

# ACTUALIZACION POR TEMAS

Sección a cargo del  
Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez\*

## Los Nuevos Antidepresivos

Durante los últimos 10 años, la comunidad médico-científica parece haber cobrado conciencia de la importancia epidemiológica de los desórdenes afectivos y de la morbilidad que éstos representan en el ejercicio cotidiano de la medicina. Como consecuencia, ha crecido el interés en incrementar los recursos terapéuticos disponibles.

En la actualidad, los antidepresivos tricíclicos constituyen el tratamiento de elección en la mayoría de los desórdenes afectivos. Los inhibidores de la monoamino-oxidasa han resurgido después de algunos años de "mala prensa" como medicamentos útiles sobre todo en los casos de depresiones atípicas, con componentes fóbicos o resistentes a los tricíclicos (1). El carbonato de litio, solo o en combinación con tricíclicos, se ha consolidado también como un instrumento terapéutico útil en ciertas formas de depresión (2). Los estimulantes del tipo de las anfetaminas o el metilfenidato, han quedado prácticamente marginados de este capítulo tanto por sus efectos tóxicos como por su muy dudoso valor terapéutico en los estados depresivos.

Las debilidades fundamentales en el tratamiento de los desórdenes afectivos con los actuales psicofármacos son: 1) el tiempo que éstos tardan en actuar. Generalmente transcurren 3 ó 4 semanas entre la fecha en que se inicia el tratamiento y aquélla en la que se observa una respuesta clínica significativa; 2) la incidencia de efectos colaterales, ya que en no pocos casos, el enfermo abandona el tratamiento por los efectos, sobre todo anticolinérgicos, que producen los tricíclicos y 3) las propiedades farmacocinéticas, que han hecho difíciles y costosas las cuantificaciones de los tricíclicos en sangre.

Por consiguiente, los objetivos de la investigación psicofarmacológica se han concentrado en encontrar medicamentos que: 1) actúen más rápidamente; 2) tengan menos efectos colaterales sobre todo de tipo anticolinérgico y cardiotoxico y 3) cuyas propiedades farmacocinéticas permitan determinar su concentración en sangre en forma confiable y económica.

En esta comunicación se revisan críticamente algunos de los productos de estas investigaciones, sobre todo aquéllos que se encuentran ya en el mercado para su uso comercial.

### Antidepresivos tetracíclicos

La maprotilina y el mianserín son los dos compuestos tetracíclicos actualmente disponibles para uso comercial en nuestro país. El primero supuestamente es un inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina sin efectos a nivel de la serotonina (3), mientras que el segundo no parece influir sobre los mecanismos de recaptura de las monoaminas (4).

Aun cuando la potencia de la maprotilina para bloquear la recaptura de norepinefrina es similar a la de la imipramina, tiene, al parecer, efectos sedantes más marcados, por lo menos en animales de laboratorio. Se ha sugerido también que la maprotilina carece de efectos antagonistas a nivel de receptores muscarínicos y alfa adrenérgicos (5). Esto, sin embargo, no es totalmente congruente con algunas observaciones clínicas.

Desde el punto de vista farmacocinético, la maprotilina no parece diferir significativamente de los tricíclicos convencionales. Entre el 90 y el 95% del compuesto circulante está unido a proteínas y tiene una distribución rápida y significativa en los tejidos corporales después de su administración por vía intravenosa (6). Aunque un número importante de estudios clínicos bien controlados en los que la maprotilina ha sido comparada con diversos antidepresivos tricíclicos, sugiere que ésta es tan efectiva como aquéllos, (7) no deja de llamar la atención que existan dos estudios (8, 9) también controlados, en los que utilizando placebo, no pudieron demostrarse los efectos superiores de la maprotilina. Sin embargo, debilidades metodológicas en ambos estudios limitan el valor de sus hallazgos. Lo que parece ser más claro es que a pesar de que algunos estudios en animales sugerían que la maprotilina tendría menos efectos colaterales, esto no ha podido documentarse en estudios humanos. Algunos de los efectos indeseables observados en la clínica han sido mareos, hipotensión postural, náusea, constipación, sequedad de boca y diaforesis (7). Como es sabido, la mayoría de los tricíclicos puede causar estos mismos efectos y con frecuencia están en relación a las dosis utilizadas. Tampoco se ha podido establecer claramente si esta droga tiene un periodo de acción más rápido que los tricíclicos convencionales, como se había sugerido inicialmente; lo que sí parece ser un hecho, es que en los casos de intoxicación, los efectos cardiotoxicos de la maprotilina son menos severos que los de los tricíclicos (10).

El mianserín también está compuesto por una estructura de cuatro anillos pero a diferencia de la maprotilina y de los tricíclicos, éste no tiene cadena lateral alifática. Lo interesante del mianserín es que es el primer antidepresivo con un supuesto mecanismo de acción diferente al de los otros (4). Al parecer, la transmisión noradrenérgica no aumenta en virtud de un mecanismo de inhibición de recaptura, sino de sus efectos antagonistas a nivel de receptores alfa-2 presinápticos. Estos receptores, denominados alfa-2 para distinguirlos de los adrenoreceptores convencionales alfa-1 postsinápticos, inhiben la liberación del neurotransmisor al ser estimulados tanto a nivel central como periférico en lo que podría concebirse como un sistema de retroalimentación negativo. Inversamente, el bloqueo de estos receptores mediante antagonistas potentes estimula la liberación del neurotransmisor. Sin embargo, aún no ha sido documentado si existe una

\*Instituto Nacional de Nutrición, México, D.F.

correlación significativa entre el efecto antagonista a nivel de alfa-2 adrenoreceptores y la actividad antidepressiva propiamente dicha. Más aún, el potencial antidepressivo de este compuesto se descubrió mediante la observación de que sus efectos en el electroencefalograma eran similares a los inducidos por los tricíclicos convencionales (11). Cabe mencionar, además, que el mianserín parece tener también efectos antagonistas importantes a nivel de receptores de serotonina (12).

En relación a la frecuencia e intensidad de sus efectos colaterales, la literatura es confusa y la mayoría de los reportes son contradictorios. Hay quienes sugieren que su acción anticolinérgica es menor que la de los tricíclicos (4) y otros (13), que no han encontrado diferencias entre los efectos indeseables producidos por éste y por los tricíclicos convencionales.

Un gran número de estudios clínicos (10) ha documentado su eficiencia, mas ésta no parece ser superior a la de los tricíclicos ni en cuanto al periodo de respuesta terapéutica, ni en cuanto al tipo de síntomas sobre los cuales actúa. En términos generales, 60 mg de mianserín al día parecen ser equiparables a 150 mg diarios de amitriptilina o imipramina (4).

Sí parece ser un hecho que sus efectos cardiopáticos son menores que los de otros antidepressivos y se le ha considerado como el antidepressivo de elección junto con un bicíclico, la zimelidina para enfermos con cardiopatías que necesitan farmacoterapia antidepressiva (14). Sin embargo, algunos reportes recientes sugieren que el mianserín baja sustancialmente el umbral convulsivo y tiene efectos epileptogénicos importantes.

### Nomifensin

Este compuesto, del grupo de la tetrahidroisoquinolina, es estructuralmente diferente a los antidepressivos convencionales y tiene un perfil inhibitor novedoso de la recaptura de monoaminas, ya que ejerce un efecto bloqueador tanto a nivel de la norepinefrina como de la dopamina, además de que uno de sus metabolitos parece tener efectos inhibidores sobre la recaptura de la serotonina (15). Lo más interesante es, desde luego, su efecto dopaminérgico ya que al parecer éste es mucho más potente a nivel presináptico que el de la amfetamina y más aún, parece tener también un efecto agonista a nivel postsináptico capaz de disminuir los niveles circulantes de prolactina. Sin embargo, sus efectos en pacientes con enfermedad de Parkinson no son impresionantes (16).

Los estudios clínicos sugieren que el nomifensin a dosis de 150 mg al día es tan efectivo como la amitriptilina en la misma dosis, con la posibilidad de que produzca menos efectos colaterales (17). Esto último, sin embargo, debe ser objeto de estudios más rigurosos antes de establecer conclusiones definitivas.

### Antidepressivos bicíclicos

La viloxazina y la zimelidina son dos compuestos estructuralmente diferentes a los anteriores ya que poseen un núcleo bicíclico.

La viloxazina guarda cierta relación desde el punto de vista químico con el propanolol. Es fundamentalmente un inhibidor moderado de la recaptura de norepinefrina, comparable, en potencia, a la clomipramina (16). Aunque su eficacia antidepressiva no ha quedado plenamente establecida, tiene, entre otras, la ventaja de ser absorbida virtualmente en forma completa, en contraste con la mayoría de los otros antidepressivos. Asimismo, sus efec-

tos antihistamínicos y anticolinérgicos parecen ser mucho menores que los de los tricíclicos. Se ha sugerido que tiene también un posible efecto anticonvulsivo (15).

Desde el punto de vista clínico, existen dos estudios en los que se ha comparado con placebo y aunque parece ser superior a éste, ciertas limitaciones metodológicas impiden una interpretación clara de sus resultados (18). Otros estudios en los que se ha comparado el efecto antidepressivo de la viloxazina con respecto a los de la amitriptilina e imipramina, sugieren que aunque ambos son efectivos, las dosis de viloxazina requeridas son aproximadamente del doble que las de los tricíclicos (10). Los efectos colaterales más comunes observados por el empleo de este bicíclico han sido náusea, malestar estomacal y mareos. Aunque este medicamento se encuentra ya en el mercado para uso comercial en algunos países, es claro que son necesarios más estudios para establecer con certeza si en realidad ofrece algunas ventajas. La dosis sugerida es de aproximadamente 300 mg al día.

La zimelidina está considerada como inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, al parecer más potente que la clomipramina (19) y nuevamente se ha sugerido que sus efectos anticolinérgicos y cardiopáticos son significativamente menores que los de los tricíclicos. En un estudio controlado (20), 200 mg al día de zimelidina fueron terapéuticamente equiparables a 150 mg de amitriptilina, siendo mucho menores los efectos colaterales tanto subjetivos como objetivos, reportados en el grupo que recibió zimelidina. Asimismo, se ha sugerido que este es un medicamento más seguro que los tricíclicos en enfermos con alteraciones cardiovasculares. Aunque la información sobre sus posibles efectos tóxicos y propiedades cinéticas es escasa, existe optimismo en cuanto a la posibilidad de que este compuesto represente verdaderamente un avance en la terapéutica medicamentosa de los desórdenes afectivos.

### Iprindole

Esta sustancia, con núcleo indol, es interesante porque no bloquea la recaptura de norepinefrina ni de serotonina, no aumenta su síntesis ni su liberación, tiene propiedades anticolinérgicas y antihistamínicas muy débiles, no es capaz de antagonizar los efectos de la reserpina en animales, tampoco de potenciar la respuesta de la presión arterial cuando se administra norepinefrina o tiramina intravenosa y, sin embargo, tiene efectos antidepressivos similares a los de la imipramina y la amitriptilina, por lo menos en dos estudios clínicos (15).

Las propiedades farmacológicas de este compuesto hacen necesario que se reconsidere la hipótesis de las monoaminas en los estados afectivos. El iprindole se encuentra en el mercado para uso comercial en algunos países y se ha sugerido que la dosis media por día es aproximadamente de 30 a 90 mg, siendo esta última equiparable a 150 mg de imipramina. Por algún motivo no muy claro, esta droga que lleva ya varios años de ser estudiada, no ha llegado a incorporarse totalmente al armamentario del clínico.

Existen además de los fármacos mencionados, otras sustancias como la nisoxetina, otro bicíclico supuestamente con efectos selectivos inhibidores de la recaptura de norepinefrina; la fluoxetina y el citalopram, también bicíclicos pero que supuestamente inhiben la recaptura de serotonina; el flupentixol, que es un derivado tioxanteno y el salbutamol que es un estimulador específico de los receptores beta-2 adrenérgicos. Todos ellos han sido también propuestos como posibles antidepressivos.

Si bien el panorama es alentador en tanto que la cantidad de nuevos fármacos en estudio es abundante, es desalentador en cuanto a que los resultados de los estudios clínicos revisados no parecen indicar que se haya podido acortar sustancialmente el periodo de respuesta terapéutica, ni que los efectos colaterales de los nuevos antidepresivos hayan dejado de ser un problema clínico. Tampoco ha habido avances importantes en relación a la cuantificación sérica de estas sustancias.

Es posible que el problema radique en que las hipótesis

actuales sobre la biología de los desórdenes afectivos no estén de acuerdo con la realidad. No se dispone de todas las piezas necesarias para completar el rompecabezas y poder contemplarlo en toda su dimensión. De todas formas, los resultados de los esfuerzos realizados en esta dirección, por marginales que sean, habrán de constituir una base sobre la cual se conforme el paradigma que nos permita entender eventualmente la biología del enfermo deprimido.

## REFERENCIAS

- ROSENBAUM A H, MARUTA T y cols.: Tricyclic agents and monoamine oxidase inhibitors. *Mayo Clin. Proc.* 54: 335-344, 1979.
- ROSENBAUM A H, MARUTA T y cols.: Lithium. *Mayo Clin. Proc.* 54: 401-407, 1979.
- GREENGRASS P M, WALDMEIER P C y cols.: Comparison of the effects of maprotiline and clomipramine on serotonin uptake and tryptophan-binding in plasma. *Biol. Psychiatry* 11:91, 1976.
- COPPEN A, GUPTAR R y cols.: Mianserin hydrochloride: a novel antidepressant. *Brit. J. Psychiatry* 129: 342-345, 1970.
- MAITRE L, GREENGRASS P M y cols.: Maprotiline: Its position as an antidepressant in the light of recent neuropharmacological and neurobiochemical findings. *J. Int. Med. Res.*, 3(Supl. 2): 2, 1975.
- REISS W: The relevance of blood level determinations during the evaluation of maprotiline in man. En: *Research and Clinical Investigation Into Depression*, ed. J. E. Murphy. Cambridge Medical, Northampton, U K, 19, 1976.
- PINDER R M, BROGDEN R N y cols.: Maprotiline: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in mental depressive states. *Drugs*, 13: 321, 1977.
- JUKES A M: A Comparison of maprotiline and placebo in the treatment of depression. *J. Int. Med. Res.*, 3: 84, 1975.
- McCALUM P, MEARES R: A controlled trial of maprotiline in depressed patients. *Med. J. Austr.*, 2: 392, 1975.
- MINDHAM R H S: Tricyclic antidepressants and amine precursors. En: *Psychopharmacology of Affective Disorders*, Eds. E S Paykel, A Coppen, Oxford University Press. Nueva York, 123-158, 1979.
- ITIL I M: Drug development in Europe: discovery of tetracyclic psychotropic drugs. *Psychopharmacology Bulletin* 9: 41-43, 1973.
- SAXENA P R, VAN HOUWELINGEN y cols.: The effects of mianserin hydrochloride on the vascular responses evoked by 5-Hydroxytryptamine and related vasoactive substances. *Eur. J. Pharmacol.*, 13: 295, 1971.
- MURPHY J E, DONALD J F y cols.: Mianserin in the treatment of depression in general practice. *Practitioner* 217: 135, 1976.
- BURGESS C D, MONTGOMERY S y cols.: Cardiovascular effects of amitriptyline, mianserin, zimelidine and nomifensine in depressed patients. *Postgrad. Med. J.*, 55: 704-708, 1979.
- IVERSEN L L, MACKAY A V: Pharmacodynamics of antidepressants and antimanic drugs. En: *Psychopharmacology of Affective Disorders*, Eds. E.S. Paykel, A. Coppen, Oxford University Press. Nueva York, 60-90, 1979.
- BEDARD P, PARKES J D y cols.: Nomifensine in Parkinson's disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 4 (Supl. 2) 187, 1977.
- McCLELLAND H A, KERR T A y cols.: A clinical comparison of nomifensin and amitriptyline. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 4: (Supl. 2) 233, 1977.
- PINDER R M, BROGDEN R N y cols.: Viloxazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs.*, 13: 401, 1977.
- ROSS S B, RENYI A L: Inhibition of neuronal uptake of 5HT and NE in rat brain by (2) and (E) and their secondary analogues. *Neuropharmacol.*, 16: 57-63, 1977.
- COPPEN A, RAMA RAO V A y cols.: Zimelidine: a therapeutic and pharmacokinetic study in depression. *Psychopharmacology*, 63: 199-202, 1979.