

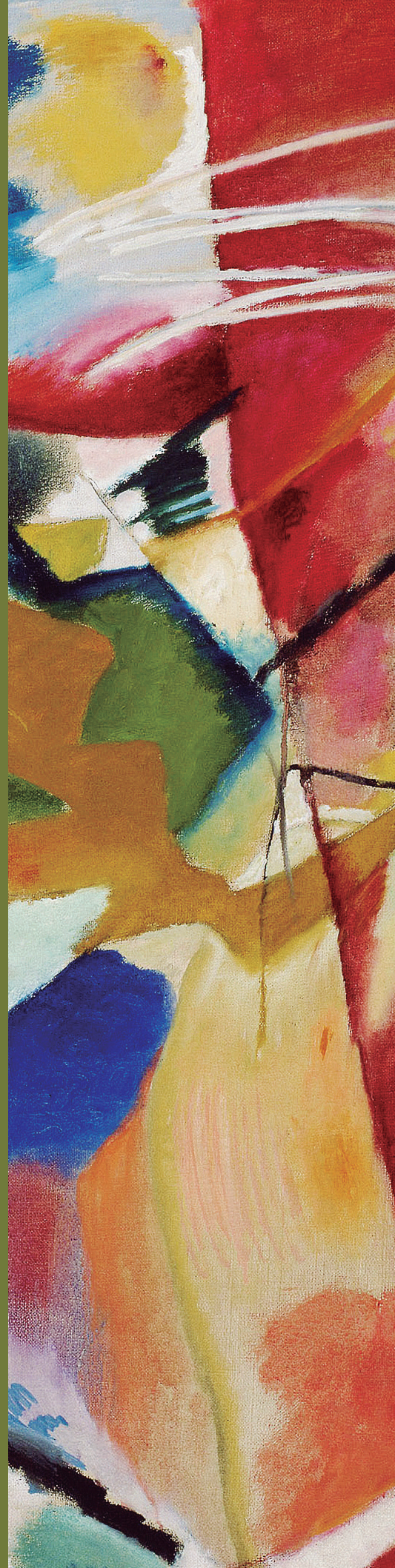
VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR:
REFLEXIONES ACTUALES Y
ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO

Rubén Barenbaum

Luis Rilla Manta





TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: REFLEXIONES ACTUALES Y ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



Resumen

La depresión constituye un trastorno de alta prevalencia a nivel mundial. Es altamente sub diagnosticada por presentarse frecuentemente con manifestaciones a predominancia somática. Sin embargo, es un cuadro que responde adecuadamente al tratamiento farmacológico. En este artículo se presenta el efecto de los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina, en particular la sertralina y el escitalopram.

Palabras clave: Trastorno depresivo - Depresión y COVID-19 - ISRS - Sertralina - Escitalopram.

Rubén Barenbaum

Médico Psiquiatría (UBA). Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Profesor Adjunto en la Cátedra de Psicofarmacología, Curso Superior de Médico Especialista en Psiquiatría, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA). Supervisor de Farmacoterapia de Residentes de Psiquiatría en los Hospitales "E. Tornú", "B. Rivadavia" y "J. M. Ramos Mejía", CABA.

Correo electrónico:

rbarenbaum@gmail.com

Luis Rilla Manta

Doctor en Medicina. Universidad de la República (UDELAR), Uruguay. Magíster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF).



Introducción

Los trastornos mentales tienen una alta prevalencia en la atención primaria, siendo la depresión el trastorno psiquiátrico más frecuente en la población general. Un número considerable de pacientes con depresión consultan a médicos no psiquiatras por síntomas somáticos, siendo por lo tanto el diagnóstico de depresión, todo un desafío.

La depresión es una causa frecuente de discapacidad, que puede llevar al suicidio, y este es la cuarta causa de muerte en el mundo, en menores de 30 años (OMS, 2017). El trastorno depresivo mayor puede afectar a individuos de cualquier edad y es más frecuente en mujeres. Se estima que un 11,9% de la población mundial padece trastorno depresivo mayor y que a menudo está sub-diagnosticado. Esto se debe a que más de la mitad de los pacientes con depresión no tienen síntomas psicológicos sino solo somáticos. A mayor número de síntomas medicamente no explicables, es mayor la posibilidad de que el paciente padezca depresión. Es importante concientizar a los colegas de otras especialidades sobre la importancia de identificar síntomas que pueden orientar a pensar en depresión. Menos de la mitad de los pacientes con depresión son reconocidos por sus médicos de atención primaria, incluso después de 5 años de seguimiento (Jackson, 2007; Cepoiu, 2008).

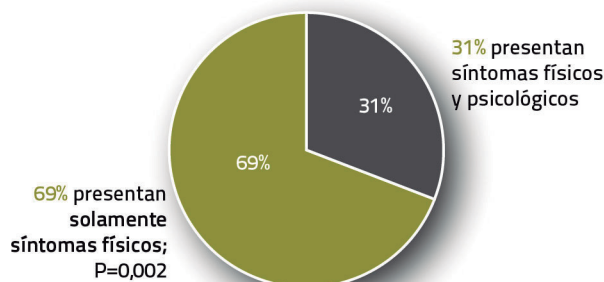
Su pesquisa debe considerarse en la atención primaria, y sobre todo estar dirigida a pacientes con trastornos en el sueño, cambios en su apetito, dolor crónico, cefalea, constipación, fatiga crónica, autopercepción de poca salud, consultas médicas frecuentes y todo síntoma medicamente no explicable.

Simon publicó hace más de 20 años un artículo que tiene un valor histórico, que resaltaba la importancia de investigar un posible trastorno depresivo en pacientes que solo presentan síntomas somáticos (Simon, 1999) (ver Figura 1). Esto fue replicado a lo largo de los años en diferentes publicaciones, que enfatizaron la importancia clínica de la llamada “depresión enmascarada” (Green, 2000). Asimismo, la depresión puede favorecer la aparición de enfermedades somáticas como los trastornos cardiovasculares, el accidente cerebrovascular, la obesidad mórbida y la diabetes. La heterogeneidad del concepto de depresión parece jugar un papel diferenciador: el síndrome metabólico y la regulación al alza de la inflamación parecen más específicos del subtipo de depresión atípica, mientras que la hipercortisolemia parece más específica de la depresión melancólica (Penninx, 2013).

Figura 1.

Casi el 70% de los pacientes depresivos presentan solo síntomas físicos

N = 1146 pacientes con depresión mayor



Adaptado de Simon, G. E., 1999.

El diagnóstico se basa en la clínica, pero es fundamental recordar los conceptos mencionados *ut supra*. El concepto general y popular de depresión considera que la misma es un trastorno mental caracterizado por una profunda tristeza, decaimiento anímico, baja autoestima, pérdida del interés por la mayoría de las cosas, incapacidad para sentir placer y disminución de las funciones psíquicas.

Depresión en un contexto que cambia rápidamente

Cómo comprender mejor el impacto de la Pandemia COVID-19

En la 150ª reunión del Consejo Ejecutivo de la OMS (enero 2022), Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general, revisó los avances globales en salud mental.

Se estima que mil millones de personas en todo el mundo padecen de un trastorno mental, el 81% de los cuales viven en países de bajos y medianos ingresos. Entre estos mil millones, el 5% de los adultos tienen depresión, por lo que es una principal causa de discapacidad y uno de los principales contribuyentes a la carga global de enfermedad.

La depresión ha sido históricamente estigmatizada. Sus aspectos biológicos fueron poco conocidos hasta el siglo XX a medida que se fue disponiendo de herramientas diagnósticas, consensos internacionales, guías, y de nuevos tratamientos.

La depresión depende de una combinación de factores biológicos, sociales y psicológicos. La carga que determina ser uno de los principales problemas de

salud pública, requiere de gobernanza y de inversión en todos los sectores, además de salud, educación, empleo y servicios sociales.

Hay motivos para la esperanza: la gran mayoría de las personas con depresión se recuperan de un episodio si pueden obtener el apoyo y el tratamiento adecuado.

Antes después de la Pandemia de COVID-19

La pandemia de COVID-19, declarada el 11 de marzo de 2020, constituye un extraordinario desafío sanitario, social y económico mundial. Se espera que el impacto en la salud mental de las personas sea alto.

Junto con la pandemia de COVID-19, un grado considerable de miedos e incertidumbres impactan en diversos aspectos de la vida social, incluida la salud mental de las personas.

Comprender cómo afecta la pandemia de COVID-19 en la salud mental de las personas, puede ayudar a implementar intervenciones y políticas públicas adecuadas, brindando respuestas más efectivas para mitigar sus efectos.

En ese sentido un reciente metaanálisis, tuvo como objetivo revisar sistemáticamente los estudios comunitarios sobre la depresión realizados durante el COVID-19 y estimar la prevalencia agrupada de la depresión (Bueno, 2021). Bueno y colaboradores realizaron una revisión de los estudios transversales basados en la comunidad enumerados en PubMed o Web of Science desde el 1 de enero de 2020 hasta el 8 de mayo de 2020 que informaron la prevalencia de la depresión. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para estimar la proporción agrupada de depresión.

Se incluyeron en el metaanálisis un total de 12 estudios, con tasas de prevalencia de depresión que oscilan entre el 7,45% y el 48,30%. La prevalencia agrupada de depresión fue del 25% (IC 95%: 18%–33 %), con una heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2=99,60\%$, $p<0,001$).

El estudio concluyó en que la prevalencia global de depresión, desde 2017, ha aumentado considerablemente durante la pandemia, lo que sugiere un impacto importante del brote de COVID-19 en la salud mental de las personas.

Abordar la salud mental durante y después de esta crisis de salud mundial debe incluirse en la agenda de salud pública internacional y nacional para mejorar el bienestar de personas (Bueno, 2021).

Asimismo, en una reciente publicación, los colaboradores de Trastornos Mentales de COVID-19 concluyen que, a lo largo de 2020, la pandemia provocó un aumento del 27,6% en los casos de trastornos depresivos mayores y del 25,6% en los casos de trastornos de ansiedad a nivel mundial (Daly, 2022).

Sin embargo, proponen que estas prevalencias y estimaciones es probable que estén sustancialmente sobreestimadas. Décadas de investigación sobre el trauma han demostrado que, para la mayoría de las personas, los eventos negativos de la vida, como el duelo o la exposición a desastres, generalmente son seguidos por resiliencia (efecto mínimo sobre los síntomas de ansiedad o depresión, o ambos) o recuperación (aumento inicial a corto plazo de los síntomas) de ansiedad, depresión o ambas, seguido de recuperación.

Este patrón coincide con estudios y revisiones a gran escala encontrados en el contexto de COVID-19. En un metaanálisis de estudios de cohortes longitudinales, hubo un aumento agudo de los síntomas de salud mental al inicio de la pandemia. Los síntomas disminuyeron significativamente con el tiempo y eran indistinguibles de los perfiles de síntomas previos a la pandemia a los pocos meses del brote.

La adaptación psicológica es importante en el contexto, porque las estimaciones de los autores sobre el impacto de la COVID-19 se basan en estudios realizados principalmente durante la fase más temprana de la pandemia (la recopilación de datos para 39 de 48 estudios ocurrió principalmente entre marzo y mayo de 2020). En ese momento, los síntomas de ansiedad o depresión eran más severos y probablemente representaban una reacción aguda a una crisis emergente inesperada y desconocida.

Luego, los autores extrapolaron de esas reacciones inmediatas para inferir cómo las tasas de infección por SARS-CoV-2 y la capacidad de afrontamiento afectaron la salud mental durante 2020. Sin embargo, no tener en cuenta la naturaleza efímera de los cambios en los síntomas de salud mental durante la pandemia podría sobreestimar las tasas de prevalencia de forma importante según el estudio de los colaboradores.

Sigue entonces siendo un gran desafío el estudio del impacto a mediano y largo plazo provocado por las consecuencias directas e indirectas del COVID-19 (Daly, 2022).

Según el DSM 5

Un episodio depresivo mayor se identifica por 5 o más de los siguientes síntomas, que deben estar presentes la mayor parte del día, casi todos los días, por un tiempo de al menos 2 semanas consecutivas. Uno de ellos *debe ser* ánimo depresivo, o pérdida del interés o placer.

- Ánimo depresivo.
- Pérdida del interés o placer en la mayoría de las actividades.
- Insomnio o hipersomnia.
- Cambios en el apetito o el peso.
- Retardo psicomotor o agitación.
- Disminución de la energía.
- Disminución de la concentración.
- Pensamientos de culpa o de minusvalía.
- Pensamientos recurrentes de muerte o de suicidio.

La depresión en el mundo real

Veamos algunos casos del mundo real:

1. RC es un varón de 73 años que consultó a su médico de cabecera por pérdida de peso significativa (10 kg en 5 meses). Todos los estudios que indicó su médico clínico fueron normales. El paciente recuperó su peso luego de ser tratado con sertralina.
2. AM es una mujer de 30 años que presenta dolor generalizado de 2 años de evolución. Sin respuesta a los tratamientos analgésicos e intolerancia a los mismos. Con manifestaciones adversas médicamente no explicables. Luego de descartar varias enfermedades, fue tratada con duloxetina con mejoría considerable del dolor.
3. MB es un varón de 64 años, con insomnio de 3 años de evolución. Los estudios y las evaluaciones por varias especialidades médicas, no mostraron alteraciones. El tratamiento con escitalopram mejoró el insomnio, que era secundario al cuadro depresivo.

El término depresión, *Depression of mind* (depresión mental), fue introducido por el psiquiatra escocés Robert Whytt (1714-1766), uno de los fundadores de la neurofisiología. La causa de la depresión es hasta el día de hoy, desconocida. En ocasiones, una situación vital adversa en un individuo genéticamente predispuesto, puede ser el gatillo que desencadena el trastorno.

Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor

Desde mediados de la década del '50 del siglo pasado, en que se descubrieron los primeros antidepresivos, por serendipia (IMAO y antidepresivos tricíclicos), y desde finales de la década del '80, en que se lanzaron al mercado los Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, hubo un gran desarrollo de distintos grupos de antidepresivos:

- Los duales inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina y su metabolito, la desvenlafaxina, duloxetina).
- Los duales inhibidores de recaptación de noradrenalina y dopamina (bupropión).
- Los duales antagonistas de los receptores alfa 2 presinápticos (mirtazapina), el agonista de receptores melatonérgicos (agomelatina).
- Los llamados multimodales (vilazodona y vortioxetina), el modulador alostérico del receptor GABA-A (brexanolona, indicada para la depresión post-parto).
- El antagonista del receptor NMDA (esketamina, indicada para depresión resistente con ideación o conducta suicida).

En este artículo pondremos el foco en los ISRS, destacando su evidencia como fármacos de primera elección en el trastorno depresivo mayor, habida cuenta de su efectividad, seguridad y tolerabilidad. Quedará para otra oportunidad y futuras publicaciones el desarrollo de los demás grupos de antidepresivos. Asimismo, es de suma importancia, ante un paciente con un episodio depresivo mayor, descartar que no sea secundario a alguna condición orgánica, y también descartar que no sea un episodio depresivo mayor en el contexto de un trastorno bipolar, ya que el tratamiento farmacológico difiere. En el trastorno depresivo mayor, se indican antidepresivos, y en el trastorno bipolar los antidepresivos no constituyen la primera elección. Si fuera necesario indicar antidepresivos en un episodio depresivo mayor en el contexto de un trastorno bipolar, los fármacos de elección son los ISRS y el bupropión, ya que tienen menos probabilidades de provocar un viraje al polo de exaltación (*switch*).

Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) se usan con frecuencia como antidepresivos de primera línea debido a su eficacia, tole-

rabilidad y seguridad general en caso de sobredosis. Además, los ISRS son eficaces en el tratamiento de la ansiedad, que a menudo forma parte de los síndromes depresivos. Los ISRS incluyen: fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina y paroxetina.

El desarrollo de medicamentos antidepresivos ha pasado por diferentes fases históricas. La fluoxetina, a finales de la década del '80 fue el primer ISRS aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*, por sus siglas en inglés), para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Esto fue seguido por la sertralina en 1991, la paroxetina en 1993, el citalopram en 1998, y el escitalopram en el año 2002. La fluvoxamina nunca fue aprobada para el trastorno depresivo mayor, pero fue aprobada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo en 1993 (UpToDate, 2022).

Los ISRS están indicados para tratar muchos otros trastornos psiquiátricos además del trastorno depresivo, incluidos el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracones, el trastorno disfórico premenstrual, y trastornos somatomorfos.

Desarrollaremos en este artículo, el tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor (TDM), poniendo el foco en dos ISRS, la sertralina y el escitalopram, teniendo en cuenta como parámetro destacado en la clínica, una característica farmacocinética favorable, que es la débil inhibición del citocromo P450, por lo cual no tendrán, o serán despreciables, las interacciones con otros fármacos.

Sertralina

Indicaciones

La sertralina, tiene otras indicaciones aprobadas por la FDA, además del trastorno depresivo mayor (TDM). Ellos son el Trastorno de Pánico (TP), el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), el Trastorno de Ansiedad Social (TAS), el Trastorno por Estrés Posttraumático (TEPT) y el Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM).

Dosificación en los distintos trastornos

Esta se indica en la *Tabla 1*.

Dosificación de la sertralina en el Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial de 50 mg una vez al día se puede aumentar según la respuesta y la tolerabilidad en incre-

Tabla 1. Dosificación de la sertralina en diferentes trastornos

Indicación	Dosis inicial	Dosis máxima
TDM	50 mg/día	200 mg/día
TOC	25 mg/día (6-12 años)	200 mg/día
Pánico, TEPT, TAS	50 mg/día (≥ 13 años)	200 mg/día
TDPM	25 mg/día	150 mg/día
Dosis intermitente	50 mg/día solo durante la fase lútea	100 mg/día solo durante la fase lútea

Adaptado de Stahl, Prescriber's Guide, Seventh Edition, 2021.

mentos de 25 a 50 mg una vez a la semana hasta un máximo de 200 mg/día. Algunos expertos utilizan titulaciones más rápidas (cada 3 días) en combinación con un antipsicótico (p. ej., olanzapina) para pacientes con características psicóticas (Rothschild, 2021).

Interacciones farmacológicas

Algunos ISRS son inhibidores de moderados a potentes del metabolismo de fármacos del citocromo P450 hepático y pueden causar interacciones farmacológicas al alterar los niveles sanguíneos de otros medicamentos que dependen de estas enzimas para su eliminación o activación. El citalopram y el escitalopram inhiben menos las enzimas hepáticas que otros ISRS y, por lo tanto, son los ISRS de elección para situaciones en las que las interacciones farmacológicas son un problema (Preskorn, 1997). La sertralina, por ser un débil inhibidor del CYP2D6, es una alternativa razonable (Labbate, 2010).

Entre las numerosas interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con los ISRS se encuentra la interacción entre el tamoxifeno y la fluoxetina o la paroxetina. El tamoxifeno se indica para tratar o prevenir la recurrencia del cáncer de mama y es un profármaco que es metabolizado por el citocromo P450 2D6 al metabolito activo. Por su potente inhibición del Citocromo P450, fracción 2D6, se concluyó que la paroxetina y la fluoxetina no deben indicarse a pacientes que reciben tamoxifeno (Desmarais, 2009; Andrade, 2012).

Interacciones de alto riesgo en pacientes con comorbilidades

Andrade publicó un caso clínico paradigmático que muestra la necesidad de estar alerta con las interacciones de los antidepresivos. Se trataba de una mujer de 38 años que recibía tamoxifeno por su cáncer de mama. Tenía, además, un cuadro clínicamente significativo de ansiedad y depresión. También padecía sofocos, relacionados con la acción antiestrogénica del tamoxifeno. El psiquiatra que atendió a la paciente consideró que la paroxetina era un tratamiento efectivo para la ansiedad, la depresión y los sofocos por la menopausia química provocada por el tamoxifeno (Andrade, 2010).

¿Cuáles son las preocupaciones relacionadas con el uso de paroxetina u otros antidepresivos en pacientes que están recibiendo tamoxifeno?

El tamoxifeno es un fármaco con propiedades antiestrogénicas, que se indica en pacientes con cáncer de mama que sean positivos a receptores antiestrogénicos. Reduce entre otras cosas, el riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral. Es utilizado también en el cáncer de mama en los varones.

El tamoxifeno es una prodroga que se activa en presencia del citocromo P450, entre otros por el CYP2D6, y se transforma en su metabolito (endoxifeno), que es el que tiene la actividad antiestrogénica. La paciente descrita hizo una recidiva del cáncer de mama.

Aunque la paroxetina es efectiva para la depresión, la ansiedad y los sofocos provocados por la actividad antiestrogénica del tamoxifeno, no debería ser indicada para pacientes con cáncer de mama que estén recibiendo tamoxifeno. Esto es porque la paroxetina es un fuerte inhibidor del CYP2D6; esta inhibición impide que el tamoxifeno se transforme en su me-

Figura 2. ¿Cuáles son los 4 antidepresivos que NO deben indicarse a una paciente que está tomando tamoxifeno?

Paroxetina	Potente inhibidor
Fluoxetina	Potente inhibidor
Bupropión	Moderados a potentes inhibidores
Duloxetina	inhibidores

Adaptada de Andrade C. Breast Cancer and Antidepressant Use. 2012.

Figura 3. ¿Cuáles antidepresivos se pueden indicar a una paciente que está tomando tamoxifeno?

Sertralina
Venlafaxina
Desvenlafaxina
Citalopram
Escitalopram
Mirtazapina

Adaptada de Andrade C. Breast Cancer and Antidepressant Use. 2012

tabolito. Este metabolito es el que tiene la verdadera propiedad antiestrogénica. En esta paciente, la droga madre (tamoxifeno) no se metabolizó y no se logró la actividad antiestrogénica, por lo cual hubo recidiva del cáncer de mama (Andrade, 2012). La paroxetina disminuye la eficacia del tamoxifeno e incrementa la mortalidad en mujeres con cáncer de mama que están tomando tamoxifeno (Kelly, 2010).

¿Qué otros antidepresivos deberían ser evitados en pacientes que están en tratamiento con tamoxifeno?

Antidepresivos como la fluoxetina, el bupropión, y la duloxetina son moderados a potentes inhibidores del CYP2D6, por lo cual deben evitarse en pacientes con cáncer de mama que estén recibiendo tamoxifeno (ver Figura 2).

Los antidepresivos que se pueden indicar en las pacientes con cáncer de mama que toman tamoxifeno, son los que inhiben en forma débil el CYP2D6, a saber, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina y mirtazapina (ver Figura 3).

Hay que tener en cuenta, en relación al citalopram, que aunque es un débil inhibidor del CYP2D6, prolonga el intervalo QT y tiene el riesgo potencial de provocar una arritmia ventricular, llamada Torsión de Punta (*Torsade de Pointes*). En el año 2011, la FDA lanzó una advertencia (*Warning*) sobre esta prolongación del intervalo QT, por lo cual, en pacientes adultos jóvenes, la dosis máxima de citalopram son 40 mg/día, mientras, en adultos mayores, la dosis máxima son 20 mg/día. El riesgo de prolongación del intervalo QT es mayor en mujeres y en mayores de 60 años, además de otros factores como la hipokalemia y la hipomagnesemia.

Depresión en la Enfermedad Cardiovascular

La sertralina es uno de los pocos antidepresivos que mostraron ser seguros para el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular. El estudio SADHART (*Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial*), evaluó 369 pacientes con un infarto de miocardio reciente u hospitalización por angina inestable que cumplieran criterios para un actual episodio depresivo mayor, fueron randomizados y recibieron sertralina en dosis flexibles (50-200 mg/día) o placebo durante 24 semanas (Glassman, 2002; Carpenter, 2017). Los resultados de este estudio mostraron que sertralina es segura en pacientes con depresión recurrente e infarto de miocardio reciente o angina de pecho inestable. En otros estudios previos se estudió el rol de la sertralina como antiagregante plaquetario, reduciendo la posibilidad de eventos cardíacos recurrentes (Shapiro, 1999; McFarlane, 2001). Otros estudios demostraron que sertralina puede mejorar la calidad de vida en pacientes depresivos con síndrome coronario agudo (Swenson, 2003) o un accidente cerebrovascular reciente (Murray, 2005).

Igual que los demás ISRS, por su efecto antiagregante plaquetario, y por el aumento de la secreción de ácido gástrico, en algunos pacientes predispuestos por enfermedad gastrointestinal o que tomen antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) puede provocar sangrado gastrointestinal (Andrade, 2010).

Dosificación	
Indicación	Dosis recomendada
TDM	
Adolescentes	Inicial: 10 mg/día Máximo: 20 mg/día
Adultos	Inicial: 10 mg/día Máximo: 20 mg/día
TAG	
Adultos	Inicial: 10 mg/día Recomendada: 10 mg/día

Adaptado de Stahl, *Prescriber's Guide, Seventh Edition, 2021*

Escitalopram

Indicaciones

El escitalopram, está aprobado por la FDA, para el tratamiento del:

- Trastorno Depresivo Mayor (TDM), en adultos y en adolescentes entre 12 y 17 años.
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).

En el año 2009, escitalopram fue aprobado por la FDA para el tratamiento de depresión en adolescentes entre 12 y 17 años. A partir de un ensayo aleatorizado, a doble ciego contra placebo. En este estudio a un grupo se le administró escitalopram 10-20 mg/día (N=155) comparado con un grupo al que se administró placebo (N=157). En el grupo de escitalopram, hubo una mejoría en la semana 8 en la escala CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised) (Emslie, 2009). En un estudio extendido a 24 semanas, también se vio mejoría en el grupo tratado con escitalopram versus placebo (Findling, 2013). La fluoxetina es actualmente la única medicación aprobada por la FDA para la depresión, tanto en niños como en adolescentes (desde los 8 años en adelante) (Roseboom, 2017; Stahl, 2021).

Dosificación en los distintos trastornos (Stahl, 2021)

Se administra una vez por día, a la mañana o a la noche, con o sin comidas.

En el año 2009, Cipriani y colaboradores, llevaron a cabo un metaanálisis, a partir del cual hicieron una revisión sistemática de 117 ensayos controlados y aleatorizados, que incluyó a 25.928 participantes. Compararon eficacia y aceptabilidad de 12 antidepresivos en dosis terapéuticas, para el tratamiento agudo de la depresión unipolar en adultos: bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina. Los resultados fueron los siguientes: la mirtazapina, el escitalopram, la venlafaxina y la sertralina fueron significativamente más eficaces que la duloxetina, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la reboxetina. La reboxetina fue significativamente menos eficaz que todos los demás antidepresivos evaluados. El escitalopram y la sertralina mostraron el mejor perfil de aceptabilidad, lo que provocó un número significativamente menor de abandonos que la duloxetina, la fluvoxamina, la paroxetina, la reboxetina y la venlafaxina (Cipriani, 2009).

Interpretación de este ensayo: existen diferencias clínicamente importantes entre los antidepresivos comúnmente prescritos tanto para la eficacia como para

la aceptabilidad a favor del escitalopram y la sertralina. La sertralina podría ser la mejor opción al iniciar el tratamiento de la depresión mayor de moderada a grave en adultos porque tiene el equilibrio más favorable entre los beneficios, la aceptabilidad y el costo de adquisición (Cipriani, 2009).

En el año 2018, Cipriani y colaboradores actualizaron y ampliaron el metaanálisis que habían publicado en 2009. Se basaron en 522 estudios doble ciego, que incluyeron 116.477 pacientes asignados aleatoriamente a 21 fármacos antidepresivos individuales de primera y segunda generación o placebo.

El proyecto amplía el trabajo anterior que había abordado 12 antidepresivos con datos para comparaciones directas. Incluyó 21 tratamientos activos y placebo. La base de evidencia mucho más grande (alrededor de 117.000 vs 26.000 pacientes), obtenida a través de una búsqueda exhaustiva de información publicada y no publicada, les permitió investigar otros resultados importantes, como la remisión, el cambio en los síntomas del estado de ánimo y los abandonos debidos a los efectos secundarios, y una serie de cuestiones metodológicas, como el patrocinio, programa de dosificación, precisión del estudio y efecto de novedad.

Se encontró que todos los antidepresivos incluidos en el metaanálisis fueron más eficaces que el placebo en adultos con trastorno depresivo mayor y que los tamaños del efecto fueron en su mayoría modestos. Algunos antidepresivos, como el escitalopram, la mirtazapina, la paroxetina, la agomelatina y la sertralina tuvieron una respuesta relativamente más alta y una tasa de abandono más baja que los otros antidepresivos. Por el contrario, la reboxetina, la trazodona y la fluvoxamina se asociaron con perfiles de eficacia y aceptabilidad generalmente inferiores en comparación con los otros antidepresivos, lo que los convierte en opciones menos favorables (Cipriani, 2018).

Conclusiones

Puntos clave para la elección del tratamiento farmacológico.

- Los antidepresivos se utilizan habitualmente en todo el mundo para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, que es uno de los más importantes desafíos de salud global.
- La pandemia COVID-19 y sus consecuencias, aún lejos de ser resueltas, abren un desafío adicional e inesperado en el estudio y seguimientos de ambas condiciones.

- La mayoría de los antidepresivos son los fármacos de primera línea para tratar, también, los trastornos de ansiedad.
- Si bien no es el objetivo de este artículo, las intervenciones no farmacológicas son esenciales en el manejo de pacientes con depresión y deben continuarse con la medicación seleccionada.
- La individualización del tratamiento debe tener en cuenta, además, la edad del paciente, las enfermedades médicas comórbidas, los tratamientos concomitantes, el perfil metabólico, la seguridad cardiovascular, mínimas o pocas interacciones farmacológicas y las preferencias del paciente.
- El metaanálisis de Cipriani, considerado hoy un valioso aporte dada la cantidad (21) de antidepresivos disponibles analizados, sintetiza la evidencia y posiciona al escitalopram y la sertralina como opciones de primera línea en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad.

Conflictos de intereses: los autores declara no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Andrade, C., Sandarsh, S., Chethan, K. B., & Nagesh, K. S. (2010). Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1565–1575. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu>
- Andrade, C. (2012). Breast cancer and antidepressant use. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(9), e1156–e1157. <https://doi.org/10.4088/JCP.12f08054>
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International journal of clinical and health psychology*, 21(1), 100196. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
- Carpenter, L. L., Schatzberg, A. F. (2017). Sertraline. En A. F. Schatzberg & C. B. Nemeroff. *Textbook of Psychopharmacology*, Fifth Edition, The American Psychiatric Association Publishing, pp. 359-383.
- Cepoiu, M., McCusker, J., Cole, M. G., Sewitch, M., Belzile, E., & Ciampi, A. (2008). Recognition of depression by non-psychiatric physicians, a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine*, 23(1), 25–36. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0428-5>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I. M., McGuire, H., Tansella, M., & Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* (London, England), 373(9665), 746–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England),

- 391(10128), 1357–1366.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Daly, M., & Robinson, E. (2022). Depression and anxiety during COVID-19. *Lancet* (London, England), 399(10324), 518.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00187-8)
- Desmarais, J. E., & Looper, K. J. (2009). Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(12), 1688–1697.
<https://doi.org/10.4088/JCP.08r04856blu>
- Emslie, G. J., Ventura, D., Korotzer, A., & Tourkodimitris, S. (2009). Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(7), 721–729.
<https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a2b304>
- Findling, R. L., Robb, A., & Bose, A. (2013). Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23(7), 468–480.
<https://doi.org/10.1089/cap.2012.0023>
- Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., Jr, Krishnan, K. R., van Zyl, L. T., Swenson, J. R., Finkel, M. S., Landau, C., Shapiro, P. A., Pepine, C. J., Mardekian, J., Harrison, W. M., Barton, D., McIvor, M., & Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 288(6), 701–709.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.6.701>
- Green, A. R., Betancourt, J. R., Carrillo, J. E. (2009). The relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med*. 342(9), 658-659. 10.1056/nejm200003023420911
- Jackson, J. L., Passamonti, M., & Kroenke, K. (2007). Outcome and impact of mental disorders in primary care at 5 years. *Psychosomatic medicine*, 69(3), 270–276.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3180314b59>
- Kelly, C. M., Juurlink, D. N., Gomes, T., Duong-Hua, M., Pritchard, K. I., Austin, P. C., & Paszat, L. F. (2010). Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* (Clinical research ed.), 340, c693. <https://doi.org/10.1136/bmj.c693>
- Labbate, L. A., Fava, R. et al. (2010). Drugs for the treatment of depression. En: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, p.54.
- McFarlane, A., Kamath, M. V., Fallen, E. L., Malcolm, V., Cherian, F., & Norman, G. (2001). Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *American heart journal*, 142(4), 617–623.
<https://doi.org/10.1067/mhj.2001.116766>
- Murray, V., von Arbin, M., Bartfai, A., Berggren, A. L., Landtblom, A. M., Lundmark, J., Näsman, P., Olsson, J. E., Samuelsson, M., Terént, A., Varelus, R., Asberg, M., & Mårtensson, B. (2005). Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(6), 708–716.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0606>
- OMS. (2017). Campaña mundial de salud pública – Informe 2017. <https://www.who.int/es/campaigns>
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F. et al. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 11, 129. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>
- Preskorn S. H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics*, 32 Suppl 1, 1–21.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003>
- Roseboom, P. H., Kalin, N. H. (2017). Citalopram and Escitalopram. En A. F. Schatzberg & Nemeroff C. B. *Textbook of Psychopharmacology*, Fifth Edition, The American Psychiatric Association Publishing, pp 431-453.
- Rothschild, A. J. Unipolar major depression with psychotic features: acute treatment. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed October 13, 2021.
- Shapiro, P. A., Lespérance, F., Frasure-Smith, N., O'Connor, C. M., Baker, B., Jiang, J. W., Dorian, P., Harrison, W., & Glassman, A. H. (1999). An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. *American heart journal*, 137(6), 1100–1106.
[https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70369-8](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70369-8)
- Simon, G. E., VonKorff, M., Piccinelli, M., Fullerton, C., & Ormel, J. (1999). An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *The New England journal of medicine*, 341(18), 1329–1335.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411801>
- Stahl, S. M. (2021). Sertraline. En *Essential Psychopharmacology. Prescriber's Guide*, Seventh Edition. Cambridge University Press, pp 721-727.
- Swenson, J. R., O'Connor, C. M., Barton, D., Van Zyl, L. T., Swedberg, K., Forman, L. M., Gaffney, M., Glassman, A. H., & Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group (2003). Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 92(11), 1271–1276.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.006>
- UpToDate. Recurso clínico basado en evidencia. 2022. <https://www.uptodate.com/login>



Meridian

ESCITALOPRAM

Meridian 20

ESCITALOPRAM

- ✓ **Rápido comienzo de acción.**
- ✓ **Nivel de evidencia A1 en ataque de pánico, fobia social, TAG y TOC.**
- ✓ **Facilidad posológica: puede ingerirse con o sin alimentos en una única dosis diaria.**
- ✓ **En depresión moderada o severa. Dosis máxima recomendada 20 mg.**
- ✓ **Mejor funcionamiento cognitivo en pacientes post-ACV.**
- ✓ **Seguridad en pacientes polimedicados.**



Los afiliados del **PAMI** mayores de 60 años y que no estén afiliados a una cobertura médica prepaga acceden al **PLAN VIVIR MEJOR**.



Para acceder a este beneficio, el afiliado no necesita realizar ningún trámite.

PRESENTACIONES

Meridian 10 mg: comprimidos recubiertos por 15 • **Meridian 10 mg:** comprimidos recubiertos por 30.
Meridian 20 mg: comprimidos recubiertos por 15 • **Meridian 20 mg:** comprimidos recubiertos por 30.



Meridian 10 mg: comprimidos recubiertos por 60

