Comentario al artículo: *Depresión en la edad avanzada: aspectos terapéuticos*

ÁLAMO, C.

Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid.

El abordaje terapéutico de la depresión en el anciano no es tarea sencilla, pero ello no justifica una actitud nihilista. Existen diversos recursos terapéuticos de tipo físico, psicológico, social y farmacológico que, utilizados convenientemente, pueden mejorar la calidad de vida del paciente deprimido. Este comentario textual que realizábamos hace algunos años (1), sigue gozando de plena actualidad y resulta sumamente interesante tener en nuestras manos la excelente y completa –incluso exhaustiva– revisión que sobre este particular ha realizado el Prof. Chinchilla Moreno, en la que acomete todos los aspectos citados, junto con otros, clínicos, epidemiológicos y etiopatogénicos, necesarios para comprender el problema. Además, esta revisión tiene un valor especial, ya que se basa en datos buscados cuidadosamente en la bibliografía especializada, siempre necesarios, pero sobre todo en fuentes bibliográficas propias y, lo que es más importante, en su amplia experiencia clínica y docente que impregna todo el trabajo. Por tanto, comentar esta revisión nos resulta sumamente agradable, a la vez que enriquecedor para nuestros conocimientos basados en una Farmacología menos cercana de la clínica de lo que nos gustaría.

En líneas generales, el anciano suele presentar diversos cuadros patológicos, que pueden necesitar ser abordados específicamente con distintos tipos de tratamiento, lo que incrementa la posibilidad de respuestas anómalas, interacciones y un mayor número de efectos adversos que en el sujeto joven.

Los ancianos, por lo general, son más susceptibles a los efectos farmacológicos de los antidepresivos que los jóvenes, de tal forma que pueden requerir dosis menores de los mismos para conseguir efectos clínicos equivalentes. El anciano experimenta una serie de alteraciones fisiológicas que pueden afectar a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Consecuencia directa de estos hechos es, por lo general, un aumento de su biodisponibilidad y, por ende, de la concentración que alcanzan en su lugar de acción. Por otra parte, los efectos farmacológicos de los antidepresivos pueden verse amplificados en el anciano, debido fundamentalmente a una mayor sensibilidad de los receptores implicados. Además, en el anciano, la respuesta a los antidepresivos puede tam-

bién estar alterada por la presencia de otras enfermedades concomitantes y por la administración simultánea de fármacos con otras indicaciones terapéuticas. De esta forma, se ha observado, a través de estudios realizados con dosis únicas, que en los ancianos se prolonga la vida media de algunos antidepresivos, como resultado de una disminución de su aclaramiento plasmático, y aumenta el volumen de distribución (Vd), a consecuencia de la mayor proporción de tejido adiposo existente en el anciano, y del carácter liposoluble de los antidepresivos.

Por lo expuesto, siguiendo a Cusack (2), existe una serie de principios básicos en el tratamiento del anciano que deben ser tenidos en consideración antes de iniciar la terapéutica.

Lo primero que debemos plantearnos es si la terapia farmacológica es necesaria. Como señala el Dr. Chinchilla (a partir de ahora le denominaremos el autor y recogeremos en cursiva las referencias a su texto), «el tratamiento ha de ser casi siempre mixto pero fundamentalmente biológico, psicofarmacológico». Este principio nos lleva a cuestionarnos si el riesgo al que se somete el anciano deprimido no es superior al beneficio que la medicación le procura. Creemos que existe una serie de razones que justifican el tratamiento. En primer lugar, la alta tasa de cronificación que se da en el deprimido sin tratamiento biológico. Además, la remisión espontánea de la depresión es poco frecuente en el anciano. La frecuencia de suicidio es extremadamente alta y se incrementa la morbi-mortalidad por causas médicas. De hecho, en este grupo de pacientes la probabilidad de mortalidad al cabo de un año se incrementa hasta en un 59% con respecto a pacientes no depresivos en condiciones patológicas y de edad similares. Además, los costes socio-sanitarios son elevados (3). En definitiva, dejar al paciente depresivo sin el tratamiento adecuado equivale a condenarle a un tipo de vida carente de placer y de ilusión que puede acabar en una tragedia final como es el suicidio (1).

El segundo punto a considerar es de especial importancia. Puesto que el anciano deprimido debe ser tratado, debemos plantearnos, siguiendo a Cusack (2), cuál es el tratamiento más apropiado. Este es uno de los puntos fuertes de la revisión que nos ocupa. En ella se señala

que «la elección del fármaco antidepresivo se fundamentará en el necesario conocimiento de la farmacopea antidepresiva... en la experiencia del clínico... en beneficios/riesgos... los tratamientos serán individualizados». En efecto, no existe un agente de «primera línea» para el tratamiento del anciano con depresión. La selección de un antidepresivo debe realizarse estudiando cada caso, tomando en consideración las características de cada paciente (4) y realizando un balance entre eficacia, seguridad, aceptabilidad y coste (5).

Un tercer aspecto a considerar en el anciano es el relativo a la necesidad de que el paciente entienda, aprenda y acepte las pautas terapéuticas recomendadas. En este sentido se señala la «necesidad de educar al paciente y a la familia sobre la enfermedad y el tratamiento adecuado...» y ello es fundamental, ya que los errores, la omisión, el incumplimiento en lo referente a la medicación son muy frecuentes en el anciano. La pérdida de memoria a corto plazo es frecuente en los ancianos, se agrava con los agentes anticolinérgicos, por ejemplo con los tricíclicos, y dificulta el cumplimiento de regímenes posológicos que requieren diferentes dosis y tomas a lo largo del día. Estos olvidos pueden llevar a una subdosificación que, desgraciadamente, es frecuente, pero siempre inaceptable, ya que sometemos al anciano al riesgo de efectos adversos sin el beneficio terapéutico (1). En este sentido, aquellos antidepresivos que requieren una sola toma al día, que permiten recomendar su administración siempre a la misma hora, mejor acompañando alguna de las comidas, facilitan la cumplimentación.

Otro asunto que Cusack sugiere contemplar, es el relativo a la forma galénica del preparado más apropiada para el anciano. Muchos ancianos tienen una escasa salivación, agravada por el empleo de antidepresivos con propiedades antimuscarínicas, que se acompañan de dificultades de deglución, por lo que la administración de cápsulas o tabletas, en número o tamaño elevado, es desaconsejable. En estos casos, el empleo de preparaciones líquidas o comprimidos efervescentes, o cualquier forma sólida diluible, es deseable para facilitar la cumplimentación terapéutica (2).

Por otra parte, el empleo de una dosificación estándar, administrada en una sola toma al día, como ocurre con algunos agentes como fluoxetina o citalopram, asegura mejor la cumplimentación que regímenes más complejos, como sucede con «clorimipramina o con venlafaxina 75 mg/día (subir hasta tolerancia)». Igualmente, tal y como señala el autor para los tricíclicos, «su administración debe ser paulatina, en dosis múltiples repartidas durante el día, iniciando el tratamiento con dosis bajas e ir subiendo cada 3 a 5 días hasta llegar a la dosis óptima a los 15-20 días... manteniendo esas dosis repartidas en tres tomas al día durante unas 4-6 semanas. En caso de que no se observe respuesta... la efectividad se consigue a concentraciones de 50-300 ng/ml...», parece, como indica Cusack (1) que este tipo de pautas posológicas resulta complejo para el paciente, ya que necesitaría el control de otra persona para un co-

recto seguimiento. Además, la determinación de niveles terapéuticos es una complicación adicional que consume tiempo y dinero. Por ello, la determinación de niveles puede recomendarse ante un fracaso terapéutico o cuando se presenten efectos adversos, tal y como señala el autor. Sin embargo, de forma rutinaria, los niveles plasmáticos no se correlacionan con la respuesta terapéutica. Algunos ancianos responden a niveles más bajos, pero otros necesitan niveles similares o superiores a los terapéuticos en el joven (1).

Otra consideración a realizar para el uso correcto de antidepresivos, o de cualquier otro medicamento, en el anciano es conocer aquellos efectos adversos predecibles y evitar el empleo de estos fármacos, siempre que sea posible. En esta línea, existe una coincidencia, casi general, en que los tricíclicos exhiben una serie de efectos adversos consecuentes a su perfil farmacodinámico, por bloqueo de diversos receptores en el SNC, que recoge con detalle el autor de la revisión que nos ocupa. Estos efectos, anticolinérgicos, cardiovasculares, aumento de peso, sedación –que no es placentera, por lo que su empleo con fines hipnóticos es cuestionable– contribuyen con frecuencia a que el paciente abandone la medicación.

Además, la hipotensión ortostática, mediada por el bloqueo de receptores adrenérgicos α -1, es el efecto indeseable cardiovascular más importante que exhiben los antidepresivos en el anciano, sus consecuencias hacen que sea una de las causas de morbilidad y abandono del tratamiento (1). La citada hipotensión, junto con la confusión, consecuencia del efecto anticolinérgico y antihistamínico central, inducida por los tricíclicos, puede provocar caídas, con consecuencias graves para el anciano.

Por otra parte, los efectos anticolinérgicos periféricos, mejor tolerados por los pacientes más jóvenes, pueden provocar sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, habida cuenta el compromiso en que estos órganos se encuentran, como consecuencia de la edad. Ni qué decir tiene que todos estos efectos se ven exacerbados cuando se produce una sobredosificación, intencionada o por error, de los antidepresivos (6).

Por lo expuesto en el párrafo anterior, consideramos que las recomendaciones del autor –«si evitamos la sedación, la sequedad de boca (con sorbitos de agua frecuentes, caramelos mentolados sin azúcar, higiene bucal más intensa, evitación de azúcares, etc...), el estreñimiento (buena masticación en boca, dieta rica en fibra, aumento de líquidos, ejercicio, laxantes tipo metamucil, caninas, o enemas de limpieza) y tenemos bien investigado el que no haya problemas urinarios, prostáticos, de glaucoma o cardiopatías, en general no vamos a tener demasiadas dificultades en la prescripción de antidepresivos»– son lo suficientemente laboriosas, intervencionistas e incluso incrementadoras del coste, como para que se limiten a aquellos casos en los que otras medidas farmacológicas, menos complejas, no sean eficaces en el tratamiento de la depresión.

Por otra parte, es necesario tener presente que en el anciano la comorbilidad somática es frecuente y que ésta

suele estar bajo tratamiento farmacológico. Ello puede conllevar dos tipos diferentes de problemas: por un lado, la producción de posibles interacciones medicamentosas y, por otro, la posibilidad de que la medicación administrada para la patología orgánica provoque per se depresión.

En relación con las interacciones, es conveniente recordar que, a pesar de la posible relevancia teórica de una potencial interacción farmacológica en la que se vea implicado algún psicofármaco, hay que ser prudentes en la valoración de los hechos, pues muchos más factores pueden estar influyendo a este nivel: la frecuencia epidemiológica de la combinación, la propia frecuencia de la interacción cuando los fármacos son coadministrados, el índice terapéutico de las sustancias interactuantes (ratio entre los niveles terapéuticos y tóxicos) o la posibilidad de establecer una pauta posológica personalizada.

Por otro lado, hay que destacar que, en el último lustro, el interés científico sobre las interacciones medicamentosas se ha centrado, de modo especial, en el campo de los psicofármacos y, entre éstos, en los antidepresivos de reciente introducción clínica, sobre todo a raíz de los estudios de inhibición de los isoenzimas del CYP450. Todo ello puede darnos la idea de que los fármacos más novedosos, más estudiados y los más prescritos son los que más interacciones provocan (7). Obviamente esto no es así, ya que cuando se estudian antiguos antidepresivos, así como otros psicofármacos clásicos (antipsicóticos y ansiolíticos), se comprueba también su capacidad para ocasionar interacciones farmacológicas. Por este motivo, es muy importante desbrozar la información recibida para separar las interacciones clínicamente trascendentales de las que tienen un mero interés teórico, académico y, por qué no señalarlo, de las que, en ocasiones, sólo tienen un claro fin promocional negativo para un determinado medicamento (8). En este sentido, el criterio de precaución y la valoración del coeficiente beneficio/riesgo del empleo conjunto de dos o más medicamentos, que en líneas generales es positivo –aunque no sea noticia– debe estar presente en la mente del clínico para no prescribir medicamentos innecesarios y administrar siempre el fármaco indispensable para el paciente.

Independientemente de las interacciones, es necesario conocer qué fármacos, de uso muy habitual en el anciano, como algunos antihipertensivos, analgésicos, esteroides, antihistamínicos, antiparkinsonianos, citostáticos e inmunosupresores, e incluso algunos antiinfecciosos, pueden provocar cuadros depresivos. Asimismo, es importante señalar que estos cuadros pueden deberse al consumo de alcohol y drogas de abuso. Especial cuidado debe tenerse con agentes, como la cimetidina y la difenhidramina, que por venderse sin receta en la farmacia (productos OTC, «venta de mostrador»), no se les presta atención y también son susceptibles de provocar depresión (1). En líneas generales, cuando se presenta un cuadro depresivo, en pacientes con medicación estable, es probable que aquél se produzca como consecuencia de un cambio reciente en la misma (6).

El síndrome de discontinuación (SDI) es abordado por el autor en la tabla V recogiendo las características del mismo con tricíclicos y con ISRS de forma sucinta, pero muy completa. En una reciente revisión realizada por nuestro grupo sobre el SDI (9), hemos definido la presencia de este cuadro tras la suspensión del tratamiento, no sólo con tricíclicos, sino también con prácticamente todas las familias de antidepresivos. Con los nuevos antidepresivos los datos de incidencia son contradictorios, pues apenas se han realizado ensayos clínicos controlados sobre este particular. Pese a ello, parece claro que la frecuencia de casos comunicados de SDI es más alta con paroxetina y con venlafaxina, seguido de citalopram, mientras que sertralina y, sobre todo fluoxetina, se asocian a una menor incidencia.

Como muy bien señala el autor en su trabajo, «la experiencia de ensayos con antidepresivos apenas existe». No obstante, no debemos negar el esfuerzo que, en este sentido, están realizando los investigadores para obtener una mayor información sobre eficacia y seguridad en el anciano, en especial, con los nuevos agentes antidepresivos. De hecho, en la actualidad se han realizado aproximadamente dos docenas de ensayos clínicos controlados con ISRS en el anciano, en los que se pone de manifiesto una eficacia similar de estos agentes frente a otros antidepresivos. Sin embargo, los ISRS son mejor tolerados y, a título comparativo, exhiben menos efectos adversos (10). A pesar de ello, aún estamos lejos de tener una información cuantitativa y cualitativa similar a la que poseemos en pacientes más jóvenes.

En esta línea, la información aportada en su revisión por el Dr. Chinchilla, plagada de datos procedentes de su práctica clínica diaria, ayudará al clínico a una más correcta toma de decisiones terapéuticas. Con este trabajo, el Dr. Chinchilla pone al alcance del lector los conocimientos actuales esenciales para abordar el reto que supone para la psiquiatría el tratamiento de la depresión en la tercera edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álamo C, Ferrándiz B, Bonilla JM. Particularidades del tratamiento antidepresivo en el anciano. *Farmacol SNC* 1990;4:137-52.
2. Cusak BJ, Nielson CP, Vestal RE. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. En: *Avery's Drugs Treatment*. Ed. Speight & Holford 1997;4:174-223.
3. Yesavage J. Geropsychiatric advances: New therapies and older patients: Introduction. *J Clin Psychiatr* 1996;57:1-2.
4. Flint AJ. Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk benefit assessment of available agents. *Drugs Aging* 1998;13:269-80.
5. Chiu HFK. Antidepressants in the elderly. *Int J Clin Pract*. 1997;51:369-74.
6. Rothschild AJ. The diagnosis and treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:5-11.

7. Strain JJ, Caliendo G, Himelein C, Hammer JS. Part II. Drug-psychotropic drug interactions and end organ dysfunction: clinical management recommendations, selected bibliography, and updating strategies. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18:300-13.
8. Cuenca E, Álamo C, López-Muñoz, F. Citocromo P-450 y psicofármacos: Conocer la interacción ¿es un nuevo problema clínico o la base de una terapéutica más segura? *Psiquiatr Biol* 1998;5:158-66.
9. Cuenca E, Álamo C, López-Muñoz F. Síndrome de discontinuación con los nuevos antidepresivos. Ed. Servicios de Publicaciones Universidad de Alcalá; 1999.
10. Finkelt SI. Efficacy and tolerability of antidepressant therapy in the old-old. *J Clin Psychiatry* 1996;57:23-8.
11. Brose K. Are pharmacokinetic drug interactions with the SSRIs an issue? *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11 (Supl 1):23-7.