

Depresión: ISRS frente a antidepresivos posteriores de 2ª generación

PUNTOS CLAVE

- Los ISRS constituyen el tratamiento farmacológico de elección del trastorno depresivo mayor, siendo sertralina, fluoxetina y citalopram los ISRS de elección en nuestro medio.
- No existen diferencias de eficacia clínica sustanciales entre los ISRS frente a los antidepresivos desarrollados con posterioridad, por lo que la selección se establece en función de la seguridad, coste y preferencias del paciente.
- Ante una respuesta insatisfactoria al tratamiento con un ISRS, las estrategias farmacológicas a seguir secuencialmente son: vigilar el cumplimiento, la optimización de la dosis y la sustitución por otro antidepresivo (inicialmente otro ISRS).
- Antes de instaurar un tratamiento antidepresivo hay que tener en cuenta las comorbilidades y situaciones especiales del paciente, para seleccionar el tratamiento, en función de la seguridad (reacciones adversas e interacciones).



INTRODUCCIÓN

La depresión afecta a más de 120 millones de personas en el mundo y supone un elevado coste individual y social. La prevalencia-vida en España del episodio depresivo mayor es del 10,5%, con una prevalencia-año del 4,0%, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (1,2). Existe un amplio consenso sobre los beneficios de la psicoterapia, sola o combinada con tratamiento farmacológico; sin embargo, el consumo de antidepresivos en España ha aumentado un 200% entre los años 2000 al 2013, debido principalmente al incremento del 159% del consumo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y, en menor grado, al resto de los antidepresivos de 2ª generación (venlafaxina, duloxetina, mirzapina y trazodona) (1).

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico está destinado a los pacientes con depresión mayor. No se recomienda comenzar un tratamiento farmacológico en pacientes con síntomas depresivos subumbrales, excepto (3):

- a) Si los síntomas han estado presentes durante al menos 2 años.
- b) Si la depresión leve persiste después de otras intervenciones.
- c) Si existen antecedentes de depresión moderada o grave, e incluso depresión leve que implica un problema de cuidado de la salud física.

Es aconsejable que la prescripción farmacológica vaya acompañada de terapia psicológica siempre que sea posible, especialmente en niños o jóvenes con depresión moderada a grave (2-6).

De acuerdo a su aparición cronológica, los antidepresivos se clasifican en (ver tabla 1):

- **Clásicos o de 1ª generación**, incluye los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) y los tricíclicos (ATC).
- **Nuevos o de 2ª generación**, entre los que se distinguen:
 - **ISRS** (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).
 - **Posteriores**, desarrollados después de los ISRS y que incluye varios grupos que se clasifican en función de su mecanismo de acción.

SUMARIO

- Introducción.
- Selección del tratamiento farmacológico.
 - ISRS
 - IRSN (duales)
 - Otros
 - Asociación y potenciación
- Prescripción y seguimiento
- Algunos aspectos a considerar
 - Riesgo cardiovascular
 - Hiponatremia
 - Disfunción sexual
 - Riesgo de suicidio y sobredosis
 - Interacciones
 - Síndrome serotoninérgico
 - Deprescripción
 - Síndrome de discontinuación
- Bibliografía.

1. ISRS

Los ISRS son los antidepresivos con mayor respaldo de evidencia y mejor relación beneficio/riesgo por lo que se consideran de primera elección de tratamiento farmacológico de la depresión. El objetivo terapéutico es la remisión de los síntomas y prevenir las recaídas a largo plazo (ver algoritmo 1) (2-5,7-9).

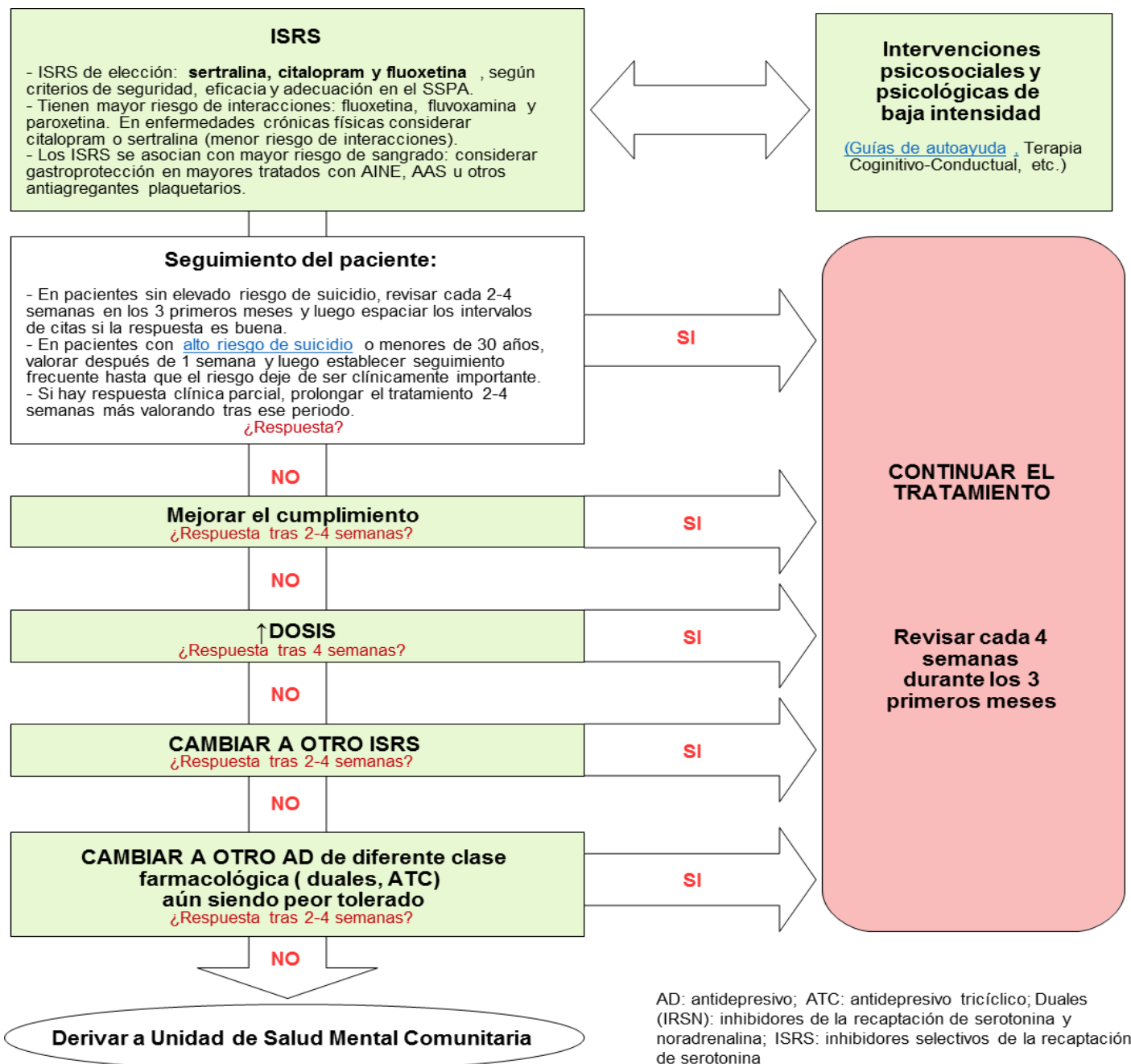
En nuestro medio se considera a **sertralina, fluoxetina y citalopram como primera opción de tratamiento** en la mayoría de los pacientes; aunque sin sobrepasar la dosis de citalopram a 40 mg/día (ó 20 mg/día en mayores de 65 años o con disfunción hepática) debido a que puede provocar prolongación del intervalo QT (3).

Cuando la respuesta a un ISRS, con cumplimiento adecuado, es insatisfactoria se debe optimizar la dosis. Ante la ausencia de respuesta, se recomienda cambiar a otro ISRS y si la respuesta sigue siendo inadecuada con el nuevo ISRS, hay que considerar

cambiar de clase farmacológica. Los ATC e IMAO (de exclusiva utilización por el especialista) se relegan a última alternativa, por sus efectos adversos (2,4,5,7, 8,10). La tabla 1 presenta los antidepresivos ISRS y posteriores disponibles con sus dosificaciones y vida media.

En general los efectos adversos de los ISRS son mínimos (ver tabla 2), siendo más relevantes al inicio del tratamiento. Se asocian a menos efectos anticolinérgicos y menor probabilidad de hipotensión postural o sedación; también son menos cardiotoxicos y más seguros en sobredosis que los ATC o los IMAO, no suelen precisar ajuste de dosis en insuficiencia renal y suelen presentar bajo riesgo en pacientes con hepatopatía. Por el contrario, tienen mayor riesgo de inducir náuseas transitorias y hemorragia gastrointestinal (4,11).

Algoritmo de tratamiento de la depresión en Atención Primaria



Algoritmo 1. Modificado de (3,4,7)

Antidepresivos: tipos, dosis y vida media				
Clasificación / Medicamento		Dosis diaria	Frecuencia de administración	Vida media (horas)
1ª GENERACIÓN				
IMAO	Tranilcipromina	20-30 (hasta 60 mg)	2 veces al día	2-4
	Moclobemida	300-600 mg	2 ó 3 veces al día	1-2
ATC	Amitriptilina	50-150 mg (hospitalizados: hasta 200 mg)	2 ó 3 veces al día	9-25
	Clomipramina	100-150 mg (hasta 250 mg)	Varias veces al día	22-84
	Imipramina	50-200 mg	Varias veces al día	10-16
	Trimipramina	300-400 mg (en depresión mayor)	2 ó 3 veces al día	9-11
	Nortriptilina	75-100 mg (hospitalizados: hasta 150 mg)	Varias veces al día	18-35
	Doxepina	50-150 mg (hasta 300 mg)	2 ó 3 veces al día	11-23
	Tianeptina	37,5 mg	3 veces al día	2-3
Heterocíclicos	Mianserina	30-200 mg	1 ó varias veces al día	21-61
	Maprotilina	25-150 mg	1 ó varias veces al día	27-55
2ª GENERACIÓN				
ISRS	Citalopram	20-40 mg	1 vez al día	35
	Escitalopram	10-20 mg	1 vez al día	27-32
	Fluoxetina	20-60 mg	1 ó 2 veces al día	84-144
	Fluvoxamina	100-300 mg	1 ó 2 veces al día	13-22
	Paroxetina	20-50 mg	1 vez al día	15-20
	Sertralina	50-200 mg	1 vez al día	26
2ª GENERACIÓN: POSTERIORES				
IRSN (duales)	Duloxetina	60 mg (hasta 120 mg)	1 vez al día	11-16
	Venlafaxina	75-375 mg	1 vez al día (retard) ó Varias veces al día	3-13
	Desvenlafaxina	50-200 mg	1 vez al día	11
IRDN	Bupropión	150-300 mg	1 vez al día	21
IRNA	Reboxetina	8-12 mg	Varias veces al día	12
NASSA	Mirtazapina	15-45 mg	1 vez al día	20-40
ASIR	Trazodona	150-400 mg (hospitalizados: hasta 600 mg)	Varias veces al día	7
Agonista melatoninérgico	Agomelatina	25-50 mg	1 vez al día (al acostarse)	1-2
Multimodal	Vortioxetina	5-20 mg	1 vez al día	66
ND: no disponible				
ASIR: Antagonistas receptores serotoninérgicos 5-HT ₂ e Inhibidores débiles captación serotonina; IRDN (o dopaminérgicos): Inhibidores selectivos recaptación dopamina y noradrenalina; IRNA (o noradrenérgicos): Inhibidores selectivos recaptación noradrenalina; IRSN (o duales): Inhibidores selectivos recaptación serotonina y noradrenalina; ISRS (o serotoninérgicos): Inhibidores selectivos recaptación de serotonina; NASSA: Antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina; Multimodal: Antagonistas y agonistas receptores serotoninérgicos e Inhibición transportador serotoninérgico.				
Tabla 1. Modificada de (2,4,15)				

2. IRSN (duales)

Los duales **no muestran ventajas clínicamente significativas** ni frente a los ISRS ni frente a otros antidepresivos en cuanto a eficacia, **por lo que se consideran antidepresivos de segunda línea** (4,5,8). Presentan un perfil de seguridad similar a los ISRS (ver tabla 2), pero a dosis elevadas pueden ser más cardiotoxicos (hipertensión, prolongación del intervalo QT), debido a su acción noradrenérgica; y deben utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma. Tienen menor potencial de interacciones que los ISRS, aunque comparten algunas de ellas (AINE, acetilsalicílico, anticoagulantes, IMAO) (4,7,8,11-13).

3. Otros

En cuanto al resto de los antidepresivos de segunda generación, bupropión tiene un perfil de seguridad similar a los ISRS, pero se asocia a menos disfunción sexual, aunque debe evitarse en pacientes con epilepsia. Reboxetina no presenta ventajas sobre otros antidepresivos en términos de eficacia y seguridad. Trazodona y mirtazapina poseen un pronunciado efecto sedante, pero mirtazapina induce mayor ganancia de peso. Agomelatina tiene riesgo potencial de hepatotoxicidad (2,4,11) y vortioxetina tan sólo es una alternativa adicional que no ha demostrado ventajas (14).

Perfil de efectos adversos y letalidad por sobredosis de los antidepresivos

MEDICAMENTO		EFECTO ADVERSO							
		Anticolinérgico (Boca seca, sudación)	Sedación	SNC (Insomnio, agitación)	Hipotensión postural	Gastrointestinal (Náuseas, diarrea)	Disfunción sexual	Aumento de peso	Letalidad en sobredosis
IMAO	Tranilcipromina	+	+	++	++	+	++	+	Alta
	Moclobemida	—	—	+	—	—	—	—	Baja
ATC	Amitriptilina	++	++	—	++	—	+	++	Alta
	Clomipramina	++	++	+	++	+	++	+	Moderada
	Imipramina	++	+	+	++	—	+	+	Alta
	Nortriptilina	+	+	+	+	—	+	—	Alta
Heterocíclicos	Mianserina	—	++	—	—	—	—	—	Baja
	Maprotilina	++	++	—	—	—	+	++	Alta
ISRS	Citalopram	—	—	+	—	++	++	—	Baja/ Moderada
	Escitalopram	—	—	—	—	+/-	+	+/-	ND
	Fluoxetina	—	—	+	—	++	++	—	Baja
	Fluvoxamina	—	—	+	—	++	++	—	Baja
	Paroxetina	—	—	+	—	++	++	+/-	Baja
	Sertralina	—	—	+	—	++	++	—	Baja
IRSN (duales)	Duloxetina	—	—	+	—	++	++/+	—	Moderada
	Venlafaxina	+/-	—	+	+/-	+/-	++	++/-	Moderada
	Desvenlafaxina	+/-	—	+	+	+	—	+	ND
Otros	Bupropión	—	—	+	—	—	—	—	Moderada
	Reboxetina	+	—	+	—	—	+/-	—	Baja
	Mirtazapina	—	++	—	—	—	—	++	Baja
	Trazodona	+/-	++	—	++	—	—	+	Baja
	Agomelatina	—	—	—	—	—	—	—	ND

— : raramente ; + : ocasionalmente; ++ : frecuentemente; ND: no disponible.

ATC: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y nora-drenalina.

Tabla 2. Modificada de (2,4,9,15)

4. Asociación y potenciación

Los casos en los que no se alcanza respuesta adecuada deberían abordarse en una Unidad de Salud Mental, donde se puede considerar la combinación o la potenciación de antidepresivos. Existe alguna evidencia de que la **combinación** con un segundo antidepresivo tiende a reducir los síntomas de la depresión, aunque también puede incrementar los efectos secundarios. En general, se propone emplear fármacos con diferente mecanismo de acción, evitando el uso conjunto de serotoninérgicos (2,3,5), siendo las asociaciones propuestas (2,8):

- ISRS (o venlafaxina) + mianserina;
- ISRS (o venlafaxina) + mirtazapina;
- ISRS + bupropión.

Otra opción sería la **potenciación** del antidepresivo con otros medicamentos, como: litio, antipsicóticos, anticonvulsivantes u hormonas tiroideas entre otros (2,3,6-8). No obstante la evidencia sobre su eficacia es insuficiente e inconsistente (6).

PRESCRIPCIÓN Y SEGUIMIENTO

Cuando se opta por un tratamiento farmacológico, el fármaco de elección es un ISRS, salvo en algunos pacientes con patologías concomitantes o en determinadas situaciones (ver tabla 3). En la tabla al final del documento (anexo I) se incluyen los antidepresivos ISRS y de segunda generación, presentando algunas características y consideraciones de uso que pueden facilitar su selección en un determinado paciente.

ALGUNOS ASPECTOS A CONSIDERAR

A continuación se tratan de forma separada algunos aspectos concretos: riesgo cardiovascular, hiponatremia, disfunción sexual, riesgo de suicidio, interacciones, síndrome serotoninérgico, deprescripción y síndrome de discontinuación. La consideración de estos aspectos puede ser importante a la hora de seleccionar, mantener o interrumpir un antidepresivo, de forma individualizada en cada paciente, especialmente cuando implica la decisión entre un ISRS y un antidepresivo de segunda generación posterior.

Riesgo cardiovascular

En general, los ISRS son considerados los antidepresivos más seguros para utilizar en pacientes con enfermedad cardíaca, siendo la sertralina el de elección para pacientes con enfermedad de arteria coronaria después de un infarto de miocardio o en pacientes con angina inestable, teniendo además un bajo potencial de interacciones. Por otro lado, la prolongación del intervalo QT es un efecto dosis-dependiente asociado al uso de citalopram y escitalopram (15,16). La prolongación del QT favorece el desarrollo de arritmias cardíacas como "torsades de pointes" y posiblemente de otras arritmias ventriculares en determinadas circunstancias (17). Por ello, la dosis máxima recomendada de citalopram es 40 mg/día (reduciéndola a 20 mg/día en pacientes mayores de 65 años de edad o con disfunción hepática) (3,17); y reduciendo la de escitalopram a 10 mg/día en mayores de 65 años (18), aunque puede que estas dosis bajas no consigan una respuesta antidepresiva adecuada (11).

Elección de antidepresivo en función de las comorbilidades y condiciones del paciente

Patología	Fármacos recomendados	Precauciones
Bulimia	Fluoxetina	Evitar bupropión.
Cardiopatía	Sertralina, fluoxetina	Sertralina se considera de elección después de un infarto de miocardio: comenzar el tratamiento al menos 2 semanas después del infarto. Citalopram y escitalopram pueden prolongar el intervalo QT, por lo que debe evitarse asociación con fármacos con el mismo efecto (amiodarona, dronedarona). Evitar los ATC.
Demencia	Citalopram Venlafaxina (alternativa)	Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos. Paroxetina y fluoxetina pueden interactuar con galantamina.
Diabetes mellitus	Citalopram, sertralina, paroxetina	Todos los antidepresivos deben usarse con precaución porque pueden producir alteraciones en el control glucémico. Se han producido casos de hipoglucemia con fluoxetina. Valorar ajuste de dosis de insulina u otros hipoglucemiantes.
Dolor crónico	Amitriptilina Duloxetina (en neuropatía diabética)	Evitar la asociación de AINES con ISRS o con duales, debido a interacción. Si es necesario, utilizar gastroprotección conjunta.
Epilepsia	Fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina	Bupropión está contraindicado. Los antidepresivos pueden disminuir el umbral convulsivo, siendo el riesgo más elevado con los ATC y bupropión que con ISRS, duloxetina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina. Se recomienda estrecho seguimiento del paciente. Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen convulsiones o hay un aumento de la frecuencia de las mismas. Citalopram se asocia a menor riesgo de interacciones.
Glaucoma	Fluoxetina, sertralina, bupropión, trazodona	Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos.
Hipertrofia prostática	Fluoxetina, citalopram, sertralina	Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos.
Hipertensión	ISRS	No utilizar duales (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina).
Insuficiencia hepática	Citalopram (dosis máxima: 30mg/día), paroxetina	Evitar fluoxetina. Puede ser necesaria una reducción de dosis.
Insuficiencia renal	Fluoxetina, sertralina, citalopram	Paroxetina y citalopram requieren ajuste de dosis. Usar venlafaxina con precaución, especialmente en insuficiencia renal grave.
Insomnio	Fluvoxamina, trazodona, mirtazapina	Evitar bupropión. Elegir antidepresivos con efecto sedante.
Migraña	Amitriptilina, imipramina	Evitar ISRS o duales por el riesgo de provocar síndrome serotoninérgico con el uso conjunto con triptanes.
Obesidad	Fluoxetina, bupropión	Evitar ATC y mirtazapina.
Osteoporosis	Fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina	Aunque a largo plazo los ISRS parecen incrementar el riesgo de fractura, los datos son contradictorios. Valorar el riesgo de fractura, incidir en la prevención de caídas y, si es necesario, instaurar un tratamiento para la osteoporosis.
Enf. de Parkinson	Sertralina, bupropión	Precaución con los ISRS, especialmente con paroxetina y fluoxetina por posible agravamiento de efectos extrapiramidales.
Sexual, disfunción	Mirtazapina, reboxetina, bupropión	Los ISRS y venlafaxina son los que inducen trastornos sexuales con más frecuencia.
Úlcera gástrica	Amitriptilina, imipramina	ISRS o duales aumentan el riesgo de hemorragia. Evitar su asociación con AINE, anticoagulantes, antiplaquetarios u otros fármacos con riesgo aumentado de hemorragia.
Situaciones específicas		
Adolescentes	Fluoxetina	Considerar el consejo del especialista.
Ancianos	Sertralina, mirtazapina, citalopram	Iniciar con la dosis más baja posible. Riesgo de prolongación intervalo QT con citalopram.
Embarazo	Fluoxetina o sertralina	Considerar el consejo del especialista. Evitar paroxetina. Considerar retirar fluoxetina en el tercer trimestre.
Lactancia	Paroxetina o sertralina	

Tabla 3. Modificada de (4,7,8,10,15,26)

La fluvoxamina presenta un elevado riesgo de prolongación del intervalo QT cuando se administra junto con terfenadina, astemizol y cisaprida (4,11).

La venlafaxina es el antidepresivo dual (IRSN) que más se asocia a la prolongación del QT, siendo el efecto adverso más frecuente en casos de sobredosis voluntaria, por lo que está contraindicado en pacientes con alto riesgo de arritmia ventricular grave o en aquellos con hipertensión no controlada (4,7,12,16).

Los duales, a dosis intermedias y elevadas (p. ej.: >150 mg/día de venlafaxina), debido a la acción noradrenérgica, pueden presentar otros efectos cardiovasculares, especialmente hipertensión arterial, que es dosis-dependiente (11,12). Por ello se recomienda utilizar con precaución y realizar seguimiento de la presión arterial

en pacientes con predisposición, preexistencia o con antecedentes de enfermedad cardiovascular, especialmente aquellos tratados con dosis elevadas (4,11,12).

A pesar de lo anterior, existe controversia con el riesgo cardiovascular asociado a los antidepresivos. Así, un reciente estudio de cohortes, de 5 años de seguimiento en más de 200.000 participantes, no mostró evidencia de que los ISRS se asociaran a un mayor riesgo de arritmia o ictus/ataque isquémico transitorio; ni siquiera el citalopram. Por el contrario, la venlafaxina mostró un riesgo más elevado de inducir arritmias que los ISRS. Por otro lado, si se encontraron indicios de un riesgo reducido de infarto de miocardio asociado a ISRS, particularmente con fluoxetina (19).

Hiponatremia

Los antidepresivos, especialmente los que aumentan los niveles de serotonina actuando sobre receptores 5-HT₂ pueden inducir hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Todos los antidepresivos, excepto mianserina se asocian a hiponatremia, siendo el efecto más marcado con los ISRS (especialmente citalopram), pero también puede aparecer con los ATC, trazodona y con menor frecuencia con duloxetina, venlafaxina y mirtazapina (11,15,20). Es más habitual en ancianos, manifestándose con mareos, somnolencia o letargia, confusión, calambres musculares o convulsiones, deterioro cognitivo y ralentización del pensamiento. Estos síntomas pueden confundirse con los depresivos; y, generalmente revierten al suspender la medicación (4,11).

Disfunción sexual

Algunos estudios, realizados con una metodología adecuada, muestran que bupropión, mirtazapina y reboxetina se asocian a disfunción sexual de manera menos significativa que fluoxetina, paroxetina o sertralina. Mientras que los ISRS, en particular paroxetina, se asocian con la tasa más alta de disfunción sexual (ver tabla 4) (2,4,9,21).

Ante una alteración de la función sexual supuestamente causada por un antidepresivo se aconseja un periodo de observación, ya que en el 10% de los casos suele remitir espontáneamente. En caso de que persista, puede reducirse la dosis. También puede cambiarse a otro antidepresivo con menor asociación a este problema, o añadir un tratamiento coadyuvante con un inhibidor de la fosfodiesterasa (sildenafil) (4).

Efectos adversos sobre la función sexual de los antidepresivos		
Medicamento	Prevalencia aproximada	Tipo de problema experimentado
ISRS	60-70%	Puede afectar todas las fases de la respuesta sexual. La paroxetina se asocia a mayor disfunción eréctil y sequedad vaginal que otros ISRS.
Venlafaxina	70%	Disminución de la libido, disfunción eréctil y retraso orgásmico
Duloxetina	46%	Puede afectar todas las fases de la respuesta sexual.
IMAO	40%	Disminución de la libido, disfunción eréctil, retraso orgásmico y alteraciones en la eyaculación. La moclobemida causa menor disfunción sexual que otros IMAO más antiguos (4% vs. 40%).
Tricíclicos (ATC)	30%	Disminución de la libido, disfunción eréctil, retraso orgásmico y alteraciones en la eyaculación.
Mirtazapina	25%	Disminución de la libido, disfunción eréctil y retraso orgásmico, ausencia de orgasmo.
Bupropión	22-25%	Anormalidades orgásmicas, disminución de la libido.
Reboxetina	5-10%	Anormalidades orgásmicas.

Tabla 4. Modificada de (4,21)

Riesgo de suicidio y sobredosis

El riesgo de ideación suicida que se asocia al tratamiento antidepresivo ha de ser sopesado cuidadosamente frente al riesgo de suicidio y de autolesión no mortal inherente a la depresión no tratada (15). Los datos estimativos son de, aproximadamente, 1 intento de suicidio por cada 1.000 pacientes, 6 meses después de

iniciar un tratamiento antidepresivo, que en un tercio de los casos acaba en suicidio. En los menores de 25 años, el uso de antidepresivos se asocia a aumento de ideación suicida y autolesión no mortal, considerándose los ISRS y los ATC los antidepresivos de mayor riesgo al respecto. En mayores de 25 años se observa un pequeño incremento en el riesgo de autolesión no mortal, sin que exista variación en cuanto al porcentaje de suicidios o ideas suicidas; y, no se aprecian diferencias entre ISRS y ATC (8,15).

Es importante evaluar la presencia de ideación suicida en todos los grupos de edad, tanto al inicio como durante el tratamiento, para determinar si existe alto riesgo de suicidio (ver algoritmo 1). También es preciso considerar la letalidad por sobredosis, mayor para los ATC y para los antidepresivos que inducen toxicidad cardiovascular (citalopram, venlafaxina y duloxetina) y menor para mirtazapina y reboxetina (ver tabla 2); además de tener en cuenta otros tratamientos concomitantes que pueden interactuar causando sobredosis mixta (4,7,12,13). Es imprescindible mantener una estrecha vigilancia sobre la adherencia, la respuesta a la medicación y la aparición de pensamientos de autolesión, especialmente durante el primer mes de tratamiento antidepresivo, y alentar al paciente a notificar a su médico cualquier alteración del humor o el comportamiento (15).

Interacciones

Los antidepresivos pueden dar lugar a interacciones farmacocinéticas y **farmacodinámicas**, estas últimas por competencia, potenciación o alteración de su mecanismo de acción (p. ej., efecto serotoninérgico aditivo por interacción con triptanes, tramadol o selegilina) (2,4). Entre las **farmacocinéticas** más importantes están las que ocurren con fármacos inhibidores del citocromo P450 (CYP) que, en general, conducen a un aumento de los niveles plasmáticos y a un mayor efecto de alguno de los medicamentos coadministrados que son metabolizados por el mismo isoenzima (4,5). Cuando el paciente toma otros medicamentos se deberían vigilar los signos o síntomas sugerentes de potenciación del antidepresivo o del efecto de otros fármacos, considerando la posibilidad de interacción.

Entre los ISRS, fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina son inhibidores potentes del CYP y la magnitud del efecto es dosis-dependiente, pudiendo inducir interacciones clínicamente relevantes; mientras que se considera que sertralina, citalopram y escitalopram tienen un bajo potencial de interacciones (2,4,11). La tabla 5 presenta algunas interacciones de los ISRS con medicamentos de uso relativamente frecuente en pacientes con depresión, sobre las que existen recomendaciones.

Los duales o IRSN (venlafaxina, duloxetina) también son inhibidores del CYP pero menos potentes (similar a citalopram) aunque comparten con los ISRS la interacción con AAS, AINE y warfarina, entre otras (2,4). En cuanto al resto de los antidepresivos de 2ª generación también pueden interactuar en menor medida a nivel del CYP, considerándose que el riesgo de interacción de mirtazapina y reboxetina sería similar al de venlafaxina y citalopram; sin embargo pueden causar otras interacciones importantes, por lo que habrá que revisar los medicamentos prescritos al paciente, especialmente en polimeditados (2,22). Un listado de interacciones de los antidepresivos es inabordable en este artículo, por lo que se recuerda a los profesionales del SSPA que existe una herramienta de ayuda a la prescripción en el sistema DIRAYA, que permite detectar las interacciones clínicamente importantes informando al médico sobre las que deberían evitarse, las que precisan ajustar dosis, y las que aconsejan vigilancia estrecha del paciente o considerar la modificación de la terapia.

Algunas interacciones de los ISRS	
Medicamentos	Recomendaciones
AINE	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente no utilizar ISRS; si no hay alternativa mejor, ofrecer un gastroprotector (IBP) junto con el ISRS. • Considerar mianserina, mirtazapina, moclobemida, reboxetina o trazodona.
Ácido acetilsalicílico (AAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar ISRS con precaución; si no hay alternativa mejor, ofrecer un gastroprotector (IBP) junto con el ISRS. • Considerar trazodona, mianserina o reboxetina si se administra AAS como único componente. • Considerar mirtazapina.
Warfarina, acenocumarol	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente no utilizar ISRS. • Considerar mirtazapina (el uso concomitante con warfarina puede aumentar ligeramente el INR – <i>international normalised ratio</i>).
“Triptanes” para la migraña	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente no utilizar ISRS. • Considerar mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.
IMAO-B (selegilina, rasagilina)	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente no utilizar ISRS. • Considerar mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.
Teofilina, clozapina, tizanidina o metadona	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente no utilizar fluvoxamina. • Considerar sertralina o citalopram.
Flecainida o propafenona	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar sertralina como antidepresivo de elección. • También pueden utilizarse mirtazapina y moclobemida.
Atomoxetina	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente no utilizar fluoxetina ni paroxetina. • Considerar un ISRS diferente.
Tabla 5. Tomada de (4,7,22)	

Síndrome serotoninérgico

Se produce por un aumento de la serotonina cerebral, debido a un medicamento o a la interacción de más de uno, que causa síntomas graves que precisan intervención médica u hospitalización (ver cuadro 1). Se caracteriza por la triada neuroexcitativa (4,11,15,23):

- alteración del estado mental (desorientación, confusión, letargia o inquietud).
- disfunción autonómica (hipertermia, diaforesis, rubefacción, taquicardia, hiper o hipotensión, diarrea y vómitos), que se manifiesta en un 50% de los pacientes.
- alteraciones neuromusculares (ataxia, temblores, bruxismo, hiperreflexia, mioclonías), que se producen en un 50% de los casos.

Medicamentos con potencia serotoninérgica clínicamente relevante
Antidepresivos <ul style="list-style-type: none"> • IMAO: todos. • ATC/Heterocíclicos: amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, maprotilina. • ISRS: todos. • <i>Duales o IRSN</i>: duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina.
Psicoestimulantes (liberadores de serotonina) Lisdexanfetamina, metilenedioximetanfetamina o MDMA o Éxtasis# (no notificado con metilfenidato).
Antihistamínicos H₁ (inhibidores de la recaptación de serotonina) Clorfenamina, bromfeniramina (no con otros antihistamínicos H ₁).
Opioides (inhibidores de la recaptación de serotonina) Dextrometorfano, <i>fentanilos</i> , metadona, petidina, tramadol (no otros opioides).
Antimigrañosos Almotriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán.
Antieméticos Ondansetrón, granisetron, palonosetrón.
Otros Linezolid, azul de metileno, procarbazona, selegilina, ciclobenzaprina, triptófano, hierba S. Juan (hipérico).
#: no comercializado en España.
Cuadro 1. Modificado de (15,23)

Las manifestaciones de toxicidad aparecen generalmente de forma rápida y progresiva (después de 1 ó 2 dosis), aunque ocasionalmente pueden manifestarse síntomas leves durante semanas antes de que se desarrolle toxicidad grave (somnia, coma, convulsiones, rhabdmiolisis, insuficiencia renal o coagulopatías). El indicador más reconocible de toxicidad por serotonina es el clono espontáneo en presencia de un medicamento serotoninérgico y los síntomas neuromusculares son inicialmente mayores en los miembros inferiores y se van generalizando a medida que aumenta la toxicidad. Puede distinguirse del síndrome neuroléptico maligno por su comienzo más rápido y predominio de síntomas piramidales más que extrapiramidales (4,15).

Los casos mortales suelen ser consecuencia de la combinación de dos o más medicamentos que elevan los niveles de serotonina por diferentes mecanismos de acción. Los opioides son inhibidores débiles de la recaptación de serotonina y sólo pueden causar síntomas a altas dosis o en individuos susceptibles, aunque se han notificado casos mortales con dextrometorfano, petidina, tramadol y posiblemente fentanilo (15).

Deprescripción

La deprescripción, es decir la interrupción o retirada, se plantea cuando el tratamiento deja de ser necesario, y bien porque deja de ser beneficioso o porque puede ser nocivo para el paciente. Esto puede ocurrir en las siguientes situaciones del paciente (24):

- **Respuesta inadecuada.** El efecto antidepresivo completo se observa a las 4 semanas de iniciar un tratamiento (6 semanas en ancianos). Si la respuesta es parcial debe continuarse 2 semanas más o aumentar la dosis. Pasado este tiempo, en ausencia de mejora, debe cambiarse a otro antidepresivo. La depresión puede reaparecer en pacientes con tratamiento continuado.
- **Aparición de efectos adversos.** Los antidepresivos pueden inducir efectos adversos que pueden precisar la interrupción del tratamiento (hiponatremia, hipersensibilidad, etc.) por si mismos o porque el paciente los considere inaceptables (disfunción sexual).
- **Cambio en el estado de salud.** Durante el tratamiento pueden desarrollarse otras situaciones (embarazo) o enfermedades que precisen una medicación concomitante que interfiera con el tratamiento antidepresivo.

- **Remisión.** Una vez alcanzada la remisión, se debe advertir al paciente de la conveniencia de continuar el tratamiento durante 6 meses adicionales (12 en pacientes geriátricos), e incluso hasta 2 años en casos de elevado riesgo de recaída o depresión recurrente.

Los **problemas** que pueden presentarse por la retirada del antidepresivo son: a) recaída o recurrencia de la depresión, especialmente en pacientes que han seguido tratamientos prolongados; y b) síntomas de discontinuación que se describen en el siguiente apartado (24,25).

El **proceso de deprescripción** debe realizarse mediante la retirada gradual del antidepresivo, durante un periodo aproximado de 4 semanas. Los antidepresivos con semivida plasmática corta (venlafaxina, paroxetina) **pueden requerir un paso intermedio a fluoxetina**, de semivida plasmática prolongada, y alargar el proceso de retirada (p. ej.: hasta 6 meses), especialmente cuando el tratamiento ha sido prolongado. En ocasiones, la aparición de efectos adversos graves (p. ej., arritmia cardiaca por ATC) puede requerir la interrupción abrupta del antidepresivo (24,25).

Síndrome de discontinuación

Tras unas 8 semanas de tratamiento, la interrupción abrupta puede originar una reacción de discontinuación. Esto es más frecuente con un IMAO, un ISRS de vida media corta (paroxetina) o venlafaxina; siendo menos frecuente con fluoxetina, de vida media

prolongada (ver tabla 1) (2,15). Los síntomas asociados a la retirada de antidepresivos se conocen con las siglas de FINISH (ver cuadro 2).

Síntomas del síndrome de discontinuación de los antidepresivos

F (flu-like): síntomas pseudogripales (fatiga, letargia, mialgia, escalofríos).
I nsomnio.
N áuseas.
I nestabilidad (mareos, vértigo, ataxia).
S ensoriales, trastornos (parestesia, sensaciones de descarga eléctrica).
H iperactivación (inquietud, agitación, ansiedad).

Cuadro 2. Modificado de (15).

Los síntomas son diferentes a las reacciones de la recaída depresiva o a los de un trastorno de pánico y pueden aparecer a los pocos días de interrumpir el tratamiento (24-48 horas) o al reducir la dosis, por lo que se recomienda advertir al paciente. Suelen ser leves y autolimitados, generalmente duran 7-14 días, aunque en ocasiones pueden ser graves y prolongados. Para evitar estos síntomas, se recomienda **retirar el antidepresivo de forma gradual** (2,4,7,15) tal y como se describe en el **proceso de deprescripción** del apartado anterior.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [AEMPS](#). Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. 2015
- 2- Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. GPC [SNS](#): Avalia-t 2013/06. 2014.
- 3- Díaz del Peral D et al. Ansiedad, depresión, somatizaciones. [PAL](#). 2ª ed. 2011.
- 4- García-Herrera Pérez Bryan JM et al. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión en Atención Primaria. [GAEDAP](#). 2011.
- 5- [NICE](#). Guideline on the treatment and management of depression in adults. CG90 (Updated edition). 2010.
- 6- [NHS](#). NICE "do not do" recommendations.
- 7- [NICE](#) Pathways. Antidepressant treatment in adults. 2014.
- 8- Trastornos de espectro depresivo: menos medicamentos y más cuidados. [Sacylite](#). 2014; (1).
- 9- Simon G et al. Unipolar major depression in adults : Choosing initial treatment. [UpToDate](#). 2016.
- 10- Reid I et al. Depression: current approaches to assessment and treatment. [Prescriber](#). 2014; (Jun).
- 11- Cortajarena García MC et al. Antidepresivos en la tercera edad. [Semergen](#). 2015.
- 12- Venlafaxine: plus dangereuse que la plupart des antidépresseurs sérotoninergiques dits sélectifs. [Rev Prescr](#). 2015 ;35(386) : 906-10.
- 13- Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2016. [Rev Prescr](#). 2016; 36(388): 138-46.
- 14- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-vortioxetina/V1/10072015. 2015.
- 15- Howard P et al. Antidepressant drugs. [J Pain Symptom Manage](#). 2012;44(5):763-83.
- 16- What is the antidepressant of choice in coronary heart disease (CHD)? [UKMj](#) Q&A 55.8.2016
- 17- [AEMPS](#). Citalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. 2011.
- 18- [AEMPS](#). Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. 2011.
- 19- Coupland C et al. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64 : cohort study using primary care database. [BMJ](#). 2016; 352:i1350. doi: 10.1136/bmj.i1350.
- 20- Leth-Møller KB et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. [BMJ Open](#). 2016; 6(5):e011200.
- 21- Fora F et al. Tolerancia y perfil de efectos secundarios de bupropión. [Actas Esp Psiquiatr](#). 2011; 39(Supl.2): 20-6.
- 22- Lexi-Comp OnlineTM Interaction Lookup. [UpToDate](#). 2016.
- 23- [FDA](#) Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. 2016.
- 24- [WeMeReC](#). Stopping medicines –antidepressants. 2009.
- 25- [All Wales Medicines Strategy Group](#). Polypharmacy: Guidance for Prescribing. 2014.
- 26- Angora-Cañego R et al. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante. [Psicogeriatría](#). 2012; 4(1):1-19.
- 27- Landmark CJ et al. Proconvulsant effects of antidepressants –What is the current evidence? [Epilepsy Behav](#). 2016; 61:287-91.
- 28- Prieto-Alhambra D et al. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. [Osteoporos Int](#). 2014; 25(3):847-55.
- 29- [EMA](#). Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). March 2010 Plenary Meeting. EMA/173011/2010. 2010.

En la revisión de este artículo ha participado: D. José Carmona Calvo, Médico especialista en Psiquiatría. Director del Plan Integral de Salud Mental de Andalucía. Coordinador de la USMC de Jerez. UGC de Salud Mental del Hospital de Jerez (Cádiz).

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
 Programa de la Consejería de Salud y Bienestar Social
 dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Cuesta del Observatorio nº 4
 18080 Granada
 Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero, Jaime Torelló Iserte.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)

ANEXO I. Características para la selección de los antidepresivos

	FÁRMACOS	CONSIDERACIONES DE USO	CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y VIGILANCIA
ISRS	ISRS en general	<ul style="list-style-type: none"> • Opción adecuada en el tratamiento de la epilepsia (2,4,15,27). • En insuficiencia renal leve o moderada: citalopram, escitalopram, paroxetina y sertralina no precisan ajuste de dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de hemorragia digestiva, especialmente en ancianos. Utilizar gastroprotección si se utilizan con AINE, AAS o anticoagulantes (2,4,7). • Se utilizan en pacientes con osteoporosis, aunque existen datos contradictorios de asociación con aumento de riesgo de fractura a largo plazo, (8,15,28,29). • Se asocian a disfunción sexual con frecuencia (4). • Riesgo potencial de interacciones, especialmente fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina. Interaccionan con AINE, AAS, anticoagulantes y con otros serotoninérgicos (triptanes, tramadol o selegilina) (2,4,7,11). • Pueden inducir síndrome de discontinuación, excepto fluoxetina (2). • Pueden inducir síndrome serotoninérgico (asociados a duales, IMAO, ATC u otros serotoninérgicos) (2,4,7,11,15).
	Citalopram	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo potencial de interacciones (11). • Es el ISRS más adecuado en pacientes con epilepsia por ausencia de interacciones con antiepilépticos (4,10,15,27). • Bajo riesgo en pacientes con hepatopatía (2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en administración simultánea con IMAO, con linezolid o con medicamentos que prolonguen el intervalo QT (*). • Contraindicado en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalo QT (*). • Precaución en caso de arritmia (2). • Reducción de dosis (20 mg) en mayores de 65 años, por el potencial aumento del intervalo QT(2,11,17). • Reducción de dosis en insuficiencia renal grave (2).
	Escitalopram	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo potencial de interacciones (11). • Bajo riesgo en pacientes con hepatopatía (2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en administración simultánea con IMAO, con linezolid o con medicamentos que prolonguen el intervalo QT (*). • Contraindicado en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalo QT (*). • Precaución en caso de arritmia (2). • Reducción de dosis (10 mg) en mayores de 65 años, por el potencial aumento del intervalo QT (2,11,18). • Reducción de dosis en insuficiencia renal grave (2).
	Fluoxetina	<ul style="list-style-type: none"> • Pauta flexible (4,11). • Bien tolerado (4,11). • Buena seguridad cardiaca (2). • Tiene la vida media más larga por lo que no suele presentar síndrome de discontinuación (2). • Único autorizado en niños y adolescentes (1). • Escaso riesgo teratógeno, por lo que supone una opción de tratamiento durante el embarazo (2,8,10). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en administración simultánea con IMAO, especialmente los no selectivos (*). • Efecto anorexígeno y pérdida de peso (2). • Puede inducir síndrome extrapiramidal (acatisia y distonía) con mayor frecuencia que otros ISRS (4,11,8). • Puede inducir hiperprolactinemia (4,11). • Reducción de dosis en insuficiencia renal grave (2). • Reducción de dosis, o evitar, en insuficiencia hepática (2,4,11).
	Fluvoxamina		<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en administración simultánea con IMAO y con tizanidina (*). • Precaución de uso conjunto con linezolid (*). • Es el ISRS con mayor potencial de interacciones (4,11).
	Paroxetina	<ul style="list-style-type: none"> • Muy similar a fluoxetina (4,11). • Buena seguridad cardiaca (2). • Bajo riesgo en pacientes con hepatopatía (2). • Podría emplearse durante la lactancia materna (2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en administración simultánea con IMAO, tioridazina y pimozida(*). • Precaución de uso conjunto con linezolid (*). • Mayor riesgo potencial de interacciones que fluoxetina (4,11). • Mayor incidencia de sudoración, sedación, aumento de peso, disfunción sexual y síntomas de discontinuación que otros ISRS (2,4,11). • Puede inducir síndrome extrapiramidal (acatisia y distonía) con mayor frecuencia que otros ISRS (4,8,11). • Reducción de dosis en insuficiencia renal grave (2). • Evitar durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre (2).
	Sertralina	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo potencial de interacciones (11). • Buena seguridad cardiaca (2). • Bajo riesgo potencial de interacciones (4,11). • Escaso riesgo teratógeno, por lo que supone una opción de tratamiento durante el embarazo (8,10). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en administración simultánea con IMAO irreversibles y con pimozida (*). • Molestias digestivas (especialmente diarrea) en mayor proporción que otros ISRS, mirtazapina, venlafaxina o bupropión (4,11). • Más difícil establecer la dosis óptima (4,11). • Reducción de dosis en insuficiencia renal grave (2).
IRSN	Duales (IRSN) en general	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de seguridad similar a ISRS, especialmente a dosis bajas (11). • Menor riesgo potencial de interacciones que ISRS (11). 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de hemorragia digestiva similar a ISRS, especialmente en ancianos. Utilizar gastroprotección si se utilizan junto con AINE, AAS o anticoagulantes (2,4,7). • Más efectos adversos cardiovasculares dosis-dependiente: hipertensión arterial, prolongación del intervalo QT (incluyendo muerte por sobredosis) (4,7,11,12). • Pueden inducir síndrome de discontinuación y sudoración intensa (11,15). • Pueden inducir síndrome serotoninérgico (asociados a ISRS, IMAO, ATC u otros serotoninérgicos) (11,15).
	Duloxetina	<ul style="list-style-type: none"> • No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada (11). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado uso concomitante con IMAO, fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (*). • Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave o con hipertensión no controlada (*)(2,11). • Precaución en cardiopatías: vigilar posible aumento, dosis-dependiente, de presión arterial diastólica (menos frecuente que con venlafaxina) (2,4,11). • Precaución y estrecha vigilancia en pacientes con riesgo de glaucoma (2). • Precaución en pacientes con epilepsia (2). • Induce disfunción sexual con menor frecuencia que venlafaxina e ISRS (4).

ANEXO I. Características para la selección de los antidepresivos

	FÁRMACOS	CONSIDERACIONES DE USO	CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y VIGILANCIA
IRSN	Venlafaxina		<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado uso concomitante con IMAO irreversibles (*). • Induce más náuseas y vómitos que los ISRS (4). • Precaución en pacientes con hipertensión arterial, arritmia ventricular grave, infarto de miocardio reciente o hiperlipidemia : vigilar posible aumento dosis-dependiente de presión arterial diastólica; vigilar semanalmente la presión arterial a dosis superiores a 200 mg/día. Puede inducir eclampsia (2,11,12,16). • Precaución en pacientes con epilepsia (2). • Precaución y estrecha vigilancia en pacientes con riesgo de glaucoma (2). • Induce disfunción sexual con elevada prevalencia (4). • Reducción de dosis en insuficiencia renal (2,4). • Reducción de dosis en hepatopatía (2,4).
	Desvenlafaxina	<ul style="list-style-type: none"> • No precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática (4). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado uso concomitante con IMAO, linezolid y con azul de metileno IV (*). • Precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo lipídico, por el potencial aumento de tensión arterial, especialmente a dosis elevadas; vigilar semanalmente la presión arterial (2,11). • Reducción de dosis en insuficiencia renal (2,4).
	Bupropión	<ul style="list-style-type: none"> • No se asocia a efectos adversos gastrointestinales ni cardiovasculares, no produce sedación, ni aumento de peso (11). • Se asocia a baja frecuencia de disfunción sexual (2,4,9). • Su acción dopaminérgica puede ser útil en pacientes con enfermedad de Parkinson (2,4). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado uso concomitante con IMAO irreversibles (*). • Contraindicado en pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedentes; en tratados con medicamentos con riesgo de convulsiones (benzodiazepinas) y en proceso de deshabituación alcohólica (*) (2,8). • Contraindicado en pacientes con tumor del SNC, cirrosis hepática grave, con bulimia o anorexia nerviosa actual o antecedentes (*). • Induce estimulación del SNC (insomnio, cefalea, inquietud, temblor, disminución apetito) (11). • Induce aumento dosis-dependiente de la presión arterial diastólica: usar con precaución o evitar en pacientes con arritmias (2,4). • Reducción de dosis en insuficiencia renal y hepática (2,4).
Otros	Reboxetina	<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia a baja frecuencia de disfunción sexual (4,9). • Bajo riesgo potencial de interacciones (2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia inferior que los ISRS y peor tolerado (2,4). • Induce insomnio, vértigo, boca seca, estreñimiento e hipopotasemia (2). • No se recomienda su uso en ancianos (4,5). • Precaución en pacientes con epilepsia (2). • Reducción de dosis en insuficiencia hepática (2).
	Mirtazapina	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo potencial de interacciones (2,4,11). • Se asocia a baja frecuencia de disfunción sexual (2,4,9). • Sin efectos cardiovasculares relevantes (2). • Tiene efecto ansiolítico e hipnótico sin desarrollar tolerancia: puede suponer una alternativa al uso prolongado de benzodiazepinas (4,11). • Es seguro en sobredosis (4,11). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado uso concomitante con IMAO (*). • Induce aumento de peso (2,4,11). • Precaución en pacientes con epilepsia (2). • Reducción de dosis en insuficiencia renal moderada (2,4). • Reducción de dosis en insuficiencia hepática (2,4).
	Trazodona	<ul style="list-style-type: none"> • Por su elevado efecto sedante: a dosis bajas, se puede utilizar como complemento de los ISRS para tratar el insomnio (1,2). • Induce menos disfunción sexual que otros antidepresivos. Posible priapismo (2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en infarto agudo de miocardio y en intoxicación por alcohol o por hipnóticos (*). • Precaución en pacientes con arritmias (2). • Induce sedación e hipotensión ortostática (2).
	Agomelatina	<ul style="list-style-type: none"> • Induce efectos adversos leves: mareo, boca seca, cefalea, etc. (2,4,11). • No se asocia a: disfunción sexual; aumento de peso; síndrome de discontinuación (2,4,11). • Sin efectos cardiovasculares relevantes (2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en insuficiencia hepática o con valores de transaminasas que tripliquen el límite superior normal (*). • Contraindicado uso concomitantes con inhibidores potentes del CYP1A2: fluvoxamina, ciprofloxacino, etc. (*). • Contraindicado en mayores de 75 años (2). • Riesgo potencial de hepatotoxicidad: vigilancia periódica de función hepática (2,4,11). • Precaución en insuficiencia renal moderada-grave (2).
	Vortioxetina	<ul style="list-style-type: none"> • No se asocia a: disfunción sexual; aumento de peso; hiponatremia; hemorragia (14). • No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática leve-moderada (14). 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado uso concomitante con IMAO (*). • Induce náuseas, vómitos y estreñimiento (14). • A dosis supratrapéuticas, tiende a incrementar el intervalo QT (14).

(*): Contraindicaciones incluidas en ficha técnica.