



Opinión de
Experto



IMIPRAMINA

UNA ALTERNATIVA VIGENTE PARA LA DEPRESIÓN
MELANCÓLICA Y RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Dr. José Benjamín Guerrero López

ELEMENTOS AUDIOVISUALES



IMAGEN INTERACTIVA



TEXTO



AUDIO



VIDEO CÁPSULA



AUTOEVALUACIÓN

Visite:

<https://hablemosdesaludmental.com.mx>

IMIPRAMINA, UNA ALTERNATIVA VIGENTE PARA LA DEPRESIÓN MELANCÓLICA Y RESISTENTE AL TRATAMIENTO



Dr. José Benjamín Guerrero López

El trastorno depresivo mayor es uno de los más comunes en psiquiatría a nivel mundial. Se caracteriza por tristeza persistente, pérdida del interés o de la capacidad para experimentar placer y alteraciones del sueño, apetito y energía. Puede acompañarse de ideas de muerte o suicidio y afecta notablemente el funcionamiento y las actividades de los pacientes.

De acuerdo con los estudios epidemiológicos más amplios en Estados Unidos, la prevalencia de la depresión durante la vida se ha estimado entre 8.3% y 8.6%. Cabe destacar que el pico de inicio de los cuadros depresivos se encuentra entre los 15 y 29 años, es decir, afecta a gente joven; incluso, la Organización Mundial de la Salud ha destacado la ocurrencia de la depresión en grupos de edad entre 20 y 25 años, así como la importancia de intervenir para evitar el deterioro que genera.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la actualidad se considera que la depresión es una enfermedad heterogénea, con múltiples incidencias de salud. Se asume como un fenómeno complejo con presentaciones diversas y, probablemente, también etiologías diferentes. Sus síntomas principales son disminución del ánimo y anhedonia, pero pueden ocurrir una amplia constelación de manifestaciones clínicas, como: ideas de muerte, de suicidio, alteraciones psicomotoras, sentimientos de culpa, síntomas somáticos, entre otros.

Se han descrito especificadores para la depresión como concurrencia de síntomas ansiosos, melancólicos, atípicos y catatónicos. El registro de alguno de estos determinantes en pacientes tiene implicaciones en el tratamiento a seguir.

Por lo general, se considera que la depresión melancólica es la más grave y se había denominado "endógena" debido que se asumía menos relacionada con factores externos y más ligada a circunstancias biológicas.

BASES BIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN

Para abordar de manera terapéutica la depresión es importante conocer los cambios biológicos que se producen en esta. Si bien en la actualidad se ha reconocido que es una entidad relacionada con afecciones inmunológicas, metabólicas, endocrinas, de ciclos circadianos, entre otras, los sistemas de neurotransmisión continúan vigentes como parte de su etiología y son la base para el funcionamiento de múltiples anti-depresivos.

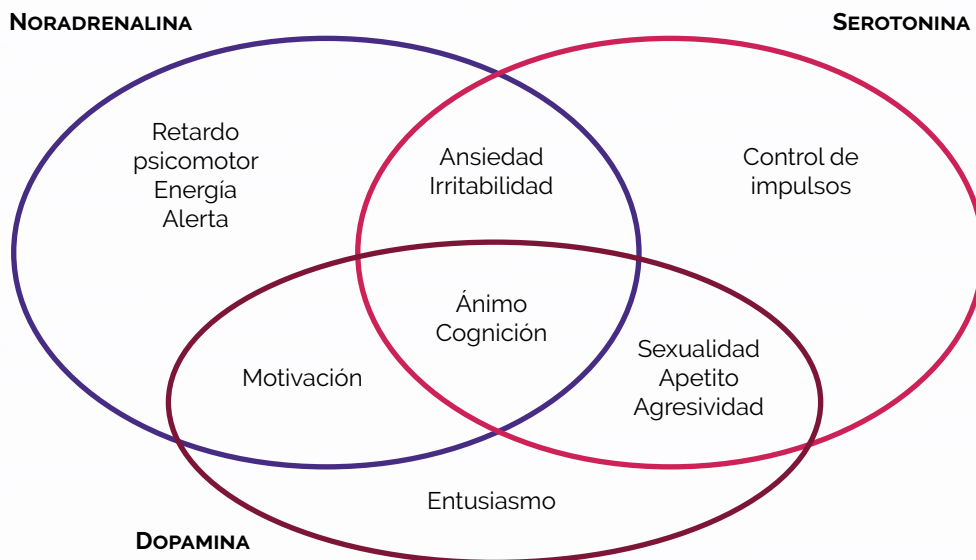
Los principales neurotransmisores involucrados en la etiología de la depresión son: noradrenalina, serotonina y dopamina. Su interacción incide en el ánimo, las emociones y la función cognitiva; sin embargo, cada amina también se relaciona de forma específica con algunos síntomas, lo que explica el comportamiento de los pacientes (**Figura 1**).

Cuando un fármaco actúa solamente sobre un sistema de neurotransmisión, ciertas manifestaciones de la depresión pueden persistir. Como parte de estos síntomas residuales se han observado fatiga e hipersomnía. La evidencia sugiere que el uso de medicamentos que inhiben la recaptura de noradrenalina y de dopamina, como la imipramina, resulta en menores tasas de fatiga e hipersomnía residual que con aquellos que actúan solo sobre la recaptura de serotonina.

LA IMIPRAMINA: UNA OPCIÓN VIGENTE

La historia del descubrimiento de los efectos antidepresivos de la imipramina se describe en múltiples textos. Inicialmente fue probada como antipsicótico debido a que su estructura química es similar a la de la clorpromacina; sin embargo, no resultó de gran utilidad para los síntomas psicóticos, pero sí para disminuir los depresivos y el retraso psicomotor de los pacientes. A partir de entonces, comenzó a utilizarse con dicha finalidad, y a pesar de los diversos antidepresivos que han surgido desde su descubrimiento, en la actualidad podemos decir que la eficacia de todos estos es similar a la de la imipramina (**Figura 2**).

Figura 1. Monoaminas implicadas en los sistemas de neurotransmisión que explican la depresión



Las monoaminas están implicadas en los síntomas depresivos, sus efectos se superponen e interactúan entre sí. Cuando un paciente no responde a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y tiene síntomas residuales como anergia o retardo psicomotor, probar un fármaco que además inhiba la recaptura de noradrenalina como la imipramina es una buena opción. Modificada de:

La imipramina es una amina terciaria que bloquea la recaptura de serotonina, noradrenalina y, en menor medida, de dopamina; esto le confiere el efecto antidepressivo; además, bloquea receptores histaminérgicos y dopaminérgicos tipo 2. También ofrece un potente resultado anticolinérgico. Este perfil de acción lleva a efectos colaterales, en particular sedación, aumento de peso y consecuencias anticolinérgicas, que en algunos casos se convierten en resultados deseados; por ejemplo, cuando se utilizan en el tratamiento de la enuresis.



Imagen interactiva

En otros supuestos es muy importante considerar el perfil del paciente; como mencionamos previamente, los jóvenes son quienes con mayor frecuencia padecen depresión y toleran mejor los efectos colaterales, además suelen no tener comorbilidades que contraindican su uso, por ejemplo: hipertrofia prostática, infarto reciente o trastornos metabólicos graves.

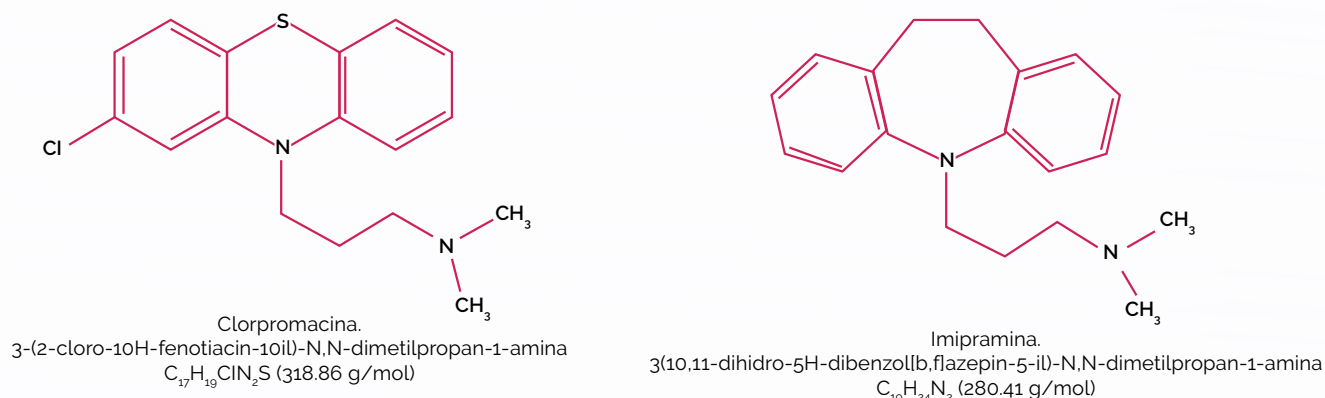


DEPRESIÓN MELANCÓLICA

A través del tiempo la depresión melancólica ha estado relacionada con un concepto de gravedad. Además, se considera que este subtipo podría tener más características “endógenas” que implican mayor independencia a los factores externos y, posiblemente, una fisiopatología particular que involucra mayor predisposición genética y asociación con signos biológicos, como: alteraciones del apetito, libido, sueño y actividad psicomotriz. De igual modo, se ha observado que en los pacientes con depresión melancólica aumenta el riesgo de suicidio y la frecuencia de síntomas psicóticos, en comparación con otros subtipos, lo que corrobora su gravedad.

Los pacientes con depresión melancólica tienen puntuaciones altas en las escalas de depresión, es decir, son de mayor gravedad y suelen acompañarse con más frecuencia de síntomas psicóticos. También se ha registrado que estos pacientes suelen mostrar más alteraciones neuropsicológicas que el resto de los que padecen depresión, sobre todo en tareas que requieren memoria, funciones ejecutivas, atención y tiempo de reacción. Esto sugiere que las personas con depresión melancólica se distinguen por mayor deterioro

Figura 2. Descubrimiento de la imipramina



La imipramina se deriva de la clorpromacina, razón por la que inicialmente fue estudiada como un probable antidepresivo. La *Food and Drug Administration* aprobó su uso en 1959. Su administración en pacientes psicóticos no demostró efecto antipsicótico, pero producía disminución de la opresión en el pecho y sensación de bienestar en los pacientes. Modificada de:

en el funcionamiento cognitivo que aquellas con otros subtipos de depresión.

Estudios recientes han corroborado que los pacientes con depresión melancólica tienen más anomalías biológicas vs los controles sanos y vs los pacientes con depresión no melancólica. Se ha advertido, por ejemplo, que muestran mayores alteraciones en: los patrones inmunológicos, el eje hipotálamo hipófisis adrenal, los estudios de neuroimagen y en algunos metabolitos asociados a la función cerebral.

Existen diversos estudios que sustentan la recomendación del uso de antidepresivos tricíclicos (ATC) como, la imipramina, para el tratamiento de la depresión con síntomas melancólicos; sin embargo, la controversia respecto de la respuesta a estos fármacos en dicho grupo de pacientes también ha sido basta. Un estudio reciente evaluó la respuesta a diferentes medicamentos antidepresivos en personas con depresión melancólica vs aquellas con depresión no melancólica; los autores no notaron diferencia entre ambos grupos, pero sí mayor eficacia de los ATC en ambos pacientes vs los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Además, documentaron que quienes padecen depresión melancólica respondieron menos a placebo y tenían cuadros depresivos más graves. Lo anterior sugiere que la eficacia de los ATC no es cuestionable y que estos fármacos son útiles tanto en depresión melancólica como en no melancólica.



DEPRESIÓN CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS

El algoritmo de tratamiento de la depresión de Texas recomienda el uso de ATC en combinación con antipsicóticos cuando existe depresión mayor con síntomas psicóticos. Se ha percibido mayor evidencia para la combinación con perfenazina, olanzapina y risperidona. Como se mencionó previamente, la imipramina se desarrolló como un antipsicótico, sin que tuviera efecto como tal; sin embargo, su débil efecto sobre los receptores dopaminérgicos explicaría que pacientes con depresión psicótica responden bien a este fármaco, en combinación con un antipsicótico típico o atípico.

DEPRESIÓN RESISTENTE A TRATAMIENTO

La respuesta a la terapéutica antidepresiva se evaluó en el estudio *sequenced treatment alternatives to relieve depression* (STAR*D), el cual identificó que la respuesta a un primer ensayo farmacológico no fue mayor a 50% al administrar un ISRS como primera opción de tratamiento. Además, se ha observado que cuando la primera opción terapéutica falla, intentar con otro medicamento de la misma familia incrementa la tasa de respuesta; sin embargo, el uso de un fármaco de otra

familia puede dar aún mejores resultados, por lo que es importante tener presente el efecto noradrenérgico que se añadiría usando un ATC como imipramina.



La guía del *National Institute for Health and Care Excellence* recomienda el cambio desde un ISRS a un ATC. Asimismo, cada vez se ha reconocido más que la eficacia de los ATC es mayor que la de los ISRS en cierto grupo de pacientes, lo cual indica la importancia de la noradrenalina en el control de la depresión, ya que puede mejorar, en particular, la vigilancia, la motivación y la autopercepción.

Algunos algoritmos terapéuticos sugieren iniciar tratamiento con un ISRS y posteriormente cambiar a un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN) o dual. Lo anterior considerando que aun cuando el mecanismo de acción es similar entre los ATC y los IRSN, los primeros refieren más efectos colaterales. Sin embargo, existen reportes que indican que ante la falta de respuesta de un IRSN cambiar a imipramina resultaría mejor opción que agregar otro fármaco. Navarro y colaboradores evaluaron a 112 pacientes que no respondieron a venlafaxina después de 10 semanas de tratamiento, posterior a lo cual se cambió a imipramina o se agregó mirtazapina, observando mayor tasa de remisión en los pacientes que recibieron imipramina.



Las causas de la resistencia al tratamiento antidepressivo aún distan mucho de conocerse con exactitud, pero es una buena estrategia considerar a los medicamentos que actúan sobre diversos sistemas de neurotransmisión para este grupo de pacientes. La inhibición de la recaptura de noradrenalina puede ser un predictor de respuesta a tratamiento. La inhibición selectiva de la recaptura de noradrenalina, evaluada en un estudio con reboxetina, ofrece mejoría significativa en la farmacoterapia antidepressiva y una oportunidad de incrementar nuestro conocimiento acerca de la función de la noradrenalina en este padecimiento.

CONCLUSIONES

La depresión es la condición psiquiátrica más frecuente a la cual se le atribuye una gran carga de enfermedad a nivel mundial.

Afortunadamente en la actualidad se cuenta con múltiples opciones terapéuticas farmacológicas.

Los diferentes grupos antidepressivos han demostrado efectividad; en el presente escrito se destaca la

importancia de continuar utilizando agentes medicamentosos, como la imipramina, que han demostrado ser útiles para pacientes con depresión, eligiendo el perfil que puede verse más beneficiado por dicho fármaco.

La imipramina sigue siendo ideal para tratar la depresión melancólica; sin embargo, muchas guías clínicas no lo incluyen como la primera opción por sus efectos colaterales.

Es importante destacar que algunos pacientes pueden tolerar los efectos adversos de manera adecuada, mientras que para otros, estos efectos podrían ser benéficos (por ejemplo, en personas con ansiedad o enuresis), por lo cual una herramienta terapéutica tan útil no debe desalentarse debido a ellos.

El clínico tendrá que buscar a los pacientes cuyas características les permitan tolerar las reacciones colaterales y beneficiarse de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Bosaipo NB, Foss MP, Young AH, et al. Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;73:309-25.
- Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4:7-20.
- Esposito CM, Buoli M. The biological face of melancholia: Are there any reliable biomarkers for this depression subtype? *J Affect Disord* 2020;266:802-9.
- Fayez R, Gupta V. Imipramine. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado el 7 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557656/>.
- Halbreich U, Kahn LS. Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: are they gender-preferred phenotypes? *J Affect Disord* 2007;102:245-58.
- Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, et al. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2009;66:2985-3008.
- Li Z, Ruan M, Chen J, et al. Major Depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosci Bull* 2021;37:863-80.
- Montgomery SA. Predicting response: noradrenaline reuptake inhibition. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:21-26.
- Morrison J. *DSM-5® Guía para el diagnóstico clínico*. 5ª ed. Arlington, Estados Unidos: Manual Moderno; 2015.
- Munoli RN, Sharma PSVN, Kongasser S, et al. Melancholic versus non-melancholic depression: a prospective study. *East Asian Arch Psychiatry Off J Hong Kong Coll Psychiatr Dong Ya Jing Shen Ke Xue Zhi Xianggang Jing Shen Ke Yi Xue Yuan Qi Kan* 2020;30:20-7.
- Nardi AE, da Silva AG, Gentil Filho V. Where are lithium carbonate, typical antipsychotics, imipramine, and some other efficacious medications? *Braz J Psychiatry* 2021;43:2-3.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: recognition and management [Internet]. Reino Unido: NICE; 2009 [citado el 7 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>.
- Navarro V, Boulahfa I, Obach A, et al. Switching to imipramine versus add-on mirtazapine in venlafaxine-resistant major depression: a 10-week randomized open study. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:63-6.
- Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, et al. Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006;67:46-9.
- Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression. *Psychiatr Danub* 2018;30:273-84.
- Richards D. Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clin Psychol Rev* 2011;31:117-25.

Servicio Murciano de Salud. Guía de práctica clínica de los trastornos depresivos. Murcia, España: Consejería de Sanidad, Subdirección General de Salud Mental; 2009.

Suehs B, Argo TR, Bendele SD, et al. Texas medication algorithm project procedural manual [Internet]. Texas: Texas Department of State Health Services; 2008 [citado el 7 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://chsciowa.org/sites/chsciowa.org/files/resource/files/9_-_depression_med_algorithm_supplement.pdf

Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, et al. Antidepressant responses in direct comparisons of melancholic and non-melancholic depression. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2020;34:1335-41.



Autoevaluación



Video cápsula

Visite:

<https://hablemosdesaludmental.com.mx>

Talpramin®

Imipramina

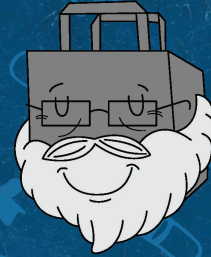
LE DA UN GIRO A LA ENFERMEDAD
DE SU PACIENTE

DOSIS DEPRESIÓN:

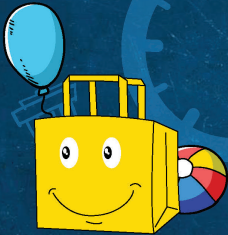
25-50 MG 3-4 VECES / DÍA
DÓSIS MAX. 300 MG / DÍA

ANCIANOS: DOSIS A LA MITAD

MAYORES A 6 AÑOS: 10 MG 3 VECES
AL DÍA



ENURESIS: 25 A 75 MG UNA VEZ AL DÍA
DOSIS MÁXIMA 2.5 MG / KG / DÍA



TABLETAS BIRANURADAS



1. Téllez, V. La noradrenalina su rol en la depresión. In Rev Colomb Psiquiatr. Vol XXIX, No 1. 2000. 2. Lopez-Valdes, H. Garcia-Colunga, J. La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en trastornos del sistema nervioso central. In Salud Mental, Vol. 26, No. 3 Junio 2000:66-72. 3. Aquino, G. Arias, J. Neuromodulación e histamina regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores R3. In Salud Mental 2012; 35:345-352. 4. JPP Talpramin S. Martínez, S. et al. Incontinencia urinaria: una visión desde atención primaria in Medifam Vol. 11 - Núm 2 Feb 2001; 11.55-64. 6. Jefferson, L. et al. tricyclic an tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in Adults; a systematic review and meta analysis. In J Gen Intern Med 32(12):1351-8 7. Parsekyan, D. Migraine prophylaxis in adults patients. In West J Med. Nov 2000. Vol 173:341-345.

 psicofarma®
Al servicio de la salud mental