

Depresión y uso de antidepresivos en el paciente crítico

A. SANDIUMENGE^a, H. TORRADO^b Y GRUPO DE TRABAJO DE ANALGESIA Y SEDACIÓN DE LA SEMICYUC

Servicio de Medicina Intensiva. ^aHospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.

^bHospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.

Un porcentaje importante de pacientes críticos sufre depresión durante su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Esta patología, en muchos casos infradetectada por los intensivistas, tiene un probado efecto negativo sobre el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes críticos, por lo que su detección y tratamiento precoz es fundamental. Sin embargo, el diagnóstico de la depresión en las UCI es complicado, ya que no existen herramientas específicas validadas para su uso en este ámbito. El pilar fundamental en el tratamiento de la depresión es la medicación antidepresiva. Todos los antidepresivos tienen eficacia similar, por lo que su elección en el paciente crítico se debe hacer en función de sus efectos colaterales; hasta el momento, no existen estudios sobre su eficacia y seguridad en este tipo de pacientes. A su vez, medidas simples como asegurar el confort del paciente crítico durante su estancia en la UCI y la reintroducción precoz de medicación psicotrópica que el paciente pudiera estar tomando antes de su ingreso pueden mejorar la adaptación emocional del paciente a su nueva situación.

PALABRAS CLAVE: *trastornos emocionales, depresión, paciente crítico, unidad de cuidados intensivos, antidepresivos.*

DEPRESSION AND USE OF ANTIDEPRESSANTS IN THE CRITICAL PATIENT

A large percentage of critically ill patients suffer from depression while admitted in an Intensive Care Unit (ICU). This pathology, often underdiagnosed by intensive care professionals has a proved negative impact on median-large outcome, which makes early detection and management a key issue. However diagnosing depression in ICU is a complicated task since there are no validated tools for its detection. The cornerstone intervention for the treatment of depression are antidepressant medication. All antidepressants have similar efficacy profiles. The prescription of a particular agent should be done based in its collateral effects. Unfortunately the efficacy and safety of antidepressant agents has not been evaluated in the critically ill patient. The implementation of simple measures like guarantying comfort during its admission to the ICU and the early reintroduction of any psychotropic medication that the patient could be taking before ICU could improve the emotional adaptation to their new situation.

KEY WORDS: *emotional disturbances, depression, critically ill patient, intensive care unit, antidepressant.*

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que han pasado por una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) a menudo se enfrentan a períodos de recuperación prolongados debidos a secuelas físicas como pérdida de masa muscular, malnutrición, etc. Sin embargo, también pueden sufrir consecuencias psico-afectivas como depresión, ansiedad y estrés postraumático, entidades hasta el momento poco reconocidas pero tan invalidantes como

Correspondencia: Dr. A. Sandiumenge.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Joan XXIII.
C/ Dr. Mallafre Guasch, 4.
43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: asandiumenge@yahoo.com

las secuelas físicas. Afortunadamente, en los últimos años se ha multiplicado el interés en los trastornos emocionales del paciente crítico y las consecuencias sobre su recuperación funcional. Este campo, todavía en fase de descripción epidemiológica es un área prometedora que está generando multitud de oportunidades de mejora en la calidad de vida de nuestros pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

La depresión es la patología psiquiátrica de mayor prevalencia en la población. En nuestro medio¹, según la Encuesta Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo del año 2001, el 6,5% de la población mayor de 16 años padece esta enfermedad, y supera el 14% en mujeres mayores de 65 años. La Organización Mundial de la Salud sitúa la depresión para el año 2020 como la segunda causa médica de incapacidad, después de la enfermedad cardiovascular^{2,3}.

En los pacientes críticos, la incidencia de depresión se desconoce; hay estimaciones en pacientes cardiológicos que sitúan su incidencia entre el 15 y el 23%^{4,5}; en pacientes médicos añosos se calcula entre el 10 y el 14%, y en pacientes geriátricos críticos puede alcanzar hasta el 40% si se añade el desorden de ajuste y las depresiones secundarias a fármacos/sustancias y a la enfermedad de base⁶.

La depresión aparece pronto en el paciente ingresado en la UCI⁷ y se mantiene en el tiempo, como han demostrado diversos estudios epidemiológicos de pacientes que han pasado por una UCI^{8,9}.

La depresión, además, puede influir sobre el pronóstico de los pacientes críticos a medio y largo plazo. Varios estudios en pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{10,12} confirman que la depresión preoperatoria es un factor predictivo independiente de la hospitalización de causa cardíaca a los 6 meses de la cirugía¹⁰; y en el seguimiento a los 2 años¹¹, por lo que puede contribuir de manera independiente a la mortalidad a largo plazo. La depresión previa al trasplante cardíaco también parece contribuir a un pronóstico posterior desfavorable¹³. El 20-60%¹⁴ de los pacientes con accidente vascular cerebral (AVC) presentan depresión, lo cual tiene un impacto negativo en la terapia de rehabilitación y en la recuperación funcional.

Se han sugerido diversos mecanismos para explicar la relación entre depresión y riesgo cardiovascular, como la existencia de una respuesta inflamatoria común al estrés; el desequilibrio del sistema nervioso autónomo, que aumentaría el riesgo de arritmias ventriculares; la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca¹⁵; el aumento del riesgo trombotico por la influencia de la depresión en la actividad plaquetaria, así como la pobre adherencia al tratamiento y a cambios en el estilo de vida de los pacientes con depresión.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DEPRESIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

En las UCI concurren distintos factores de riesgo para desarrollar depresión entre los que se encuen-

tran: a) factores asociados a la enfermedad de base o patologías previas como hipotiroidismo, artritis reumatoide y neoplasias entre otras; b) factores asociados a la hospitalización como el aislamiento de la familia, las limitaciones físicas, la imposibilidad de realizar actividades placenteras, y el miedo a la muerte; y c) la administración de fármacos que pueden provocar o mimetizar signos compatibles con depresión (bloqueantes beta, corticoides, opiáceos, benzodiacepinas, antagonistas de los receptores de histamina, etc.). Otros factores de riesgo adicionales incluyen el sexo femenino, el estado civil separado o divorciado, un pobre soporte social e historia previa de depresión⁶.

DIAGNÓSTICO

La definición de desorden depresivo mayor viene delimitada por la Asociación Psiquiátrica Americana en la 4.^a versión del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DMS-IV)¹⁶. Sin embargo, en el paciente médico, y más aún en el críticamente enfermo, existen dificultades diagnósticas que no permiten aplicar este criterio, ya sea por insuficiente duración o intensidad de los síntomas o porque los síntomas somáticos como alteraciones del sueño y del apetito se atribuyen a la enfermedad de base. El paso más importante para evaluar la depresión en el paciente crítico es excluir el delirio, ya que el tratamiento con antidepresivos en pacientes con delirio puede empeorar los síntomas y provocar agitación¹⁷. Además, en numerosas ocasiones el paciente que ingresa en la UCI ya está recibiendo tratamiento antidepresivo que no es continuado durante su estancia en la Unidad, por lo que pueden reaparecer los síntomas.

Diferentes autores han propuesto modificaciones en la aplicación e interpretación de los criterios diagnósticos establecidos por la DSM-IV para valorar la depresión en el paciente con patología médica concomitante en función de la inclusión, exclusión o sustitución de algunos de los síntomas somáticos establecidos en la DSM-IV por otros síntomas de índole más cognitiva. De esta manera, se aconseja el uso de uno u otro enfoque dependiendo del grado de sensibilidad o especificidad que se desee conseguir en el diagnóstico de la depresión¹⁸.

En el ámbito médico se han utilizado diversas escalas como herramientas de cribaje para detectar la depresión. Estas escalas, basadas en cuestionarios fáciles de implementar, han demostrado una sensibilidad y especificidad aceptables. Entre los más utilizados están el *Beck depression inventory*¹⁹, el *Hamilton depression rating*²⁰ y el *Montgomery and Asberg depression rating scale*²¹. Aunque no están diseñados específicamente para su uso en el paciente crítico, algunos han sido utilizados para este propósito dada su facilidad de aplicación y la minimización de los síntomas somáticos y la acentuación de los cognitivos²². Sin embargo, un metaanálisis reciente²³ demostró la ineficacia de la aplicación rutinaria de estos cuestionarios en el reconocimiento y tratamiento de la depresión en Atención Primaria.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Aunque se han propuesto diversas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el manejo de los trastornos emocionales en el paciente crítico, el pilar fundamental del tratamiento siguen siendo los fármacos antidepresivos.

Intervenciones no farmacológicas

Dentro de la UCI, intervenciones dirigidas a la modificación de diversos factores estresantes asociados al medio como la contaminación acústica y lumínica²⁴ o la facilitación de la comunicación con el paciente tanto del profesional sanitario como de la familia²⁵ se han propuesto como estrategias efectivas para minimizar los trastornos emocionales del paciente crítico. Igualmente, el intento de preservación del sueño del paciente crítico mediante métodos no farmacológicos como la musicoterapia²⁶, masajes o técnicas de relajación²⁷ o mediante el uso de hipnóticos²⁸ o la interrupción diaria de la sedación²⁹ no han conseguido demostrar un impacto beneficioso significativo en la sintomatología depresiva del paciente crítico una vez fuera de la UCI, aunque sí han demostrado una mejoría adaptativa de éstos durante su estancia en la UCI.

Fuera de la UCI, la explicación mediante folletos informativos de los cambios emocionales esperados en el paciente que acaba de salir de ésta consiguieron una mejoría sensible en las escalas de depresión y ansiedad a los 2 meses, mejoría que no se mantuvo a los 6 meses³⁰. El tratamiento cognitivo de la depresión en pacientes cardiológicos en el estudio *Enhancing Recovery In Coronary Heart Disease patients* (ENRICH)³¹ no demostró diferencias significativas en el pronóstico de pacientes con infarto agudo de miocardio con pobre soporte social, aunque mejoraron la depresión y el aislamiento social.

Fármacos antidepresivos

Los antidepresivos constituyen el pilar fundamental del tratamiento para la depresión. No hay acuerdo general respecto al antidepresivo de elección³². Todos los antidepresivos han demostrado una eficacia similar. El factor limitante está en el perfil de efectos secundarios, la posible toxicidad y la tolerabilidad. Esto es especialmente importante en el paciente crítico, ya que el 70% de ellos ya recibe algún tipo de psicotrópico, y aproximadamente una tercera parte sufre grados moderados de fracaso renal y/o hepático.

En este contexto, el antidepresivo ideal debería presentar escasa unión a proteínas séricas, una eliminación órgano-independiente sin generación de metabolitos activos además de un inicio de acción clínica rápido sin otros efectos colaterales sobre el sistema nervioso central (SNC) ni sistémicos. Lamentablemente, hoy por hoy no existe ningún agente antidepresivo con estas características.

En una reciente revisión la Alianza de Depresión y Soporte del Trastorno Bipolar, se establecieron mediante un consenso de 50 expertos las recomendacio-

nes de tratamiento farmacológico en pacientes afectados de trastornos emocionales y comorbilidades³³. Sin embargo, el paciente crítico presenta peculiaridades fisiopatológicas que hacen necesario individualizar la indicación del tratamiento antidepresivo tanto a las características del paciente como al síntoma principal que se desea tratar.

En las tablas 1 y 2 están reflejados los distintos grupos de antidepresivos disponibles en España, su mecanismo de acción, las dosis habituales y sus efectos colaterales.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), aunque de probada eficacia, se utilizan de manera restringida por la severidad de sus potenciales efectos secundarios al interactuar con la tiramina, ya que pueden precipitar la aparición de episodios de crisis hipertensivas con riesgo vital. Además presentan interacciones con multitud de fármacos de uso común en las UCI (antidepresivos tricíclicos, neurolepticos, sedantes, anestésicos locales, antihistamínicos, anticolinérgicos, analgésicos opiáceos -meperidina-, etc.), potenciando sus efectos con la consiguiente toxicidad sobre el SNC. Los IMAO pueden precipitar el denominado síndrome serotoninérgico al interactuar con fármacos que potencian la transmisión serotoninérgica caracterizada por hipertermia, rabdomiolisis, insuficiencia renal, coma o convulsiones hasta llegar a la muerte. Los IMAO, además, potencian los efectos de los hipoglucemiantes orales y de la insulina. Por todo ello, no se recomienda su utilización en el paciente crítico.

Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas

Antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos y heterocíclicos. Todos son muy semejantes en cuanto a características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como en su perfil de efectos secundarios. Su acción sobre los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos y noradrenérgicos produce el efecto antidepresivo y su actividad sobre los receptores colinérgicos e histaminérgicos es responsable de sus efectos indeseables, entre los que hay que destacar en el ámbito cardiovascular la hipotensión ortostática, la taquicardia y la prolongación del intervalo QT. El mejor tolerado desde el punto de vista cardiovascular es la nortriptilina.

En el SNC provocan disminución del umbral epileptógeno, sedación y/o posibilidad de precipitar la fase maníaca en pacientes con trastorno bipolar. La trazodona tiene una importante acción sedante e inductora del sueño.

También provocan aumento de peso, sedación por acción antihistamínica y síntomas anticolinérgicos como visión borrosa, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y crisis de glaucoma.

La nefazodona fue retirada del mercado en enero de 2003 debido a su hepatotoxicidad.

TABLA 1. Propiedades de los antidepresivos comercializados en España

Fármaco	Mecanismo de acción		Dosis diaria (mg)		Metabolismo eliminación	Metabolitos activos	INH citocromo P450	Características farmacológicas
	5-HT	NA	Inicial	Plena				
A. Inhibidores de la monoaminoxidasa								
Tranilcipromín	++	++	20	20-60	Hepática Renal			Múltiples interacciones farmacológicas
Moclobemida	+	+	150	300-600	Hepática			Múltiples interacciones farmacológicas
B. Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas								
Amitriptilina	+	+	75	150-300	Hepática	Nortriptilina	++	Presentación iv
Clomipramina	+++	+	25	150-300	Hepática	+	++	
Imipramina	+	+	75	150-300	Hepática	Desipramina	+++	
Maprotilina		+	25-75	150-225	Hepática	+	+	
Nortriptilina	+	+	25	75-150	Hepática	-	+	
Mianserina		+	30	90-150	Hepática	-	-	Ventana terapéutica según niveles plasmáticos
Trazodona	+		100	400	75% renal	Fenilpiperazina	+	Ajustar en fracaso renal. Presentación iv
C. Inhibidores selectivos								
<i>C.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>								
Citalopram	+++		20	20-60	Hepático	-	-	
Escitalopram	+++		5-10	20	Hepático	-	-	
Fluoxetina	+++		20	20-60	Hepático	Norfluoxetina	++	
Fluvoxamina	+++		50	150-300	Hepático	-	+++	
Paroxetina	+++		20	20-40	Hepático	-	+++	
Sertralina	+++		50	50-200	Hepático	+	-	
<i>C.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina</i>								
Reboxetina		+++	4	8	Hepático/renal	-	+	
<i>C.3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y NA (acción dual)</i>								
Venlafaxina	+++	+	75	150-375	Hepático	+	-	No en hipertensión
Duloxetina	+	+	30	30-90	Hepático	-	+	No en enfermedad hepática
<i>C.4. Inhibidores noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos</i>								
Mirtazapina	+	+	15	30-45	Hepático/renal	+	-	Ajustar en fracaso renal
<i>C.5 Otros antidepresivos</i>								
Bupropión	+	+	150	150-300	Hepático	++	++	No en epilepsia

iv: vía intravenosa; 5-HT: sistemas neurotransmisores serotoninérgicos; NA: sistemas neurotransmisores noradrenérgicos.

La clomipramina y la trazodona también están disponibles para utilización por vía parenteral.

Inhibidores selectivos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En España están comercializados la fluoxetina, la paroxetina, la sertralina, el citalopram, el escitalopram y la fluvoxamina. Existen algunas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ellos, pero su utilidad terapéutica es similar. Tienen un período de latencia de respuesta que oscila entre 2 y 4 semanas, con una vida media de unas 20 horas, excepto la fluoxetina, cuya vida media es de 9 días.

Distintos estudios³⁴⁻³⁹ han evaluado la eficacia y la seguridad de la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina en pacientes cardiológicos, fundamentalmente con cardiopatía isquémica, comparándolos con antidepresivos tricíclicos o con placebo. Globalmente, todos ellos concluyen que los inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina (ISRS) son igualmente eficaces que los antidepresivos tricíclicos, pero tienen menos efectos secundarios cardiovasculares y son más eficaces que placebo. Los ISRS podrían reducir el riesgo cardiovascular al reducir la activación plaquetaria⁴⁰ y restaurar la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁴¹ y, potencialmente, podrían prolongar la vida en estos pacientes.

La efectividad de los ISRS también se ha evaluado en el paciente con AVC. Se han publicado varios estudios⁴²⁻⁴⁷ aleatorizados, doble ciego, que utilizan ISRS en pacientes con AVC y depresión, y los comparan con placebo, antidepresivos tricíclicos o tratamiento rehabilitador. En todos ellos los ISRS resultaron seguros y eficaces.

Los ISRS pueden presentar efectos secundarios comunes a todo el grupo y algunas características distintivas según el fármaco:

A nivel cardiovascular son mucho más seguros que los antidepresivos tricíclicos, pero pueden producir hipotensión ortostática, hipertensión o aumento de

TABLA 2. Efectos colaterales de los antidepresivos comercializados en España

Fármaco	Efectos hemodinámicos		Efectos sobre SNC		Efecto gastrointestinal	Aumento peso/apetito	Síndrome anticolinérgico ^a	Altera libido ^b	Otros efectos secundarios
	Hipotensión ortostática	Arritmia ^c	Sedación	Agitación					
A. Inhibidores de la monoaminooxidasa									
Tranilcipromín	++	++	++	++	++	-	+++	-	SS
Moclobemida	+	+	+	+++	++	-	+/-	-	SS
B. Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas (tricíclicos, heterocíclicos)									
Amitriptilina	++++	+++	++++	-	-	++++	++++	++	Enuresis
Clomipramina	++	+++	++++	++	+++	+++	+++	++	Enuresis
Imipramina	++++	+++	+++	+	+	+++	+++	++	Analgésico Enuresis
Maprotilina	+	+	++++	-	-	++	++	++	Convulsiones
Nortriptilina	+	++	++	-	-	+	+	++	< cardiotoxicidad
Mianserina	++	-	+++	-	-	+++	+	+	Neutropenia agranulocitosis
Trazodona	+++	+	++++	-	+	+	-	++	Priapismo
C. Inhibidores selectivos									
<i>C.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>									
Citalopram	-	-	-	+	+++	-	-	++	Sangrado
Escitalopram	-	-	-	-	-	-	-	++	Sangrado
Fluoxetina	-	-	-	++	+++	-	-	+++	Sangrado, convulsiones Anorexia
Fluvoxamina	-	-	+	+	++++	-	-	+++	Sangrado
Paroxetina	-	-	+++	+	+++	++	+	++	Sangrado Malformaciones congénitas
Sertralina	-	-	-	++	+++	-	-	+++	Sangrado Hiperplolactinemia
<i>C.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina</i>									
Reboxetina	+	-	-	++	+	-	+	++	
<i>C.3. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y NA (acción dual)</i>									
Venlafaxina	-	-	-	++	+++	-	-	+	Hipertensión Convulsiones Analgésico
Duloxetina	-	-	+	-	++	+	+	+	Analgésico
<i>C.4. Inhibidores noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos</i>									
Mirtazapina	+	-	++++*	-	-	+++	+	-/+	Se da *a baja dosis neutropenia, agranulocitosis
<i>C.5. Otros agentes</i>									
Bupropión	-	+	-	+++	+	-	-	-	Convulsiones

^aSíndrome anticolinérgico: sequedad bucal, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa; ^bAltera libido: anorgasmia, problemas de erección y eyaculación retardada; ^cArritmia: retrasos en conducción y taquicardia.
SNC: sistema nervioso central; SS: síndrome serotoninérgico

hipertensión preexistente, taquicardia, alteraciones de la conducción y alargamiento QT.

A nivel neurológico la paroxetina es el ISRS más sedante y la fluoxetina tiene una acción más estimulante, que puede conducir a inquietud e insomnio. Puede ocurrir síndrome de privación si se retira bruscamente el tratamiento con ISRS, que se manifiesta por alteraciones de equilibrio, cefalea, parestias, calambres, sueños vívidos y revierte de forma inmediata con la reintroducción del fármaco o su sustitución por otro similar (se ve con más frecuencia con paroxetina), por lo que se aconseja la retirada progresiva del tratamiento excepto con fluoxetina, que tiene una vida media-larga y metabolitos activos.

Son frecuentes los efectos colaterales en el aparato gastrointestinal, con náuseas, vómitos, diarrea e hipoxemia, así como cambios en el peso, pérdida de peso

con fluoxetina y ganancia de peso con paroxetina. Se ha comunicado la asociación de los ISRS con sangrado gastrointestinal alto⁴⁸, que está muy potenciado por el uso concurrente con antiinflamatorios no esteroideos y menos con dosis bajas de aspirina. Otros efectos secundarios descritos son la hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) y la toxicidad hepática que es más frecuente con sertralina.

Los pacientes en tratamiento con ISRS tienen riesgo de presentar síndrome serotoninérgico por interacciones farmacodinámicas con fármacos que aumentan la transmisión serotoninérgica, especialmente IMAO, pero también se han descrito con tramadol, meperidina, dextrometorfano, hierba de San Juan, linezolid y drogas de abuso como el MDMA (éxtasis) entre otros. El síndrome serotoninérgico se produce por una sobreestimulación central y periférica de re-

ceptores de serotonina, que conduce a alteraciones del estado mental, hiperactividad autonómica, hipertensión arterial, taquicardia, midriasis, diaforesis y alteraciones neuromusculares, hipertermia por actividad muscular, rigidez, temblor o mioclonus y en casos severos *shock*.

Todos los ISRS inhiben en alguna medida el CyP450 IID6; y es la paroxetina el inhibidor más potente del grupo, y la sertralina el menos inhibidor. La importancia de la inhibición del CyP450 isoenzima IID6 inducida por antidepresivos reside en el riesgo de aumento inesperado de los niveles plasmáticos de otras drogas metabolizadas por esta isoenzima, como por ejemplo la fenitoína.

Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. La reboxetina tiene un perfil activador que lo haría útil en depresiones inhibidas; puede provocar insomnio, por lo que no debe administrarse por la tarde-noche. Puede provocar hipo o hipertensión.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La venlafaxina comparte mecanismo de acción con los antidepresivos tricíclicos, pero su perfil de seguridad y efectos secundarios es similar al de los ISRS, excepto por la posibilidad de aumento de la tensión arterial con dosis elevadas.

Su efecto antidepresivo puede aparecer más rápido respecto a otros antidepresivos e interactúa mínimamente con el sistema CyP450.

La duloxetina está comercializada en España desde 2006 para el tratamiento de la depresión y del dolor en la neuropatía diabética; no ha demostrado ventajas clínicas respecto a otros antidepresivos; hay reportes poscomercialización de hepatotoxicidad, por lo que no debe prescribirse en alcoholismo o evidencia de hepatopatía.

Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos selectivos

La mirtazapina es un agente antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico selectivo (NaSSA) derivado del antidepresivo tetracíclico mianserina, que antagoniza los receptores alfa-2-adrenérgicos centrales y potencia los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, además de ser un potente bloqueador de los receptores de histamina. Tiene un efecto favorecedor del sueño y ansiolítico, y favorece la ganancia de peso, con menor tendencia a causar disfunción sexual que otros antidepresivos. Existe posibilidad de neutropenia y agranulocitosis, reversible tras su retirada.

Posee un perfil de dosificación inusual que hace que los efectos secundarios puedan ser mayores a dosis bajas que altas; la sedación es más pronunciada a 15 mg al día que 30 mg al día. El metabolismo de la mirtazapina está mediado por múltiples enzimas CyP450, con lo que es menos susceptible que otras drogas de interacción farmacocinética con fármacos que inhiben el sistema P450. La mirtazapina se elimina en un 75% por la orina, por lo que se aconseja reducir la dosis en pacientes con fracaso renal.

Otros antidepresivos. El bupropión en España está autorizado únicamente para la deshabituación por nicotina. De estructura química similar a la de la amfetamina, su mecanismo de acción antidepresiva es desconocido. Es un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina y dopamina, con mínimo efecto sobre la serotonina. Puede provocar hipertensión y aumento de la frecuencia cardíaca. Se asocia a riesgo de convulsiones a dosis altas, sobre todo en pacientes con historia de epilepsia. El bupropión se metaboliza por CyP 450 IIB6, con interacción con pocos fármacos, como la ciclofosfamida y la orfenadrina. La carbamacepina induce el metabolismo de bupropión, disminuyendo los niveles séricos. También disminuyen con fenitoína, y aumentan con valproato.

Otros

Hypericum perforatum (hierba de San Juan). En los últimos años se ha extendido el uso de este agente natural en el tratamiento de la depresión por la creencia por parte de los pacientes de que los productos naturales son mejores y más seguros que los fármacos. Su mecanismo de acción no ha sido aclarado. Contiene al menos 10 componentes diferentes que pueden contribuir a su efecto farmacológico. Aunque algunos estudios sugerían que el *Hypericum perforatum* era más eficaz que placebo en el tratamiento de la depresión leve a moderada⁴⁹, estudios recientes⁵⁰⁻⁵² muestran que no es más eficaz que placebo en la depresión mayor de severidad moderada. En el año 2000 la Agencia Española del Medicamento⁵³ advirtió en una nota informativa sobre el riesgo de interacciones medicamentosas con *Hypericum perforatum* debido a su capacidad inductora en el sistema citocromo P450. De ellas, las más relevantes incluyen antirretrovirales (indinavir)⁵⁴, ciclosporina, digoxina⁵⁵, anticonceptivos orales, teofilina y warfarina, con disminución de las concentraciones plasmáticas y disminución del efecto terapéutico y aumento del mismo al interrumpir la administración con aparición de toxicidad de estos fármacos que tienen estrecho margen terapéutico. Han sido comunicados casos de rechazo agudo en pacientes con trasplante cardíaco por la interacción con ciclosporina⁵⁶. El *Hypericum perforatum* también presenta efectos secundarios como boca seca, mareos, diarrea, náuseas, fototoxicidad y fatiga y favorece la aparición del síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con ISRS.

Psicoestimulantes. El metilfenidato es de utilidad en el síndrome del déficit de atención e hiperactividad y en la narcolepsia. No se conoce exactamente su mecanismo de acción. En principio no está indicado en el tratamiento de la depresión, por sus efectos secundarios e interacciones medicamentosas sobre todo con simpaticomiméticos; inhibe la metabolización de los anticoagulantes orales, anti-convulsivantes y algunos antidepresivos. Debe utilizarse con precaución en cardiopatas e hipertensos. En un estudio⁵⁷ se utilizó metilfenidato como tratamiento coadyuvante en 7 pacientes con desconexión

TABLA 3. Recomendación del Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de utilización de fármacos antidepressivos según la sintomatología a tratar

Ansiedad: paroxetina, mirtazapina, mianserina
Obsesión: paroxetina
Dolor: tricíclicos, venlafaxina, duloxetina
Anorexia: mirtazapina
Insomnio: mirtazapina, mianserina, paroxetina
Apatía: fluoxetina, sertralina, bupropión, metilfenidato
Interacciones sistema P450: citalopram, sertralina

de soporte ventilatorio dificultoso y depresión severa, con buenos resultados.

Ácidos grasos omega 3. Hay evidencia creciente de que los ácidos grasos omega 3 son importantes en la salud mental. Cuatro de seis estudios doble ciego³⁸ controlados con placebo en depresión han mostrado beneficio terapéutico. Está por determinar si la modificación de los componentes nutricionales administrados al paciente crítico podría influir positivamente en la prevención de los trastornos emocionales de estos pacientes.

RECOMENDACIONES

1. La depresión en el paciente crítico es muy frecuente con importante repercusión negativa en el pronóstico. Su reconocimiento precoz y tratamiento correcto podría mejorar la morbimortalidad a mediano plazo.

2. La detección y el manejo de la depresión en el paciente crítico es complicada. El principal diagnóstico diferencial de la depresión se da con los cuadros de delirio. Se recomienda mantener un alto índice de sospecha de esta patología.

3. Se recomienda valorar el posible impacto sobre el paciente de la retirada de los fármacos antidepressivos en aquellos pacientes medicados con estos agentes previamente a su ingreso en la UCI.

4. Todos los antidepressivos tienen similar eficacia. En el paciente crítico, el antidepressivo se debe elegir en función de su patología, la medicación concomitante, los posibles efectos adversos y la sintomatología predominante a tratar (tabla 3).

5. Los nuevos antidepressivos como la mirtazapina, la venlafaxina y la duloxetina parecen tener un inicio de acción más rápido y mayor eficacia en los síntomas somáticos asociados a la depresión, en especial el dolor.

6. Las medidas que aumentan el confort y la comunicación del paciente durante su estancia en la UCI (preservación del sueño, comunicación con la familia, etc.) parecen tener efectos beneficiosos en la prevención de los trastornos emocionales durante y después de su estancia en la UCI.

7. La hierba de San Juan y otras terapias alternativas no deben administrarse como tratamiento de la depresión en el paciente crítico.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. msc.es/Diseno/sns/sns_sistemas_informacion.htm
2. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504.
3. Murray CJ, López AD. The global burden of disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
4. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden L, Cuffe M, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Int Med*. 2001;161:1849-56.
5. Van Den Brink RH, Van Melle JP, Honig A, Schene A, Crinjs HJGM, Lambert FPG, et al; on behalf of the MIND-IT investigators. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: Rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Am Heart J*. 2002;144:219-25.
6. Misra S, Ganzini L. Delirium, depression and anxiety. *Crit Care Clin*. 2003;19:771-87.
7. Sanders K, Cassem E. Psychiatric Complications in the Critically ill Cardiac Patient. *Tex Heart Inst J*. 1993;20:180-7.
8. Jackson J, Hart RP, Gordon S, Shintani A, Truman B, May L, et al. Six month neuropsychological outcomes of medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003;31:1226-34.
9. Hopkins R, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:340-7.
10. Burg MM, Benedetto MC, Rosenberg R, Soufer R. Presurgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med*. 2003;65:111-8.
11. Burg MM, Benedetto C, Soufer R. Depressive symptoms and mortality two years after coronary artery bypass graft surgery (CABG) in men. *Psychosom Med*. 2003;65:508-10.
12. Borowicz L, Royall R, Grega M, Selnes O, Lyketsos C, Mc Khann G. Depression and cardiac morbidity 5 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosomatics*. 2002;43:464-71.
13. Zipfel S, Schneider A, Wild B, Löwe B, Jünger J, Haass M, et al. Effect of depressive symptoms on survival after heart transplantation. *Psychosom Med*. 2002;64:740-7.
14. Depression Guideline Panel. Clinical practice guideline, number 5. Depression in primary care: vol 1. Detection and diagnosis. AHCPR Pub. N° 93-0551. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research; 1993.
15. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:2024-8.
16. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed: DSM IV. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
17. Rincón HG, Granados M, Unutzer J, Gómez M, Duran R, Badiel M, et al. Prevalence, detection and treatment of anxiety, depression and delirium in the adult critical care unit. *Psychosomatics*. 2001;42:391-406.
18. Koenig H, George L, Peterson B, Pieper C. Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1376-83.
19. Beck AT. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years later. *Clin Psychol Rev*. 1988;8:77-100.
20. Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
21. Montgomery SA, Asberg M. A new depression rating scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
22. Herbert AS, Lewis S, Mahendran R, Platt J, Bhattacharyya B. Screening for depression among acutely ill geriatric inpatients with short geriatric depression scale. *Age and Ageing*. 1997;26:217-21.

23. Gilbody S, House A, Sheldon T. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: Systematic review. *Br Med J*. 2001;322:406-9.
24. Walder B, Francioli D, Meyer JJ, Lançon M, Romand JA. Effects of guidelines implementation in a surgical intensive care unit to control nighttime light and noise levels. Walder B, Francioli D, Meyer JJ, Lançon M, Romand JA. *Crit Care Med*. 2000;28:2242-7.
25. Hewitt J. Psycho-affective disorder in intensive care units: a review. *J Clin Nurs*. 2002;11:575-84.
26. Chlan L. Effectiveness of a music therapy intervention on relaxation and anxiety for patients receiving ventilatory assistance. *Heart Lung*. 1998;27:169-76.
27. Richards KC. Effect of a back massage and relaxation intervention on sleep in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 1998;7:288-99.
28. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud P, Suter PM. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: Effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med*. 1996;22:1186-90.
29. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall J. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1457.
30. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD, Humphris GH, Ingleby S, Eddleston J, et al. Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. *Critical Care Med*. 2003;31:2456-61.
31. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al.; Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3106-16.
32. Travé Rodríguez AL, Reneses Sacristán A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2002; 26: n.º 1.
33. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005;175-89.
34. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Craig Nelson J, Bigger JT, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279:287-91.
35. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodruff S, Giardina EG, Bigger JT. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry*. 1998;155:660-5.
36. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2000;62:783-9.
37. Shapiro PA, Lesperance F, Frasura-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Jiang JW. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial). *Am Heart J*. 1999;137:1100-6.
38. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger T, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina (the SADHAT trial). *JAMA*. 2002;288:701-9.
39. McFarlane A, Kamath KV, Fallen EL, Malcolm V, Cherian F, Geoff N. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;142:617-23.
40. Pollock Bg, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;2:137-40.
41. Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, Freedland KE, Berkman LF, Watkins LL, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92:1277-81.
42. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*. 1994;25:1099-104.
43. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 1996;27:1211-4.
44. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000;31:1829-32.
45. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:351-9.
46. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1823-9.
47. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhack U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression—a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol*. 2003;250:347-51.
48. De Abajo FJ, García Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319:1106-9.
49. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression—an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *Br Med J*. 1996;313:253-8.
50. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1978-86.
51. Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1807-14.
52. Gelenberg AJ, Shelton RC, Crits Christoph P, Keller MB, Dunner DL, Hirschfeld RM, et al. The effectiveness of St John's wort in major depressive disorder: a naturalistic phase 2 follow-up in which nonresponders were provided alternate medication. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1114-9.
53. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Reacc Advers Medicam* 2003;10.
54. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000;355:547-8.
55. Johne A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66:338-45.
56. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000;355:548-9.
57. Rothenhausler HB, Ehrentraut S, von Degenfeld G, Weis M, Tichy M, Kilger E, et al. Treatment of depression with methylphenidate in patients difficult to wean from mechanical ventilation in the intensive care unit. *J Clin Psychiatry* 2000;61:750-5.
58. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*. 2005;65:1051-9.