



Opinión de
Experta



psicofarma®

Al servicio de la salud mental

AMITRIPTILINA

UNA ALTERNATIVA VIGENTE PARA EL
TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR CON
ANSIEDAD Y DOLOR CRÓNICO

Dra. Mónica Flores Ramos

ELEMENTOS AUDIOVISUALES



IMAGEN INTERACTIVA



AUDIO



VIDEO CÁPSULA



TEXTO



AUTOEVALUACIÓN

Visite:

<https://hablemosdesaludmental.com.mx>

AMITRIPTILINA, UNA ALTERNATIVA VIGENTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR CON ANSIEDAD Y DOLOR CRÓNICO



Dra. Mónica Flores Ramos

La depresión mayor es el trastorno psiquiátrico más frecuente a nivel mundial, cuya importancia no radica solo en su alta prevalencia, sino también en que es líder en cuanto a discapacidad. Los años de vida ajustados por discapacidad, también denominados DALY (por sus siglas en inglés, de *disability adjusted life years*), se generan considerando la calidad y esperanza de vida, así como la muerte prematura, que se pierde por sufrir una enfermedad o discapacidad; en otras palabras, la depresión ocasionaría vivir menos y con pobre calidad de vida.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se calcula que más de 264 millones de personas en el planeta, de todas las edades, sufren depresión; además, se asume que es uno de los mayores contribuyentes al suicidio y que la alta carga de enfermedad propiciada por este padecimiento ha llevado a que en múltiples países se reconozca la enorme necesidad de contar con medidas de prevención y atención adecuadas para este grupo de pacientes.

CUADRO CLÍNICO

Se sabe que la depresión es una enfermedad compleja, con presentación clínica variable, que se caracteriza por la presencia de ánimo bajo y pérdida de la capacidad para experimentar placer, con duración de al menos dos semanas. Se acompaña de síntomas cognitivos, vegetativos (alteraciones del sueño y del apetito) o de la psicomotricidad. En ocasiones, pueden suscitarse ideas de muerte o suicidio, e incluso alteraciones de la senso-percepción.

Las múltiples manifestaciones clínicas de la depresión motivan a analizar los diferentes subtipos al momento de evaluar a nuestros pacientes, como son: depresión ansiosa, melancólica, con síntomas atípicos, con características psicóticas o mixtas, y con catatonía (**Cuadro 1**). También es importante tener en cuenta el grupo de edad de los pacientes, ya que esto modificaría la presentación clínica.

Se afirma que la depresión es una enfermedad heterogénea, lo cual dificulta el apego en su tratamiento

a guías clínicas basadas en una clasificación sintomatológica que en muchas ocasiones difiere del cuadro clínico específico de cada enfermo. En consecuencia, la terapéutica requiere ser personalizada y centrada en cada caso en particular.

Además, existen condiciones específicas que suelen asociarse a la depresión, como, comorbilidades médicas (enfermedades neurodegenerativas o metabólicas), psiquiátricas, uso de sustancias, trastornos de personalidad o cuadros de dolor acompañantes, que requieren mayor especificidad en el tratamiento a elegir.

NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

En los últimos años el conocimiento sobre la neurobiología de la depresión ha incrementado de manera importante; aun cuando todavía existen vacíos en el conocimiento de la fisiopatología, los avances nos permiten entender mejor las vías cerebrales involucradas en las emociones y sus conexiones con otras vías, por ejemplo, las de la cognición. Respecto de la interacción compleja genético-ambiental en la etiología de la depresión, hoy en día se sabe que no solo participan genes relacionados con la neurotransmisión, sino también los que participan en otros procesos, como vías metabólicas o inflamatorias.

En la etiología de la depresión se ha estudiado la participación de procesos vinculados con la neurogénesis, vías asociadas a la respuesta al estrés, la inflamación, el estrés oxidativo, el sistema opioide, los procesos ligados con los ritmos circadianos, entre otros. Lo anterior sugiere que los mecanismos de neurotransmisión modificados por ciertos fármacos serían solamente una vía de acción, ya que algunos antidepresivos inciden en otros sistemas, como las vías inflamatorias o los procesos de neurogénesis a través del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés).

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Aunque existen terapias efectivas para la depresión, se calcula que de 76% a 85% de las personas en países

Cuadro 1. Especificadores de la depresión

Especificador	Descripción
Con ansiedad	Sentirse nervioso o tenso, inquietud, dificultad para concentrarse, miedo a que pueda suceder algo terrible, sentir que podría perder el control de sí mismo
Con características mixtas	Ánimo elevado o expansivo, aumento del autoestima, más hablador, fuga de ideas, aumento de energía, actividades que tienen posibilidades de consecuencias dolorosas o disminución de la necesidad de sueño
Con características melancólicas	Pérdida de placer por casi todo, falta de reactividad a estímulos placenteros, desaliento profundo, desesperación, estado de ánimo vacío, peor durante la mañana, despertar pronto por la mañana, agitación o retraso psicomotor, anorexia o pérdida de peso, culpa excesiva
Con características atípicas	Aumento del estado de ánimo en respuesta a sucesos positivos, aumento de peso o apetito, hipersomnía, parálisis plúmbea de extremidades o sensibilidad de rechazo social
Con características psicóticas	Delirios o alucinaciones cuyo contenido puede ser congruente o incongruente con el estado de ánimo
Con catatonia	Estupor, catalepsia, flexibilidad cérea, mutismo, negativismo, adopción de una postura, manierismo, estereotipia, agitación, muecas, ecolalia o ecopraxia.

Elaborado por: Mónica Flores Ramos.

subdesarrollados que la padecen no reciben tratamiento. Aunado a esto, se reconoce que de los individuos que sí tienen atención médica adecuada, un alto porcentaje no responde a la terapia en un primer ensayo. El estudio *sequenced treatment alternatives to relieve depression* (STAR-D), ampliamente citado en el área de la psiquiatría, evalúa a gran cantidad de pacientes en un nivel de atención inicial. En un primer ensayo farmacológico la tasa de respuesta fue de 47% y la de remisión de 36.8%.

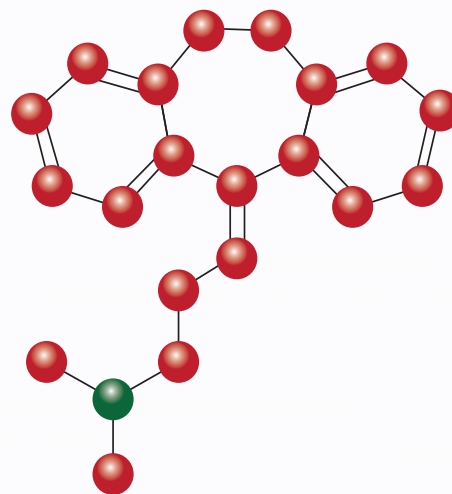
Entre los fármacos recomendados para el tratamiento de la depresión están los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina o duales (IRSN), entre otros. A pesar del amplio número de antidepresivos disponibles en la actualidad, muchas veces las prescripciones se reducen a un poco número de estos y desafortunadamente fármacos como los IMAO y los ATC han dejado de utilizarse debido, en gran medida, a sus efectos colaterales; sin embargo, estos disminuyen con la prescripción cuidadosa, de esta manera no se pierde una herramienta muy valiosa para el tratamiento de la depresión. Los estudios que comparan a los ATC vs IMAO sugieren que los primeros son superiores en el tratamiento de pacientes hospitalizados y en aquellos que muestran anergia.

AMITRIPTILINA

Fue el segundo ATC desarrollado y es uno de los fármacos con mayor cantidad de estudios clínicos controlados. Al igual que el resto de los antidepresivos de esta familia actúa por medio de la inhibición de la recaptura de noradrenalina y serotonina; sin embargo,

su principal metabolito, la nortriptilina, es mucho más potente en la inhibición la recaptura de noradrenalina (**Figura 1**).

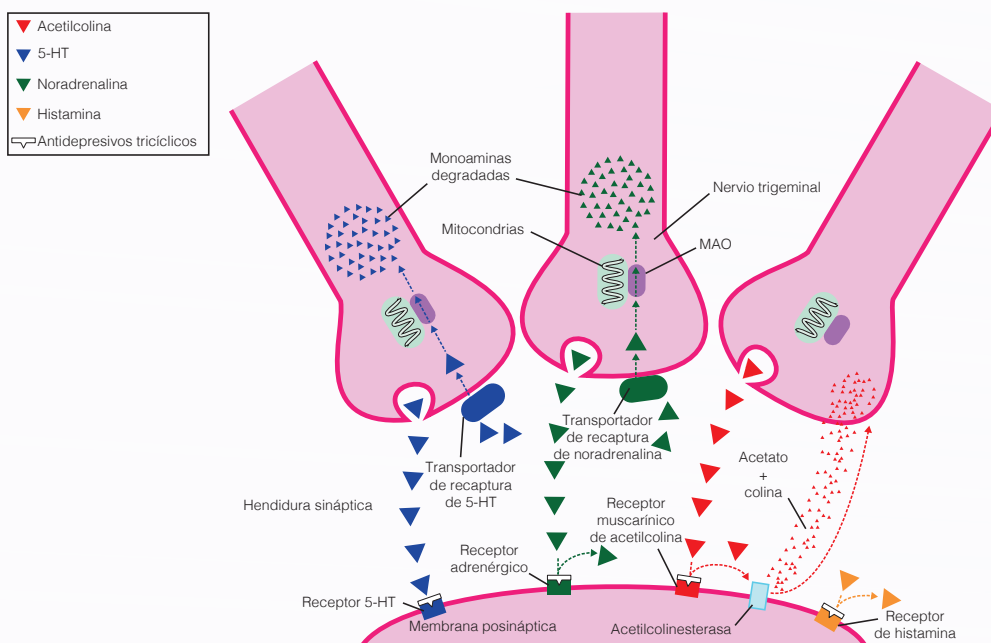
Figura 1. Amitriptilina



Es una amina terciaria por lo que tiene un efecto más potente en pacientes hospitalizados.

La amitriptilina también tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos tipo 2-C (5HT-2C) y por los D-1 adrenérgicos, lo que le confiere un efecto antidepresivo adecuado, según el perfil de neurotransmisión implicado en la sintomatología depresiva; además, incrementa la expresión del RNA mensajero del BDNF en astrocitos y microglia. Cabe mencionar que es necesario evaluar con mayor profundidad este último resultado, ya

Figura 2. Mecanismo de acción de la amitriptilina



MAO: monoamino oxidasa.

que en la actualidad sabemos que el BDNF puede relacionarse con respuesta adecuada al tratamiento anti-depresivo (**Figura 2**).

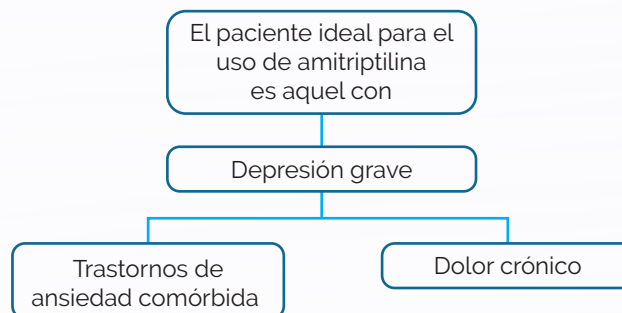
La amitriptilina actúa inhibiendo la recaptura de serotonina, noradrenalina y en menor medida de dopamina, lo que le confiere un perfil antidepressivo adecuado.

Desafortunadamente, los efectos colaterales de los ATC, como aumento de peso, sus consecuencias anticolinérgicas y su efecto en el ritmo cardiaco, han obligado a subutilizar este grupo de fármacos, cuando la conducta terapéutica adecuada sería evaluar su uso en pacientes jóvenes, con pocos factores de riesgo y perfil sintomático que pudiera remitir considerando el mecanismo de acción. Incluso, se aduce que su efecto sedante y el aumento de apetito resultan útiles cuando el episodio depresivo cursa con agitación, insomnio y pérdida de apetito.

Se sugiere que la amitriptilina posee mayor eficacia en comparación con los demás ATC y las aminas terciarias (imipramina y clorimipramina), así como mayor efecto que las aminas secundarias y la maprotilina, en pacientes hospitalizados. Además, se ha documentado que la amitriptilina es más eficaz que los ISRS en pacientes hospitalizados, mientras que en los ambulatorios la efectividad de ambos fármacos resulta similar.

Con base en lo anterior, definir el grupo de pacientes que se beneficiarían con el uso de amitriptilina requiere conocer su mecanismo de acción y los perfiles clínicos de cada uno, sobre los cuales se han registrado buenos resultados (**Cuadro 2**). En Estados Unidos, la amitriptilina continúa siendo uno de los fármacos antidepressivos más prescritos gracias a la experiencia clínica positiva (**Figura 3**).

Figura 3. Indicaciones de amitriptilina



DEPRESIÓN COMÓRBIDA CON TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La comorbilidad entre depresión y trastornos de ansiedad es frecuente; por lo tanto, lo ideal es lograr el tratamiento de ambos padecimientos con un solo fármaco



AUDIO

Cuadro 2. Pacientes que pueden beneficiarse con el uso de amitriptilina

Cuadro clínico	Características	Referencia
Depresión con síntomas ansiosos	Pacientes que cumplen los criterios de depresión mayor y presentan síntomas ansiosos	Amitriptilina es eficaz en ambas situaciones
Depresión con insomnio	Pacientes deprimidos cuyos síntomas de alteración del sueño son importantes	La guía de tratamiento de la <i>American Psychiatry Association</i> sugiere una toma nocturna de amitriptilina
Depresión acompañada de trastornos de ansiedad	Pacientes deprimidos que además cursan con trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, ansiedad social u otro trastorno de ansiedad	La amitriptilina es de utilidad en pacientes con trastornos de ansiedad y depresión
Depresión acompañada de dolor crónico	Pacientes con depresión que suele acompañarse de dolor neuropático o cuadros de fibromialgia	La recomendación de usar amitriptilina en este grupo de pacientes continúa siendo vigente

Elaborado por: Mónica Flores Ramos. Datos tomados de: Gelenberg AJ, et al. *Am J Psychiatry* 2010;167(Suppl 10):9-118. Rampello L, et al. *Neuropsychobiology* 1995;31:130-4. Bennabi D, et al. *BMC Psychiatry* 2019;19:50. Moore RA, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD008242.

y el efecto sedante de la amitriptilina puede utilizarse con este fin.

Tanto los pacientes con depresión ansiosa como aquellos que sufren depresión comórbida con trastornos de ansiedad se verían favorecidos con la ingesta de amitriptilina. En el primer caso se ha observado que este fármaco es superior a otros, con eficacia similar a los ISRS.

Si bien algunas guías farmacológicas recomiendan a la imipramina y otros ATC como segunda línea de tratamiento de la depresión comórbida con trastornos de ansiedad, si no se consigue mejoría con el uso de un ISRS o IRSN, es necesario considerar un ATC, ya que estos fármacos han demostrado utilidad en la depresión que se acompaña de trastorno obsesivo compulsivo, crisis de pánico, ansiedad social o trastorno de ansiedad generalizada.



AUDIO

Asimismo, se sabe que en la depresión, la ansiedad o cuando ambos padecimientos coexisten, los trastornos del sueño son más frecuentes, por consiguiente, utilizar el efecto sedante de la amitriptilina para inducir el sueño es una estrategia terapéutica óptima. Si bien la sedación se asume como un efecto colateral, resulta de gran utilidad en pacientes con elevada ansiedad e insomnio cuando se administra en dosis nocturna.



AUDIO

DEPRESIÓN ACOMPAÑADA DE CUADROS DE DOLOR CRÓNICO

Entre la mitad y dos tercios de los pacientes con depresión refieren algún cuadro de dolor y viceversa, se sabe que en los servicios de atención primaria cerca del doble de personas que buscan tratamiento por algún tipo de dolor cursan con un cuadro de depresión vs aquellos con otros síntomas clínicos. Con base en lo anterior, es posible afirmar que la depresión y el dolor coexisten; además, ambos padecimientos comparten vías de neurotransmisión, por lo que su coexistencia se explica por vías neurobiológicas, que incluyen neurotransmisores, como: sustancia P, ácido gamma aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina, serotonina y norepinefrina.



IMAGEN INTERACTIVA

Para pacientes con dolor crónico se indican fármacos que actúen sobre las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas. Los ATC han demostrado ser los más efectivos para disminuir el dolor tanto de la neuropatía diabética como de la neuralgia posherpética. Además, en enfermos con fibromialgia se ha observado que reducen el dolor y mejoran el funcionamiento del individuo; la amitriptilina es el medicamento del que se tiene mayor evidencia científica al respecto.



AUDIO

Una revisión sistemática realizada en 2015 corroboró su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático.

Los autores concluyeron que, si bien la calidad de los estudios incluidos fue modesta, la amitriptilina debe continuar siendo recomendada en pacientes con estas características.

PACIENTES EN QUIENES DEBEMOS EVITAR EL USO DE ATC

Los efectos anticolinérgicos de este grupo de fármacos indican que no deben usarse en pacientes con demencia, cardiopatía, glaucoma, síndrome prostático o estreñimiento crónico; además, son menos aconsejables que otros antidepresivos en personas con epilepsia, ya que disminuyen el umbral convulsivo y es necesario considerar que los pacientes con traumatismo craneoencefálico suelen ser más sensibles a estos efectos epileptogénicos, así como a la sedación y al efecto anticolinérgico.

CONCLUSIONES

Las herramientas farmacológicas con que contamos para aliviar a nuestros pacientes son diversas; sin embargo, es necesario analizar cada caso particular y ser cuidadosos al momento de prescribir un fármaco, pensando siempre en su eficacia.

La amitriptilina puede recomendarse, con buenos resultados, a pacientes deprimidos muy ansiosos o con insomnio; además, en pacientes con trastornos de ansiedad comórbidos, permite el uso de un solo fármaco y evita la polifarmacia.

Los pacientes con dolor crónico también se benefician enormemente de la amitriptilina.

Un foco importante para la administración de amitriptilina son los pacientes jóvenes, sin comorbilidades que contraindiquen su uso y que toleren de forma adecuada los efectos anticolinérgicos.

Es importante considerar siempre los efectos colaterales, pero estos no deben constituir, en ningún caso, un obstáculo para prescribir un fármaco que pueda resultar muy efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014.
- Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:93-7.
- Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental). *BMC Psychiatry* 2019;19:50.
- Chockalingam R, Gott BM, Conway CR. Tricyclic Antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look? *Handb Exp Pharmacol* 2019;250:37-48.
- Fangmann P, Assion H-J, Juckel G, et al. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:1-4.
- Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167(Suppl 10):9-118.
- McClure EW, Daniels RN. Classics in Chemical Neuroscience: Amitriptyline. *ACS Chem Neurosci* 2021;12:354-62.
- Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med* 2019;131:438-44.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD008242.
- Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci* 2017;18:2483.
- Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep* 2020;47:753-70.
- Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R, et al. Comparative effects of amitriptyline and amineptine in patients affected by anxious depression. *Neuropsychobiology* 1995;31:130-4.
- Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs* 2009;23:627-47.
- Servicio Murciano de Salud. Guía de práctica clínica de los trastornos depresivos. Murcia, España: Consejería de Sanidad, Subdirección General de Salud Mental; 2009.
- Who.int. Depression [Internet]. World Health Organization; [actualizado el 30 de enero de 2020; citado el 3 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.



VIDEO CÁPSULA



AUTOEVALUACIÓN

Visite:

<https://hablemosdesaludmental.com.mx>

Anapsique®

Amitriptilina

en

Depresión

UNA BELLEZA

QUE CONTINUA VIGENTE

triple efecto:¹

Antidepresivo

Ansiolítico

Sedante



Depresión leve a moderada: ¹

25mg / día dosis de inicio
hasta 150mg repartidos en 24 hrs.

Depresión severa: ¹

75mg / día dosis de inicio
hasta 150mg repartidos en 24 hrs.

