Argentina.
- (1993). Strachey.S.Freud-Obras Completas. Buenos Aires. Argentina.
- (2005). René Drucker Colín. Fisiología Médica. México.
- (2008). Aguirre. Antropología de la depresión. Barcelona. España.
- (2011). Izaskum, Fernandez, Paz. Disfunción sexual asociada a tratamiento antodepresivo. Lérez. Salvador.
- (2014). Guía de consulta de los Criterios Diagnóstico del DSM-5. Chicago. EEUU.
- (2015). B. Sadock, V. Sadock, Ruiz. Kaplan y Sadock Sinopsis de psiquiatría. Estados Unidos.
- Ángel, L. Laura, M y Felipe, N.(2015). Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. Salamanca España
- Antoine, M. Ashay, K y Craig, S. (2007).Depression and Erectile Dysfunction. USA
- Baldwin, S. (2004). Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs. University Department of Health
- Bella, J. Shamlou.(2013).Psychotropics and sexual dysfunction.Egypt
- Cebollada, G y Blasto, F. (2018). El paciente afectivo.
- Cipriani, Purgato, Furukawa, Trespidi, Imperadore, Signoretti, Churchill, Watanabe, Barbui.(2012).Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Italia.
- Clayton, H. Akis, R. Parokh, B. Votta, G.(2018). Sexual Dysfunction Due to Psychotropic Medications. USA.

Clayton, H. Alkis, R. Nishant, B y Votta, G. (2016). Sexual Dysfunction Due to Psychotropic Medications. University of Virginia. USA

Clayton, H. Croft, A.(2014). Antidepressants and Sexual Dysfunction: Mechanisms and Clinical Implications. University of Virginia School of Medicine

Claytona, H. Eunhee, H. Kornsteinc, G. Tourianb, A. Ru-fong, C. Lucy, A. Linda, M. and Matthieu B. (2015). Effects of 50 and 100mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. USA

Claytona, H. Hwangb. Kornsteinc, G. Tourianb, A. Chengb. Abrahamd. Meleb and Bouchere.(2015).Effects of 50 and 100mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis.USA

Dording, M. Mischoulon, D. Shyu, I. Albert, E. Papakastas, I.(2011).SAME and sexual functioning. Boston. USA

Ensieh, F. Robin, J. Bell, Fiona, J. Penelope, J. Robinson, Jayashri, K. and Susan R. (2014). Testosterone Improves Antidepressant-Emergent Loss of Libido in Women: Findings from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Australia

Espinoza, Sepolveda, Wolff y Bocic.(2016). Disfunción sexual secundaria al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Santiago, Chile.

Falk, J. (2018).Overview of sexual dysfunction in female cancer survivor.

Ferretti, L. Babin, G. Queruel, V y Droupy,S.(2013). Disfunción eréctil.

Fooladi. Bell, J. Jane. Robinson, J. Kulkarni. and Davis, R. (2014).Testosterone Improves Antidepressant-Emergent Loss of Libido in Women: Findings from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Australia.

Guaiana, Gupta, Chiada, Davis, Haederle, Koester. (2013). Aglomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Canada.

Hatta, S. Duni, A. Lin, N. Marhani, M. Das, S Y Nik, R. (2013). Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Therapy on the Female Sexual Response Cycle of women with Major Depression. Malaysia

Hatta, S. Duni, A. Lin, N. Marhanil, M. Das, Ruzyaneil, J. (2013). Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Therapy on the Female Sexual Response Cycle of women with Major Depression. Malaysia.

Hirsch. Bimbaum, J. (2018). Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management.

Izaskum R. Fernández, H y Paz E. (2011). Disfunción sexual asociada a tratamiento antidepressivo. Santiago de Compostela

James, S. Alcott, S. and Ruiz. (2015). Sunopsis of Psychiatry. New York. 11th edition.

John. Thomas, P. Paul. EK and Job. (2018). Antipsychotics Induced Sexual Dysfunction. India.

Kennedy, H Sakina, R. (2009). Sexual Dysfunction, Depression, and the Impact of Antidepressants. Canada

Khamba, B. Monique, A. Milie, L. Monica, V. Anabel, M. Christina, L. Catherine, C.

Dina, T. Christina, D. Leena, A. and Martin, A. (2012). Efficacy of Acupuncture Treatment of Sexual Dysfunction Secondary to Antidepressants. Canada

Khamba. Aucoin. Lytle. Vermani. Maldonado. Iorio. Cameron. Tsirgielis. D'Ambrosio.

Anand and Katzman. (2012). Efficacy of Acupuncture Treatment of Sexual Dysfunction Secondary to Antidepressants. Canada.

Lawrence, L. Harry. Croft. y Marvin, O. (2003). Antidepressant-Related Erectile Dysfunction: Management via Avoidance, Switching Antidepressants, Antidotes, and Adaptation. Medical University of South Carolina

Merino, J. M y García P.(1995). Antidepresivos y disfunciones sexuales: biología, clasificación y tratamiento. España

Michael, H y Robert, J. (2018). Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management

Ministerio de Salud.(2014). Dia Mundial de Prevención del Suicidio

Nadal, L y Cols, Jiménez. (2017). Disfunción sexual causada por medicamentos. España

Perelman, A. (2011). Erectile Dysfunction and Depression: Screening and Treatment. New York

Porto.(2014).Depresion y sexualidad. Francia.

Purgato, Papola, Gastaldon, Trespidi, Magni, Rizzo, Furukawa, Watanabe, Cipriani, Barbui.(2014). Paroxetine versus other antidepressive agents for depression. Verona, Italia.

Quintana, Velazco, F.(2018). Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. Cuba.

Salagre. Grande. Sole. Sanchez, M y Vieta.(2017). Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. Barcelona.

Sandy J Falk. (2018). Overview of sexual dysfunction in female cancer survivors.

Sapetti.(2014). Agomelatine: An Antidepressant Without Deterioration of Sexual Response. Buenos Aires . Argentina

Seidman, N.(2002). Exploring the Relationship Between Depression and Erectile Dysfunction in Aging Men. New York

Shiau, S. Ching, H. Chin, H. El, W. y Tsuo, H. (2013). Newly diagnosed major depressive disorder and the risk of erectile dysfunction: A population-based cohort study in Taiwan. Taiwan

Talas. Cerit and Akpınar, A.(2018).Comparison of the effects of sertraline and agomelatine on sleep quality, sexual functioning and metabolic parameters in patients with major depressive disorder. Turkey.

Taylor, Rudkin, Bullemor, Lubin, Chukwujekwu, Hawton.(2013). Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. London, Inglaterra.

Waldinger, D (2015). Psychiatric disorders and sexual dysfunction. The Netherlands

Waldinger, D.(2015).Psychiatric disorders and sexual dysfunction.Netherlands.

Watanabe, Omori, Nakagawa, Cipriani, Babui, Churchill, Furukawa.(2011). Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Japón.

Wei-Hsi, C. Yun-Si, C. Lian. Lin. Chien. Yin. Chu. and Chen.(2018).Amitriptyline and Sexual Function: A Systematic Review Updated for Sexual Health Practice.Taiwan.

Wesley.L Y Michael,P. (2013). Organic Causes of Erectile Dysfunction in Men Under 40. Washington