

Revisión

# Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Risk profile of antidepressants selective reuptake inhibitors (SSRIs)

**Dra. Verónica Pérez**Prof. Adjunta Clínica Médica A.  
Hospital de Clínicas**Dra. Noelia Speranza**Prof. Agregada Departamento de  
Farmacología y Terapéutica**Dr. Gustavo Tamosiunas**Profesor Departamento de  
Farmacología y Terapéutica**Dra. Gabriela Ormaechea**Profesora Clínica Médica A. Hospital  
de Clínicas**RESUMEN**

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son ampliamente utilizados en la práctica clínica y han desplazado a otros grupos de antidepresivos en las últimas décadas.

Esto parece estar vinculado al concepto de su mayor perfil de seguridad y a la minimización de los potenciales efectos adversos que su uso podría generar. Sin embargo el número de efectos adversos tanto leves como graves reportados no son despreciables y es importante su conocimiento con el fin de evitar o diagnosticar en forma precoz y actuar en consecuencia.

**Palabras claves:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, efectos adversos, perfil de riesgo, uso racional de medicamentos

**ABSTRACT**

Selective serotonin receptor inhibitor are widely used in clinical practice and have moved to other antidepressive drugs in recent decades.

This seems to be linked to the concept of their greater safety profile and to minimize potential adverse effects that their use could generate. However, the number of both minor and serious reported adverse effects are not negligible and knowledge is important in order to prevent or diagnose early and act accordingly.

**Key words:** selective inhibitors of serotonin reuptake, adverse effects, risk profile, rational use of medicines

**Recibido:** 10/8/16 – **Aceptado:** 18/11/16

**Departamento e Institución responsables:** Clínica Médica A. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas - Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

**Correspondencia:** Dra. Verónica Pérez. Clínica Médica A. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n- Piso 11. Montevideo, Uruguay.

## Introducción

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) es un grupo farmacológico que ha desplazado a los antidepresivos tricíclicos (ADT) como tratamiento del trastorno depresivo mayor y el trastorno de angustia <sup>(1)</sup>, con un consumo elevado que se ha magnificado en las últimas décadas a nivel internacional. <sup>(2-5)</sup>

Los ISRS no están recomendados para el tratamiento de rutina de la depresión menor persistente (menos de dos años de duración) o depresión mayor leve, porque la relación riesgo - beneficio es pobre, considerándose que su efecto en la depresión menor es similar al placebo según diferentes guías de consenso. <sup>(6)</sup>

Su mecanismo principal de acción es la inhibición de la recaptación de serotonina a nivel pre-sináptico lo que determina una neurotransmisión serotoninérgica aumentada y prolongada.

Esta mayor disponibilidad del neurotransmisor estimula a muchos subtipos de receptores serotoninérgicos (post-sinápticos, pre-sinápticos y somato-dendríticos) que regulan la modulación de serotonina y otros neurotransmisores en el sistema nervioso central, así como otros mediadores y aún la propia expresión del transportador de serotonina. El efecto antidepresivo de los ISRS comienza en forma tardía, probablemente vinculado a modulaciones más allá de su mecanismo receptorial de acción, por efectos adaptativos a nivel del sistema nervioso central y modificaciones a nivel genómico. El efecto ansiolítico también es tardío y puede ser considerado terapéutico o adverso, según el caso. <sup>(7,8)</sup>

A pesar de que la eficacia antidepresiva y la latencia en el inicio de acción de los “nuevos” (llamados de “segunda generación”) ISRS no difiere del resto de los fármacos antidepresivos, se consideran fármacos con características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas diferentes, que le otorgan un mejor perfil de seguridad para los pacientes y una monitorización más sencilla que los antidepresivos clásicos. Entre sus principales atributos se destacan mayor selectividad receptorial y por tanto menor modulación de otros sistemas de neurotransmisión como los sistemas colinérgicos, histaminérgicos o noradrenérgicos, menor cardiotoxicidad, menor alteración del umbral convulsivo, mayor rango terapéutico y menor riesgo de interacciones graves. <sup>(8)</sup>

Si bien es indiscutible que desde el punto de vista del riesgo de intoxicación, en caso de sobredosis, es menor que con el uso de ADT o de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), tras la siguiente revisión, sería más conveniente hablar de “perfil de seguridad diferente” al de sus antecesores, en vez de hablar de un “mejor perfil de seguridad”. <sup>(9)</sup>

En un meta-análisis publicado en 1998 que incluye exclusivamente ensayos clínicos controlados, y que compara frecuencias de efectos adversos de ISRS y ADT, se destaca que hubo 7 efectos adversos que ocurrieron estadísticamente más significativamente con ISRS que con ADT (náuseas, anorexia, diarrea, insomnio, nerviosismo, agitación y ansiedad) y 5 más frecuentemente con ADT (boca seca, constipación, mareos, sudoración y visión borrosa). <sup>(10)</sup>

Seguramente su uso expandido y el alto consumo en la comunidad desde su introducción en el mercado (fluoxetina fue el primer ISRS en registrarse en la Food and Drug Administration -FDA- de los Estados Unidos en el año 1987), tanto para sus indicaciones aprobadas como para sus usos fuera de prospecto, ha contribuido al aumento del número de efectos adversos. <sup>(9)</sup> Es decir, aún efectos adversos poco frecuentes cobran importancia dado su mayor uso. Es necesario considerar esta apreciación, para evitar la generación de una falsa confianza en el prescriptor, que ante la idea de un grupo terapéutico “más seguro”, desconozca que en números absolutos, con la masificación del uso (y por tanto en poblaciones más heterogéneas, comórbidas o en tratamientos farmacológicos múltiples) se evidencien mayor número de reacciones adversas a corto y largo plazo, leves y graves.

El porcentaje de reacciones adversas atribuidas a los ISRS varía entre los diferentes autores con cifras de hasta 80%, y tasas de abandono por esta causa entre 22 y 38%. <sup>(9-11)</sup>

Según Soler <sup>(9)</sup>, aún reacciones adversas sin gravedad, sin mayor trascendencia para la salud en general, pueden influir en el abandono del tratamiento: los de índole sexual, trastornos de termoregulación, bostezos, modificación del apetito, alteraciones digestivas, prurito, alteraciones del sueño, entre otros.

A esto se suma la cada vez más frecuente aparición de efectos adversos graves, como hiponatremia, sangrados, aumento del riesgo de ideación suicida, riesgo cardiovascular de algunos ISRS, entre otros.

Esta realidad hace necesario que el médico, independientemente de su especialidad y de haber indicado o no el tratamiento con ISRS, se encuentre familiarizado con el perfil de riesgo de este grupo terapéutico, sus formas de prevención y monitorización.

Su prevención o diagnóstico precoz podrá contribuir a disminuir el riesgo y las tasas de abandono por esta causa.

El objetivo de la siguiente revisión es describir el perfil de efectos adversos, sin ánimo de ser exhaustivos en ello, haciendo referencia especialmente a algunos de éstos, que por su frecuencia, intolerabilidad o severidad, los autores consideran merecen especial atención en la práctica clínica diaria.

## Perfil de efectos adversos frecuentes

La mayoría de los efectos adversos son compartidos entre los diferentes ISRS y se vinculan, con diferentes frecuencias a varios órganos y sistemas (Tabla 1) <sup>(7, 8, 12-14)</sup>:

Órgano o sistema afectado	Efecto adverso
Gastrointestinal	diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, disfagia, alteración del sentido del gusto, sequedad de boca, úlceras gastrointestinales, disminución y aumento de peso, alteraciones hepáticas
Neuro-psiquiátrica	cefalea, alteraciones en el sueño (sueños anormales, insomnio), mareos, anorexia, fatiga (somnia, sopor), euforia, movimientos anormales transitorios (espasmos musculares, ataxia, temblor, mioclonia), convulsiones e inquietud psicomotora/acatisia, alucinaciones, reacciones maniacas, confusión, agitación, ansiedad y síntomas asociados (nerviosismo), alteración de la memoria, dificultad para la concentración y el proceso del pensamiento (despersonalización), ataques de pánico, síndrome serotoninérgico, comportamiento y pensamientos suicidas
Urológico	retención urinaria, polaquiuria
Genital	disfunción sexual (retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia), priapismo, galactorrea
Musculoesquelético	artralgia, mialgia, fracturas óseas
Hematológica	hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinales y otras, equimosis, agranulocitosis
Hidroelectrolítico	hiponatremia
Ocular	visión anormal (vista borrosa, midriasis), glaucoma ángulo estrecho
Cardiovascular	palpitaciones (bradicardia, taquicardia), vasodilatación, hipotensión postural, hipertensión, prolongación del intervalo Q-T, vasoconstricción coronaria
Respiratorio	faringitis, disnea, alteraciones pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios y/o fibrosis)
Reacciones de hipersensibilidad	prurito, erupción cutánea, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema, escalofríos, síndrome serotoninérgico, fotosensibilidad, necrólisis epidérmica tóxica
Síntomas de retirada	mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza.
Otros	alopecia, bostezo, bruxismo, sudores, hiperprolactinemia, hipoglicemia

Tabla 1: Perfil global de efectos adversos de los ISRS

Los más frecuentes y presentes desde el inicio del tratamiento están vinculados a la esfera digestiva (sequedad de boca, anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), al sistema nervioso central (insomnio, aumento de los sueños, pesadillas, mioclonias nocturnas, mareos, cefalea, nerviosismo, ansiedad o sedación, manía- hipomanía, temblor de miembros) y sexual, así como aumento de sudoración e hiperprolactinemia. Al inicio se puede evidenciar disminución de peso, pero a largo plazo la tendencia es al aumento, que se evidencia hasta en 33% de los pacientes, sobre todo con citalopram. Otros menos frecuentes pero que también aparecen al inicio del tratamiento son: disfagia, bruxismo nocturno, bostezos, prurito y parestesias. Una forma de minimizar los primeros es la administración de los ISRS con las comidas. Cuando se utilizan aquellos ISRS con mayor perfil sedante, como paroxetina y

fluvoxamina, la administración nocturna puede contribuir a disminuir su impacto. <sup>(8)</sup> Para los efectos gastrointestinales y los mareos se desarrolla tolerancia.

Es importante comunicar sobre la posible aparición de estos efectos a los pacientes, explicarles sobre lo benigno de estos cuadros y que la mayoría podrán desaparecer en el corto plazo o mejorar con ayuda médica.

## Disfunción sexual por ISRS.

Las disfunción sexual es frecuente (30-83%) y puede (o no) aparecer desde el inicio del tratamiento por lo que se debe realizar una evaluación inicial integral, incluyendo la sexual desde la primer consulta, ya que es bien conocido que los trastornos psiquiátricos frecuentemente ocasionan disfunción sexual en los pacientes (el doble que en la población general) coincidiendo con su manifestación, o secundaria a otras enfermedades médicas como la diabetes, hipertensión, entre otras.

Es fundamental continuar monitorizando su aparición a lo largo del tratamiento <sup>(8,9,15,16)</sup>, con un interrogatorio pormenorizado de esta esfera biológica. Es posible que aparezca tolerancia a este efecto en las primeras 2 semanas de tratamiento. <sup>(17)</sup>

Se ha descrito que la tasa de abandono por esta causa es de 42% en hombres y 15% en mujeres. <sup>(18)</sup>

Los ISRS pueden influir a nivel de cualquiera de las fases de la respuesta sexual: disminuir el deseo, interferir en la excitación, impedir o retrasar el orgasmo, tanto en hombres como en mujeres. <sup>(1,15)</sup>

Los ISRS que generan mayor grado de afectación de la función sexual son sertralina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina y fluoxetina. <sup>(19, 20)</sup>

Si esta disfunción interfiere en la calidad de vida del sujeto se deben realizar ajustes en el tratamiento con el fin de disminuir el problema. Existen diferentes recomendaciones para su manejo, e incluyen técnicas no farmacológicas, disminución de la dosis del ISRS (se plantea un mecanismo dosis dependiente), cambio a un ISRS con menor riesgo de disfunción o a otros antidepressivos (bupropion, mirtazapina, reboxetina, trazodona, moclobemida, milnacipran), interrupción periódica del tratamiento (por ejemplo los fines de semana), sugerir que la actividad sexual se lleve a cabo antes de la toma del antidepressivo, o asociar fármacos para su tratamiento (como sildenafil para la disfunción eréctil). <sup>(15,16)</sup> Ningún abordaje ha demostrado ser completamente eficaz. <sup>(8)</sup>

## Efectos adversos graves

Dentro de los efectos adversos potencialmente graves, se hará referencia a algunos que quizá no correspondan con los clásicamente sospechados por el perfil farmacológico de los ISRS (como el síndrome serotoninérgico y extrapiramidal asociado sobre todo por interacciones farmacológicas, el síndrome por discontinuación) ni que se hayan descrito previo a su comercialización (hiponatremia, riesgo cardiovascular de citalopram y escitalopram, el controvertido aumento del riesgo de suicidio) o con la frecuencia que se describen actualmente (sangrados) y porque tienen, en la práctica clínica diaria, una frecuencia per se importante, y muchas otras causas alternativas o coadyudantes que los explican más allá del uso de ISRS. <sup>(17, 21)</sup>

### 1. Hiponatremia por ISRS

Se define como una concentración de sodio plasmática inferior a 136 mEq/l. Los síntomas suelen aparecer con cifras inferiores a 130 mEq/l, siendo cifras de gravedad las menores a 125mEq/l. En el rango entre 125 y 130 mEq/l predominan los síntomas gastrointestinales y con cifras menores, los síntomas neuropsiquiátricos.

Para establecer su diagnóstico deben considerarse la presencia concomitante de una osmolaridad plasmática mayor a 100 mOsm/kg, urinaria por debajo de 280 mOsm/kg y el nivel de sodio plasmático menor a 135 mEq/l, en ausencia de hipovolemia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía, hepatopatía y enfermedad adrenal o tiroidea. <sup>(1, 22)</sup>

Normalmente la hiponatremia aparece dentro de las primeras semanas de inicio del tratamiento, no es dosis dependiente y los niveles de sodio se normalizan en las primeras 2

semanas de la suspensión del fármaco. <sup>(21)</sup> Todos los ISRS pueden potencialmente generar este efecto adverso. <sup>(21)</sup>

Existen varios factores postulados como de riesgo para su aparición dentro de los que se plantean: edad mayor a 65 años, sexo femenino, uso concomitante de diuréticos, bajo peso corporal, niveles plasmáticos de sodio previo al inicio del tratamiento con ISRS en el límite inferior de la normalidad. <sup>(21, 23)</sup>

La frecuencia estimada de este efecto adverso varía entre 0.5 y 32%. <sup>(21)</sup>

El mecanismo fisiopatológico no se ha establecido claramente, postulándose como posible un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Existen otros fármacos que se vinculan al SIADH, como: desmopresina, oxitocina, haloperidol, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, oxcarbamazepina, Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina (IECA), Antagonistas del Receptor de Angiotensina (ARA), antibióticos como ciprofloxacina, TMP-SMX, ADT, amlodipina, amiodarona, y como se mencionó recientemente, todos los diuréticos. <sup>(22)</sup>

La recomendación para evitar la hiponatremia vinculada a este grupo farmacológico consiste en un control al inicio y luego en forma periódica del sodio plasmático durante las primeras 3-4 semanas de tratamiento y más espaciados en el tiempo en la evolución, sobre todo en pacientes que presentan factores de riesgo. <sup>(17, 22)</sup>

Como tratamiento se deberá suspender el fármaco y realizar tratamiento dirigido a reponer el sodio y de sostén en función de los síntomas y signos clínicos. <sup>(17, 21, 23)</sup>

## 2. Sangrados digestivos por ISRS

Los ISRS producen disminución de los niveles de serotonina en las plaquetas dado que también inhiben la recaptación de serotonina a nivel del transportador localizado en la membrana celular. Las plaquetas no son capaces de sintetizar serotonina y se altera la agregación plaquetaria. Es un efecto dosis dependiente y de grupo. <sup>(7, 17)</sup>

El riesgo de sangrado puede ser a cualquier nivel. Si bien los más estudiados son los vinculados a la esfera digestiva, también se han reportado a nivel cutáneo y encefálico. <sup>(17)</sup>

Con el uso de estos fármacos el riesgo de sangrado digestivo se incrementa entre 1,6 y 3 veces según los distintos estudios; similar al descrito para algunos Anti Inflamatorios No Esteroides (AINE), y aumenta a más de 7 veces si está asociada a Ácido Acetil Salicílico (AAS) a dosis bajas y entre 3 y 16 veces si se asocia con otros AINE, es decir un riesgo potencialmente mayor que la suma de los riesgos ambos grupos terapéuticos por separados. <sup>(24-28)</sup>

La tasa de mortalidad hospitalaria de hemorragia digestiva por ISRS se plantea entre 2 y 10%. <sup>(26)</sup>

Dentro de los factores de riesgo planteados figuran la edad, los antecedentes de sangrado previo o de úlcera, comorbilidades como cáncer, alcoholismo, diátesis hemorrágica o que reciben AINE, AAS, corticoides, anticoagulantes o antipsicóticos. <sup>(25, 26)</sup>

Como recomendación para minimizar su aparición es necesario evitar el uso de otros medicamentos que puedan contribuir a su aparición, sobre todo los analgésicos que pueden usarse sin supervisión médica o con inadecuada monitorización. En caso de uso que sea a las mínimas dosis posibles y recomendar, según el caso, la indicación de gastroprotección farmacológica. <sup>(17, 21)</sup>

## 3. Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico (SS) es una reacción potencialmente mortal asociada al uso concomitante de distintos medicamentos que aumentan la disponibilidad de serotonina, entre ellos los ISRS.

El síndrome serotoninérgico no se debe a la activación de solo uno de los receptores de serotonina (5-HT<sub>1-7</sub>), sino que se debe a la combinación de la activación de múltiples receptores.

Este síndrome normalmente se relaciona al uso simultáneo de dos agentes serotoninérgicos, normalmente como resultado de la interacción farmacocinética y farmacodinámica de dos o más de ellos.

Las causas del mismo se deben: <sup>(29)</sup>

- a) inicio del uso terapéutico de un agonista serotoninérgico (74% casos)
- b) su sobredosificación (15%)
- c) interacción de varias drogas (85%)

El uso de los ISRS en combinación con los IMAO se cita en la literatura como la causa más frecuente del síndrome serotoninérgico. Sin embargo existen múltiples fármacos que pueden desencadenar el síndrome debido a diferentes mecanismos dentro de los que se destacan <sup>(1)</sup>:

- a) Aumento en la producción de serotonina: por mayor disponibilidad del precursor L-triptofano.
- b) Reducción en el catabolismo de la serotonina: Antidepresivos inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs) reversibles y selectivos como la moclobemida y la selegilina y los IMAOs no selectivos como la fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida.
- c) Aumento en la liberación de serotonina: 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), éxtasis, anfetaminas, cocaína, ácido lisérgico (LSD), meperidina, mirtazapina, reserpina y cuando hubo fenfluramina disponible.
- d) Bloqueo de la recaptura de serotonina: MDMA, los antidepresivos ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), los antidepresivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina y principalmente la clomipramina), los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y norepinefrina (venlafaxina, duloxetina), otros antidepresivos como la trazodona y la mirtazapina, así como otras sustancias que también inhiben la recaptura de serotonina como las anfetaminas, cocaína, dextrometorfán, analgésicos (meperidina, pentazocina y tramadol), la MDMA y la sibutramina.
- e) Estimulación directa de los receptores serotoninérgicos: el LSD, buspirona, meta-anfetaminas, triptanos (almotriptan, naratriptan, sumatriptan y zolmitriptan), ginseng e *hipericum perforatum* (flor de San Juan).

Otros fármacos asociados potencialmente al SS son el ácido valproico, metoclopramida, ondansetron y el carbonato de litio.

Existen comorbilidades que aumentan la vulnerabilidad para presentar este síndrome dentro de las que se destacan la hipertensión arterial, la arterioesclerosis y la hipercolesterolemia.

Los niveles altos de proteína C en sangre pueden ser un factor de riesgo para su desarrollo. Otro factor de riesgo es la tasa de metabolismo del agente serotoninérgico, existiendo en la población aproximadamente un 7% de metabolizadores lentos, que son más susceptibles de una intoxicación. <sup>(29)</sup>

La rapidez de aparición y gravedad de los síntomas se relaciona con la potencia de los fármacos, el uso de dosis altas y el uso de vías de administración parenterales.

Dentro de los síntomas se destaca la siguiente tríada:

- cambios en el estado del humor (nerviosismo, confusión, agitación, estupor o coma)
- hiperactividad autónoma (diarrea, escalofríos, fiebre, sudoración, taquicardia, alteración de la presión arterial tanto hiper como hipotensión, dilatación pupilar, náuseas y vómitos)
- anomalías neuromusculares (acatisia, ataxia, rigidez, mioclonias, hiperreflexia, temblor, convulsiones)

El diagnóstico es clínico y podrían presentarse alteraciones de la analítica de laboratorio como elevación de la leucocitosis, de la creatinfosfoquinasa y de las transaminasas, así como acidosis metabólica. 15% de los pacientes con sobredosis de ISRS presentan este complejo y grave síndrome. <sup>(30)</sup>

El tratamiento de esta complicación depende del grado de intoxicación farmacológica debiendo realizar la suspensión de todos los fármacos que tengan algún efecto serotoninérgico,

además de realizar una correcta hidratación, sedación, control de la temperatura y apoyo ventilatorio. La ciproheptadina es el medicamento antiserotoninérgico de elección y más efectivo.

Como recomendación para prevenir su aparición es necesario realizar una completa anamnesis que incluya una descripción pormenorizada de la medicación habitual, uso de plantas medicinales, suplementos nutricionales, drogas de abuso así como modificaciones en dosis o pautas de administración.

#### 4. Riesgo de suicidio

En los últimos años se ha valorado si es real el aumento del número de suicidios vinculados al uso de ISRS siendo los diferentes estudios dispares en conclusiones al respecto.

Para llegar a una conclusión de esa naturaleza, habría que depurar todos los factores biológicos, psicológicos y sociales que impactan en concretar un acto suicida, ya que se trata de un hecho multifactorial, no atribuible a una causa aislada o específica.<sup>(31)</sup>

De cualquier modo se recomienda al iniciar tratamiento en general y en los jóvenes en particular comenzar con mitad de dosis, programar citas subsecuentes semanales por lo menos por 6 semanas consecutivas, recomendar y facilitar el contacto telefónico por parte de paciente y familiares, no prescribir otros fármacos en grandes cantidades por ejemplo de benzodiazepinas, desestimular el uso de alcohol y otras sustancias psico-estimulantes, evaluar en cada ocasión comportamiento o ideación suicida o automutilatoria, documentar tratamiento y considerar psicoterapia y hospitalización en caso de aparición de ideación suicida.

#### 5. Síndrome de discontinuación

El síndrome de discontinuación ocurre en pacientes que suspenden bruscamente el tratamiento con ISRS, cuando lo han consumido al menos por 6 semanas.

El síndrome es caracterizado por náuseas, dolor de cabeza, parestesias, congestión nasal y malestar general. Aparece entre el primero y séptimo día después de haber suspendido en tratamiento antidepressivo.

Las manifestaciones se deben a la falla del sistema serotoninérgico o bien por el efecto que produce a nivel de noradrenalina, dopamina o GABA. En los de vida media más corta como paroxetina, el síndrome de discontinuación es más frecuente que en los ISRS de vida media más larga.<sup>(32)</sup>

### ¿Cómo minimizar el riesgo de efectos adversos? ¿Cómo favorecer la adherencia al tratamiento?

Existe un principio básico en la fármaco-terapéutica y el uso racional de medicamentos que permite contestar la primer pregunta y es: "utilizar los ISRS sólo cuando sean estrictamente necesarios", es decir cuando el beneficio esperado de su indicación supere los potenciales riesgos.

La justificación de la prescripción de antidepressivos a pacientes con depresión leve es poco clara o no puede basarse en la evidencia. Su principal indicación es en pacientes con depresión grave o cuando las alternativas no farmacológicas hayan sido ineficaces.<sup>(33)</sup>

A esto se suma otro problema potencial: pacientes que si tienen indicación formal de ISRS y abandonan el tratamiento por intolerancia o aparición de efectos adversos, sobre todo leves y/o prevenibles.

En un estudio israelí, en el que se encuestó a médicos sobre la información que daban sobre la aparición de efectos adversos por ISRS a sus pacientes, se concluyó que la información que se proporcionaba al inicio del tratamiento era insuficiente, lo que va en detrimento de la adherencia y la calidad de los cuidados.<sup>(34)</sup>

#### Conclusiones

Los ISRS son fármacos ampliamente utilizados en nuestra práctica clínica diaria.

Se deben indicar en aquellas situaciones donde se pueda asegurar la mejor relación riesgo beneficio posible.

Monitorear el tratamiento en forma sistemática y ajustada en la población de mayor riesgo.

Considerar la frecuencia de efectos adversos a los efectos de realizar una intervención rápida y oportuna, tanto para evitar efectos graves como el abandono del tratamiento propuesto.

## Bibliografía

- 1- Chavez – León E, Ontiveros M, Serrano C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Ment* 2008; 31: 307-319.
- 2- Jirón M, Machado M., Ruiz I. Consumo de antidepresivos en Chile entre 1992 y 2004". *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1147-1154.
- 3- Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief*. 2011;(76):1-8..
- 4- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013 [en línea]. Madrid: AEMPS, 2015 [Consultado: mayo 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>
- 5- Spence R, Roberts A, Ariti C, Bardsley M. Focus On: Antidepressant prescribing Trends in the prescribing of antidepressants in primary care. *QualityWatch programme*; 2014 [Consultado en mayo 2016]. Disponible en: <http://www.health.org.uk/publications/focus-on-antidepressant-prescribing>
- 6- National Institute for health and care Excellence. Depression in adults. Recognition and management. *NICE 2009*[consulted: April 2016]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
- 7- Gusmão R, Quintão S. The use of antidepressants in Portugal: 1995-2009 [abstract of the 20th European Congress of Psychiatry]. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 1
- 8- O'Donnell J, Shelton R. Tratamiento farmacológico de la depresión y los trastornos de ansiedad. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ªed Madrid: Mc Graw Hill: 397-416.
- 9- Jufe G. Antidepresivos. En: *Psicofarmacología práctica*. 3ª Ed. Buenos Aires: Polemos; 2012 35-197.
- 10- Soler Insa P, Martin O, Safont G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud pero que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. *Psiquiatr Biol* 2008; 15(4):101-8
- 11- Trindade E, Menon D, Topfer L, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159 (10): 1245-1252
- 12- Van Geffen EC, Van Hulten R, Bouvy ML, Egberts AC, Heerdink ER. Characteristics and reasons associated with nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. *Ann Pharmacother*. 2008;42:18-25
- 13- Food and Drug Administration US. Revisions to Product Labeling. Suicidality and Antidepressant Drugs. New Hampshire: FDA; s.d. [Consultado en mayo 2016] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM173233.pdf>
- 14- España. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Fluoxetina. Madrid: AEMPS; s.d. [Consultado en mayo 2016]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/58049/FichaTecnica\\_58049.html#4-8-reacciones-adversas](http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/58049/FichaTecnica_58049.html#4-8-reacciones-adversas)
- 15- Food and Drug Administration US. Ficha técnica Fluoxetina. Reference ID: 3642387. New Hampshire: FDA; s.d. [Consultado en mayo 2016]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/018936s102lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/018936s102lbl.pdf)
- 16- Vázquez S, Secin R. Disfunción sexual asociada a antidepresivos. *Acta Méd (Grupo Angeles)*. 2012; 10 (1): 20-29.
- 17- Daray F, Pérez Roldán M, Rebok F. Efectos adversos sexuales inducidos por antidepresivos: detección y manejo. *Rev Argent Clín Neuropsiquiatr*. 2012; 17 (3): 213 -226.
- 18- Nuevos datos de seguridad de antidepresivos ISRS [en línea]. *Inf fárm terapéutica de la comarca*. 2007[Consultado en mayo 2016]; 15 (2): 5-8 Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85pkcevi04/eu/contenidos/informacion/cevime\\_infac/eu\\_miez/adjuntos/infac\\_v15\\_n2.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85pkcevi04/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v15_n2.pdf)

- 19- Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 289-296.
- 20- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1,022 outpatients. Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 3): 10-21
- 21- Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 259-266.
- 22- Seguridad de los antidepresivos ISRS [en línea]. *Bol Ter ANDAL* 2007 [Consultado en mayo 2016]; 23 (5) 19-20. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME\\_BTA2007\\_23\\_5.pdf](http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2007_23_5.pdf)
- 23- Hiponatremia por medicamentos. *Bol Farmacovigilancia (Murcia)*. 2011 [consultado junio de 2016]; 22. Disponible en: [http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/233703-boletin\\_22.pdf](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/233703-boletin_22.pdf)
- 24- Puras Rico A, Gomez E. Hiponatremia recurrente secundaria a ISRS. *Rev Asoc. Esp Neuropsiq* 2011; 31: 717-723
- 25- de Abajo F, Rodríguez L, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319(7217):1106-9.
- 26- Cheng YL, Hu HY, Lin XH, Luo JC, Peng YL, Hou MC, et al. Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2022. doi: 10.1097/MD.0000000000002022.
- 27- Dalton S, Sorensen H, Johansen C. SSRIs and Upper Gastrointestinal Bleeding. What is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs*. 2006;20(20):143-151.
- 28- Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis G. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):811-9.
- 29- Villero S, Hens J, Conejo J. Síndrome Serotoninérgico. Revisión sistemática de etiopatogenia, clínica y tratamiento [ en línea]. Caracas: Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología; 2007 [Consultado en mayo 2016]. Disponible en <http://www.neuropsicove.org.ve>
- 30- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003;21:353-421
- 31- Silva H, Martínez J. ¿Es efectivo que los antidepresivos aumentan el riesgo de suicidio? *Rev Med Chile* 2007; 135:1195-1201
- 32- Keks N, Hope J, Keoghs S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr* 2016;39:76-83
- 33- Pagano E, Domínguez V, Barboza L, Speranza N, Tamosiunas G. Mitos en el uso de antidepresivos (1) ¿Cuáles pacientes con depresión precisan un antidepresivo?[en línea] *Bol farmacol*. 2015 [Consultado en junio 2016]; 6 (3). Disponible en: [http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=173&Itemid=69](http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=173&Itemid=69)
- 34- Nitzan U, Bekerman T, Becker G, Lichtenberg P, Lev-Ran S, Garry Walter et al. Physician perception regarding side-effect profile at the onset of antidepressant treatment: a survey of Israeli psychiatrists and primary care physicians. *Ann Gen Psychiatry* 2016 15:1-5.