



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA:  
LA BIOQUÍMICA DE LA DEPRESIÓN**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**INGENIERO QUÍMICO**

**PRESENTA**

**GERARDO IBARRA MARÍN**



**3 DE ABRIL, 2017**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA**

**VOCAL:**                 **Profesor: NAYELI LÓPEZ BALBIAUX**

**SECRETARIO:**         **Profesor: OMAR FRANCISCO CARRASCO ORTEGA**

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: IVET NAVARRO REYES**

**2° SUPLENTE:**         **Profesor: RUBÉN PELÁEZ ZAPATA**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, MÉXICO, DISTRITO FEDERAL**

## **ASESOR DEL TEMA:**

**Omar Francisco Carrasco Ortega**

## **SUSTENTANTE:**

**Gerardo Ibarra Marín**

# INDICE

Página

|  |    |
|--|----|
| <b>Planteamiento del problema</b>  | 5  |
| <b>Hipótesis</b>   | 6  |
| <b>1 Glosario</b>  | 7  |
| <b>2 Introducción</b>  | 9  |
| <b>3 Trastorno depresivo mayor</b>   | 11 |
| 3.1 Definición del trastorno depresivo mayor (depresión)                                     | 11 |
| 3.2 Epidemiología y prevalencia  | 12 |
| 3.3 Síntomas que constituyen la enfermedad   | 13 |
| 3.4 Clasificación clínica  | 14 |
| 3.5 Diagnóstico  | 15 |
| <b>4 Neurotransmisión</b>  | 19 |
| 4.1 Función de las neuronas  | 19 |
| 4.2 Neurotransmisores  | 20 |
| 4.3 Comunicación química en el sistema nervioso central (SNC)                                | 21 |
| 4.4 Señalización celular y transmisión sináptica   | 21 |
| 4.5 Neurotransmisores centrales  | 22 |
| 4.6 Acciones de los fármacos en el SNC   | 24 |
| 4.7 Especificidad y no especificidad de las acciones de los fármacos en el SNC               | 24 |
| 4.8 Fármacos que modifican en forma selectiva la función del SNC                             | 25 |
| 4.9 Descubrimiento de fármacos del SNC   | 25 |
| 4.10 Repercusión de la genómica en el descubrimiento de los fármacos con actividad en el SNC | 27 |
| <b>5 Tratamiento</b>   | 28 |
| 5.1 Farmacológico  | 28 |
| 5.2 No farmacológico   | 32 |

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| <b>6</b>  | <b>Clasificación de los antidepresivos</b>   | 34 |
| 6.1       | Antidepresivos tricíclicos   | 34 |
| 6.2       | Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)                        | 35 |
| 6.3       | Inhibidores de la monoaminooxidasa   | 36 |
| 6.4       | Moclobemida  | 36 |
| 6.5       | Venlafaxina  | 36 |
| 6.6       | Mirtazapina  | 36 |
| 6.7       | Reboxetina   | 36 |
| <br>      |  |    |
| <b>7</b>  | <b>Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)</b>                 | 39 |
| 7.1       | Síntesis y regulación de serotonina  | 40 |
| 7.2       | Receptores de serotonina   | 43 |
| 7.3       | Mecanismo de acción de los ISRS  | 44 |
| 7.4       | Farmacocinética  | 45 |
| 7.5       | Indicaciones   | 48 |
| 7.6       | Formas farmacéuticas   | 48 |
| 7.7       | Dosis  | 48 |
| 7.8       | Efectos en el embarazo   | 49 |
| 7.9       | Efectos adversos   | 50 |
| 7.10      | Interacciones con otros medicamentos   | 54 |
| 7.11      | Ventajas y desventajas sobre otros antidepresivos                                  | 55 |
| <br>      |  |    |
| <b>8</b>  | <b>Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en el mercado mexicano</b> | 57 |
| 8.1       | Fabricantes y fechas de lanzamiento al mercado en México                           | 57 |
| 8.2       | Ventas en México   | 57 |
| 8.3       | Análisis de precios  | 63 |
| 8.4       | Principales diagnósticos de los ISRS   | 67 |
| 8.5       | Edades de prescripción en México para los ISRS                                     | 69 |
| 8.6       | Principales prescriptores en México de los ISRS                                    | 70 |
| 8.7       | Terapia combinada con los ISRS   | 71 |
| <br>      |  |    |
| <b>9</b>  | <b>Conclusiones</b>  | 73 |
| <br>      |  |    |
| <b>10</b> | <b>Referencias</b>   | 75 |

## **Planteamiento del problema**

A pesar de los avances innegables en el conocimiento de los trastornos depresivos, estos continúan siendo un problema grave de salud pública en todo el mundo, así como en México.

Uno de los motivos principales por los que los trastornos depresivos tienen un impacto tan elevado en la salud pública es el alto grado de discapacidad que generan. La “Encuesta Mundial de Salud Mental” determinó que, en el caso específico de México, las personas que padecieron algún trastorno de salud mental en el último año perdieron en promedio 27 días productivos si el trastorno fue grave y alrededor de siete si la gravedad fue moderada.

Una de las principales barreras para la identificación de casos de depresión es la presencia de estigma, que afecta a quienes padecen trastornos mentales, tanto por la discriminación y maltrato en las relaciones interpersonales, como por la auto-segregación que genera en los enfermos.

### **Objetivo General**

El tratamiento de los trastornos depresivos en el nivel primario de atención a la salud es posible y conveniente, aunque parece ser que está rebasada, ya sea por falta de identificación y tratamiento del paciente o por la carga de trabajo, tanto clínico como administrativo, que tienen en la consulta primaria.

Podría pensarse que la cuestión económica frenaría el tratamiento en pacientes con bajos ingresos, aunque en la actualidad, se encuentran en el mercado fármacos genéricos que ofrecen una alternativa a este problema.

El mecanismo de acción de los ISRS ha sido estudiado con amplitud, aunque aún existen dudas sobre sus efectos terapéuticos, interacción con otros fármacos y efectos adversos. El objetivo de esta tesina pretende desvelar estos aspectos y ofrecer respuestas a estas cuestiones.

### **Objetivos particulares**

1. Determinar que estrategias deben aplicarse para hacer frente al problema de la depresión.
2. Definir la posibilidad de que algún fármaco pueda ofrecer el máximo beneficio y menor riesgo en el tratamiento de la depresión.
3. Determinar si la situación económica en México plantearía una limitante para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

## **Hipótesis relacionadas al planteamiento del problema**

### Hipótesis sobre el problema 1:

Se podría hacer frente al problema de la depresión y limitar su impacto al mínimo posible, si la atención de la sociedad en su conjunto, es decir, médico, paciente y familiares, fuera decidida y organizada.

### Hipótesis sobre el problema 2:

Si los inhibidores de recaptura de serotonina (ISRS) ofrecen la opción más viable para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, debido a su efecto terapéutico así como a su perfil de efectos adversos, entonces las opciones terapéuticas con el que cuentan hoy los médicos es amplio y podría adecuarse a los distintos perfiles de pacientes.

### Hipótesis sobre el problema 3:

Si existen opciones en el mercado para el tratamiento del estado depresivo mayor, entonces el uso de fármacos como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), no estaría limitado por el costo. Todos los pacientes tendrían acceso a tratamiento. Si se consideraran otras formas de manejo de la depresión, entonces la psicoterapia debería estar entre ellas.

## 1. Glosario

- Alostérica.** Del regulador enzimático que actúa cambiando la conformación del sitio catalítico de una enzima, mediante su unión en un sitio diferente (el sitio alostérico)<sup>27</sup>.
- Anhedonia.** Falta de disfrute, participación o energía para las experiencias de la vida; déficits en la capacidad de sentir placer y tener interés en las cosas. La anhedonia es una faceta del dominio de rasgos de la personalidad de desapego<sup>1</sup>.
- Astenia.** Síntoma o signo clínico manifestado como debilidad, cansancio, fatiga; carencia o pérdida de fuerza y energía<sup>27</sup>.
- Autolítico.** Destrucción espontánea de tejidos por enzimas intracelulares. Autodigestión celular que se origina por falta de oxígeno<sup>28</sup>.
- Cognición.** Proceso mental caracterizado por entendimiento, pensamiento, aprendizaje y juicio<sup>28</sup>.
- Co-prescripción.** Cuando dos o más productos son prescritos para un solo diagnóstico y para un paciente. No se considera co-prescripción, si se receta, para un mismo paciente, dos productos diferentes, por diferentes diagnósticos<sup>26</sup>.
- Comorbilidad.** Situación de padecer dos o más enfermedades al mismo tiempo; ej. la patología dual en psiquiatría<sup>27</sup>.
- Distimia.** Estado de ánimo depresivo durante al menos dos años que se acompaña de alguno de los síntomas de la depresión, como

baja autoestima, insomnio, dificultad de concentración o desesperanza<sup>27</sup>.

**Hiponatremia.** Deficiencia de sodio en sangre<sup>27</sup>.

**Hiporexia.** Pérdida parcial del apetito<sup>27</sup>.

**Ortostática.** En medicina, relativo a la posición de pie o producido por ésta<sup>27</sup>.

**Prevalencia.** Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un periodo de tiempo determinado; la prevalencia de una enfermedad se define en epidemiología como la proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio<sup>27</sup>.

**Priapismo.** Erección continua y dolorosa del miembro viril, sin apetito venéreo<sup>27</sup>.

**Recidiva.** Presentar de nuevo los síntomas de una enfermedad de la que un paciente parecía haberse recuperado<sup>28</sup>.

**Somática.** Del síntoma cuya naturaleza es eminentemente corpórea o material, para diferenciarlo del síntoma psíquico<sup>27</sup>.

**Teratogénico.** Del fármaco que provoca malformaciones en el embrión<sup>27</sup>.

## 2. Introducción

Los trastornos depresivos están caracterizados por la alteración del estado de ánimo, se han clasificado como: trastorno de depresión mayor (incluye el episodio depresivo mayor), el trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento, el trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y otro trastorno depresivo no especificado. El rasgo común de estos trastornos es la presencia de un ánimo triste, vacío o irritable, acompañado de cambios somáticos y cognitivos que afectan significativamente a la capacidad funcional del individuo. La diferencia entre ellos es la duración, la presentación temporal o la supuesta etiología. El trastorno depresivo mayor (depresión) representa el trastorno clásico de este grupo<sup>1</sup>.

Un gran número de sustancias de abuso, medicamentos y patologías pueden ser asociadas a trastornos depresivos; esta circunstancia es tan común que con frecuencia se reconoce el trastorno depresivo debido a otra afección médica<sup>1</sup>.

Los reportes revelan que 9.2% de la población general ha padecido un episodio de depresión, que una de cada cinco personas sufrirá uno antes de llegar a los 75 años y que los más jóvenes presentan tasas mayores<sup>2</sup>.

Tasas más bajas se observan en países de ingreso bajo y medio, en contraste con países de ingreso alto. Diferencias no relacionadas con la gravedad o el retraso en el diagnóstico probablemente se vinculen con diferencias culturales. Las mujeres, las personas sin pareja y el bajo nivel de educación se asocian con mayor riesgo<sup>2</sup>.

En cuanto a los efectos en el sistema de salud, diversos estudios han demostrado que los pacientes con depresión tienen mayores tasas de utilización del sistema y mayores costos asociados, particularmente con ancianos. Esta sobreutilización está relacionada con la baja proporción de diagnóstico y tratamiento certero. El 26% de las personas no serán diagnosticadas y, a pesar de que una elevada proporción de pacientes contactaron con los servicios de salud, cerca del 30% nunca recibió ayuda<sup>2</sup>.

En México, como en el resto del mundo, los sectores más jóvenes padecen tasas mayores. De hecho, al menos la mitad de los casos de trastornos mentales ocurren antes de que las personas cumplan 21 años<sup>2</sup>.

La Encuesta Mexicana de Salud Mental en Adolescentes identificó que 7.2% de los jóvenes de la Ciudad de México, que tienen entre 12 y 17 años, sufrieron un trastorno depresivo en el último año, con prácticamente la mitad de los casos (54.7%) calificados como graves<sup>2</sup>.

Los trastornos depresivos se manifiestan crónica e intermitentemente. Un estudio internacional encontró que, en la mayoría de los países, entre 40 y 55% de las personas que alguna vez tuvieron algún trastorno depresivo presentaron uno en el último año de vida, y que entre 45% y 65% de quienes tuvieron un trastorno depresivo en el último año de vida sufrieron el padecimiento en el último mes. Se puede estimar que entre 16% y 36% de las personas que alguna vez tuvieron un trastorno depresivo lo cursaron en el último mes de vida<sup>2</sup>.

El trastorno depresivo mayor es más frecuente en las mujeres, sin embargo, no hay diferencias en los síntomas que presentan hombres y mujeres, tampoco sobre el curso de la enfermedad<sup>2</sup>.

En las mujeres hay mayor riesgo de intentos de suicidio y el riesgo de suicidio consumado es menor. En el año 2000 ocurrieron un total de 3,475 suicidios consumados en México, de los cuales el 84,5% fueron llevados a cabo por hombres y el 15,5% por mujeres. Para 2012 esta cifra se incrementó a 5.550 suicidios consumados (80,5% masculinos y 19,5% femeninos). En cuanto a la relación hombre/mujer de las defunciones por esta causa se observa que, en el año 2000, esta proporción era cercana a 5,5 suicidios masculinos por cada femenino, cifra que fue disminuyendo hasta encontrarse en un valor poco menor a 4,2 en 2012<sup>3</sup>.

### **3. Trastorno depresivo mayor (depresión)**

#### **3.1 Definición del trastorno depresivo mayor**

El trastorno depresivo mayor (depresión) se caracteriza por episodios de al menos dos semanas de duración (aunque la mayoría de los episodios duran bastante más), ya que implican cambios claros en el afecto, la cognición y las funciones neurovegetativas (funciones de estructuras que no se encuentran bajo control voluntario y cuya función ocurre al nivel inconsciente, ejemplo: respiración, circulación, digestión), y remisiones interepisódicas. Se puede realizar un diagnóstico basado en un solo episodio, aunque en la mayoría de los casos el trastorno suele ser recurrente. Se debe considerar especialmente la diferencia entre la tristeza normal y la tristeza del episodio depresivo mayor. El duelo suele conllevar un gran sufrimiento, pero no induce normalmente un episodio depresivo mayor. Cuando ocurren a la vez los síntomas depresivos y el deterioro funcional, tienden a ser más graves y el pronóstico es peor que el del duelo que no se acompaña de trastorno depresivo mayor. La depresión relacionada con el duelo tiende a ocurrir en las personas vulnerables a los trastornos depresivos y se puede facilitar la recuperación mediante el tratamiento antidepressivo. Se puede diagnosticar una forma más crónica de depresión, el trastorno depresivo persistente (distimia), cuando las alteraciones del estado de ánimo duran al menos dos años en los adultos o un año en los niños<sup>1, 4</sup>.

Otra definición es la que considera que el trastorno depresivo mayor se caracteriza por episodios recurrentes de estado de ánimo deprimido, aislamiento social (por apatía, anhedonia o sensación de inutilidad, entre otros motivos), y síntomas somáticos característicos (menos energía, cambios en el apetito y el sueño, dolor muscular y ralentización del movimiento con latencia del habla). La depresión suele desencadenarse con episodios de estrés importantes en la vida, aunque también puede aparecer de manera espontánea. Un solo episodio depresivo debe durar dos semanas o más e interferir notablemente en las actividades diarias del paciente, como el trabajo y las relaciones interpersonales. No se considerará depresión si se debe al luto (los síntomas depresivos en los primeros dos meses

después de la muerte de un ser querido se consideran una pena normal) o a afectaciones médicas generales<sup>5</sup>.

La teoría monoaminérgica de la depresión sostiene que la depresión se debe a una reducción patológica de la neurotransmisión por serotonina y/o noradrenalina. De esta teoría se deriva que los aumentos en la neurotransmisión por noradrenalina y/o serotonina podrían aliviar o revertir la depresión. Como trastorno biológico asociado a alteraciones patológicas a largo plazo en la actividad de las monoaminas, el trastorno depresivo debería poder tratarse con fármacos<sup>5</sup>.

### **3.2 Epidemiología y prevalencia del estado depresivo mayor (depresión)**

La epidemiología de la depresión según el estudio estadounidense de comorbilidad (National Comorbidity Survey), se encontró que el 30-40% de la población general cumplía criterios de trastorno depresivo a lo largo de la vida, principalmente trastorno depresivo mayor, y en su mayor parte eran mujeres. Aproximadamente el 10% de la población general consultará a su médico de atención primaria por problemas de salud mental a lo largo de un año. En torno al 10-40% de todos los pacientes de atención primaria cumplirá criterios de un trastorno psiquiátrico, de los cuales la mayoría (90%) son trastornos afectivos, de ansiedad y abuso de sustancias. En los estudios basados en consultas, aproximadamente un tercio de los pacientes tienen resultados positivos en las pruebas de detección sistemática de depresión con cuestionarios basados en síntomas, encontrándose que entre el 12-14% tienen diagnósticos depresivos. En más del 40% de los casos, la depresión es solo ligera, transitoria o ambas cosas a la vez<sup>6</sup>.

Otras fuentes señalan que la prevalencia del trastorno depresivo a lo largo de la vida es de aproximadamente 17%<sup>5</sup>.

En años recientes, los trastornos afectivos se han convertido en un foco de atención como problema sanitario. La depresión es un estado mental que afecta al 3.7% de la población mundial. Los pacientes deprimidos muestran una actividad menor a la normal del neurotransmisor serotonina<sup>7</sup>.

La prevalencia a los doce meses del trastorno depresivo mayor en Estados Unidos es aproximadamente del 7 %, con notables diferencias entre los grupos de edad, de modo que la prevalencia en los sujetos de entre 18 y 29 años es tres veces mayor que la prevalencia en los pacientes de 60 años o mayores. Las mujeres presentan tasas que llegan a ser 1.5-3 veces mayores que las de los hombres, iniciándose el trastorno en la adolescencia temprana<sup>1</sup>.

El Informe Mundial sobre la Salud de 2001, refiere que la prevalencia puntual de depresión en el mundo en los hombres es de 1.9% y de 3.2% en las mujeres; la prevalencia para un periodo de 12 meses es de 5.8% y 9.5%, respectivamente<sup>8</sup>.

En México, a partir de datos de la Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño 2002-2003, se calcularon las prevalencias, según sexo, edad, nivel de escolaridad, tamaño de la comunidad de residencia y entidad federativa del individuo entrevistado, así como el porcentaje de personas afectadas, con diagnóstico y tratamiento. La prevalencia nacional de depresión en el año anterior a la aplicación de la encuesta fue de 4.5% del total de la población: 5.8% en las mujeres y 2.5% en hombres. La prevalencia se incrementa con la edad y disminuye al aumentar la escolaridad. En los hombres la prevalencia es más alta en áreas rurales que en zonas urbanas. Un alto porcentaje de los afectados no refiere haber recibido atención médica<sup>8</sup>.

### **3.3 Síntomas del estado depresivo mayor (depresión)**

Es común que la depresión se presente en atención primaria con una amplia variedad de quejas somáticas y psicosociales, incluyendo algunas o todas las siguientes<sup>6</sup>:

1. Cansancio.
2. Dolor, como cefalea o lumbalgia.
3. Quejas de distintos sistemas orgánicos y somáticos, como mareo o debilidad.
4. Trastorno del sueño.
5. Disfunción orgánica vaga, como náusea o estreñimiento.

6. Diagnósticos coexistentes pero relacionados, ejemplo: síndrome de intestino irritable, fatiga crónica o fibromialgia.
7. Mala recuperación de la comorbilidad médica grave (como incapacidad de volver a trabajar después de un infarto de miocardio).
8. Disfunción de memoria y cognitiva.
9. Problemas de aprendizaje y atención.
10. Rotura de relaciones.

Es raro que los pacientes deprimidos se quejen de un trastorno del estado de ánimo en la primera consulta o de la posibilidad de un diagnóstico depresivo. Con frecuencia no son conscientes o incluso se oponen activamente a la posibilidad de un diagnóstico de enfermedad mental, y a menudo se sienten estigmatizados por un diagnóstico de este tipo. A menudo niegan (y con frecuencia de forma apropiada) la existencia de tristeza, puesto que la depresión en el contexto de la atención primaria tiene más que ver con la pérdida funcional que con el trastorno del humor. Se interpreta más el malestar en términos de síntomas físicos, sobre todo dolor crónico, debilidad, cansancio y disfunción cognitiva<sup>6</sup>.

### **3.4 Clasificación clínica del trastorno depresivo mayor (depresión)**

Hay tres subtipos clínicos del trastorno depresivo: depresión típica (o melancólica), depresión atípica y depresión psicótica. En todos los pacientes deprimidos es fundamental determinar si hay posibilidades de suicidio y si hay signos de psicosis. Si bien esta es más propia del trastorno bipolar, los pacientes con depresión grave pueden volverse psicóticos y el riesgo de suicidio o la psicosis son indicaciones por las que debe enviarse a un paciente de inmediato al psiquiatra o bien ingresarlo en un servicio de salud mental<sup>5</sup>.

La depresión típica (o melancólica) se caracteriza por despertarse por la mañana temprano, disminución del apetito con pérdida de peso y desapego social marcado. La depresión típica responde bien a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina<sup>5</sup>.

La depresión atípica se caracteriza por signos neurovegetativos opuestos a los observados en la depresión típica. Los pacientes tienen hipersomnia y más apetito, y les apetecen sobre todo alimentos “reconfortantes” con un alto contenido de carbohidratos o grasas. También son especialmente sensibles a las críticas (incluso interpretan los comentarios inocentes de otros como intensas críticas sobre sus actos), pero, al contrario que los pacientes con depresión típica, son capaces de experimentar breves períodos de placer y disfrutan con conductas de búsqueda del placer como comer en exceso. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) han resultado ser especialmente eficaces en este grupo, pero, en vista de los efectos adversos notables de esta clase de fármacos, los IMAO se utilizan como segunda o tercera línea de tratamiento. No obstante, la eficacia de los IMAO, junto con la conducta de búsqueda del placer que se observa en este tipo de pacientes depresivos, sugiere que la depresión atípica puede deberse a una disminución relativa tanto de las vías de serotonina como de dopamina. Los fármacos más eficaces para esta clase de depresión suelen ir dirigidos a más de un sistema monoaminérgico; entre estos fármacos se cuentan el bupropión, la venlafaxina y estimulantes como el metilfinidato<sup>5</sup>.

La depresión psicótica es el subtipo menos común de depresión, pero en muchos casos es la más grave e incapacitante. Para tratar este tipo de depresión se utilizan los ISRS y antipsicóticos como fármacos de primera línea, pero puede que tenga que administrarse también un tratamiento electroconvulsivo si los síntomas son resistentes a los fármacos de primera línea<sup>5</sup>.

### **3.5 Diagnóstico del trastorno depresivo mayor (depresión)**

La atención de primer contacto basa el enfoque de la depresión en experiencias obtenidas en la Facultad de Medicina y/o la residencia. Lamentablemente, esta experiencia no sirve de mucho, ya que con frecuencia se pierde en el contexto donde los pacientes tienen características médicas, socioeconómicas y demográficas distintas. La ausencia de factores clínicos y demográficos en pacientes de atención primaria, contribuye al infradiagnóstico o infratratamiento de la depresión<sup>6</sup>.

El diagnóstico de la depresión se podría facilitar si el médico de atención primaria centra su esfuerzo en la búsqueda de casos en pacientes con diagnósticos caracterizados por dolor crónico o molestias dolorosas recurrentes cuya fisiopatología no está clara; pacientes con astenia y molestias como mareo, debilidad o trastornos del sueño; enfermos etiquetados como problemáticos o difíciles, por molestias vagas reiteradas sin diagnóstico evidente o resolución<sup>6</sup>.

El DSM V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM, de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría) contiene una clasificación de los trastornos mentales y proporciona descripciones claras de las categorías diagnósticas, con el fin de que los clínicos y los investigadores de las ciencias de la salud puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información y tratar los distintos trastornos mentales. La edición vigente es la quinta, DSM-V, publicada el 18 de mayo de 2013<sup>1</sup>.

De acuerdo al DSM-V, el criterio diagnóstico para el trastorno depresivo mayor se debe considerar lo siguiente:

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.

Es importante 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). 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 durante la mayor parte del día o 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 de un 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. En los niños, considerar el fracaso cuando no se alcanza el aumento de 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 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 auto reproche 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.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del grupo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica<sup>1</sup>.

## **4. Neurotransmisión**

Los fármacos que tienen acción sobre el sistema nervioso central (SNC) tienen suma utilidad terapéutica. Pueden evitar el dolor, disminuir la fiebre, suprimir las alteraciones de los movimientos, activar el sueño o el despertar, reducir el apetito y aliviar la tendencia a vomitar. Se pueden usar fármacos de acción selectiva para tratar la ansiedad, la depresión, la manía o la esquizofrenia y sin alterar el estado de alerta<sup>4</sup>.

Apenas se están comenzando a comprender las bases celulares y moleculares de las funciones complejas y diversas del cerebro humano. Este esfuerzo se complica por el hecho de que un fármaco con actividad en el SNC puede actuar en múltiples lugares y tener efectos distintos e incluso contrapuestos. Muchos trastornos del SNC afectan a múltiples regiones y vías encefálicas, lo cual puede frustrar los esfuerzos para utilizar un solo compuesto terapéutico. Los farmacólogos especializados en el SNC tienen dos metas superpuestas: utilizar los fármacos para explicar los mecanismos que operan en el SNC normal y descubrir fármacos que corrijan los fenómenos fisiopatológicos que tienen lugar en el SNC anormal<sup>4</sup>.

### **4.1 Función de las neuronas**

El sistema nervioso central (SNC) está compuesto de dos tipos de células especializadas: neuronas y gliales. Por lo tanto, todos los procesos de información en el SNC están compuestos por estos tipos de células<sup>9</sup>.

La función de una neurona es recibir información de otras neuronas para procesar esta, para luego enviarla a otras neuronas. A este sistema se le conoce como sinapsis, que es el flujo de información entre una neurona y otra. Por lo tanto, las neuronas procesan toda la información que fluye entre, hacia o desde ellas. La información para el sistema motor, para el sistema sensorial (ver, oler, oír, saborear y tocar) y, por supuesto, el sistema cognitivo, con el cual tenemos la capacidad de razonar, soñar, planear, recordar; todo ello requiere de la función neuronal. El proceso de distintos tipos de información requiere de distintos tipos de neuronas, de las cuales existen más de 10,000 tipos. Se estima que, solo en el cerebro, existen alrededor de 200,000 millones de neuronas, de las cuales, entre 5,000 y 200,000 están conectadas entre ellas<sup>9</sup>.

Existen 50 veces más de células gliales en el SNC que neuronas. Este tipo de células brindan soporte a las neuronas y se diferencian de las neuronas principalmente por no formar contactos sinápticos. Sus membranas contienen canales iónicos y receptores capaces de percibir cambios ambientales. Las señales activadas dan lugar a la liberación de transmisores, aunque carecen de las propiedades para producir potenciales de acción. Las células gliales controlan, fundamentalmente, el microambiente celular en lo que respecta a la composición iónica, los niveles de neurotransmisores y el suministro de citocinas y otros factores de crecimiento<sup>9</sup>.

Las neuronas se comunican unas con otras y con otros tipos de células mediante la liberación controlada de pequeñas moléculas o péptidos llamados neurotransmisores. Estos pueden liberarse a la circulación y producir su efecto en órganos distantes, o pueden difundirse a poca distancia y producir su efecto en células diana al actuar sobre conexiones especializadas (sinapsis). Por lo tanto, la transmisión sináptica integra señales eléctricas (cambios en el voltaje de la membrana plasmática de la célula presináptica) con señales químicas (liberación del neurotransmisor a receptores situados en la membrana de la célula postsináptica). Por ello, a la transmisión sináptica se denomina a menudo transmisión electroquímica<sup>5</sup>.

Las neuronas pueden clasificarse, según el mediador químico, en:

- Colinérgicas. Aquellas que liberan acetilcolina.
- Noradrenérgicas. Aquellas que liberan norepinefrina.
- Dopaminérgicas. Aquellas que liberan dopamina.
- Serotoninérgicas. Aquellas que liberan serotonina.
- GABAérgicas. Aquellas que liberan GABA, es decir, ácido  $\gamma$ -aminobutírico.

## 4.2 Neurotransmisores

El sistema nervioso periférico solo emplea dos neurotransmisores, acetilcolina y noradrenalina. Por el contrario, el SNC utiliza no solo una gran variedad de neurotransmisores de pequeño tamaño molecular, sino también muchos péptidos neuroactivos. Estos péptidos tienen una función neuromoduladora y pueden transmitirse a la vez con los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular<sup>5</sup>.

Los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular pueden clasificarse en varias categorías, basadas tanto en su estructura como en su función. En la primera categoría, la de aminoácidos neurotransmisores, están el glutamato, el aspartato, el GABA y la glicina. Entre las aminas biógenas neurotransmisoras, que proceden de aminoácidos descarboxilados, están la dopamina, la noradrenalina, adrenalina, la serotonina y la histamina. La acetilcolina, que no es ni un

aminoácido ni una amina biógena, actúa como neurotransmisor tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico<sup>5</sup>.

En los sistemas neuronales difusos se emplean aminas biógenas (además de acetilcolina) para modular funciones complejas del SNC, como el estado de alerta y la consciencia. Todas las aminas biógenas se sintetizan a partir de precursores aminoácidos. En función de estos precursores, las aminas biógenas pueden dividirse en tres categorías: las catecolaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina) que son productos derivados de la tirosina; la serotonina, que se sintetiza a partir de triptófano, y la histamina, que se forma a partir de la histidina<sup>5</sup>.

### **4.3 Comunicación química en el sistema nervioso central (SNC)**

La principal función del SNC es integrar información de diversas fuentes externas e internas y coordinar las necesidades del organismo con las demandas del medio ambiente<sup>4</sup>.

Los enfoques moleculares y bioquímicos han sido el enfoque tradicional para caracterizar a fármacos que modifican la conducta. Los descubrimientos moleculares proporcionan sondas bioquímicas para identificar lugares neuronales apropiados y los mecanismos a través de los cuales son modificados los procesos neuronales. Los sitios de acción identificados para los fármacos de acción central son los conductos iónicos que median el cambio en la excitabilidad provocada por neurotransmisores, receptores de neurotransmisor a los cuales se unen los fármacos para desencadenar las respuestas biológicas y proteínas de transporte que reacumulan el transmisor liberado. Los transportadores de membrana, incluidos los que son selectivos para la noradrenalina, la dopamina o la serotonina (NET, DAT y SERT respectivamente), acumulan el neurotransmisor liberado y lo ensamblan para su reutilización. La inhibición de la recaptación aumenta la concentración y el tiempo de permanencia del transmisor en el espacio sináptico; los inhibidores de la recaptación de serotonina que se utilizan para el tratamiento de la depresión y la cocaína, que inhibe la recaptación de dopamina, tienen efectos espectaculares<sup>4</sup>.

### **4.4 Señalización celular y transmisión sináptica**

La mayor parte de las transmisiones intracelulares en el SNC conllevan la transmisión química. La transmisión química exige varias especializaciones distintivas:

1. Síntesis de transmisor. Pequeñas moléculas similares a la acetilcolina y noradrenalina son sintetizadas en las terminales nerviosas; los péptidos son

sintetizados en los cuerpos celulares y transportados a las terminaciones nerviosas<sup>4</sup>.

2. Almacenamiento del transmisor. Las vesículas sinápticas almacenan transmisores, con frecuencia asociados a diversas proteínas y por lo general con ATP<sup>4</sup>.
3. Liberación del transmisor. La liberación del transmisor ocurre mediante exocitosis. La despolarización da por resultado la entrada de Ca<sup>2+</sup>, el cual a su vez, al parecer se une a las proteínas llamadas sinaptotagminas. Se establece una zona activa en la cual se anclan las vesículas y luego se fusionan con proteínas de andamiaje o fijación en la membrana presináptica. Después de la fusión con la membrana y la liberación exocitósica de su contenido, las proteínas de vesícula sináptica son recicladas a través de la endocitosis<sup>4</sup>.
4. Reconocimiento del transmisor. Existen receptores en las células postsinápticas, que reconocen el transmisor. La fijación de un neurotransmisor a su receptor inicia un fenómeno de transducción de señal<sup>4</sup>.
5. Terminación de la acción. Diversos mecanismos terminan la actividad del transmisor liberado en la sinapsis, lo que comprende la hidrólisis (para la acetilcolina y los péptidos) y la recaptación en las neuronas por transmisores específicos tales como NET, SERT y DAT (para la noradrenalina, la 5-hidroxitriptamina y la dopamina respectivamente). Los inhibidores de NET, SERT y DAT aumentan el tiempo de permanencia y por tanto el efecto de estos transmisores en la hendidura sináptica. Los inhibidores de recaptación de NE o de 5-HT son utilizados para tratar la depresión y otros trastornos de la conducta, como se verá más adelante<sup>4</sup>.

#### **4.5 Neurotransmisores centrales**

Los neurotransmisores se pueden describir como sustancias que corresponden a categorías químicas: aminoácidos, aminas y neuropéptidos<sup>4</sup>.

A continuación se describen las características y función de cada uno de ellos.

- a) Aminoácidos. El sistema nervioso central (SNC) contiene concentraciones singularmente elevadas de algunos aminoácidos, sobre todo glutamato y ácido gama-aminobutírico (GABA), que pueden modificar la descarga neuronal. Su distribución omnipresente en el encéfalo y la observación constante de que producen efectos rápidos, potentes y rápidamente reversibles, pero redundantes en cada neurona evaluada, parecía no ser congruente con la distribución y la reactividad observada para otros supuestos transmisores. Los aminoácidos descarboxilados (glutamato y aspartato) producían una excitación casi general, en tanto que los

aminoácidos monocarboxílicos (GABA, glicina,  $\beta$ -alanina y taurina) constantemente producían inhibición. Tras el surgimiento de los antagonistas selectivos, resultó posible la identificación de receptores selectivos y subtipos de receptores. Estos datos, junto con el descubrimiento de métodos para mapear ligandos y sus receptores, llevaron a la aceptación generalizada de que los aminoácidos GABA, glicina y glutamato son transmisores del SNC<sup>4</sup>.

- b) Acetilcolina (ACh). Basándose en la distribución no homogénea en el SNC y la observación de que los fármacos colinérgicos periféricos podrían producir efectos notables en la conducta después de su administración, muchos investigadores abordaron la posibilidad de que la ACh también pudiera ser un neurotransmisor central. A finales de la década de 1950, Eccles et al., identificaron a la ACh como un neurotransmisor para la excitación de las interneuronas de Ranshaw de la médula espinal. Posteriormente, se ha reproducido la capacidad de la ACh para desencadenar la descarga neuronal en puntajes de células del SNC<sup>4</sup>.

En casi todas las regiones del SNC, los efectos de la ACh se deben a la interacción con una mezcla de receptores nicotínicos y muscarínicos. Se observan receptores de ACh nicotínicos en ganglios autónomos, glándula suprarrenal y SNC. La activación por la acetilcolina produce un incremento rápido de la afluencia de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  y la despolarización subsiguiente. Los receptores colinérgicos nicotínicos al parecer se desensibilizan con rapidez. Se han identificado un total de 17 subunidades entre las que se incluyen 10 subunidades  $\alpha$ , cuatro  $\beta$  así como subunidades  $\sigma$ ,  $\epsilon$  y  $\gamma$ <sup>4</sup>.

- c) Catecolaminas. El cerebro contiene los sistemas neuronales separados que utilizan tres catecolaminas diferentes: dopamina, noradrenalina y adrenalina. Cada sistema es anatómicamente diferente y tiene diferentes funciones dentro del campo de la inervación<sup>4</sup>.
- d) Dopamina. Aunque la dopamina originalmente se consideraba solo un precursor de la noradrenalina, los análisis de diferentes regiones del SNC revelaron que las distribuciones de la dopamina y la noradrenalina son diferentes. De hecho, más de la mitad del contenido de catecolaminas del SNC es dopamina y se observan cantidades muy considerables de dopamina en los ganglios basales<sup>4</sup>.
- e) Noradrenalina. Hay relativamente grandes cantidades de noradrenalina en el hipotálamo y en determinadas partes del sistema límbico, tales como el núcleo central de la amígdala y la circunvolución dentada del hipocampo.

Sin embargo, esta catecolamina también está presente en cantidades importantes, aunque más bajas, en casi todas las regiones del cerebro. Los estudios cartográficos detallados indican que las neuronas noradrenérgicas del *locus ceruleus* inervan objetivos celulares específicos en un gran número de campos corticales, subcorticales y epinomedulares. Se ha establecido la noradrenalina como el transmisor presente en la sinapsis entre las vías noradrenérgicas presuntivas y una amplia gama de neuronas objetivo<sup>4</sup>.

- f) Adrenalina. Las neuronas del SNC que contienen adrenalina fueron reconocidas solo después del advenimiento de análisis enzimáticos sensibles y técnicas de tinción inmunohistoquímica para la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa, la enzima que convierte noradrenalina en adrenalina. Las neuronas que contienen adrenalina se encuentran en la formación reticular medular y forman conexiones restringidas con los núcleos de la protuberancia y el diencefalo, para finalmente seguir su trayecto hasta la porción rostral como el núcleo paraventricular del tálamo. No se han demostrado con certeza sus propiedades fisiológicas<sup>4</sup>.
- g) 5-hidroxitriptamina (serotonina). En los mamíferos se encuentran neuronas que contienen 5-HT en nueve núcleos que yacen en las regiones de la protuberancia anular y la porción superior del tronco encefálico adyacente a la línea media (rafe) de las mismas. Las células que reciben impulsos de 5-HT citoquímicamente demostrables, como el núcleo supraquiasmático, el cuerpo geniculado ventrolateral, la amígdala y el hipocampo, muestran un recubrimiento uniforme y denso de terminales serotoninérgicas<sup>4</sup>. Al ser este neurotransmisor el principal objeto de estudio en este trabajo, más adelante se ampliará la información.

#### **4.6 Acciones de los fármacos en el SNC**

#### **4.7 Especificidad y no especificidad de las acciones de los fármacos en el SNC**

Se considera que el efecto de un fármaco en el SNC es específico cuando afecta a un mecanismo molecular identificable específico de las células terminales que portan receptores para ese fármaco. Por el contrario, se considera que un fármaco es inespecífico cuando produce efectos en una variedad de diferentes objetivos celulares, afectando así una serie diversa de sistemas neurológicos. La distinción suele ser afectada por la relación dosis-respuesta del fármaco y la célula o el mecanismo que se analice. Incluso un fármaco que sea muy específico cuando se evalúa en concentraciones bajas puede mostrar acciones inespecíficas en dosis

más altas. En general, cuanto más potente sea un fármaco en su objetivo propuesto, tanto más baja es la probabilidad de que tenga efectos fuera de su sitio efector. A la inversa, incluso los fármacos que tienen un amplio espectro de actividad pueden no tener una acción idéntica en todos los niveles del SNC. Por ejemplo, sedantes, hipnóticos y anestésicos generales tendrían una utilidad muy escasa si las neuronas centrales que controlan los sistemas respiratorio y cardiovascular fuesen muy sensibles a sus acciones. Aunque el alivio del dolor es la meta al administrar un opiáceo, también se debe lidiar con los posibles efectos fuera de su objetivo, como la depresión respiratoria y el estreñimiento<sup>4</sup>.

#### **4.8 Fármacos que modifican en forma selectiva la función del SNC**

Los fármacos de este grupo pueden producir depresión o excitación. En algunos casos, un fármaco puede producir los dos efectos en forma simultánea en diferentes sistemas. Algunos compuestos de esta categoría tienen escaso efecto al nivel de la excitabilidad en dosis que se utilizan con fines terapéuticos. Las principales clases de estos fármacos del SNC son anticonvulsivos, fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson, analgésicos opiáceos y no opiáceos, supresores del apetito, antieméticos, analgésicos-antipiréticos, determinados estimulantes, antidepresivos, compuestos antimaniacos y antipsicóticos, tranquilizantes, hipnóticos y sedantes y medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Aunque la selectividad de la acción puede ser notable, un fármaco afecta por lo general en grado variable diversas funciones del SNC. Cuando solo se desea una gama de efectos en una situación terapéutica, los efectos restantes del fármaco se consideran como limitaciones en la selectividad, es decir, efectos secundarios adversos o fuera del objetivo. A menudo se sobreestima la especificidad de la acción de un fármaco. Esto se debe en parte al hecho de que se suele identificar a los fármacos por el efecto implícito en el nombre de su grupo<sup>4</sup>.

#### **4.9 Descubrimiento de fármacos del SNC**

Se han descubierto un gran número de fármacos para tratar las enfermedades neuropsiquiátricas, con algunas excepciones, estos fármacos ofrecen principalmente mejoras sintomáticas; pocos en realidad modifican la enfermedad. Por ejemplo, aunque los antipsicóticos y los antidepresivos con frecuencia son eficaces, los síntomas tienden a recurrir. Así mismo, muchos fármacos desarrollados para tratar las enfermedades del SNC no tienen una eficacia uniforme. Las enfermedades del SNC son complejas y manifiestan múltiples síntomas, algunos de los cuales, tienden a ser resistentes al tratamiento. La complejidad del cerebro y sus vías neuronales da por resultado un riesgo

importante de efectos secundarios, aun cuando se administre el fármaco más selectivo desde el punto de vista bioquímico<sup>4</sup>.

En general, la probabilidad de éxito en el descubrimiento de un fármaco, desde el tiempo en que un compuesto entra en estudios clínicos es cercana a 10%. La tasa de éxito para los fármacos que actúan en el SNC es un poco más baja. Infinidad de factores influyen a las mayores dificultades y menores probabilidades de éxito de los esfuerzos por descubrir fármacos para tratar las enfermedades del SNC. Los factores que disminuyen la probabilidad de éxito son la complejidad de las vías neurales que rigen la conducta y sus alteraciones, así como las barreras a la permeabilidad que restringen el acceso de los fármacos a los lugares del SNC (lo que comprende la barrera hematoencefálica y los sistemas de exportación de fármacos). Por ejemplo, un medicamento que afecta a la transmisión serotoninérgica puede afectar a 14 subtipos de 5-HT, que intervienen en muy diversos sistemas biológicos. Así mismo, los modelos animales de enfermedades del SNC a menudo son validados parcialmente y un efecto en un modelo animal puede no pronosticar la eficacia en enfermedades humanas. Por ejemplo, diversos fármacos que inhiben la recaptación de 5-HT y noradrenalina son eficaces para tratar la depresión. En una serie de modelos animales de depresión estos fármacos producen un efecto después de una sola dosis, que corresponde muy bien con la cronología de la inhibición de la recaptación de neurotransmisores en los animales de experimentación, en tanto que en el ser humano suele ser necesario un periodo de varias semanas para ver un efecto terapéutico. Debido a esta discrepancia, se puede comprender la renuencia de los laboratorios farmacéuticos a invertir en ensayos clínicos sobre nuevos antidepresivos basándose en los efectos de modelos animales<sup>4</sup>.

Los estudios clínicos representan otro campo difícil en la creación de nuevos tratamientos para las enfermedades del SNC. Para evaluar un fármaco para tratar la depresión posiblemente exija un estudio que dure seis o más semanas y la tasa de respuesta al placebo puede superar 50%. En tales condiciones se necesitan estudios a gran escala, prolongados y por tanto, costosos. Los estudios de los fármacos para las enfermedades neurodegenerativas son aún más difíciles<sup>4</sup>.

#### **4.10 Repercusión de la genómica en el descubrimiento de los fármacos con actividad en el SNC**

La determinación de la secuencia del genoma humano tiene el potencial de modificar notablemente el descubrimiento de fármacos con acción en el SNC. Por consiguiente, las pruebas genéticas pronostican la posibilidad de que un determinado individuo presentará una enfermedad específica, responderá a un fármaco específico o padecerá los efectos secundarios de un tratamiento

específico. Las pruebas genéticas son muy importantes en el caso de las enfermedades del SNC, en las que la etiología es posiblemente multigénica. Los enfoques moleculares probablemente acelerarán la creación de más modelos de animales mejorados que semejen más a las enfermedades humanas<sup>4</sup>.

## **5. Tratamiento**

### **5.1 Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor (depresión)**

En la atención habitual diaria de los pacientes deprimidos, es poco frecuente que los médicos de atención primaria sigan las guías de práctica clínica<sup>2</sup>.

Los pacientes con un primer episodio de depresión tienden a recibir un tratamiento de duración inadecuada y con frecuencia los pacientes que cumplen con criterios para tratamiento de mantenimiento no reciben el tratamiento correcto. Esto se debe en gran medida en que los padecimientos crónicos resultan difíciles de manejar en atención primaria tal y como está estructurada en la actualidad. Con un problema agudo, el diagnóstico es relativamente claro, se basa en criterios y se fundamenta en un modelo fisiopatológico aceptado; el tratamiento se sustenta en ensayos clínicos realizados con pacientes y en entornos semejantes a los existentes en la práctica clínica; y la resolución es fácil de medir y se alcanza en un período relativamente corto, incluso en una sola consulta. Por el contrario, las enfermedades crónicas tienden a prolongarse meses o años; no se curan sino que se tratan mientras su intensidad experimenta exacerbaciones y remisiones; requieren el cumplimiento del tratamiento incluso cuando los síntomas han mejorado o se han resuelto<sup>6</sup>.

Los ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria (ECCAA) han establecido la eficacia de numerosos medicamentos y de varias psicoterapias breves dirigidas a la depresión. Esta evidencia científica deriva de estudios de grupos de pacientes deprimidos. Las opciones estratégicas de tratamiento se refieren a qué tratamiento elegir inicialmente y, en los casos que no respondan, cuál es la siguiente opción. La táctica comprende: 1) procedimientos para facilitar la adherencia del paciente al tratamiento, 2) la medida de los resultados, 3) ajustes oportunos de las dosis, y 4) declarar a tiempo el fracaso terapéutico si se produce<sup>6</sup>.

Con frecuencia el tratamiento óptimo de la depresión requiere más de un intento terapéutico, puesto que no existe una única terapia que constituya la panacea. Algunos pacientes responden mejor a un tratamiento, mientras que para otros

puede ser necesario otro totalmente diferente. Por lo tanto, a menudo se requiere un plan de tratamiento en múltiples fases con el fin de identificar el mejor proceder en un paciente concreto. Los ensayos clínicos de eficacia revelan que solo alrededor del 50% de los pacientes ambulatorios con un trastorno depresivo mayor no psicótico y no resistente al tratamiento, tratado inicialmente con un único antidepresivo o con una psicoterapia breve dirigida a la depresión, tendrán un beneficio clínicamente significativo o una respuesta, que se suele definir como una disminución de la gravedad de los síntomas iniciales de al menos el 50%, en ensayos clínicos de 8-10 semanas de duración. Con el tratamiento inicial solo se produce la remisión sintomática o la ausencia virtual de síntomas depresivos en el 30-35% de los pacientes<sup>6</sup>.

Seguir un plan terapéutico por etapas también contribuye a que el tratamiento sea más coherente y eficiente. Adicional a ello, proporciona una medida para evaluar el grado de cumplimiento de cada objetivo. Antes de seleccionar un tratamiento inicial específico, se deben tomar varias decisiones. En la figura 1 se proporciona una visión sobre ello<sup>6</sup>.

El tratamiento se divide en las fases agudas, de continuación y de mantenimiento. El tratamiento agudo va orientado a la remisión de los síntomas y a restablecer el funcionamiento psicosocial. El objetivo del tratamiento agudo de la depresión es la remisión sostenida de los síntomas, y la remisión sostenida es el objetivo del tratamiento a más largo plazo por dos razones fundamentales. Los pacientes, cuya depresión remite por completo, tienen un mejor funcionamiento cotidiano, un pronóstico mejor (una probabilidad más baja de recaída o recidiva y al cabo de más tiempo), en comparación con aquellos pacientes cuya depresión mejora pero en los que persisten algunos síntomas depresivos. Aunque el principal objetivo del tratamiento agudo es la remisión completa, la función psicosocial mejora también y se normaliza cuando se logra la remisión<sup>6</sup>.

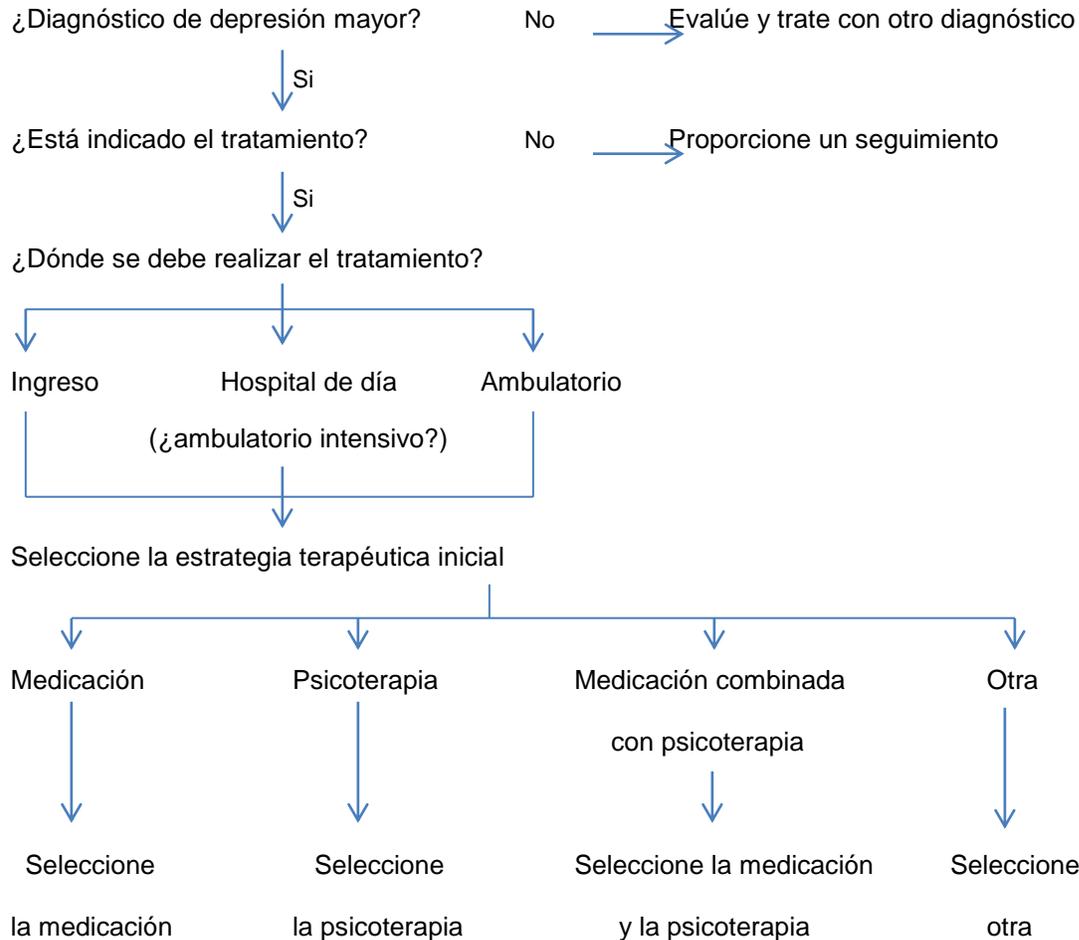


Figura 1. Diseño de un plan terapéutico por etapas

La fase de continuación del tratamiento se dirige a evitar la recaída. Con medicación siempre se recomienda un tratamiento de continuación. También puede ser necesaria la psicoterapia de continuación<sup>6</sup>.

La fase de mantenimiento va dirigida a evitar la aparición de nuevos episodios (recidivas). Cuando hay un antecedente de depresión mayor recurrente (tres episodios o más), el paciente tiene más riesgo de recidiva depresiva en el futuro. Los pacientes con depresiones recurrentes o crónicas suelen ser candidatos típicos a tratamiento de mantenimiento<sup>6</sup>.

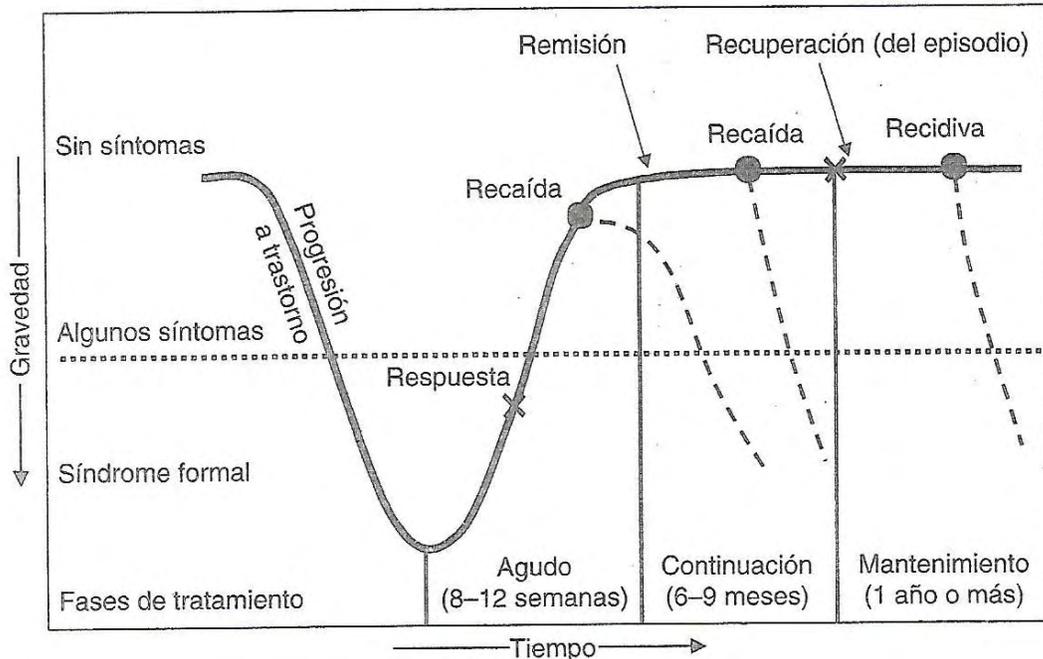


Figura 2. Línea en el tiempo de las fases del tratamiento de la depresión<sup>6</sup>.

Aunque prácticamente todas las clases de antidepresivos presentan actividad farmacológica en sus sitios de acción moleculares y celulares casi de inmediato, sus efectos antidepresivos clínicos por lo general no se ven hasta que se han administrado los fármacos durante tres semanas o más de tratamiento continuo<sup>5</sup>.

En algunos pacientes, los fármacos que aumentan de forma selectiva la neurotransmisión con la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) alivian los síntomas depresivos, mientras que los fármacos que aumentan de forma selectiva la neurotransmisión con noradrenalina (NA) tienen poco o ningún efecto. En otros pacientes, los fármacos que afectan al sistema de la NA son más útiles que los que afectan al sistema de la 5-HT. En conjunto, cada fármaco por separado resulta eficaz en aproximadamente el 70% de los pacientes que tienen depresión, y fármacos que difieren claramente en cuanto a su eficiencia para inhibir la recaptación de NA y/o 5-HT pueden tener una eficacia clínica similar cuando se valoran en grupos amplios de población<sup>4,5</sup>.

El retardo temporal en la manifestación de la eficacia clínica de los antidepresivos puede reflejar la existencia de mecanismos de autorregulación que afecten a neuronas monoaminérgicas presinápticas, o bien reflejar otros cambios en los circuitos neuronales postsinápticos. El tratamiento agudo con antidepresivos produce en realidad un descenso en la activación neuronal en el *locus coeruleus*

y/o el núcleo del rafe (según el fármaco), debido a la inhibición aguda de la retroalimentación a través de los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> y  $\alpha_2$  en las neuronas con 5-HT y NA, respectivamente. Esto causa una disminución simultánea de la síntesis y liberación de 5-HT y NA<sup>5</sup>.

Por el contrario, el uso crónico de antidepresivos hace que los propios autorreceptores de inhibición se regulen a la baja, lo cual potencia la neurotransmisión. El cambio en la sensibilidad de los autorreceptores lleva varias semanas, y concuerda por tanto con el curso temporal de la respuesta terapéutica de los pacientes. Esto podría explicar la aparición retardada de la respuesta terapéutica; solo después de que el tratamiento crónico con antidepresivos haya desensibilizado gradualmente los receptores aumenta la neurotransmisión<sup>5</sup>.

En investigaciones recientes se ha puesto de manifiesto que la administración crónica, pero no aguda de antidepresivos, aumenta la neurogenia (el nacimiento de neuronas nuevas en el hipocampo), y que algunos efectos clínicos de los antidepresivos podrían tener su origen en ella. Otras investigaciones han contemplado factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), ya que la administración crónica de antidepresivos eleva la concentración de BDNF en el cerebro<sup>5</sup>.

## **5.2 Tratamiento no farmacológico del trastorno depresivo mayor (depresión)**

En el estudio de Karolien y colaboradores, realizado para determinar la efectividad del tratamiento psicológico en pacientes con trastorno depresivo mayor (depresión), se revisó de manera sistemática la literatura científica en referencia al tema hasta mayo del 2014. El modelo de efectos aleatorios fue usado para calcular el riesgo relativo de recaídas o recurrencias. Una distinción fue hecha entre dos condiciones comparativas: (1) tratamiento usual y (2) el uso de antidepresivos<sup>10</sup>.

Se examinaron un total de 3,537 resúmenes, se recuperaron 69 textos completos. De estos, 44 estudios fueron excluidos porque no cumplían con el criterio de inclusión. Los demás 25 estudios cumplieron con los criterios. Cinco estudios mostraban múltiples contrastes. Como resultado, el meta análisis fue basado en 25 estudios y 30 contrastes<sup>10</sup>.

De estos 25 estudios controlados, con un total de 2,055 pacientes, se examinó el efecto de la intervención psicológica para prevenir la ocurrencia de otro episodio depresivo. Las intervenciones psicológicas fueron basadas en la terapia cognitiva (de comportamiento), en la terapia cognitiva de concientización y en la terapia interpersonal. No se encontraron estudios de prevención basados en terapia de

solución de problemas o terapia psicodinámica que cumplieran con los criterios de inclusión<sup>10</sup>.

Se concluyó que, mediante el metaanálisis de los estudios disponibles, ciertamente las intervenciones psicológicas fueron considerablemente más efectivas que el tratamiento usual en la prevención de recaídas y recurrencias durante dos años. Como segunda conclusión se determinó que las intervenciones psicológicas no fueron inferiores al tratamiento con fármacos antidepresivos, de hecho, se mostraron más efectivas en la reducción de recaídas y recurrencias comparada con estos. Otro hallazgo fue que la efectividad de las intervenciones preventivas aumentaban cuando el paciente había recibido una intervención (psicológica, medicación antidepresiva o ambas) durante la fase aguda de la depresión en el mismo estudio clínico<sup>10</sup>.

## 6. Clasificación de los antidepresivos

Los factores que ayudan a elegir un fármaco comprenden la eficacia comparativa, las respuestas previas del paciente o de los miembros de la familia al tratamiento, la seguridad y los efectos secundarios, el potencial de interacciones farmacológicas, la comodidad de la posología (para facilitar la adherencia), los trastornos psiquiátricos simultáneos, los trastornos de personalidad y la patología médica asociada<sup>6</sup>.

Los más conocidos son los inhibidores no selectivos de la recaptura de aminas, destacándose principalmente dos tipos de antidepresivos según su estructura: tricíclicos y heterocíclicos<sup>11</sup>.

**6.1 Los antidepresivos tricíclicos** tienen características farmacocinéticas, farmacodinámicas, mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios similares. Se incluyen en este grupo las aminas terciarias (imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina y clomipramina) y las aminas secundarias (desipramina, nortriptilina y protriptilina). Muy semejantes son los “antidepresivos tetracíclicos”, como maprotilina, mianserina y amoxapina. Aunque ejercen su efecto antidepresivo por su acción sobre los sistemas neurotransmisores noradrenérgico y serotoninérgico, también actúan sobre los receptores colinérgicos e histaminérgicos, lo que se relaciona con sus efectos indeseables. Entre estos hay que mencionar los síntomas anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria, o síntomas graves como provocación de crisis de glaucoma, confusión o delirium), la sedación (relacionada con su acción antihistaminérgica, y más pronunciada con amitriptilina y doxepina), los síntomas cardiovasculares como hipotensión ortostática, taquicardia, prolongación del QT (intervalo QT es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma. Si se encuentra anormalmente prolongado puede generar arritmias ventriculares); contraindicados por tanto cuando existen trastornos de la conducción previos y el aumento de peso<sup>11</sup>.

Los antidepresivos heterocíclicos son peligrosos en caso de sobredosificación voluntaria o accidental, de forma que la intoxicación puede resultar mortal, ya que puede inducir arritmias letales, incluídas la taquicardia y fibrilación ventriculares, lo que debe ser tenido en cuenta en situaciones con riesgo autolítico<sup>11, 12</sup>.

Cabe señalar como características diferenciales el perfil predominantemente serotoninérgico de la clomipramina (que explica su utilidad en el trastorno obsesivo compulsivo) y la posible actividad antipsicótica de la amoxapina (derivada del neuroléptico loxapina). También es destacable la menor actividad anticolinérgica de nortriptilina, amoxapina, maprotilina y desipramina, en contraste con el mayor efecto sobre los receptores muscarínicos de amitriptilina, imipramina,

trimipramina y doxepina. Otros antidepresivos heterocíclicos a destacar son la trazodona y la nefazodona<sup>11</sup>.

La trazodona tiene una marcada acción sedante e inductora del sueño. Se ha utilizado también para tratar el insomnio, así como cuadros de agitación en ancianos. Puede provocar hipotensión ortostática y se han descrito casos de priapismo<sup>11</sup>.

La nefazodona es estructuralmente parecida a la trazodona, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina (con menor intensidad), y está indicada en el tratamiento de trastornos depresivos y ansiosos. Parece producir poca interferencia en la conducta sexual; puede provocar cefalea, somnolencia y náuseas<sup>11</sup>.

**6.2 Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina** fueron desarrollados buscando una mayor especificidad sobre el sistema serotoninérgico. Componen esta familia: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Su forma de dosificación es más sencilla y permite iniciar tratamientos con dosis terapéuticas, lo que hace menos frecuente la necesidad de ajustar la dosis; por otro lado, tienen un diferente perfil de efectos secundarios, en general mucho más benigno, y resultan mucho más seguros tanto en su uso terapéutico como en caso de sobredosis<sup>11</sup>.

Respecto a la influencia de las formas de dosificación en el seguimiento del tratamiento, un estudio sobre el uso de antidepresivos tricíclicos en atención primaria en Gran Bretaña mostró que sólo el 12% de las prescripciones alcanzaban la considerada dosis terapéutica; en otro estudio longitudinal se comprobó que sólo el 6% de las pautas de tricíclicos y el 33% de ISRS completaban un tratamiento adecuado del episodio. Por otro lado, los meta análisis de los ensayos clínicos comparativos de ambas clases de medicamentos muestran una eficacia similar y sólo pequeñas diferencias en los índices de interrupción del tratamiento debida a efectos adversos<sup>11</sup>.

Entre los ISRS, la fluoxetina es la que tiene el tiempo de vida media más prolongado (de unos 9 días aproximadamente, debido a la existencia de metabolitos activos), mientras el resto se mueve alrededor de las 20 horas; la paroxetina muestra la mayor potencia de acción sobre la recaptación serotoninérgica, pero esa diferencia no parece influir sobre su utilidad terapéutica. La paroxetina es el ISRS más sedante, mientras que la fluoxetina parece tener una acción más estimulante<sup>11</sup>.

Los efectos secundarios más habituales se deben a su acción sobre el aparato gastrointestinal; pueden aparecer náuseas, vómitos, hiporexia y diarrea. También provocan frecuentes disfunciones sexuales, cambios ponderales (se ha señalado adelgazamiento con fluoxetina y ganancia de peso con paroxetina), cefalea,

inquietud e insomnio (fluoxetina); paroxetina y fluvoxamina tienen ligeros efectos anticolinérgicos<sup>11</sup>.

**6.3 Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** potencian la transmisión monoaminérgica al inhibir la acción degradadora de la enzima monoaminoxidasa. Aunque su eficacia antidepressiva es similar a la del resto de los medicamentos antidepressivos (y particularmente alta en los cuadros depresivos atípicos), su utilización se ha visto restringida por la importancia de sus efectos indeseables, sobre todo por la posibilidad de crisis hipertensivas con riesgo vital cuando se producen interacciones con medicamentos o con la tiramina de determinados alimentos (se hace preceptiva la limitación dietética, evitando quesos, embutidos, pescados ahumados, habas, algunos vinos y cervezas). Los IMAO no deben utilizarse habitualmente asociados a otros antidepressivos, aunque en casos resistentes se ha propuesto que esta asociación puede ser potencialmente útil<sup>11</sup>.

**6.4 La moclobemida** forma parte de una nueva clase de fármacos, denominados inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), que no tienen los riesgos de interacciones con la dieta de sus antecesores, aunque está pendiente la demostración de que si comparten todas sus ventajas clínicas<sup>11</sup>.

**6.5 La venlafaxina** es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y noradrenalina; comparte por tanto el mecanismo de acción de los tricíclicos, pero con un perfil de seguridad y efectos secundarios más parecido al de los ISRS, salvo la posibilidad de incremento de la tensión arterial cuando se utilizan dosis altas. La tasa de respuestas en los episodios depresivos mayores parece ser dosis-dependiente; se ha sugerido que su efecto antidepressivo puede aparecer de forma más rápida que con el resto de los antidepressivos<sup>11</sup>.

**6.6 La mirtazapina** (antidepressivo noradrenérgico y serotoninérgico selectivo, NaSSA) tiene un diferente mecanismo de acción (antagonismo de los receptores alfa 2 adrenérgicos centrales, potenciación de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico). Tiene un efecto favorecedor del sueño y ansiolítico, aunque puede provocar somnolencia y ganancia de peso; parece no tener efectos secundarios en la conducta sexual<sup>11</sup>.

**6.7 La reboxetina** es un inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina; se ha señalado su posible utilidad en depresiones inhibidas; debido a su perfil activador, puede provocar insomnio, motivo por el que no se recomienda la administración durante la tarde-noche<sup>11</sup>.

| Subclase  | Mecanismo de acción   | Efectos   | Aplicaciones clínicas   | Farmacocinética, toxicidad, interacciones  |
|---|---|---|---|--|
| <b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS)</b>           |   |   |   |  |
| Fluoxetina, Citalopram, Escitalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina | Bloqueo muy selectivo del transportador de serotonina (SERT), poco efecto sobre el transportador de noradrenalina (NET)   | Aumento agudo de la actividad sináptica serotoninérgica, cambios menores en varias vías de señal y en la actividad neurotrófica | Depresión mayor, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, estrés postraumático, síntomas vasomotores de la perimenopausia, trastorno de alimentación (bulimia) | Tiempo de vida media de 15 a 75 h, actividad oral, toxicidad: bien tolerados pero causan disfunción sexual, riesgo de síndrome serotoninérgico con IMAO, interacciones: alguna inhibición de CYP (fluoxetina, 2D6, 3A4; fluvoxamina, 1A2; paroxetina, 2D6) |
| <b>INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NORADRENALINA (ISRN)</b>   |   |   |   |  |
| Duloxetina, Venlafaxina   | Bloqueo moderadamente selectivo de NET y SERT   | Actividad aguda de la actividad sináptica serotoninérgica y adrenérgica, por lo demás, igual que los ISRS                       | Depresión mayor, trastornos de dolor crónico, fibromialgia, síntomas de la perimenopausia   | Toxicidad: anticolinérgicos, sedación hipertensión (venlafaxina), interacciones: alguna inhibición de CYP2D6 (duloxetina, venlafaxina)   |
| <b>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)</b>                                   |   |   |   |  |
| Imipramina, muchas otras  | Bloqueo mixto y variable de SERT y NET  | Como ISRN, más bloqueo significativo del sistema nervioso autónomo y los receptores de histamina                                | Depresión mayor que no responde a otros fármacos, trastornos de dolor crónico, incontinencia, trastorno obsesivo compulsivo (clomipramina)  | Tiempo de vida media prolongada, sustratos de CYP, metabolitos activos, toxicidad: anticolinérgica, efectos de bloqueo $\alpha$ , sedación, aumento de peso, arritmias y convulsiones ante sobredosis, interacciones: inductores e inhibidores de CYP      |
| <b>ANTAGONISTAS DE 5-HT<sub>2</sub></b>                                   |   |   |   |  |
| Nefazodona, Trazodona   | Inhibición del receptor 5HT <sub>2A</sub> , la nefazodona también produce bloqueo leve de SERT  | La trazodona forma un metabolito (m-cpp) que bloquea a los receptores 5-HT <sub>2A</sub> , 2C                                   | Depresión mayor, sedación e hipnosis (trazodona)  | Tiempo de vida media relativamente corta, metabolitos activos, toxicidad: bloqueo leve de receptores $\alpha$ y H <sub>1</sub> (trazodona), interacciones: la nefazodona inhibe CYP3A4   |
| <b>TETRACÍCLICOS, UNICÍCLICOS</b>   |   |   |   |  |
| Bupropión, Amoxapina, Maprotilina, Mirtazapina                            | Aumento de la actividad de noradrenalina y dopamina (bupropión), inhibición de NET > SET (amoxapina, maprotilina), aumento de la secreción de noradrenalina, 5-HT (mirtazapina) | Emisión presináptica de catecolaminas pero sin efecto sobre 5-HT (bupropión), amoxapina y maprotilina simulan ATC               | Depresión mayor, cesación de tabaquismo (bupropión), sedación (mirtazapina), rara vez se usan amoxapina y maprotilina   | Metabolismo extenso en el hígado, toxicidad: disminuye el umbral de convulsiones (amoxapina, bupropión); sedación y aumento de peso (mirtazapina), interacciones: inhibidor de CYP2D6 (bupropión)  |
| <b>INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)</b>                          |   |   |   |  |
| Fenelzina, Trancipromina, Selegilina                                      | Bloqueo de MAO-A y MAO-B (fenelzina, no selectivo), MAO-B, inhibición selectiva irreversible de MAO-B (dosis baja de selegilina)  | La absorción transdérmica de selegilina permite alcanzar concentraciones que inhiben la MAO-A                                   | Depresión mayor que no responde a otros fármacos  | Eliminación muy lenta, toxicidad: hipotensión, insomnio, interacciones: crisis hipertensivas con tiramina, otros simpaticomiméticos indirectos, síndrome serotoninérgico con compuestos serotoninérgicos, meperidina                                       |

Figura 3. Comparación de mecanismos de acción, efectos, aplicaciones clínicas e interacciones con otros fármacos de las distintas clases de antidepresivos

| PRINCIPIO ACTIVO  | MECANISMO DE ACCIÓN |     | DOSIS mg |         | NOMBRE COMERCIAL EN MÉXICO | CONSIDERACIONES INDICACIONES ESPECIALES   |
|---|---------------------|-----|----------|---------|----------------------------|---|
|   | 5-HT                | NA  | Inicial  | Diaria  |                            |   |
| <b>INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE AMINAS</b>                  |                     |     |          |         |                            |   |
| Amitriptilina   | +                   | +   | 75       | 150-300 | Anapsique                  | Efecto sedante. Dolor crónico             |
| Clomipramida  | +++                 | +   | 25       | 150-300 | Anafranil                  | Trast. obsesivo-compulsivo (TOC). Pánico  |
| Doxepina  | +                   | +   | 75       | 75-300  | Sinequan                   | Efecto sedante                            |
| Imipramina  | +                   | +   | 75       | 150-300 | Tofranil                   | Enuresis nocturna. Pánico                 |
| Lofepramina   | +                   | +   | 140      | 140-210 |                            |   |
| Nortriptilina   | +                   | +   | 25       | 75-150  | Motival                    | Niveles plasmáticos (ventana terapéutica) |
| Trimipramina  |                     | +   | 50       | 150-300 |                            | Efecto sedante                            |
| Amoxapina   |                     | +   | 100      | 300-400 | Eutimia                    |   |
| Maprotilina   |                     | +   | 25-75    | 150-225 |                            |   |
| Mianserina  |                     | +   | 30       | 90-120  |                            |   |
| Nefazodona  | +                   | +   | 200      | 400     |                            |   |
| Trazodona   | +                   |     | 100      | 400     |                            | Insomnio                                  |
| <b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)</b>          |                     |     |          |         |                            |   |
| Citalopram  | +++                 |     | 20       | 20-60   | Seropram                   | TOC. Pánico                               |
| Fluoxetina  | +++                 |     | 20       | 20-60   | Prozac                     | TOC. Pánico. Bulimia nerviosa             |
| Fluvoxamina   | +++                 |     | 50       | 150-300 | Luvox                      | TOC. Pánico                               |
| Paroxetina  | +++                 |     | 20       | 20-40   | Paxil                      | TOC. Pánico. Fobia social                 |
| Sertralina  | +++                 |     | 50       | 50-200  | Altruline                  | TOC. Pánico                               |
| <b>INHIBIDORES IRREVERSIBLES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)</b>                |                     |     |          |         |                            |   |
| Tranilcipromina   | +                   | +   | 20       | 30-60   |                            | Fobia social. Pánico                      |
| <b>INHIBIDORES REVERSIBLES DE LA MONOAMINOOXIDASA (RIMA)</b>                  |                     |     |          |         |                            |   |
| Moclobemida   | +                   | +   | 300      | 300-600 | Aurorex                    |   |
| <b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA</b> |                     |     |          |         |                            |   |
| Venlafaxina   | +++                 | +   | 75       | 150-375 | Efexor                     |   |
| <b>NORADRENÉRGICOS Y SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS (NaSSA)</b>                 |                     |     |          |         |                            |   |
| Mirtazapina   | +                   | +   | 15       | 30-45   | Remeron                    | Insomnio. Efecto sedante                  |
| <b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA</b>              |                     |     |          |         |                            |   |
| Reboxetina  |                     | +++ | 4        | 8       | Edronax                    |   |

Figura 4. Mecanismo de acción, posología e indicaciones especiales<sup>11</sup>.

## 7. Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)

El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina) “5-HT” es el objetivo de muchos de los fármacos empleados para los trastornos psiquiátricos, como la depresión. Muchos de estos fármacos afectan también a la neurotransmisión de noradrenalina (NA), y se cree que las vías de estos dos neurotransmisores son fundamentales en la modulación del estado de ánimo<sup>5, 13</sup>.

La 5-HT es factor fundamental de la modulación del estado de ánimo, el ciclo del sueño y la vigilia, la motivación y la gratificación, el procesamiento cognitivo, la percepción del dolor, el funcionamiento neuroendocrino y otros procesos fisiológicos. Las proyecciones serotoninérgicas a la médula espinal modulan la percepción del dolor, la regulación de las vísceras y el control motor mientras que las proyecciones al prosencéfalo son fundamentales para la modulación del estado de ánimo, la cognición y el funcionamiento neuroendócrino<sup>5, 13</sup>.

La 5-HT se libera sobre todo en las varicosidades neuronales. Al contrario de las sinapsis, que forman contactos estrechos con neuronas diana concretas, las varicosidades liberan al espacio extracelular grandes cantidades del neurotransmisor acumulado en vesículas con lo que se establecen gradientes de neurotransmisor en las áreas de proyección de las varicosidades. Las células con 5-HT en los núcleos del rafe se proyectan ampliamente por la corteza cerebral. Este sistema tiene autorreceptores presinápticos que controlan las concentraciones del transmisor local. Esta autorregulación genera descargas coordinadas, que dan lugar a ondas espontáneas y sincrónicas de actividad que puede medirse en forma de frecuencias de descarga; por ejemplo, las células de los núcleos del rafe suelen emitir descargas con frecuencias de entre 0.3 y 7 picos por segundo. Como la frecuencia de descarga no cambia rápidamente y los cuantos de neurotransmisor liberados con cada descarga se conservan bastante bien, la concentración de neurotransmisor en las proximidades de las varicosidades se mantiene dentro de un intervalo estrecho<sup>5, 13</sup>.

La concentración media establece el tono basal de la actividad de las neuronas diana que reciben las proyecciones de 5-HT. Además, varios estímulos concretos pueden provocar ráfagas rápidas de descargas, superpuestas a la actividad tónica basal. A esto se debe que los sistemas de proyección difusa puedan facilitar dos tipos de información: una descarga neuronal rápida y discreta semejante a una neurotransmisión más tradicional, y una descarga tónica más lenta que presumiblemente permite integrar la información en un período mayor<sup>5, 13</sup>.

## 7.1 Síntesis y regulación de serotonina

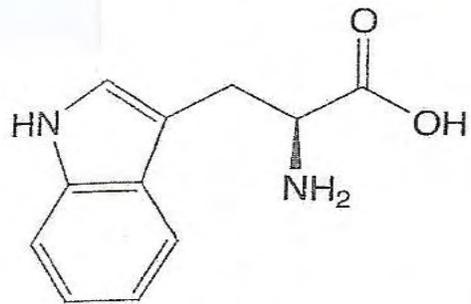
La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido triptófano mediante la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) que convierte al triptófano en 5-hidroxitriptófano. La descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos convierte luego el 5-hidroxitriptófano en serotonina. Figura 4. Estas enzimas están presentes en todo el citoplasma de las neuronas serotoninérgicas, tanto en los somas como en las prolongaciones. La serotonina se concentra y almacena en vesículas situadas en los axones, los somas y las dendritas<sup>5</sup>.

Las fases del ciclo metabólico de la serotonina son: síntesis, captación en vesículas sinápticas, exocitosis, recaptación en el citoplasma y por último captación en vesículas o degradación. Lo más importante es que la regulación de la intensidad de la neurotransmisión por 5-HT puede hacerse en cualquiera de estos pasos. Figura 5<sup>14</sup>.

En todas las monoaminas, el primer paso de la síntesis es limitante. Por tanto, la síntesis de 5-HT está limitada por la triptófano hidroxilasa (TPH). Esta es sometida a una estrecha regulación mediante un sistema de retroalimentación inhibitoria mediada por autorreceptores. Los autorreceptores presinápticos de la 5-HT responden a los aumentos locales de las concentraciones de 5-HT mediante señalización con proteínas G  $\bar{i}$ , que reducen la actividad de la TPH y la activación de neuronas serotoninérgicas. Este lazo de autorregulación podría ser una explicación de la evolución temporal observada del efecto clínico de los antidepresivos<sup>5</sup>.

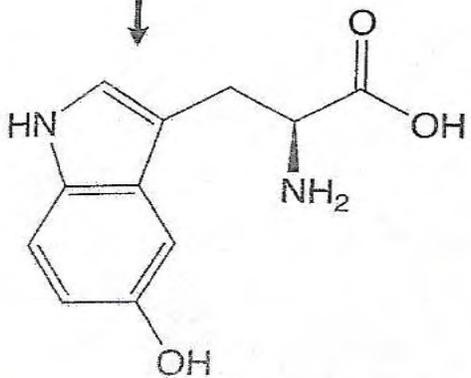
La 5-HT se transporta a las vesículas mediante el transportador vesicular de monoaminas (VMAT, vesicular monomine transporter, por sus siglas en inglés). Este transportador es un transportador de monoaminas no específico, que tiene un papel importante en la acumulación vesicular de dopamina y adrenalina, así como también de 5-HT. La reserpina se une de forma irreversible al VMAT y con ello inhibe la acumulación de serotonina en vesículas<sup>5</sup>.

Una vez que se ha devuelto la 5-HT al citoplasma neuronal, el neurotransmisor se transporta a las vesículas con el VMAT o bien se degrada mediante el sistema de monoaminoxidasas (MAO). Las MAO son enzimas mitocondriales que regulan la concentración de monoaminas en los tejidos neuronales e inactivan las monoaminas de la circulación y procedentes de la alimentación (como la tiramina) en el hígado y el intestino<sup>5</sup>.



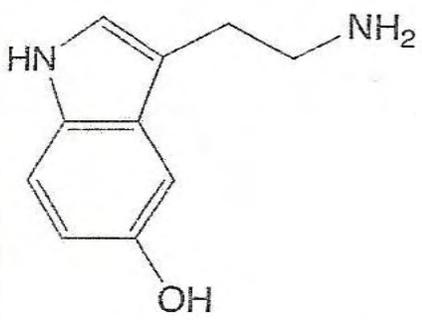
**Triptófano**

↓  
*Triptófano  
hidroxilasa*



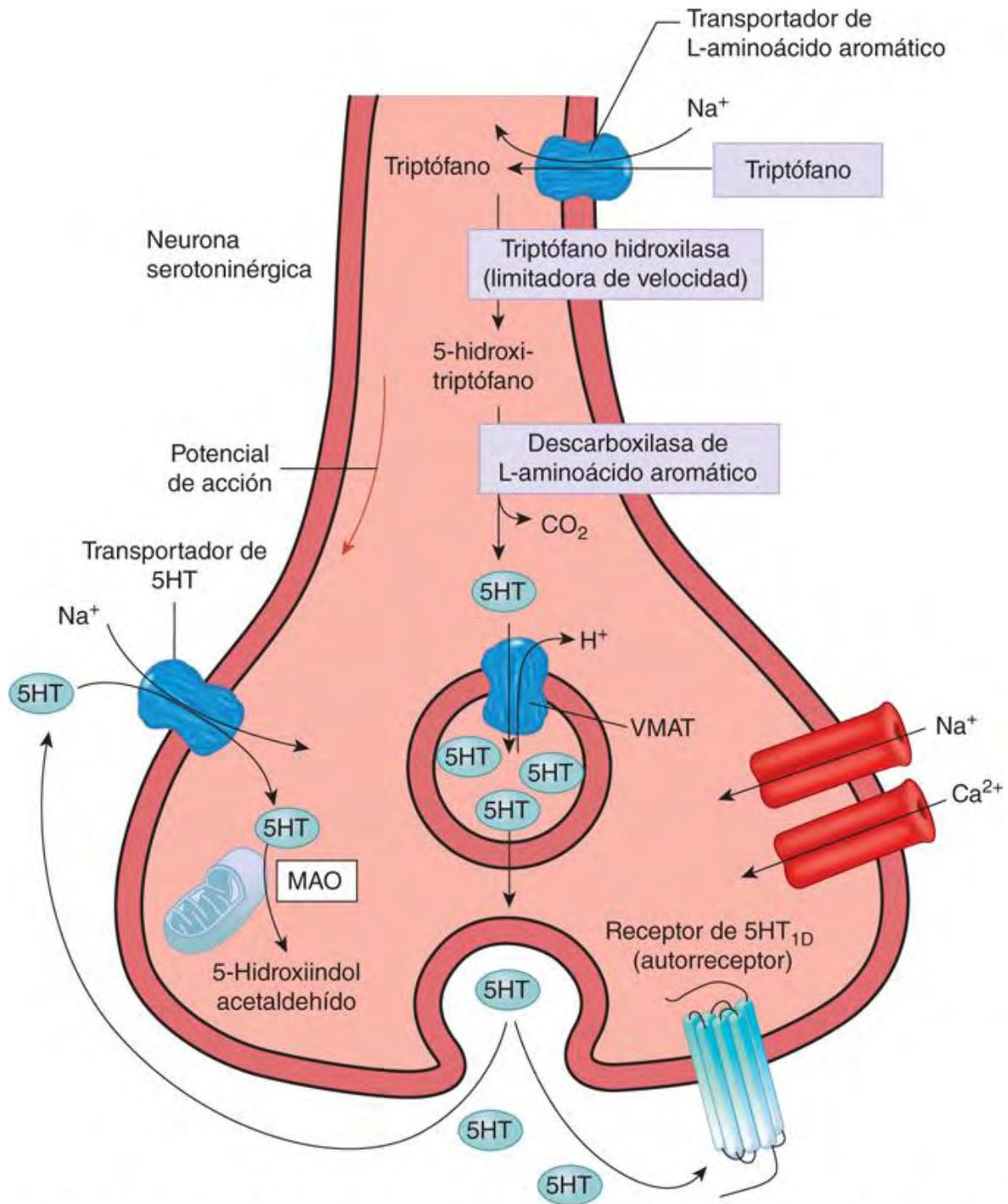
**5-Hidroxitriptófano**

↓  
*Descarboxilasa  
de L-aminoácidos  
aromáticos*



**5-Hidroxitriptamina  
(serotonina, 5-HT)**

Figura 5. Síntesis de serotonina<sup>5</sup>



Fuente: Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks: *Ganong. Fisiología médica*, 25e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 6. Síntesis de serotonina<sup>5</sup>

## 7.2 Receptores de serotonina

Se han caracterizado 15 receptores de 5-HT, y todos excepto uno están acoplados a las proteínas G. Figura 7. En general, la clase de receptores 5-HT<sub>1</sub> inhibe la actividad celular mediante la vía de la G<sub>i</sub> (reduciendo así la actividad de la adenilato ciclasa y abriendo los canales de potasio), la clase 5-HT<sub>2</sub> aumenta la señalización por la vía de la G<sub>q</sub> induciendo el ciclo metabólico del fosfatidilinositol, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> señalan a través de la vía G<sub>s</sub> de forma que estimulan la adenilato ciclasa. El único canal iónico independiente de ligando que se conoce es el receptor 5-HT<sub>3</sub>. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> se expresan tanto en los somas serotoninérgicos como en las neuronas postsinápticas del hipocampo, y actúan hiperpolarizando las neuronas mediante la vía de la G<sub>i</sub>. Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> presinápticos se expresan en las terminales de los nervios serotoninérgicos, donde autoinhiben la neurotransmisión con 5-HT. La señalización de los 5-HT<sub>2A</sub> y los 5-HT<sub>2C</sub> es excitadora y reduce el umbral de activación neuronal<sup>5</sup>.

Los distintos receptores de serotonina se expresan de forma diferente por todo el cerebro y están inervados de forma diferente por proyecciones del rafe. Por ejemplo, un subconjunto de proyecciones de 5-HT hacia la corteza estimula los receptores 5-HT<sub>2A</sub> postsinápticos, mientras que otras proyecciones al sistema límbico estimulan los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos. No obstante, hay un solapamiento considerable de la expresión de los subtipos de receptores, y la importancia fisiológica de este solapamiento no está clara<sup>5</sup>.

### Mecanismos de señalización de los subtipos de receptores de serotonina

| SUBTIPOS DE RECEPTORES DE 5-HT  |  |
|---|--|
| 5-HT <sub>1A, B*, D, E, F</sub>   | ↓ AMPc, ↑ apertura de los canales de potasio |
| 5-HT <sub>2A, B, C</sub>  | ↑ IP <sub>3</sub> , DAG                      |
| 5-HT <sub>3</sub>   | Canal iónico dependiente de ligando          |
| 5-HT <sub>4, 6, 7</sub>   | ↑ AMPc                                       |
| AMPc, AMP cíclico; DAG, diacilglicerol, IP <sub>3</sub> , inositol 1, 4, 5-trifosfato.<br>*Los adrenérgicos α <sub>2</sub> y 5-HT <sub>1B</sub> son autorreceptores presinápticos importantes para la inhibición por retroalimentación. |  |

Figura 7. Subtipos de receptores de serotonina<sup>5</sup>.

### 7.3 Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)

Los ISRS son reconocidos por cambiar significativamente la estructura monoaminérgica bloqueando la recaptura del 5-HT, de la recaptura de la norepinefrina o de ambos. Respecto a los mecanismos moleculares detallados, los ISRS son, probablemente, los mejores descritos. Este grupo de compuestos muestra una extrema afinidad por 5-HTT. La unión efectiva de estos fármacos al transportador inhibe la disponibilidad de las proteínas del transportador para retirar 5-HT liberado dentro del espacio sináptico. Comúnmente se asume que el bloqueo de 5-HTT aumenta los niveles sinápticos de 5-HT, mientras que el incremento extracelular actual es bastante modesto. En el bloqueo de recaptura de corto plazo de 5-HT resulta en una inhibición de descarga neuronal de 5-HT, decremento de la síntesis de 5-HT y decremento en la liberación de 5-HT. Estos efectos inhibitorios son determinados primeramente por el hecho que los niveles extracelulares de 5-HT se incrementan motivando un círculo negativo involucrando a los autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub> localizados en el receptor somatodentrítico. En contraste a estos efectos agudos, la administración persistente de ISRS se reconoce como una regulación a la baja y desensibilización de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, disminuyendo eficazmente el nivel de retroalimentación negativa sobre la liberación de 5-HT. Esta situación resulta en una progresiva continuación de descarga neuronal, y en un cambio a un aumento de liberación de 5-HT que aumenta los niveles sinápticos de 5-HT, básicamente induciendo a los receptores postsinápticos a ser desensibilizados. El incremento de disponibilidad de 5-HT reduce el grado de retroalimentación negativa ejercido sobre los potenciales liberados, de este modo incrementando la probabilidad de más liberación de 5-HT<sup>15, 16</sup>.

Las acciones inmediatas de los ISRS son en su mayoría efectos secundarios. La hipótesis que más se destaca para explicar estos es que la serotonina se incrementa en subtipos específicos de receptores de serotonina en regiones localizadas del cuerpo, donde el relevante proceso psicológico es regulado. La desensibilización de los receptores post sinápticos en estas regiones localizadas del cerebro podría explicar el desarrollo de la tolerancia de estos efectos secundarios. La explicación del efecto terapéutico, característico de los ISRS podría encontrarse en el retraso de la adaptación neuroquímica a los mismos. La hipótesis que podría sustentar este hecho es la desensibilización de los auto receptores somatodentríticos de serotonina 1A en el cerebro medio del rafe<sup>16, 17</sup>.

La explicación del porque los ISRS tienen diversas acciones terapéuticas radica en que la desensibilización dentrítica del auto receptor 5HT<sub>1A</sub> incrementa la serotonina en las regiones críticas del cerebro y en esos subtipos clave de receptores de serotonina, los cuales podrían mediar las patofisiologías de varios desórdenes<sup>16, 17</sup>.

Las acciones de corto tiempo en los fármacos psicotrópicos deberían ser llamados mecanismos “iniciadores” ya que estos inician la cascada molecular que resulta en adaptaciones a la administración crónica de estos fármacos. En el caso de los ISRS, la acción en el corto plazo tiene como consecuencia la modulación alostérica negativa del tranportador presináptico de serotonina. El transportador presináptico de serotonina difiere del transportador presináptico de norepinefrina o dopamina, los ISRS son por definición capaces de actuar selectivamente en el transporte de la serotonina, con mucho menos potencia en el transporte de la norepinefrina o dopamina<sup>16, 17</sup>.

#### **7.4 Farmacocinética de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)**

Los ISRS, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram y citalopram, tienen una eficacia similar así como un perfil de efectos adversos muy parecido. Sus diferencias están en sus propiedades farmacocinéticas. Bajo concentraciones de estado estable, sus rangos de tiempo de vida media son entre 1 a 4 días para fluoxetina, y entre 21 horas para paroxetina y citalopram y 36 horas para el resto de ISRS. Sertralina y citalopram muestran una farmacocinética lineal mientras que fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina la tienen no lineal. Los ISRS son la base de un extenso metabolismo con una alta variabilidad interindividual, por lo cual, las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) juegan un rol mayor. Por lo tanto, resultados de concentración en sangre son altamente variables entre cada individuo. Exceptuando la *N*-desmetilato fluoxetina, los metabolitos de ISRS no contribuyen a una acción clínica. Concentraciones en sangre terapéuticamente efectivas aún no son claras, sin embargo, hay evidencia de eficacia mínima y concentraciones de umbral superior que no deberían ser excedidos. Paroxetina, y en un grado menor, fluoxetina y norfluoxetina son potentes inhibidores del CYP2D6 y fluvoxamina de CYP1A2 y CYP2C19. Esto puede provocar un aumento en las interacciones entre fármacos, dejándolos sin efecto, llevar a intoxicaciones, o mejorar la respuesta terapéutica. Estas propiedades farmacocinéticas distintas entre estos seis ISRS, especialmente sus potenciales interacciones entre fármacos, deben ser consideradas a la hora de seleccionar un ISRS para el tratamiento de la depresión u otros desórdenes con posible disfunción del sistema serotoninérgico en el cerebro<sup>18</sup>.

| ISRS          | Dosis diaria (mg) | t1/2      | Tiempo para estado estable | Vd (L/kg) | Cinética Lineal | Inhibición CYP |
|---------------|-------------------|-----------|----------------------------|-----------|-----------------|----------------|
| Fluoxetina    | 20-80             | 1-4 días  | >4 semanas                 | 20-45     | No              | 2D6            |
| Norfluoxetina |                   | 7-15 días |                            |           |                 | 2D6, 3A4       |
| Fluvoxamina   | 50-300            | 15 h      | 10 días                    | 5         | No              | 1A2, 2C19      |
| Paroxetina    | 20-50             | 20 h      | 7-14 días                  | 3-12      | No              | 2D6            |
| Sertralina    | 50-150            | 26 h      | 6-7 días                   | 20        | Sí              | Mínimo         |
| Citalopram    | 10-60             | 36 h      | 6-10 días                  | 14-16     | Sí              | No relevante   |

Figura 8. Parámetros farmacocinéticos de los ISRS y sus interacciones clínicas relevantes con isoenzimas CYP<sup>18</sup>.

### Escitalopram/citalopram

- a) El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 también pueden contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su mayor metabolito, el S-DCT (escitalopram desmetilado), parece ser parcialmente catalizado por el CYP2D6<sup>19</sup>.

La administración conjunta de fármacos que inhiben el CYP2C19 conduce a un aumento de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución con la utilización conjunta de tales medicamentos, por ejemplo omeprazol. Una reducción de la dosis de escitalopram podría ser necesaria<sup>19</sup>.

La administración conjunta de citalopram racémico con cimetidina (inhibidor enzimático general moderadamente potente) aumentó las concentraciones plasmáticas del citalopram racémico (aumento < 45%). Por tanto, se debe tener precaución en el nivel superior del intervalo de dosis de escitalopram cuando se utiliza concomitantemente con dosis altas de cimetidina<sup>19</sup>.

Además, la administración conjunta con ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4) no modificó la farmacocinética de citalopram racémico<sup>19</sup>.

- b) Efecto del escitalopram en la farmacocinética de otros fármacos: Escitalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente otros fármacos cuyo metabolismo sea catalizado por esta enzima, por ejemplo, antiarrítmicos, neurolépticos, etc. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación<sup>19</sup>.

La administración conjunta con desipramina (sustrato de CYP2D6) duplicó las concentraciones plasmáticas de desipramina, por lo que se recomienda

precaución cuando escitalopram y desipramina se administren conjuntamente<sup>19</sup>.

La administración conjunta con metoprolol (sustrato de CYP2D6) duplicó las concentraciones plasmáticas de metoprolol. La relevancia clínica de esta interacción es incierta, pero se recomienda precaución en la combinación de ambos fármacos hasta que se disponga de experiencia clínica adicional<sup>19</sup>.

Estudios in vitro han demostrado que escitalopram puede ocasionar una débil inhibición del CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de fármacos que son metabolizados por CYP2C19<sup>19</sup>.

En estudios de interacción farmacocinética con citalopram racémico no se han observado interacciones clínicamente importantes en la farmacocinética de carbamazepina (sustrato de CYP3A4), triazolam (sustrato de CYP3A4), teofilina (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato CYP2C9), levomepromazina, litio y digoxina. Sin embargo, para carbamazepina, warfarina y litio puede existir un riesgo de interacción farmacodinámica<sup>19</sup>.

## Paroxetina

- a) Potencia inhibitoria de la Paroxetina sobre la enzima CYP2D6: Igual que con otros antidepresivos, incluyendo otros ISRS, la Paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. La inhibición de la enzima CYP2D6 puede resultar en elevación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos coadministrados que sean metabolizados por esta enzima. Entre éstos figuran algunos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (por ejemplo, perfenazina y tioridazina, risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos de tipo 1c (por ejemplo, propafenona y flecainida) y metoprolol<sup>19</sup>.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la Paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno<sup>19</sup>.

- b) CYP3A4: Un estudio de interacción in vivo en el que tuvo lugar la coadministración en condiciones en estado estable de Paroxetina y terfenadina, un sustrato de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, no

reveló efectos de la Paroxetina sobre los parámetros farmacocinéticos de la terfenadina. Un estudio semejante de interacción in vivo no reveló efectos de la Paroxetina sobre los parámetros farmacocinéticos del alprazolam y viceversa. No se esperaría que la administración concomitante de Paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que son sustratos de la enzima CYP3A4 representara un peligro<sup>19</sup>.

- c) Fármacos que afectan el pH gástrico: Los datos in vitro han demostrado que la disociación de Paroxetina, a partir de la formulación oral líquida, depende del pH. Por lo tanto, los fármacos que alteran el pH gástrico (como los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas del receptor H2 de la histamina) son capaces de afectar las concentraciones plasmáticas de Paroxetina en los pacientes que se encuentran bajo terapia con la formulación oral líquida<sup>19</sup>.

### Fluoxetina

- a) La fluoxetina prácticamente no tiene afinidad con otros receptores como los  $\alpha_1$ - ,  $\alpha_2$ - y  $\beta$  adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y GABA<sup>19</sup>.

### Sertralina

- a) Tiene efectos débiles sobre la recaptación neuronal de dopamina y norepinefrina. No posee acción estimulante, sedante o anticolinérgica ni cardiotoxicidad en animales. De acuerdo con su inhibición selectiva de la recaptación de 5-HT, no aumenta la actividad catecolaminérgica. La sertralina no tiene afinidad con los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, gabaérgicos o benzodiacepínicos<sup>19</sup>.

## **7.5, 7.6 y 7.7 Dosis, indicaciones y formas farmacéuticas**

De acuerdo con la información para prescribir (IPP) de cada producto, en la figura 9 se describen cuáles son las indicaciones, formas farmacéuticas y dosis recomendadas de cada ISRS. Este trabajo presenta las IPPs contenidas en el diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM. Figura 9.

Las IPPs son creadas por cada departamento médico de las empresas farmacéuticas y son aprobadas para su publicación y uso médico, exclusivamente,

por la COFEPRIS (Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios). Esa información es a la que se apegan, generalmente, los médicos prescriptores de fármacos.

| Producto  | Principio activo | Indicaciones   | Formas farmacéuticas  | Dosis recomendada   |
|-----------|------------------|--|---|---|
| Lexapro   | Escitalopram     | Depresión, trastornos de pánico con o sin agorafobia, ansiedad asociada a depresión y fobia social, ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo.  | Tabletas de 5, 10, 20 mg  | Dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Trastornos de pánico: 5-20 mg. Fobia social o trastorno de ansiedad social: 10-20 mg cada 24 horas. Ansiedad generalizada: 10-20 mg una vez al día. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC): La dosis habitual es de 10-20 mg una vez al día.                          |
| Paxil     | Paroxetina       | Depresión, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico con o sin agorafobia, fobia social o trastorno de ansiedad social, ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático. | Tabletas de 20, 30 mg<br>Tabletas de liberación prolongada de 12.5, 25 mg | Depresión 20-50 mg una vez al día. Trastornos de pánico: 40-50 mg. Fobia social o trastorno de ansiedad social: 20-50 mg cada 24 horas. Ansiedad generalizada: 20-50 mg una vez al día. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC): La dosis habitual es de 40-60 mg una vez al día. Estrés postraumático: 20-50 mg. |
| Altruline | Sertralina       | Depresión, depresión con ansiedad asociada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico, fobia social  | Tabletas de 50, 100 mg  | Depresión y trastorno obsesivo compulsivo 50 mg/día. Trastorno de pánico, fobia social y síndrome de estrés postraumático 25-50 mg/día.   |
| Prozac    | Fluoxetina       | Depresión, depresión con ansiedad asociada, trastorno obsesivo compulsivo, bulimia nervosa, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de pánico.   | Cápsulas 20 mg, tabletas dispersables 20 mg                               | Depresión con o sin ansiedad asociada 20 mg al día. Trastorno obsesivo compulsivo 20-60 mg. Bulimia nervosa 60mg/día. Trastorno disfórico premenstrual 20 mg. Trastorno de pánico 10-60 mg.   |
| Luvox     | Fluoxamina       | Depresión, ansiedad generalizada   | Tabletas de 50, 100 mg  | Depresión y ansiedad generalizada 100-300 mg  |
| Seropram  | Citalopram       | Depresión, pánico con y sin agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo.   | Tabletas de 20, 40 mg   | Depresión 20-60 mg, trastorno de pánico 10-60 mg, trastorno obsesivo compulsivo 20-60 mg.   |

Figura 9. Indicaciones, formas farmacéuticas y dosis de los principales ISRS en México<sup>19</sup>

## 7.8 Efectos sobre el embarazo

El resultado de los estudios que hablan sobre los defectos de nacimiento y el uso de antidepresivos durante el embarazo son inconsistentes. Varios de estos estudios no muestran asociación directa entre el uso de antidepresivos y defectos al nacer, especialmente malformaciones cardiovasculares. El efecto teratogénico de los ISRS podría ocurrir por el impacto directo de la serotonina sobre el feto. Esta juega un rol significativo en la diferenciación de las células del miocardio y la formación del septo cardíaco, cuyo incremento de la cantidad del neurotransmisor es el resultado del uso de fármacos que inhiben su recaptura, esto podría estar relacionado con defectos cardiovasculares<sup>20, 21</sup>.

Aunque todos los ISRS tienen indicaciones y mecanismos de acción similares, observaciones recientes muestran que su potencial teratogénico es distinto entre ellos. Sin embargo, la información disponible crea una valoración inequívoca sobre el efecto teratogénico de los ISRS. Observaciones futuras son necesarias para

determinar este hecho, así como un continuo monitoreo de los efectos adversos de estos fármacos<sup>20, 21</sup>.

A la luz de los datos disponibles, el embarazo debe ser bien planeado por las mujeres que sufren depresión. El tratamiento efectivo de la depresión requiere la atención conjunta de un ginecólogo y un psiquiatra. No hay por el momento, recomendaciones farmacológicas especiales para el tratamiento de la depresión durante el embarazo. Cada mujer durante el embarazo, que esté siendo tratada con antidepresivos, debe ser atendida por un psiquiatra. Modificaciones en el tratamiento o su discontinuación (en particular la paroxetina), deben ser supervisadas por un psiquiatra. Los antidepresivos deben ser discontinuados gradualmente con el fin de evitar la aparición de síntomas por su retiro abrupto. A pesar del hecho que algunos ISRS (fluoxetina y paroxetina) están relacionados con un incremento de los defectos al nacer, debe tenerse presente que la depresión es una enfermedad que está asociada con un alto riesgo de suicidio, por lo cual debe considerarse con mucho cuidado la discontinuación del tratamiento<sup>20, 21</sup>.

## **7.9 Efectos adversos**

La mayor tolerabilidad de los ISRS es atribuible a su selectividad y a su ausencia de interacciones con otros receptores, tal como el receptor histamínico, colinérgico, dopaminérgico y noradrenérgico. Los receptores de serotonina se componen de al menos 7 clases, los cuales se dividen posteriormente en niveles de sub receptores. Estos receptores median una variedad de funciones no relacionadas con el estado de ánimo, incluyendo el sueño, apetito y función sexual, así como síntomas como el dolor, náusea, depresión y ansiedad. Mientras más incremento de la inhibición de la recaptura de serotonina, más disponibilidad de los neurotransmisores para interactuar con cualquiera de estos receptores y/o sub receptores. Es por ello que, la mayoría de los efectos secundarios de los ISRS están relacionados con sus dosis y pueden ser atribuidos a sus efectos serotoninérgicos. Por ejemplo, náusea, un efecto adverso de la terapia con ISRS, comúnmente resulta de la estimulación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> y pueden ser calmados reduciendo la dosificación<sup>22</sup>. Figura 10.

Hay algunas diferencias entre los ISRS disponibles. Malestar gastrointestinal es el efecto adverso más reportado. Estudios de seguimiento post comercialización sugieren que la fluvoxamina está asociada con la mayor frecuencia de malestares gastrointestinales, mientras que la ansiedad, agitación y el insomnio son reportados con mayor frecuencia con la sertralina y la fluoxetina. Citalopram aparece como el ISRS mejor tolerado, seguido por la fluoxetina, sertralina, paroxetina y fluvoxamina. Estos dos últimos fármacos están asociados con los

más altos niveles de efectos secundarios y abandonos de tratamiento en evidencia de estudios clínicos. En los tratamientos a largo plazo con la terapia de ISRS, los efectos adversos más preocupantes son la disfunción sexual, la ganancia de peso y los problemas de sueño<sup>22</sup>.

Disfunción sexual. Las alteraciones de la función sexual, causados por los ISRS, son bastante complicadas de explicar, posiblemente involucren al óxido nítrico. Esta alteración puede ser atribuible a la estimulación de los receptores post sinápticos 5-HT<sub>2</sub>, posiblemente en la médula espinal. En la clínica, puede manifestarse como una disminución en la libido, impotencia en los varones, retardo en la eyacuación o anorgasmia. Estas son características propias de la depresión en sí misma, así como efectos adversos atribuibles a los ISRS. Es por esto que los efectos adversos detectados en los pacientes deben ser interpretados con mucha precaución y comparados con el estado basal de los mismos. De acuerdo a estudios clínicos designados para la evaluación de la función sexual de los pacientes, estos varían de acuerdo al género. Las mujeres deprimidas tienden a tener mayores disminuciones del deseo sexual y en las dificultades para lograr el orgasmo en comparación de los hombres. Las mujeres muestran una mayor disminución de los efectos adversos conforme avanza el tratamiento en comparación a los hombres. En contraste, los hombres tienden a continuar con la inhibición del orgasmo y en la disfunción sexual conforme el tratamiento continúa. Incremento del deseo sexual y priapismo son también posibles en el tratamiento con ISRS. En ambos sexos, los ISRS inducen con más frecuencia el retraso en la obtención del orgasmo y la anorgasmia que el incremento de la libido<sup>22</sup>.

Solo del 2-7% de los pacientes reportan algún efecto adverso relacionado con la sexualidad de manera espontánea, pero cuando se usa un cuestionario sobre disfunción sexual, la incidencia aumenta a 55% usando algún ISRS, y es mayor al 92% cuando se administra clomipramina. Los médicos deberían obtener el historial de la función sexual en sus pacientes antes de comenzar la terapia con ISRS, mediante discusiones detalladas y honestas<sup>22</sup>.

Cuando el paciente no acepta los efectos adversos en relación a la función sexual, cambiar la terapia y usar otro ISRS puede ser la opción más recomendada. Entre los ISRS, la disfunción eréctil, dificultad para lubricación vaginal y disminución de la libido en ambos sexos son más comunes con paroxetina, principalmente en el primer mes de tratamiento. La anorgasmia se manifiesta con mayor frecuencia en pacientes tratados con citalopram<sup>22</sup>.

Aumento de peso. Aunque algunos ISRS son comúnmente asociados a la disminución de peso al inicio de la terapia, la pérdida es, con frecuencia, revertida después de 6 meses y puede ser seguida de mayor ganancia de peso con el tratamiento a largo plazo. Estudios no controlados han reportado ganancias de 6.75 kg en el uso de sertralina, 9.45 kg con fluoxetina, 10.80 kg con paroxetina

después de 6-12 meses de tratamiento. Aunque algunos estudios muestren que citalopram es el que menos aumento de peso significa en los pacientes, una serie clínica con 18 pacientes reportó ganancia de 7.1 kg después de 5 semanas de tratamiento<sup>22</sup>.

Alteraciones del sueño. En pacientes deprimidos, el patrón del sueño se ve alterado, con incremento y acción más temprana del movimiento rápido de ojos (REM) e incremento de despertares continuos, como condición inherente al padecimiento. Además, los ISRS interfieren con la arquitectura del sueño, potencialmente complicando a los pacientes deprimidos. Fluoxetina, paroxetina y sertralina retrasan la acción del sueño REM, la fluoxetina y la paroxetina incrementan los despertares y disminuyen el sueño REM, así como el tiempo total de sueño y la eficiencia del mismo. En contraste, la sertralina incrementa, mínimamente, la eficiencia de sueño y reduce los despertares nocturnos, lo cual representa un beneficio para los pacientes en los cuales las alteraciones del sueño representan un problema<sup>22</sup>.

| Efecto adverso                             | Citalopram<br>N = 1,063 | Fluoxetina<br>(depresión)<br>N = 1,728 | Fluoxamina<br>(depresión + TOC)<br>N = 892 | Paroxetina<br>(depresión)<br>N = 421 | Sertralina<br>(depresión, TOC &<br>pánico)<br>N = 1,824 | Placebo<br>Promedio |
|--|-------------------------|--|--|--------------------------------------|---|---------------------|
| <b>Autonómico</b>                          |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Boca seca                                  | +++                     | ++                                     | +++  | +++                                  | +++   | ++                  |
| Sudor                                      | +++                     | ++                                     | ++   | +++                                  | ++  | +                   |
| <b>Sistema nervioso central/periférico</b> |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Dolor de cabeza                            | NA                      | NA                                     | ++++                                       | ++++                                 | ++++  | ++++                |
| Sedación                                   | +                       | +                                      | ++   | ++++                                 | ++  | -                   |
| Agresividad                                | 0/+                     | 0/+                                    | 0/+  | 0/+                                  | 0/+   | 0/+                 |
| Mareo                                      | NA                      | NA                                     | +++  | +++                                  | +++   | ++                  |
| Temblor                                    | -                       | ++                                     | +  | ++                                   | ++  | +                   |
| <b>Gastrointestinal</b>                    |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Nausea                                     | ++++                    | ++++                                   | ++++                                       | ++++                                 | ++++  | +++                 |
| Diarrea                                    | ++                      | NA                                     | +++  | +++                                  | ++++  | ++                  |
| Constipación                               | NA                      | NA                                     | ++   | +++                                  | ++  | ++                  |
| Dispepsia                                  | +                       | ++                                     | ++   | +                                    | ++  | +                   |
| Vómito                                     | +                       | NA                                     | +  | NA                                   | +   | +                   |
| Dolor abdominal                            | +                       | NA                                     | NA   | NA                                   | NA  | +                   |
| <b>Musculoesquelético</b>                  |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Mialgia                                    | +                       | NA                                     | NA   | +                                    | NA  | 0/+                 |
| <b>Psiquiátrico</b>                        |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Somnolencia                                | ++++                    | +++                                    | ++++                                       | ++++                                 | +++   | ++                  |
| Insomnio                                   | +++                     | ++++                                   | ++++                                       | +++                                  | ++++  | ++                  |
| Astenia                                    | NA                      | ++                                     | +++  | +++                                  | NA  | ++                  |
| Anorexia                                   | +                       | +++                                    | ++   | ++                                   | ++  | +                   |
| Ansiedad                                   | +                       | +++                                    | +  | +                                    | +   | +                   |
| Agitación                                  | +                       | NA                                     | +  | NA                                   | ++  | +                   |
| Cambios maníacos                           | 0/+                     | ++                                     | +  | +                                    | +   | -                   |
| Síntomas extrapiramidales                  | 0/+                     | +                                      | 0/+  | +                                    | +   | -                   |
| Nerviosismo                                | NA                      | +++                                    | +++  | +                                    | ++  | ++                  |
| Disminución de la libido                   | +                       | +                                      | +  | +                                    | +   | 0/+                 |
| <b>Vías respiratorias altas</b>            |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Infecciones vías respiratorias altas       | +                       | NA                                     | ++   | NA                                   | NA  | +                   |
| Rinitis                                    | +                       | NA                                     | NA   | NA                                   | NA  | +                   |
| Sinusitis                                  | +                       | NA                                     | NA   | NA                                   | NA  | +                   |
| <b>Urogenital</b>                          |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Dificultad para eyacular                   | ++                      | 0/+                                    | ++   | +++                                  | +++   | 0/+                 |
| Problemas de micción                       | NA                      | NA                                     | +  | +                                    | NA  | +                   |
| Impotencia                                 | +                       | +                                      | +  | ++                                   | NA  | 0/+                 |
| <b>General</b>                             |                         |  |  |                                      |   |                     |
| Interacciones con otras drogas             | +                       | ++++                                   | ++++                                       | ++++                                 | +   | -                   |
| Reacciones dermatológicas                  | +                       | ++                                     | NA   | +                                    | +   | -                   |
| Ganancia de peso                           | +                       | 0/+                                    | +  | ++                                   | +   | -                   |
| Pérdida de peso                            | 0/+                     | ++                                     | +  | +                                    | +   | -                   |
| Hiponatremia                               | 0/+                     | +                                      | 0/+  | +                                    | 0/+   | -                   |
| Síndrome de discontinuación                | 0/+                     | 0/+                                    | 0/+  | +                                    | 0/+   | -                   |
| Fatiga                                     | +                       | NA                                     | NA   | NA                                   | +++   | +                   |
| Fiebre                                     | +                       | NA                                     | NA   | NA                                   | NA  | +                   |

Las marcas están basadas en la frecuencia de efectos que ocurren en el tratamiento y en la población de pacientes con placebo citado en Physicians Desk Reference, 54th Ed, 2000. Los porcentajes <1.0% fue marcada como 0/+, de 1.0% a 5.0% como "+", de 5.1% a 10.0% como "++", de 10.1% a 15.0% como "+++" y como > 15.1% como "++++".  
 -= Datos no disponibles.

Figura 10. Comparación de efectos adversos entre los distintos ISRS<sup>22</sup>

## 7.10 Interacciones con otros medicamentos

Se ha considerado un estudio clínico para cuantificar los efectos adversos ocasionados por la interacción de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina con otros fármacos<sup>23</sup>.

Se reportaron todos los efectos adversos espontáneos registrados durante 2008 por el centro de farmacovigilancia, Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Centre, donde se evalúan casos de pacientes tratados con ISRS en Francia. Las interacciones medicamentosas fueron identificadas de acuerdo al French National Drug Formulary (Vidal) y al boletín independiente francés, La Revue Prescrire<sup>23</sup>.

Entre los 2,101 casos espontáneos registrados, 177 involucran al menos un antidepresivo ISRS. Entre los 156 efectos adversos con al menos un caso teórico de interacción de medicamentos, 41% (95% de intervalo de confianza 34-49%) podrían ser explicados por una interacción de fármacos. El antidepresivo más comúnmente involucrado en estas interacciones de medicamentos está el escitalopram, seguido de la fluoxetina y el citalopram. Entre los 65 casos de efectos adversos relacionados con interacciones de fármacos, 37 (52.9%) fueron “serios”, principalmente sangrados, confusión y caídas, hiponatremia y síndromes serotoninérgicos. La más frecuente interacción de medicamentos ocurrió entre psicotrópicos (antipsicóticos, benzodiazepinas, entre otros), seguidos por antitrombóticos (antagonistas de vitamina K, antiplaquetarios), diuréticos y antagonistas de la angiotensina II<sup>23</sup>.

Como conclusión del estudio, cerca del 40% de los efectos adversos reportados con ISRS fueron relacionados con alguna interacción de medicamentos. La mayoría de ellos ocurrieron en asociación con psicotrópicos, antitrombóticos o diuréticos, especialmente en pacientes de edad avanzada<sup>23</sup>.

Además de este estudio vemos que las empresas fabricantes de estos ISRS advierten en su información para prescribir que se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa no selectiva (IMAO) o con el IMAO reversible (IMAR) moclobemida, y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con un IMAO. En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico<sup>19</sup>.

La administración conjunta con fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, tramadol, sumatriptán) puede provocar un síndrome serotoninérgico<sup>19</sup>.

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos fármacos debe realizarse con precaución<sup>19</sup>.

Pimozida: En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con Paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la Paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y Paxil®, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT<sup>19</sup>.

Enzimas metabolizantes de fármacos: El metabolismo y la farmacocinética de Paroxetina podrían ser afectados por fármacos que inducen o inhiben las enzimas del metabolismo hepático<sup>19</sup>.

En combinación con antidepresivos tricíclicos la fluvoxamina puede incrementar niveles plasmáticos estables previos. En estudios de interacción se observaron niveles plasmáticos incrementados de propranolol y warfarina durante la administración concurrente del compuesto. Por consiguiente, pudiera ser aconsejable disminuir la dosis de dichos fármacos cuando se prescriba el compuesto. No se observaron interacciones con la digoxina y el atenolol<sup>19</sup>.

En el caso de la sertralina, la posibilidad de interacciones farmacodinámicas con fármacos que aumenten el riesgo de hemorragias como anticoagulantes, derivados del ácido salicílico, fármacos antiinflamatorios/antirreumatoideos no esteroideos (AINEs), debería tenerse en consideración al administrarse de forma concomitante con ISRS debido al aumento del riesgo potencial de hemorragias<sup>19</sup>.

En la warfarina debe controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con sertralina<sup>17</sup>. Como con otros ISRS, se recomienda precaución cuando se coadministre sertralina con otras medicaciones, tales como litio, que pueden actuar vía mecanismos serotoninérgicos<sup>19</sup>.

### **7.11 Ventajas y desventajas de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) sobre otros antidepresivos**

Por medio de un meta análisis se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de los ISRS contra los antidepresivos tricíclicos, los cuales fueron por muchos años, el estándar para el tratamiento de la depresión. 10,706 pacientes deprimidos, tratados en 102 estudios clínicos fueron la base para valorar la eficacia de ambos grupos de fármacos, mientras que para evaluar el perfil de tolerabilidad se revisaron 10,553 pacientes en 95 estudios clínicos<sup>24</sup>.

Los resultados mostraron que no hay diferencia significativa en eficacia entre los ISRS y los tricíclicos. Sin embargo, existe cierta tendencia hacia la paroxetina y el

citalopram que indica que su eficacia está en los mismos niveles que los antidepresivos tricíclicos<sup>24</sup>.

Los ISRS son mejor tolerados, con rangos significativamente menores de abandono de tratamiento debido a los efectos adversos. De manera individual, los ISRS muestran ventajas similares, excepto la fluvoxamina, la cual no difiere de los tricíclicos. Cada antidepresivo tricíclico muestra un perfil de tolerabilidad similar, todos ellos con desventajas en la tolerabilidad con respecto a los ISRS. Una ventaja significativa de los tricíclicos se manifiesta en pacientes hospitalizados, donde su eficacia resulta ser mayor en comparación con los resultados mostrados por los ISRS<sup>24</sup>.

En conclusión, la evidencia resultante después de revisar los estudios clínicos para la elaboración del meta análisis, donde son tratados más de 10,000 pacientes, muestra que ambos grupos de fármacos tienen méritos clínicos. La amitriptilina debe ser considerada como base del tratamiento antidepresivo en caso de requerir una máxima eficacia. En la práctica diaria, los ISRS tienen la ventaja de la tolerabilidad, aunque no están exentos de abandono por efectos secundarios. Esta ventaja es modesta en el tratamiento a corto plazo, pero en los casos que se requieren alargar los tratamientos, esta ventaja poder volverse fundamental para el apego al tratamiento<sup>24</sup>.

|             | Abandonos totales |                 |                         | Abandonos por efectos adversos |                 |                         | Abandonos por fracaso |                 |                         |
|-------------|-------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
|             | N                 | Riesgo relativo | Intervalo confianza 95% | N                              | Riesgo relativo | Intervalo confianza 95% | N                     | Riesgo relativo | Intervalo confianza 95% |
| Fluvoxamina | 25                | 1.10            | 0.86-1.19               | 24                             | 0.94            | 0.72-1.22               | 22                    | 0.85            | 0.53-1.36               |
| Fluoxetina  | 30                | 0.87            | 0.74-1.03               | 29                             | 0.63            | 0.48-0.84               | 26                    | 1.18            | 0.89-1.57               |
| Paroxetina  | 26                | 0.85            | 0.77-0.93               | 26                             | 0.77            | 0.67-0.88               | 24                    | 1.12            | 0.91-1.39               |
| Sertralina  | 9                 | 0.91            | 0.79-1.06               | 10                             | 0.74            | 0.59-0.93               | 6                     | 0.98            | 0.58-1.67               |
| Citalopram  | 5                 | 0.73            | 0.53-1.02               | 4                              | 0.43            | 0.24-0.79               | 4                     | 1.31            | 0.62-2.74               |

Nota: N = Número de estudios

|               | Abandonos totales |                 |                         | Abandonos por efectos adversos |                 |                         | Abandonos por fracaso |                 |                         |
|---------------|-------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
|               | N                 | Riesgo relativo | Intervalo confianza 95% | N                              | Riesgo relativo | Intervalo confianza 95% | N                     | Riesgo relativo | Intervalo confianza 95% |
| Amitriptilina | 31                | 0.86            | 0.77-0.95               | 31                             | 0.75            | 0.64-0.88               | 27                    | 0.99            | 0.77-1.28               |
| Imipramina    | 25                | 0.92            | 0.80-1.05               | 26                             | 0.66            | 0.57-0.77               | 24                    | 1.16            | 0.90-1.49               |
| Clomipramida  | 17                | 0.82            | 0.70-0.95               | 14                             | 0.63            | 0.50-0.80               | 14                    | 1.33            | 0.92-1.91               |

Nota: N = Número de estudios

Figura 11. Abandono de tratamiento en estudios comparando cada ISRS con respecto a tricíclicos y comparando ISRS con respecto a cada tricíclico<sup>24</sup>

## 8. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el mercado mexicano

### 8.1 Fabricantes y fechas de lanzamiento al mercado en México

En México son 6 los inhibidores de recaptura de serotonina que son comercializados, la mayoría de ellos, tres, son de casas de origen estadounidense, dos de Dinamarca y uno del Reino Unido. El primero en ser lanzado fue la fluoxetina, en el año de 1989, cuatro años después la paroxetina, en 1996 se lanzaron al mercado la fluvoxamina y el citalopram. El último en ser comercializado es el escitalopram, lanzado en el 2003. Entre el primero y el último hay 14 años de separación, lo que demuestra que este mercado es de interés para la industria farmacéutica debido a su potencial económico. Figura 12.

| Marca     | Principio activo | Fabricante      | País de origen | Fecha de lanzamiento |
|-----------|------------------|-----------------|----------------|----------------------|
| Prozac    | Fluoxetina       | Eli Lilly       | Estados Unidos | Enero de 1989        |
| Paxil     | Paroxetina       | GlaxoSmithKline | Reino Unido    | Mayo de 1993         |
| Altruline | Sertralina       | Pfizer          | Estados Unidos | Mayo de 1994         |
| Luvox     | Fluvoxetina      | Abbott          | Estados Unidos | Febrero de 1996      |
| Seropram  | Citalopram       | Lundbeck        | Dinamarca      | Febrero de 1996      |
| Lexapro   | Escitalopram     | Lundbeck        | Dinamarca      | Febrero de 2003      |

Figura 12. Fabricantes y fechas de lanzamiento<sup>25</sup>

### 8.2 Ventas en México

En México los ISRS son la categoría de antidepresivos más vendidos en el mercado, tanto en valores como en unidades. Nótese que al hablar de unidades nos referimos a las cajas de venta al público. Según el reporte de ventas generado por la empresa suiza IMS, auditoría que sirve a nivel mundial para valorar los mercados de fármacos, el volumen de ventas de los ISRS en México, durante el 2016 fue de \$1,965,487,397 pesos, 7.7% más con respecto al año anterior, 2015<sup>25</sup>.

Los principales productos en penetración de mercado, en el año 2016, considerando los principios activos son, por orden de ventas: sertralina con 698.1 millones de pesos, escitalopram con 566.2 millones, citalopram 247.3 millones, 209.1 millones para la paroxetina y 77.6 para la fluvoxamina. Figura 13. Es importante señalar que este volumen de ventas en cada ISRS se debe, en gran

medida en algunos casos, a los productos con la marca original, los creadores del principio activo. Es decir, para escitalopran, la marca Lexapro®, desarrollado por la empresa danesa Lundbeck® y lanzado al mercado en el año 2003 representa un 48% del total, Paxil®, lanzado en el 1993, del laboratorio Glaxo Smith Kline, es 49% del total de la paroxetina, para la fluoxetina, Prozac, de Lilly y primer ISRS en el mercado mexicano, representa el 38%. El resto queda de la siguiente manera: Altruline, de Pfizer 19% de la sertralina, Seropram, de Lundbeck 7% del citalopram y Luvox, de Abbott, 83% de la fluvoxamina<sup>25</sup>.

**Valores en pesos mexicanos MXP**

|              | <b>Dic-12</b>        | <b>Dic-13</b>        | <b>Dic-14</b>        | <b>Dic-15</b>        | <b>Dic-16</b>        |
|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Escitalopram | 451,960,005          | 493,126,215          | 495,067,486          | 485,696,924          | 566,225,009          |
| Citalopram   | 146,302,431          | 176,501,451          | 203,624,165          | 236,958,848          | 247,330,707          |
| Paroxetina   | 264,726,210          | 230,980,436          | 205,367,331          | 199,347,805          | 209,113,209          |
| Sertralina   | 379,595,101          | 497,792,796          | 541,307,245          | 631,276,884          | 698,145,414          |
| Fluvoxamina  | 54,388,942           | 60,149,303           | 67,458,669           | 72,969,698           | 77,604,005           |
| Fluoxetina   | 170,244,595          | 189,555,587          | 187,769,563          | 199,303,023          | 167,069,052          |
| Otros*       | 40,454,044           | 10,000,700           | 1,684,309            | -                    | -                    |
| <b>Total</b> | <b>1,507,671,329</b> | <b>1,658,106,488</b> | <b>1,702,278,769</b> | <b>1,825,192,703</b> | <b>1,965,487,397</b> |

\* ISRS con menos venta

Figura 13. Ventas (pesos) de los ISRS por principio activo<sup>25</sup>

Con la entrada en el mercado de ISRS, debido a la pérdida de patente de todas las marcas, los genéricos, y hablamos de los principios activos, mantienen niveles de ventas cada vez mayores, en gran medida por el aumento de precios, como lo veremos más adelante, pero también por un incremento en ventas unitarias. Los principios activos con más número de genéricos comercializándose son<sup>25</sup>:

| <b>Principio activo</b> | <b>No. Genéricos en el mercado</b> |
|-------------------------|------------------------------------|
| Sertralina              | 28                                 |
| Fluoxetina              | 27                                 |
| Escitalopram            | 23                                 |
| Paroxetina              | 17                                 |
| Citalopram              | 10                                 |
| Fluvoxamina             | 01                                 |

Aún con la entrada de los genéricos, las marcas originales siguen generando ventas de \$654.4 millones de pesos en el 2016. Figura 14. Lexapro® es el líder con 42% de participación de mercado dentro de las marcas originales. Prozac®, primer ISRS en comercializarse, representa hoy solo un 10% dentro de los fármacos originales<sup>12</sup>. Figura 15. Esto es evidencia que los nuevos lanzamientos de medicamentos tienen una buena aceptación dentro de la comunidad médica.

| Valores en pesos mexicanos MXP |             |             |             |             |             |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                | Dic-12      | Dic-13      | Dic-14      | Dic-15      | Dic-16      |
| Lexapro                        | 450,464,159 | 406,256,952 | 356,599,535 | 303,796,711 | 272,247,117 |
| Paxil                          | 146,154,903 | 123,345,582 | 108,168,614 | 99,250,673  | 101,838,589 |
| Altruline                      | 140,453,574 | 138,997,209 | 133,317,382 | 142,295,200 | 133,602,190 |
| Prozac                         | 88,806,136  | 88,024,752  | 83,165,133  | 70,014,168  | 63,961,780  |
| Luvox                          | 46,960,589  | 51,081,389  | 57,793,035  | 61,653,043  | 64,831,514  |
| Seropram                       | 31,860,027  | 29,210,701  | 24,367,420  | 23,370,406  | 17,959,517  |

Figura 14. Ventas (pesos) de los ISRS por marcas - Primeros en el mercado<sup>25</sup>.

Esta participación de mercado, que en este caso está determinada por el valor en pesos, se define mayoritariamente por los precios de cada producto, ya que los incrementos de los mismos influyen de manera determinante en esta participación. Las ventas en unidades de productos que han perdido la patente pierden dramáticamente participación contra los genéricos que van lanzándose al mercado.

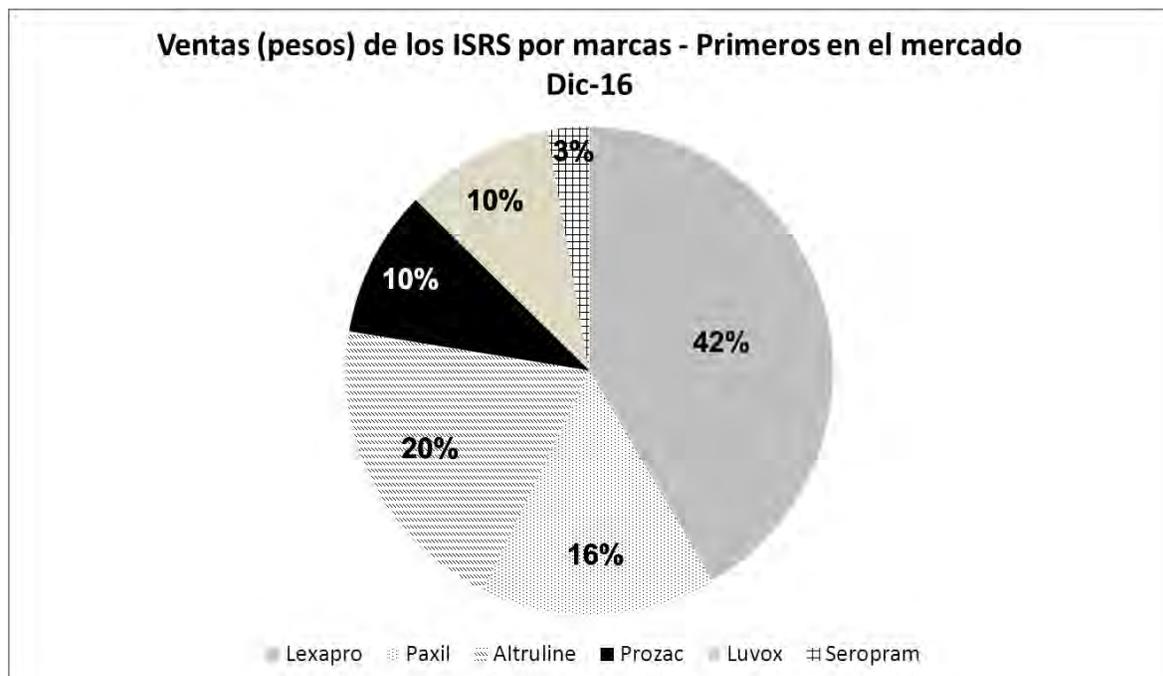


Figura 15. Porcentaje de participación de mercado en ventas (pesos)<sup>25</sup>

Lo estrategia más común es que las empresas comercialicen los genéricos de las marcas mejor posicionadas y aceptadas en el mercado, aunque no es limitante y si el producto original tiene un nivel de ventas atractivo, esto lo hace candidato a tener varias empresas lanzando al mercado el producto. En la figura 16 podemos ver como pierden unidades los productos originales cuando ya han perdido la patente. En 5 años, el líder del mercado, Lexapro®, de 502,323 unidades en el 2012, logra en el 2016, 237,813 unidades, 53% menos.

| Valores en unidades |         |         |         |         |         |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                     | Dic-12  | Dic-13  | Dic-14  | Dic-15  | Dic-16  |
| Lexapro             | 502,323 | 414,979 | 342,247 | 277,841 | 237,813 |
| Paxil               | 264,488 | 219,431 | 197,232 | 180,222 | 164,148 |
| Altruline           | 172,135 | 152,199 | 138,227 | 142,508 | 119,126 |
| Prozac              | 145,846 | 138,551 | 125,113 | 111,161 | 101,386 |
| Luvox               | 75,258  | 76,573  | 82,342  | 82,298  | 80,290  |
| Seropram            | 30,653  | 25,230  | 19,424  | 17,280  | 12,916  |

Figura 16. Ventas (unidades) de los ISRS por marcas - Primeros en el mercado<sup>25</sup>

Los ISRS continúan su nivel de crecimiento en el sector unitario, donde no hay influencia de aumento de precios. Tan solo en 5 años el valor del mercado pasó de 3.6 millones de unidades en el 2012 a 4.9 millones en el 2016, lo que representa un incremento de 39%. En el último año este crecimiento fue de 3.3%<sup>25</sup>. Figura 17.

| Valores en unidades |                  |                  |                  |                  |                  |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                     | Dic-12           | Dic-13           | Dic-14           | Dic-15           | Dic-16           |
| Escitalopram        | 505,111          | 566,642          | 630,255          | 788,693          | 839,518          |
| Citalopram          | 241,926          | 301,277          | 326,621          | 383,379          | 399,571          |
| Paroxetina          | 810,413          | 951,420          | 1,001,622        | 1,079,156        | 1,092,581        |
| Sertralina          | 867,171          | 1,041,732        | 1,071,990        | 1,203,538        | 1,274,871        |
| Fluvoxamina         | 92,909           | 97,448           | 103,923          | 106,765          | 106,958          |
| Fluoxetina          | 718,709          | 1,018,156        | 1,106,856        | 1,223,551        | 1,229,481        |
| Otros*              | 315,481          | 74,014           | 14,878           | 1,942            | -                |
| <b>Total</b>        | <b>3,551,720</b> | <b>4,050,689</b> | <b>4,256,145</b> | <b>4,787,024</b> | <b>4,942,980</b> |

Figura 17. Ventas (unidades) de los ISRS por principio activo<sup>25</sup>

En la figura 17 podemos ver que los ISRS que más se venden en México son la sertralina con casi 1.3 millones de unidades, la fluoxetina con más de 1,2 millones, la paroxetina con casi 1.1 millones y el escitalopram con poco más de 0.8 millones<sup>25</sup>.

Con más detalle podemos apreciar la participación en unidades de cada ISRS en la figura 18, Sertralina representa el 35.5% del total, mientras que el menos vendido es la fluvoxamina con 3.9%. La fluoxetina, primer ISRS, tiene una participación de 8.5% en unidades.

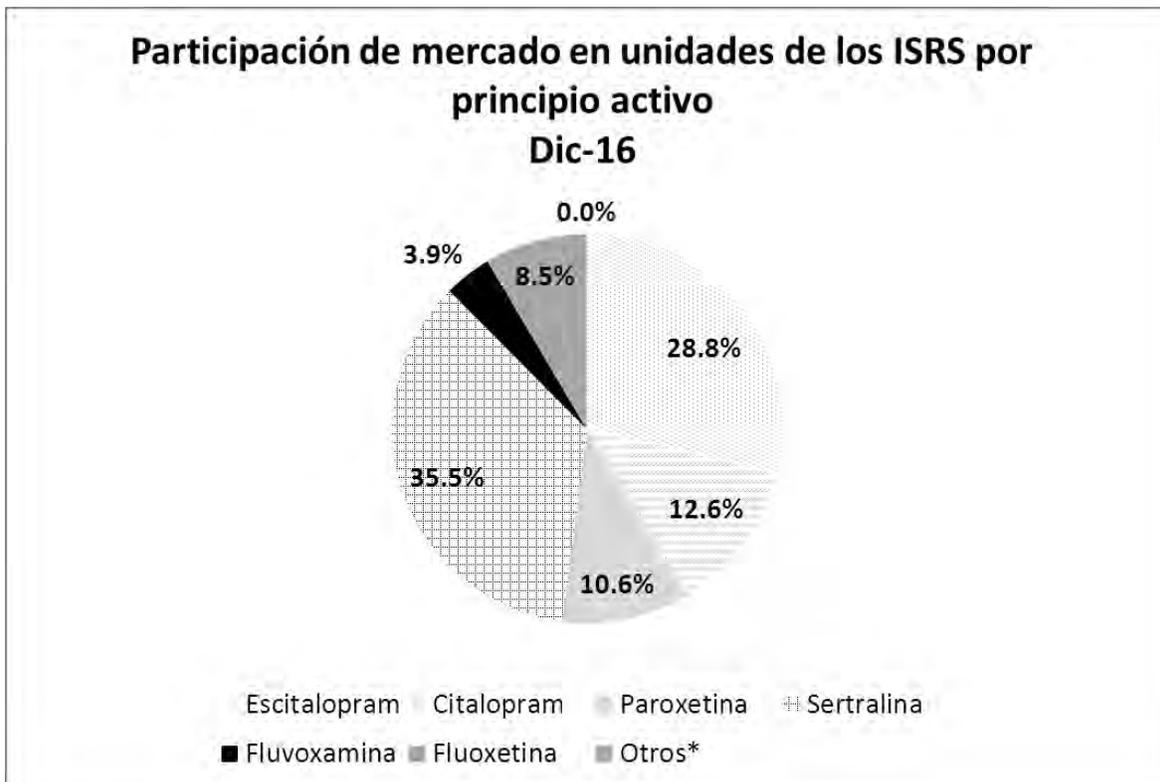


Figura 18. Participación de mercado en unidades de los ISRS por principio activo<sup>25</sup>

En la figura 19 se muestra como es el comportamiento de pérdida en participación por la entrada de genéricos de un fármaco que domina el mercado en el que compete, Lexapro®, lanzado en 2003, tiene una participación de mercado en pesos de 13.9%, versus Altruline®, que tiene un 6.8%, el siguiente en participación. Esta participación es considerando todo el mercado de ISRS, incluyendo genéricos<sup>25</sup>.

|           | MS% MXP |        |        |        |        |
|-----------|---------|--------|--------|--------|--------|
|           | Dic-12  | Dic-13 | Dic-14 | Dic-15 | Dic-16 |
| Lexapro   | 29.9%   | 24.5%  | 20.9%  | 16.6%  | 13.9%  |
| Paxil     | 9.7%    | 7.4%   | 6.4%   | 5.4%   | 5.2%   |
| Altruline | 9.3%    | 8.4%   | 7.8%   | 7.8%   | 6.8%   |
| Prozac    | 5.9%    | 5.3%   | 4.9%   | 3.8%   | 3.3%   |
| Luvox     | 3.1%    | 3.1%   | 3.4%   | 3.4%   | 3.3%   |
| Seropram  | 2.1%    | 1.8%   | 1.4%   | 1.3%   | 0.9%   |

Figura 19. Participación de mercado en pesos de los ISRS por marcas<sup>25</sup>

Si consideramos ahora a los principios activos en la figura 20, notamos que la sertralina es el producto más usado entre los ISRS, con un 35.5% de participación en valores<sup>25</sup>.

|              | MS% MXP       |             |             |             |             |
|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|              | Dic-12        | Dic-13      | Dic-14      | Dic-15      | Dic-16      |
| Escitalopram | 30.0%         | 29.7%       | 29.1%       | 26.6%       | 28.8%       |
| Citalopram   | 9.7%          | 10.6%       | 12.0%       | 13.0%       | 12.6%       |
| Paroxetina   | 17.6%         | 13.9%       | 12.1%       | 10.9%       | 10.6%       |
| Sertralina   | 25.2%         | 30.0%       | 31.8%       | 34.6%       | 35.5%       |
| Fluoxamina   | 3.6%          | 3.6%        | 4.0%        | 4.0%        | 3.9%        |
| Fluoxetina   | 11.3%         | 11.4%       | 11.0%       | 10.9%       | 8.5%        |
| Otros*       | 2.7%          | 0.6%        | 0.1%        | 0.0%        | 0.0%        |
| <b>Total</b> | <b>100.0%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

\* ISRS con menos venta

Figura 20. Participación de mercado en unidades de los ISRS por principio activo<sup>25</sup>

En el caso de la participación en unidades el escenario es totalmente distinto. Ya se ha mencionado el efecto precio dentro del mercado de antidepresivos (y de otros mercados sucede lo mismo), la entrada de genéricos hace que los productos originales pierdan ventas unitarias y además, el mercado baja en precio promedio. Este efecto se ve en la figura 21 y en el apartado de precios veremos a detalle esta situación. Sertralina, fluoxetina y paroxetina son los ISRS que más son empleados en la terapia antidepresiva como puede verse en la figura 22<sup>25</sup>.

|           | MS% unidades |        |        |        |        |
|-----------|--------------|--------|--------|--------|--------|
|           | Dic-12       | Dic-13 | Dic-14 | Dic-15 | Dic-16 |
| Lexapro   | 14.1%        | 10.2%  | 8.0%   | 5.8%   | 4.8%   |
| Paxil     | 7.4%         | 5.4%   | 4.6%   | 3.8%   | 3.3%   |
| Altruline | 4.8%         | 3.8%   | 3.2%   | 3.0%   | 2.4%   |
| Prozac    | 4.1%         | 3.4%   | 2.9%   | 2.3%   | 2.1%   |
| Luvox     | 2.1%         | 1.9%   | 1.9%   | 1.7%   | 1.6%   |
| Seropram  | 0.9%         | 0.6%   | 0.5%   | 0.4%   | 0.3%   |

Figura 21. Participación de mercado en unidades de los ISRS por marcas<sup>25</sup>

|              | MS% unidades |             |             |             |             |
|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|              | Dic-12       | Dic-13      | Dic-14      | Dic-15      | Dic-16      |
| Escitalopram | 14.2%        | 14.0%       | 14.8%       | 16.5%       | 17.0%       |
| Citalopram   | 6.8%         | 7.4%        | 7.7%        | 8.0%        | 8.1%        |
| Paroxetina   | 22.8%        | 23.5%       | 23.5%       | 22.5%       | 22.1%       |
| Sertralina   | 24.4%        | 25.7%       | 25.2%       | 25.1%       | 25.8%       |
| Fluvoxamina  | 2.6%         | 2.4%        | 2.4%        | 2.2%        | 2.2%        |
| Fluoxetina   | 20.2%        | 25.1%       | 26.0%       | 25.6%       | 24.9%       |
| Otros*       | 8.9%         | 1.8%        | 0.3%        | 0.0%        | 0.0%        |
| <b>Total</b> | <b>100%</b>  | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

\* ISRS con menos venta

Figura 22. Participación de mercado en unidades de los ISRS por principio activo<sup>25</sup>

Un elemento importante a destacar es que estas ventas y penetración en el mercado de cada principio activo está dado en gran medida por las prescripciones médicas pero también existe un alto nivel de recompra sin prescripción, ya que estos fármacos no requieren de receta obligada en la farmacia.

### 8.3 Análisis de precios

La práctica común de las empresas farmacéuticas es tratar de mantener valor en sus marcas mientras dura la patente de las mismas, es por ello que su estrategia de comercialización es tener un precio que soporte el mercado pero obteniendo las máximas ganancias posibles. Al perder la patente y con la entrada de genéricos, la visión es no separarse tanto de los precios de los genéricos, si bien

la brecha siempre será grande, el objetivo es que se pierdan las menos unidades posibles.

En las figuras 23 y 24 se observa que, por lo general, las nuevas moléculas, las más innovadoras son las que tienen el mayor precio del mercado. Lexapro®, al ser el producto más reciente tiene el precio más alto. No así en el caso de Prozac®, que al ser el ISRS más antiguo no tiene el precio más bajo. Paxil tiene un costo de \$620.00 pesos contra \$631.00 de Prozac®. Esto lo determina cada casa comercial y está regido por cada estrategia comercial.

Los precios mostrados en las figuras 23 y 24 son los que captura la empresa suiza IMS, que corresponden a los precios promedio que ofrecen los mayores distribuidores de medicamentos a las farmacias de todo el país. A este precio se le conoce como precio farmacia, que es distinto al precio público, que es al final el que paga el consumidor final (paciente).

| <b>Precio promedio MXP</b> |               |               |               |               |               |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                            | <b>Dic-12</b> | <b>Dic-13</b> | <b>Dic-14</b> | <b>Dic-15</b> | <b>Dic-16</b> |
| Lexapro                    | 897           | 979           | 1,042         | 1,093         | 1,145         |
| Paxil                      | 553           | 562           | 548           | 551           | 620           |
| Altruline                  | 816           | 913           | 964           | 999           | 1,122         |
| Prozac                     | 609           | 635           | 665           | 630           | 631           |
| Luvox                      | 624           | 667           | 702           | 749           | 807           |
| Seropram                   | 1,039         | 1,158         | 1,255         | 1,352         | 1,390         |

Figura 23. Precio promedio en pesos de los ISRS por marcas<sup>25</sup>

| <b>Precio promedio MXP</b> |               |               |               |               |               |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                            | <b>Dic-12</b> | <b>Dic-13</b> | <b>Dic-14</b> | <b>Dic-15</b> | <b>Dic-16</b> |
| Escitalopram               | 537           | 573           | 481           | 356           | 489           |
| Citalopram                 | -             | 649           | 738           | 678           | 618           |
| Paroxetina                 | 195           | 115           | 83            | 61            | 78            |
| Sertralina                 | 403           | 454           | 484           | 514           | 540           |
| Fluvoxamina                | 421           | 434           | 448           | 463           | 479           |
| Fluoxetina                 | 201           | 161           | 150           | 146           | 123           |
| Otros*                     | 147           | 307           | -             | -             | -             |
| <b>Total</b>               | <b>347</b>    | <b>334</b>    | <b>333</b>    | <b>335</b>    | <b>341</b>    |

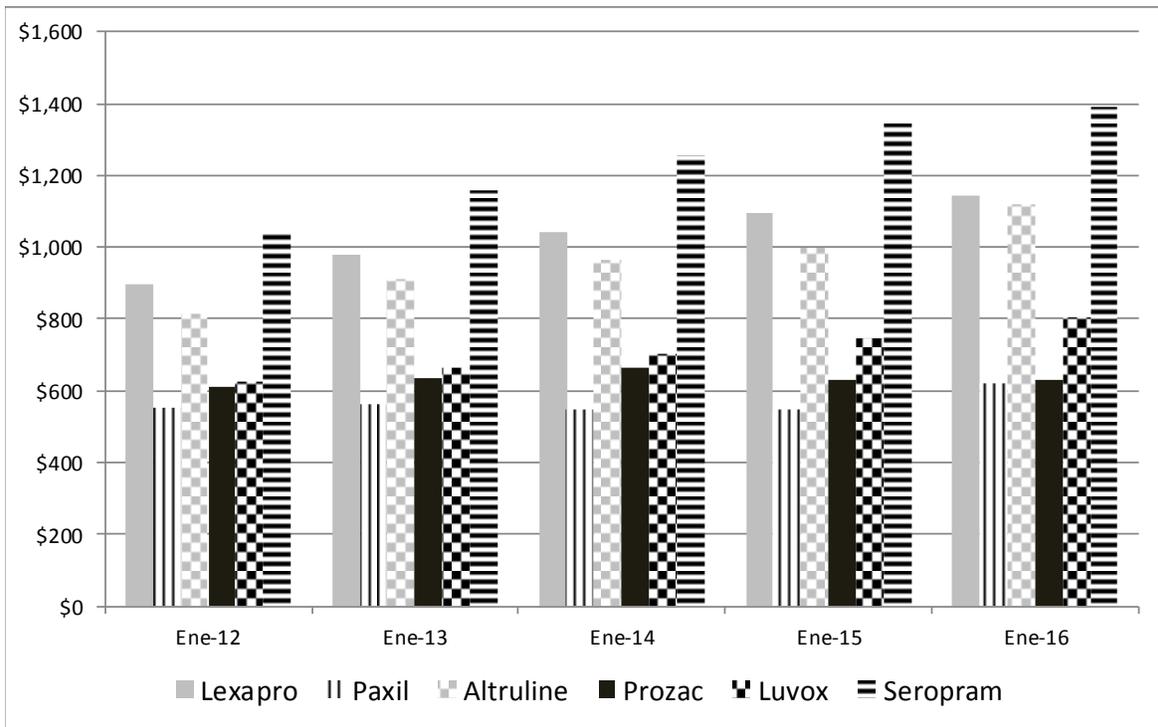
\* ISRS con menos venta

Figura 24. Precio promedio en pesos de los ISRS por principio activo sin considerar al producto original<sup>25</sup>

Al no estar controlados los precios de los medicamentos en México, cada empresa farmacéutica determina los mismos de acuerdo a las condiciones del mercado y a sus estrategias de comercialización. Comúnmente, al ser lanzado un nuevo fármaco al mercado usa como referencia los productos que ya existen y son considerados sus competidores. Cuando es un fármaco totalmente innovador, el precio será determinado por otro tipo de condiciones que no son tratados en este documento.

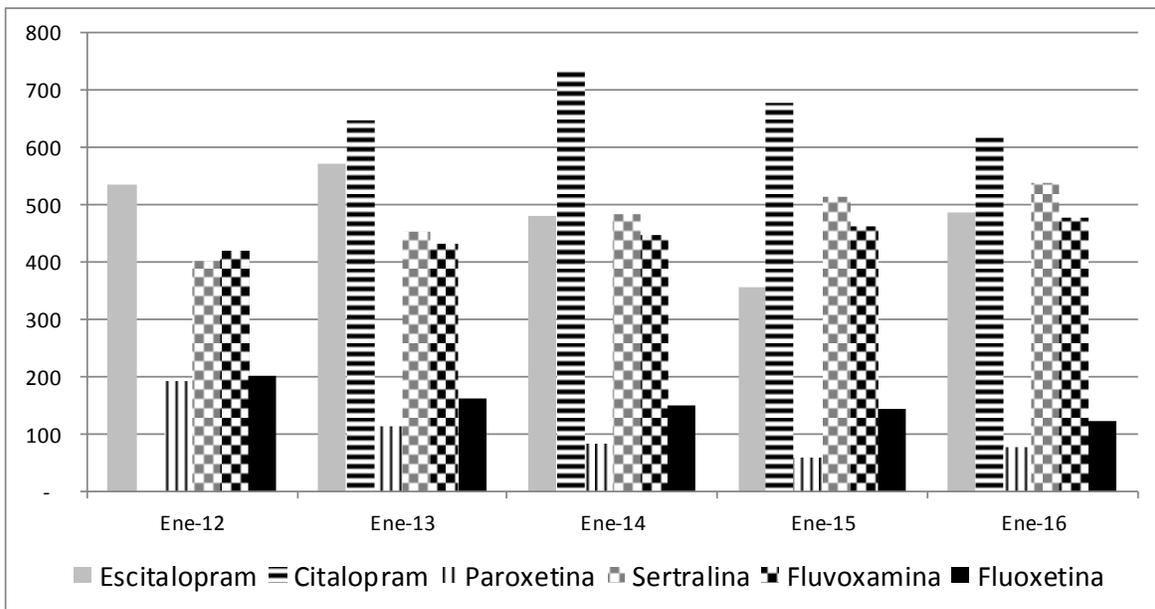
A no ser que haya algún tipo de mejora en la presentación farmacéutica, en el tipo de liberación del principio activo o algo que sea considerado por el médico como un adelanto que mejore las condiciones del paciente por la administración del fármaco, los aumentos de precios serán en función del incremento de la inflación o entre 2-4 puntos porcentuales por arriba de la misma.

Las diferencia entre los precios de los fármacos originales y los genéricos es muy variada, varía entre el 14–100%, dependiendo del principio activo. Vemos que la brecha es menor en la sertralina, mientras que la diferencia mayor es en la paroxetina.



|           | <b>13/12</b> | <b>14/13</b> | <b>15/14</b> | <b>16/15</b> |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Lexapro   | 9.2%         | 6.4%         | 4.9%         | 4.7%         |
| Paxil     | 1.7%         | -2.4%        | 0.4%         | 12.7%        |
| Altruline | 11.9%        | 5.6%         | 3.5%         | 12.3%        |
| Prozac    | 4.3%         | 4.6%         | -5.2%        | 0.2%         |
| Luvox     | 6.9%         | 5.2%         | 6.7%         | 7.8%         |
| Seropram  | 11.4%        | 8.4%         | 7.8%         | 2.8%         |

Figura 25. Incremento de precio en % vs año anterior - Productos originales<sup>25</sup>



|              | 13/12  | 14/13  | 15/14  | 16/15  |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| Escitalopram | 6.8%   | -16.1% | -25.9% | 37.2%  |
| Citalopram   | -      | 13.6%  | -8.1%  | -8.8%  |
| Paroxetina   | -40.9% | -27.5% | -27.0% | 27.3%  |
| Sertralina   | 12.5%  | 6.6%   | 6.2%   | 5.2%   |
| Fluvoxamina  | 3.2%   | 3.1%   | 3.3%   | 3.5%   |
| Fluoxetina   | -19.7% | -6.9%  | -2.9%  | -16.0% |

Figura 26. Incremento de precio en % vs año anterior - Principio activo<sup>25</sup>

#### 8.4 Principales diagnósticos en los que se prescribe inhibidores de recaptura de serotonina (ISRS)

Los siguientes datos de comportamiento prescriptivo fueron obtenidos del Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades (INTE), auditoría realizada por la empresa suiza IMS Health, la cual tiene todos los derechos reservados.

El panel de médicos para el INTE México está formado por una muestra de probabilidades estratificada por región y especialidad, seleccionada dentro del censo de 103,872 médicos del país<sup>26</sup>.

El censo médico considerado como Universo para el INTE México se integra de los médicos con práctica en consultorio privado. Los doctores excluidos en este universo son aquellos que no practican activamente la medicina (tales como investigadores o profesores de tiempo completo o dedicados a actividades paramédicas), médicos en actividades no prescriptoras (tales como radiólogos,

patólogos, anestesiastas, etc.) y doctores de tiempo completo en instituciones del IMSS o ISSSTE<sup>26</sup>.

Los médicos son reclutados en sus consultorios por personal capacitado en reclute. Los médicos deben reportar un mínimo de 5 y un máximo de 7 días consecutivos, todos los pacientes vistos o contactados por cualquier medio, incluyendo a aquellos a los que no se les ha recetado, y se les solicita anotar estos récords en el momento de consulta/contacto de cada paciente<sup>26</sup>.

Los productos recetados como resultado de un diagnóstico se refieren a una prescripción. Por lo tanto, un paciente con dos o más diagnósticos tiene dos o más prescripciones. Los diagnósticos están codificados de acuerdo a la “Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima revisión”. Códigos y términos ICD-10 utilizados con permiso de la OMS de: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la salud. Décima revisión (ICD-10), vols. 1-3, Ginebra OMS, 1992<sup>26</sup>.

Para mayor detalle en cuanto a la proyección estadística, estratificación por región o especialidad, o cualquier otra información requerida sobre datos referentes al reporte INTE, consultar el reporte al que se hace referencia en este trabajo.

Como podemos ver en las tablas 27 y 28, el principal diagnóstico de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, al igual que el total de los fármacos indicados en el trastorno depresivo mayor, es el estado depresivo. Cada producto es prescrito por cada médico en un porcentaje que se determina por la valoración de cada uno de ellos en función de su perfil terapéutico o al final, por la decisión de cada doctor en particular. Es decir, Lexapro® tiene 55.9% de sus prescripciones en el estado depresivo, mientras que Prozac® tiene el 62.2% y Paxil® solo el 38.0%. Después del estado depresivo, el diagnóstico más frecuente para los ISRS es el trastorno de ansiedad, con un rango de prescripciones entre los ISRS del 19.4% al 37.0%.

Aunque estos productos tienen las indicaciones para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo o ataques de pánico, sus prescripciones son muy pobres.

### Número de recetas (000)

| Diagnóstico                              | Todos los antidepresivos | Lexapro      | Paxil        | Altruline    | Prozac       | Seropram    | Luvox        |
|--|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| Episodio depresivo                       | 3,030.0                  | 283.0        | 113.0        | 384.0        | 319.0        | 30.0        | 59.0         |
| Otros trastornos de ansiedad             | 1,192.0                  | 154.0        | 110.0        | 134.0        | 71.0         | 8.0         | 43.0         |
| Trastorno del humor afectivo persistente | 217.0                    | 6.0          | 18.0         | 5.0          | 10.0         | -           | 2.0          |
| Trastorno afectivo bipolar               | 183.0                    | 4.0          | 6.0          | 9.0          | 4.0          | -           | -            |
| Trastorno obsesivo compulsivo            | 154.0                    | 9.0          | 6.0          | 29.0         | 24.0         | -           | 29.0         |
| Trastorno depresivo recurrente           | 153.0                    | -            | -            | 19.0         | 4.0          | -           | -            |
| Otros diagnósticos                       | 1,160.0                  | 50.0         | 44.0         | 109.0        | 81.0         | -           | 25.0         |
| <b>Total</b>                             | <b>6,089.0</b>           | <b>506.0</b> | <b>297.0</b> | <b>689.0</b> | <b>513.0</b> | <b>38.0</b> | <b>158.0</b> |

Figura 27. Total de Prescripciones - Indicaciones terapéuticas. 2015<sup>26</sup>

## Porcentaje de recetas (%)

| Diagnóstico                              | Todos los antidepresivos | Lexapro       | Paxil         | Altruline     | Prozac        | Seropram      | Luvox         |
|--|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Episodio depresivo                       | 49.8%                    | 55.9%         | 38.0%         | 55.7%         | 62.2%         | 78.9%         | 37.3%         |
| Otros trastornos de ansiedad             | 19.6%                    | 30.4%         | 37.0%         | 19.4%         | 13.8%         | 21.1%         | 27.2%         |
| Trastorno del humor afectivo persistente | 3.6%                     | 1.2%          | 6.1%          | 0.7%          | 1.9%          | 0.0%          | 1.3%          |
| Trastorno afectivo bipolar               | 3.0%                     | 0.8%          | 2.0%          | 1.3%          | 0.8%          | 0.0%          | 0.0%          |
| Trastorno obsesivo compulsivo            | 2.5%                     | 1.8%          | 2.0%          | 4.2%          | 4.7%          | 0.0%          | 18.4%         |
| Trastorno depresivo recurrente           | 2.5%                     | 0.0%          | 0.0%          | 2.8%          | 0.8%          | 0.0%          | 0.0%          |
| Otros diagnósticos                       | 19.1%                    | 9.9%          | 14.8%         | 15.8%         | 15.8%         | 0.0%          | 15.8%         |
| <b>Total</b>                             | <b>100.0%</b>            | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> |

Figura 28. Porcentaje de Prescripciones - Indicaciones terapéuticas. 2015<sup>26</sup>

### 8.5 Edades de prescripción en México para los ISRS

El mayor número de prescripciones de los antidepresivos en general se sitúa entre los 40-54 años (33.8%), alcanzado franjas en menores de edad, como el grupo de los 12-19 (5.2%). Podemos ver en las tablas 29 y 30, que, de nueva cuenta, decidido por cada médico, cada ISRS está indicado en rangos de edades variados, sin que exista un patrón que determine la franja de edad para todos ellos. Esto puede deberse a que a cada medicamento le confieren más o menos seguridad en cuanto a efectos adversos, sin que exista evidencia clínica de ello. Así, vemos que Paxil® se indica más en pacientes entre los 20-29 años, mientras que Seropram® en los pacientes entre los 55-64 años.

En la tendencia prescriptiva no hay datos que muestren una tendencia hacia un producto de preferencia en cuanto a perfil de edades, si bien se aprecia que Paxil® es el producto más prescrito en pacientes menores de 19 y mayores de 65 años, 8.0% en los primeros y 21.5% en los segundos.

### Número de recetas (000)

| Rango de edades | Todos los antidepresivos | Lexapro      | Paxil        | Altruline    | Prozac       | Seropram    | Luvox        |
|-----------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| 40 - 54         | 2,022.0                  | 132.0        | 52.0         | 219.0        | 141.0        | 2.0         | 44.0         |
| 30 - 39         | 1,249.0                  | 83.0         | 46.0         | 156.0        | 121.0        | 10.0        | 33.0         |
| 55 - 64         | 920.0                    | 119.0        | 40.0         | 84.0         | 98.0         | 13.0        | 17.0         |
| 20 - 29         | 757.0                    | 77.0         | 65.0         | 86.0         | 66.0         | 2.0         | 25.0         |
| 65 +            | 614.0                    | 67.0         | 62.0         | 87.0         | 41.0         | 3.0         | 26.0         |
| 12 - 19         | 310.0                    | 14.0         | 23.0         | 45.0         | 22.0         | 2.0         | 4.0          |
| Otras edades    | 105.0                    | -            | -            | -            | 13.0         | 6.0         | 9.0          |
| <b>Total</b>    | <b>5,977.0</b>           | <b>492.0</b> | <b>288.0</b> | <b>677.0</b> | <b>502.0</b> | <b>38.0</b> | <b>158.0</b> |

Figura 29. Total de Prescripciones - Edad de los pacientes. 2015<sup>26</sup>

## Porcentaje de recetas (%)

| Rango de edades | Todos los antidepresivos | Lexapro       | Paxil         | Altruline     | Prozac        | Seropram      | Luvox         |
|-----------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 40 - 54         | 33.8%                    | 26.8%         | 18.1%         | 32.3%         | 28.1%         | 5.3%          | 27.8%         |
| 30 - 39         | 20.9%                    | 16.9%         | 16.0%         | 23.0%         | 24.1%         | 26.3%         | 20.9%         |
| 55 - 64         | 15.4%                    | 24.2%         | 13.9%         | 12.4%         | 19.5%         | 34.2%         | 10.8%         |
| 20 - 29         | 12.7%                    | 15.7%         | 22.6%         | 12.7%         | 13.1%         | 5.3%          | 15.8%         |
| 65 +            | 10.3%                    | 13.6%         | 21.5%         | 12.9%         | 8.2%          | 7.9%          | 16.5%         |
| 12 - 19         | 5.2%                     | 2.8%          | 8.0%          | 6.6%          | 4.4%          | 5.3%          | 2.5%          |
| Otras edades    | 1.8%                     | 0.0%          | 0.0%          | 0.0%          | 2.6%          | 15.8%         | 5.7%          |
| <b>Total</b>    | <b>100.0%</b>            | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> |

Figura 30 Total de Prescripciones - Edad de los pacientes. 2015<sup>26</sup>

## 8.6 Principales prescriptores en México de los ISRS

El psiquiatra es por mucho el médico que más prescribe los antidepresivos, incluyendo los ISRS. Por su perfil de pacientes en consulta, estos fármacos son los más empleados en su arsenal terapéutico. Si bien los médicos generales y/o internistas tienen una consulta más variada, esto probablemente haría que hubiera más candidatos en su práctica diaria a ser tratados con estos medicamentos. Su probable falta de entrenamiento en el tratamiento del trastorno depresivo mayor lo limite a tener más diagnósticos. Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica mostraron que menos de una de cada cinco personas con un trastorno psiquiátrico en los últimos 12 meses recibió algún tipo de servicio para ese problema<sup>2</sup>.

Peor aún, los enormes déficits en materia de atención de problemas de salud mental incluyen a más de 75% de los casos graves y moderados entre adultos, y casi a la mitad de los jóvenes entre 12 y 17 años que padecen algún trastorno depresivo<sup>2</sup>.

## Número de recetas (000)

| Especialidad           | Todos los antidepresivos | Lexapro     | Paxil       | Altruline   | Prozac      | Seropram   | Luvox       |
|------------------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| Psiquiatra / Neurólogo | 740.8                    | 66.5        | 43.4        | 63.4        | 57.5        | 3.6        | 15.8        |
| Internista             | 62.5                     | 4.1         | 0.4         | 9.8         | 2.3         | 0.4        | 0.8         |
| Médico general         | 32.8                     | 2.8         | 1.5         | 4.9         | 3.5         | 0.3        | 1.1         |
| Cardiólogo             | 14.7                     | 0.5         | 2.3         | 3.1         | 1.8         | -          | -           |
| Gastroenterólogo       | 6.7                      | -           | -           | -           | 3.1         | -          | 0.5         |
| Ginecólogo             | 6.0                      | -           | -           | 1.5         | 0.6         | -          | 0.5         |
| Otras especialidades   | 14.9                     | 0.5         | 0.3         | 0.8         | 0.2         | -          | 0.7         |
| <b>Total</b>           | <b>878.4</b>             | <b>74.4</b> | <b>47.9</b> | <b>83.5</b> | <b>69.0</b> | <b>4.3</b> | <b>19.4</b> |

Figura 31. Total de Prescripciones - Por médico (especialidad). 2015<sup>26</sup>

## Porcentaje de recetas (%)

| Especialidad           | Todos los antidepresivos | Lexapro       | Paxil         | Altruline     | Prozac        | Seropram      | Luvox         |
|------------------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Psiquiatra / Neurólogo | 84.3%                    | 89.4%         | 90.6%         | 75.9%         | 83.3%         | 83.7%         | 81.4%         |
| Internista             | 7.1%                     | 5.5%          | 0.8%          | 11.7%         | 3.3%          | 9.3%          | 4.1%          |
| Médico general         | 3.7%                     | 3.8%          | 3.1%          | 5.9%          | 5.1%          | 7.0%          | 5.7%          |
| Cardiólogo             | 1.7%                     | 0.7%          | 4.8%          | 3.7%          | 2.6%          | 0.0%          | 0.0%          |
| Gastroenterólogo       | 0.8%                     | 0.0%          | 0.0%          | 0.0%          | 4.5%          | 0.0%          | 2.6%          |
| Ginecólogo             | 0.7%                     | 0.0%          | 0.0%          | 1.8%          | 0.9%          | 0.0%          | 2.6%          |
| Otras especialidades   | 1.7%                     | 0.7%          | 0.6%          | 1.0%          | 0.3%          | 0.0%          | 3.6%          |
| <b>Total</b>           | <b>100.0%</b>            | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> | <b>100.0%</b> |

Figura 32. Total de Prescripciones - Por médico (especialidad). 2015<sup>26</sup>

## 8.7 Terapia combinada con los ISRS

Es común que los diagnósticos vayan acompañados de más de un medicamento. El caso de los antidepresivos, incluyendo los ISRS no es la excepción. Podemos ver en las figuras 33 y 34 que en el 34% de los diagnósticos tratados con esta clase terapéutica, los antidepresivos en general, se usa una terapia combinada. Siendo los antiepilépticos, los tranquilizantes y los antipsicóticos, los productos de mayor usos en combinación con los antidepresivos, ISRS incluidos. Resulta destacable que en algunos casos, no muy frecuentes, el uso de otros antidepresivos son usados en concomitancia con un ISRS, es el caso de Lexapro® y Altruline®, con 3% de co-prescripciones en cada caso.

## Número de recetas (000)

| Clase de medicamentos / Terapia combinada | Todos los antidepresivos | Lexapro      | Paxil        | Altruline    | Prozac      | Seropram   | Luvox       |
|---|--------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------|-------------|
| Terapia sola                              | 4,035.0                  | 333.0        | 153.0        | 496.0        | 423.0       | 34.0       | 110.0       |
| Terapia combinada                         | 2,054.0                  | 173.0        | 144.0        | 193.0        | 89.0        | 4.0        | 48.0        |
| Antiepilépticos                           | 731.0                    | 47.0         | 89.0         | 85.0         | 45.0        | -          | 16.0        |
| Tranquilizantes                           | 651.0                    | 67.0         | 31.0         | 71.0         | 8.0         | 2.0        | 5.1         |
| Antipsicóticos                            | 365.0                    | 27.0         | 16.0         | 8.0          | 21.0        | 2.0        | 16.0        |
| Antirreumáticos no esteroideos            | 63.0                     | -            | 3.0          | 4.0          | 4.0         | -          | -           |
| Hipnóticos y sedantes                     | 62.0                     | 5.0          | -            | -            | -           | -          | 1.4         |
| Analgésicos no narcóticos antipiréticos   | 56.0                     | -            | 5.0          | -            | -           | -          | -           |
| Antidepresivos                            | 56.0                     | 6.0          | -            | 6.0          | -           | -          | -           |
| Psicoestimulantes                         | 41.0                     | 8.0          | -            | -            | -           | -          | -           |
| Otros medicamentos                        | 29.0                     | 13.0         | -            | 19.0         | 11.0        | -          | 9.5         |
| <b>Total</b>                              | <b>2,054.0</b>           | <b>173.0</b> | <b>144.0</b> | <b>193.0</b> | <b>89.0</b> | <b>4.0</b> | <b>48.0</b> |

Figura 33. Total de Prescripciones - Co prescripciones. 2015<sup>26</sup>

## Porcentaje de recetas (%)

| Clase de medicamentos / Terapia combinada | Todos los antidepresivos | Lexapro     | Paxil       | Altruline   | Prozac      | Seropram    | Luvox       |
|---|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Terapia sola                              | 66%                      | 66%         | 52%         | 72%         | 83%         | 89%         | 70%         |
| Terapia combinada                         | 34%                      | 34%         | 48%         | 28%         | 17%         | 11%         | 30%         |
| Antiepilépticos                           | 36%                      | 27%         | 62%         | 44%         | 51%         | 0%          | 33%         |
| Tranquilizantes                           | 32%                      | 39%         | 22%         | 37%         | 9%          | 50%         | 11%         |
| Antipsicóticos                            | 18%                      | 16%         | 11%         | 4%          | 24%         | 50%         | 33%         |
| Antirreumáticos no esteroideos            | 3%                       | 0%          | 2%          | 2%          | 4%          | 0%          | 0%          |
| Hipnóticos y sedantes                     | 3%                       | 3%          | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          | 3%          |
| Analgésicos no narcóticos antipiréticos   | 3%                       | 0%          | 3%          | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          |
| Antidepresivos                            | 3%                       | 3%          | 0%          | 3%          | 0%          | 0%          | 0%          |
| Psicoestimulantes                         | 2%                       | 5%          | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          | 0%          |
| Otros medicamentos                        | 1%                       | 8%          | 0%          | 10%         | 12%         | 0%          | 20%         |
| <b>Total</b>                              | <b>100%</b>              | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

Figura 34. Total de Prescripciones - Co prescripciones. 2015<sup>26</sup>

## Conclusiones

El trastorno depresivo mayor (depresión) es el principal diagnóstico en sujetos con distimia y por lo tanto, conocer los fármacos que son útiles en su tratamiento es fundamental. Recordemos que en México, 5 de cada 100 padece o padecerá depresión alguna vez en su vida. A pesar de ello su atención es parcialmente exitosa en cuanto al número de pacientes tratados con éxito. Con esto nos referimos a que hay un gran número de pacientes en la medicina de primer contacto que requieren de atención en cuanto al tratamiento de la enfermedad. Siendo que la depresión enmarca un gran número de signos y síntomas, el médico de primer contacto debería estar mejor entrenado para resolver los casos más simples. Cuando se presenten pacientes con una sintomatología más completa o que hayan presentado recurrencia o casos refractarios, se deberá turnar con el especialista, es decir, el psiquiatra.

La bioquímica de la depresión ha sido ampliamente estudiada y se han logrado amplios avances en su diagnóstico y tratamiento, sin embargo, aún quedan muchos huecos en cuanto a la temprana identificación de la sintomatología en los pacientes que acuden al médico por otras razones. El detectar a tiempo el padecimiento no solo aumentará las posibilidades de éxito en el tratamiento sino que disminuirán los costos del mismo. La relación costo – eficacia es fundamental en muchos de los casos para que el paciente logre la remisión de la sintomatología, es por ello que el médico tratante debe cuidar también este aspecto del tratamiento. Los medicamentos genéricos representan una alternativa para aquellos pacientes de ingresos económicos bajos. Existen un gran número de opciones de todos los inhibidores de recaptura de serotonina como alternativas terapéuticas.

Los ISRS son, hoy por hoy, la alternativa más apropiada para el tratamiento de la depresión por su perfil de efectividad y efectos adversos. Existen seis opciones en el mercado mexicano, con varios años todos ellos de probada respuesta positiva.

El mecanismo de acción de los ISRS actúa sobre la modulación del estado de ánimo, el ciclo del sueño y la vigilia, la motivación y la gratificación, el procesamiento cognitivo, la percepción del dolor, el funcionamiento neuroendocrino y otros procesos fisiológicos, es por ello que su prescripción y monitoreo debe ser vigilado por un médico que conozca sobre estos

medicamentos. Su acción no solo se limita al estado depresivo, sino que puede actuar en otros niveles del sistema de cada individuo. Diversos estudios se han realizado para comprobar su mecanismo de acción, aun así, todavía parece que faltan muchos aspectos por descubrir, sobre todo en los subtipo de receptores, los cuales podrían abrir un abanico de opciones para otros tratamientos conductuales, tales como obsesión, pánico, entre otros.

Es importante que la administración de los fármacos sea por al menos 6 meses, de lo contrario se corre un alto riesgo de recaídas. Este tratamiento farmacológico debe ser acompañado por la terapia psicológica, que ha demostrado grandes resultados en la recuperación de pacientes deprimidos, evitando recaídas y recurrencias.

Por último, tengamos presente que las enfermedades psiquiátricas (y la depresión no es la excepción) están estigmatizadas, lo cual es una barrera para que pacientes y familiares de los mismos busquen ayuda en los médicos de atención primaria o en los especialistas. Es responsabilidad de toda la sociedad romper con estas barreras y considerar a la depresión una enfermedad que requiere de atención como cualquier otra patología que afecte al individuo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las siguientes referencias siguen las Normas de Vancouver que sugieren cómo citar y elaborar referencias bibliográficas. Estas normas son el resultado de una reunión de los principales editores de revistas médicas, celebrada en Vancouver, Canadá, en 1978. Su intención era establecer unas directrices sobre el formato que debían tener los manuscritos enviados a sus revistas. Estas directrices o requisitos se publicaron por primera vez en 1979 con el título de Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. En ellos se incluyeron los formatos para las referencias bibliográficas elaborados por la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos. Este grupo, que llegó a ser conocido como el Grupo de Vancouver, creció y evolucionó hasta convertirse en el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), que se reúne anualmente y aún hoy se ocupa de revisar estas directrices y actualizarlas.

A diferencia de otros estilos de referencias bibliográficas, las Normas de Vancouver no incluyen explicaciones para la redacción de las referencias bibliográficas, sino un listado de ejemplos.

En el estilo Vancouver las citas se numeran con superíndice sin paréntesis. No se usan notas a pie de página. Todos los documentos consultados se hacen constar al final del trabajo, bajo el epígrafe Referencias bibliográficas (References).

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM V. 5ta. Edición. Editorial médica Panamericana. 2014: 155-189.
2. Fernando A. Wagner, Catalina González-Forteza, Sergio Sánchez-García, et al. Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Mental*. 2012; 35:3-11.
3. Dávila Cervantes Claudio Alberto, Ochoa Torres María del Pilar Casique Rodríguez Irene. *Salud colectiva*. 2015; 11(4):471-484.
4. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed. 2012. Mc Graw Hill. Cap. 13 y 14.
5. Golan David E., Tashjian Armen H., Armstrong Ehrin J., Armstrong April W. *Principios de farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico*. Ed 2012. Wolters Kluwer. Pag. 207-224.
6. Dwight L. Evans, Dennis S. Charney, Lidia Lewis. *Guía para el médico, Depresión y trastornos bipolares*. Edit. McGraw Hill. 2006. 3ª. Edición: 3-52
7. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J. Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM- IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity. Survey. *Psychol Med* 2005; 35:1773-1783.
8. Mariana Belló, Esteban Puentes-Rosas, María Elena Medina-Mora, Rafael Lozano. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud pública en México; (Suplemento 1) (7) 2005: S4-S11*.
9. Julio J. Ramirez. *Synaptic Transmission: A Four Step Process* by Betty Zimmerberg. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2003 Spring; 1(2): R9.
10. Karolien E.M. Biesheuvel-Leliefeld, et al. Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: Meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*. 2015 (174): 400-410.
11. Travé Rodríguez A L, Reneses Sacristán A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, Vol. 26–No 1- 2002. Pag. 2-4.
12. Bertram G. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. Ed. 2010. Mc Graw Hill. Pag. 524.
13. Pau Celada. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *Rev Psychiatr Neurosci* 2004;29(4).

14. Kim E. Barret, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks: Ganong. Fisiología médica, 25e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com). Mc Graw Hill Educación.
15. Frederick Rohan Walker. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology* 2013 (67): 304-317.
16. Meera Vaswani, Farzana Kadar Linda, Subramanyam Ramesh. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27 (2003) 85– 102.
17. Stephen M. Stahl. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects; *Journal of Affective Disorders*. 1998 (51): 215–235.
18. Christoph Hiemke, Sebastian Härtter. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*. 2000; (85): 11–28.
19. PLM México S. A. de C. V. México. PLM. 2016. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6)
20. Ewa Bałkowiec-Iskra, Dagmara M. Mirowska-Guzel, Mirosław Wielgoś. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekologia Polska*. 2017; (88, 1): 36–42.
21. Enrique Chávez- León, Martha Patricia Ontiveros Uribe, Carlos Serrano Gómez. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Mental* 2008; 31:307-319.
22. James E. Ferguson. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion Journal Clinical Psychiatry*. 2001 Feb; 3 (1): 22–27.
23. Francois Montastruc Agnès, et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotoninergic reuptake inhibitors in France. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; (68): 767-775.
24. Ian M. Anderson MRCP, MRCPsych, MD. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders*. 2000, (58): 19–36.
25. Pharmaceutical Market Mexico – PMM. Published by IMS A. G., Switzerland. Reporte diciembre 2015, Mercado N 6A.

26.Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades – INTE. Copyright 2000, IMS Health. Cuarto cuarto 2015, Vol. 1.

27.Ediciones Universidad de Salamanca. © Obra: Dpto. de Sistemas de la Fundación General de la Universidad. Salamanca (España) 2007-2014. Todos los derechos reservados. Desarrollado a partir de software libre bajo licencia GNU/GPL. Disponible en: <http://dicciomed.eusal.es/palabra/alosterico-ca>

28.Diccionario Mosby. Editorial Harcourt. 5ª. Edición. 2000.