

QUIMIOTERAPIA DE LAS DEPRESIONES RESISTENTES

Hugo CHAVEZ*

PALABRAS CLAVE : Depresión Crónica - Depresión Resistente - Antidepresivos

KEY WORDS : Chronic Depression - Resistant Depression - Antidepressive Therapy

Se revisa el problema de las depresiones crónicas o resistentes. Se pone énfasis en el diagnóstico preciso de la enfermedad como cuestión previa para una clara definición de la misma. Se mencionan varios métodos terapéuticos considerados en la combinación de antidepresivos tricíclicos, IMAO's y de segunda generación así como de hormonas, litio, carbamazepina y psicoestimulantes. No se han tenido en cuenta otras medidas terapéuticas tales como electrochoque o psicoterapia.

PHARMACOTHERAPY OF TREATMENT RESISTANT DEPRESSIONS

The problem of chronic or resistant depression is reviewed. Emphasis is laid on accurate diagnosis of the illness as a previous issue for a clear-cut definition and various therapeutic methods are mentioned consisting of a combination of tricyclic, MAOI's and second generation antidepressants as well as hormones, lithium, carbamazepine and psychostimulants. No other therapeutic measures are considered such as ECT or psychotherapy.

* Del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia . Jefe del Departamento de Docencia Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi

INTRODUCCION

El tratamiento de las depresiones resistentes con psicofármacos antidepressivos es uno de los más importantes de la psiquiatría contemporánea, dado que estos cuadros, de un lado, constituyen del 10 al 15% de las depresiones endógenas o mayores (las únicas que consideramos en este trabajo) y similarmente en otras depresiones (Kielholz P., 1986) pudiendo llegar hasta el 30%, según otros autores (Zetin y col., 1986). De otro lado, el estado actual de nuestros conocimientos acerca de la etiología y patogenia de las depresiones endógenas es aún muy limitado. Nosotros nos proponemos hacer una somera revisión de este problema con el solo propósito de dar una visión panorámica del mismo y limitándonos sólo a sus aspectos psicofarmacoterápicos. Una primera interrogante fundamental es la del diagnóstico puesto que la depresión mayor, pese a tener un perfil clínico bien definido, es susceptible de confundirse con otros tipos de depresiones tributarias del síndrome depresivo, de frecuentísima incidencia en la práctica médica corriente. Creemos que esta dificultad tiende a resolverse con las definiciones operacionales del DSM/III (American Psychiatric Association, 1981). Una vez bien diagnosticada la depresión que nos ocupa, tenemos que ver si es una depresión resistente. Y esto nos lleva a una segunda pregunta fundamental, su respectivo diagnóstico. Para ello es necesario establecer su definición. No existe consenso al respecto. Kielholz (ibid) postula que una depresión es resistente cuando dos antidepressivos con un adecuado perfil activo, cada uno de los cuales se ha administrado sucesivamente durante tres semanas, no dan resultado. Esta definición no nos satisface, nos parece muy simple, sobre todo si

la comparamos con la de Zetin y col (op. cit.), más precisa pero no menos sofisticada: una depresión es «refractaria» -dicen ellos- cuando se ha fracasado en una serie de ensayos terapéuticos razonablemente escogidos. Tal fracaso consiste en lograr menos del 50% en la reducción de los síntomas-objetivo más mortificantes o limitantes del sujeto al momento de la consulta y luego de cuatro semanas de ensayo con adecuados medios auxiliares de diagnóstico y seguimiento bajo dosis máximas toleradas o un adecuado nivel plasmático del fármaco, si es posible hacerlo. En cualquier forma, pensamos nosotros, una depresión es refractaria o resistente cuando no responde al uso convencional de los antidepressivos bien conocidos, en un ensayo bien conducido, y en la forma esperada.

PROBABLES CAUSAS DEL FRACASO DE UN ENSAYO TERAPEUTICO

Es probable que, originalmente, un ensayo terapéutico pueda fracasar por diversos factores que no impliquen necesariamente una depresión resistente. Admitiendo que el tratamiento, en principio, es siempre tentativo, sintomático y empírico (método del ensayo y error), vamos a intentar señalar algunos de ellos.

1. El Problema de la Elección del Fármaco

Implica el conocimiento de los factores etiológicos bioquímicos que intervendrían en las depresiones y admitir que algunas de ellas tendrían un espectro sintomatológico propio según la amina biógena más comprometida. Esta cuestión no está del todo aclarada; pero, en el caso de una depresión refractaria, puede ser útil tenerla en cuenta puesto que, de otro

lado, sabemos que algunos antidepresivos tienen una acción selectiva sobre determinadas aminas en lo que se refiere a su capacidad de recaptación de ellas en la hendidura intersináptica. Vamos a esbozar las características sugeridas (van Pragg, 1982). Las depresiones por déficit noradrenérgico serían el 65%, con una excreción urinaria de MHPG baja y clínicamente bastante típicas; las de mengua serotoninérgica, serían más severas, de un 35%, con una excreción urinaria alta o normal de MHPG, con baja concentración de 5-HIAA y clínicamente con un predominio de los trastornos del sueño y del malhumor y con una mayor propensión al suicidio; y, finalmente, las de menoscabo dopaminérgico, de un 10%, baja concentración de HVA en LCR y con predominio de la inhibición y de síntomas psicóticos. Habría un sistema de control monoaminérgico catenario en el SNC semejante al de los eslabones de una cadena en el cual uno de los eslabones, cualquier monoamina, estaría débil (Sourkes y col., 1977). Así, tenemos que entre los antidepresivos clásicos o de primera generación (tricíclicos e inhibidores de la monoamino-oxidasa) la acción noradrenérgica (N) o serotoninérgica (S), (no consideramos la dopaminérgica por su bajísima frecuencia y por requerir la combinación con neurolépticos) es como sigue: imipramina (S/N), clomipramina (S/N), desipramina (N), amitriptilina (S/N) y trimipramina (S/N), entre los más conocidos para nosotros. Entre los IMAOs sólo tenemos la tranilcipromina (S/N). Existen muchos nuevos antidepresivos, así llamados, de segunda generación (Massachusetts General Hospital Newsletter, 1981) que también han sido caracterizados por su acción aminérgica. Entre nuestros conocidos tenemos la maprotilina (N), el

trazodone (S/N), la mianserina (N/S) y la viloxazina (N/S). Se entiende, entonces, que el empleo de un antidepresivo sin la correspondiente acción monoaminérgica, será inefectivo. Del mismo modo, se pretende establecer un criterio clínico, entre otros, para la selección del fármaco. Así, para los tricíclicos, en una revisión crítica (Bielski y col., 1976) encuentran una buena respuesta de ellos en las depresiones endógenas bastante típicas tanto en los tipos ansioso como retardado; pero, en los tipos agitado y psicótico es mejor asociarlos a los neurolépticos. Análogamente, para los IMAOs se ha sugerido indicarlos en las depresiones sin síntomas psicóticos ni neurovegetativos, con ansiedad, síntomas fóbicos, obsesivos o ambos, somatización, hipocondría, fatiga y anergia (Berstein, 1983b). En otra amplia revisión (Tatarelli y col., 1984) encuentran indicaciones específicas para los diversos tipos de depresión para todos los antidepresivos más conocidos hasta entonces, incluso con combinaciones entre ellos que sugieren, en último término, la importancia de la adecuada selección del antidepresivo o de una asociación de ellos. Puede suceder, al margen de todo esto, que haya una respuesta idiosincrática del paciente tanto favorable cuando desfavorable.

2. Baja Concentración Plasmática

Puede ocurrir, también, que el fármaco haya sido elegido bien, pero puede tener una baja concentración plasmática que lo haga inoperante. En ello tiene que ver su baja fracción libre con respecto a la conjugada con proteínas o que el sujeto sea un metabolizador rápido, o a causas desconocidas, todo lo cual es difícil de determinar. Pero también puede deberse a otro origen, en este caso más fácilmente detectable, cual es la interacción con otras sustancias tales

como el abuso de alcohol, tabaco y café, así como el empleo simultáneo de otros fármacos, como ser de los barbitúricos, anticonvulsivos y otras drogas entre las cuales se incluye también a algunos antibióticos (Nyman S. y Arana G., 1987).

3. Causas Desconocidas

Dado que aún nuestro conocimiento de las depresiones no es completo, lo que supondría un tratamiento etiológico, no se descarta que existan causas ocultas para nosotros que determinen el fracaso terapéutico.

ENSAYOS TERAPEUTICOS ALTERNATIVOS EN LAS DEPRESIONES RESISTENTES

Se basan en potenciación de los antidepresivos mediante la interacción con otras sustancias que teóricamente tendrían ese efecto merced a numerosos ensayos terapéuticos en los cuales tal efecto pretende sustentarse. Haremos una somera mención de todas aquellas que nos ha sido posible encontrar en la revisión del tema que nos ocupa. Vamos a seguir en esto, principalmente, los trabajos de (Bernstein, 1983a y Bernstein, 1983b), de (Zetin y col., 1986), y de (Herrero L., Sabanes F. y Payes E., 1983) que expondremos conjunta y sintéticamente.

1) Si hay un fracaso con un antidepresivo únicamente noradrenérgico o débilmente tal, debe ensayarse otro antidepresivo pero que sea serotoninérgico («vide supra»).

2) Pueden usarse, con cualquier antidepresivo, pequeñas dosis de neurolepticos, cualesquiera de ellos, en los deprimidos que no tengan síntomas psicóticos.

3) Se pueden combinar los inhibidores de la monoamino-oxidasa con los antidepresivos tricíclicos, de preferencia con respecto a los tetracíclicos. Esta combinación no es tan ortodoxa debido a que podría haber tal potenciación de efectos que devendría en una intoxicación aguda habiéndose descrito casos fatales. Sin embargo, parece ser, que tal combinación no es tan riesgosa, y entre las alternativas posibles, según la experiencia de algunos autores, existirían algunos pares particularmente eficaces en el tratamiento de las depresiones resistentes tales como amitriptylina y fenelzina, con el que no habría el riesgo de intoxicación con la ingesta de tyramina (el síndrome del queso) el de la fenelzina con la trimipramina (en algunos casos no-responsivos al par anterior), el de la tranlylcypromina con la trimipramina y el de la tranlylcypromina con la amitriptylina. Pueden usarse otras combinaciones en las que no hay mucha experiencia comunicada siguiendo algunas reglas, tales como empezar con el tricíclico y añadir pequeñas dosis del IMAO y no «viceversa». No se recomienda combinar la imipramina con un IMAO debido a que su potente acción noradrenérgica, potencialmente tóxica con el IMAO, puede llevar más fácilmente a una intoxicación. Esta puede combatirse con la infusión de dos o tres ampollas de fentolamina («Regitine») en 500cc de suero salino a goteo lento tomando la presión arterial cada cinco minutos.

4) Añadiendo al régimen antidepresivo de 25 a 50 ugr. de l-triiodotironina. Generalmente la respuesta es rápida y la hormona puede retirarse. En algunos casos, debe mantenerse. Siguiendo esta misma línea, se ha usado también la TRH (protirelin) describiéndose un efecto semejante. Otros señalan que la TRH

puede usarse como predictor de buena respuesta si se intenta emplear la hormona tiroidea. Por otro lado, algunos muy raros casos de «depresiones resistentes» han resultado ser hipotiroidismos con cuadros depresivos.

5) En los casos en los que existe la sospecha clínica (y eventualmente de laboratorio) de una depresión serotoninérgica, se recomienda el empleo de aminoácidos precursores de la SHT, el triptofano (1-triptofano, de 500 a 1,500 mg. diarios) o de su derivado el hidroxitriptofano (1-hidroxitriptofano, de 50 a 600 mg. diarios) con la carbidopa, inhibidor periférico de la decarboxilasa, o sin ella. Es obvio que esta asociación debe hacerse con un antidepresivo de potente acción serotoninérgica (amitriptylina, imipramina, doxepina, etc.).

6) El añadido de un psicoestimulante tal como la anfetamina (de 5 a 20 mg. diarios y fraccionados) o el metilfenidato (de 10 a 15 mg. diarios y fraccionados) se sugiere en las depresiones resistentes tratadas con IMAO's en las cuales se presenta un marcado ortostatismo, la principal causa de retiro de estos fármacos. En otro contexto, la respuesta al agregado de un psicoestimulante en un deprimido tratado con tricíclicos es un indicador de respuesta al tratamiento con ellos, sobre todo si se presenta taquicardia.

7) Aunque el empleo del litio debe reservarse principalmente para el tratamiento de la manía y la profilaxia del trastorno afectivo primario bipolar, numerosos estudios han señalado su utilidad en el tratamiento de las depresiones unipolares refractarias. Pensamos que el litio puede combinarse de preferencia con un IMAO serotoninérgico potente en las

depresiones serotoninérgicas, como se ha recomendado sin mayor énfasis pues el mecanismo de acción de este metal es potenciar la síntesis de las aminas y particularmente de la serotonina (Zarcone y col., 1977; Meltzer y col., 1983; Melizer y col., 1984).

8) El uso de la carbamacepina (de 200 a 600 mg. diarios y fraccionados) se recomienda en los casos de depresión con conducta impulsiva y señaladamente en los casos en los que no puede usarse el litio. Nosotros creemos que la carbamacepina puede ser más bien una alternativa del litio en estos casos de modo semejante a la prevención de las fases del bipolar corriente.

9) Se pueden combinar antidepresivos de primera generación con los de segunda generación buscando ampliar el «espectro de acción»; así, serotoninérgicos (trazodone) con noradrenérgicos (desipramina), por ejemplo. Falta comprobación ulterior de esta proposición, hasta hoy limitada a la experiencia personal o de grupo.

10) Otras combinaciones pueden hacerse en un esfuerzo por superar una depresión resistente. Se ha sugerido el empleo de sales de hierro, de estrógenos (tal vez útiles en deprimidas menopáusicas) y de pequeñas dosis de reserpina. Tales combinaciones aguardan mayor confirmación, pero es útil tenerlas en cuenta. Se han recomendado sólo con tricíclicos, lo que limita aún más su utilidad. Cabe mencionar que existe un método terapéutico con la administración de antidepresivos en infusiones endovenosas propuesto, entre otros métodos orales similares a los que hemos revisado, por Kielholz (op. cit.). Una primera modalidad es el uso de «monoinfusiones», como llama él, que

se iniciaron con la clomipramina en 1966 continuando hasta la fecha. Pero también se han empleado otros antidepresivos disponibles en forma inyectable tales como la dibencepina (1968) y la maprotilina (1972). La otra modalidad es la «infusión combinada con dos antidepresivos»; p.e.: clomipramina (que es principalmente serotoninérgico) y maprotilina (que es primordialmente noradrenérgico) con lo que se obtiene 61% de remisiones totales y 27% de mejorías notables en las depresiones resistentes. En una época ensayamos la clomipramina obteniendo mejorías notables transitorias en pocos casos y sólo como experiencia personal.

Finalmente, hay que mencionar que existen varios antidepresivos que pueden tentarse en el tratamiento de las depresiones resistentes, no conocidos en nuestro medio aunque, en nuestra opinión en líneas generales, no superan a los harto conocidos por nosotros, como parece desprenderse de una limitada experiencia personal nuestra; mencionamos entre ellos a la amoxapina y la fluoxetina. Esta

última es, entre otros, una inhibidora selectiva de la recaptación de serotonina a nivel de la neurona pre-sináptica y ofrece una perspectiva promisoría en el tratamiento de este tipo de depresiones, las resistentes, ya que éstas ocurren, a nuestro entender, entre las serotoninérgicas y algunas dopaminérgicas.

El problema de las depresiones resistentes, a nuestro juicio el más importante de todos los trastornos afectivos en la actualidad, dista mucho de estar resuelto no solo por la ignorancia médica acerca de su etiología, lo que obliga a numerosas tentativas terapéuticas sintomáticas por el método del ensayo y error, sino por la falta de unidad metodológica en la investigación del problema que es dado constatar en la revisión de la literatura disponible.

El afinamiento diagnóstico, el rigor metodológico unitario investigatorio y la pulcritud del ensayo terapéutico son los tres pilares en los que se asientan nuestras esperanzas de su solución.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1981): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition. Washington D.C.
2. BERSTEIN J G. (1983a): «Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants». En Handbook of Drug Therapy in Psychiatry, John Wright PSG Inc., New York.
3. BERSTEIN J G. (1983b): «Monoamine Oxidase Inhibitors». En Handbook of Drug Therapy in Psychiatry, John Wright PSG Inc., New York.
4. BIELSKI R J. and FRIEDEL R O. (1976): «Prediction of Tricyclic Antidepressant Response». A Critical Review. Arch Gen Psychiatry, 33: 1479-1488.
5. KIELHOLZ P. (1986): «Treatment for Therapy - Resistant Depression». Psychopathology, 19 (Suppl. 2): 194-200.
6. MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL NEWSLETTER (1981): «New Antidepressants». Biological Therapies in Psychiatry, 4: 17-20.
7. MELTZER H Y., UBERKOMAN-WIITA B., ROBERTSON A., TRICOU B. J., and LOWY M. (1983): «Enhanced Serum Cortisol Response to 5-Hydroxytryptophan in Depression and Mania». Life Sc., 33: 2541-2549.
8. NYMAN S and ARANA G. (1987): Handbook of Psychiatric Drug Therapy, Little Brown and Company, Boston.
9. SOURKES Th. L. (1977): «Biochemistry of Mental Depression». Can Psychiatry Assoc J, 22: 467-481.
10. TATARELLI R; GIRARDI P; VELLA G. (1984): «Les symptomescibles dans l'utilisation des antidepresses». L'Encephale, X (1): 29-32.
11. Van PRAAG H. M. (1982): «Neurotransmitters and CNS Disease». Depression. The Lancet, Dec. 4: 1259-1263.
12. ZARCONE V P. Jr., BERGER P A; KEITH H., BRODIE H; SACK R; BARCHAS J.D. (1977): «Indolamine Hypothesis of Depression: Overview and Pilot Study». Dis Nerv Syst, 38: 646-653.
13. ZETIN M., WARREN S; PANGAN E; STASIEK CH. (1986): «Refractory Depression». Stress Medicine, 2: 143-167.

Dirección Postal:
Scipión Llona 180
Lima 18