

ESCITALOPRAM

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas de escitalopram:

- 1) El escitalopram está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pacientes adultos (Agencia Italiana del Fármaco – AIFA, Food and Drug Administration – FDA).
- 2) El escitalopram está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico en pacientes adultos, con o sin agorafobia (Agencia Italiana del Fármaco – AIFA).
- 3) El escitalopram está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes adultos (Agencia Italiana del Fármaco – AIFA, Food and Drug Administration – FDA).
- 4) El escitalopram está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social) en pacientes adultos (Agencia Italiana del Fármaco – AIFA).

Posología

Monoterapia

Depresión

Oral.

Adultos: 10 mg/día en una única administración, independientemente de la mañana o la noche. Si es necesario, la dosis puede aumentarse hasta 20 mg/día después de al menos una semana. La absorción del fármaco no se ve afectada por la presencia de alimentos. Tras la resolución de los síntomas, continuar la terapia durante al menos seis meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Oral.

Adultos: 5 mg/día durante la primera semana; posteriormente, aumentar la dosis a 10 mg/día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse hasta 20 mg/día. La eficacia terapéutica máxima se alcanza aproximadamente a los tres meses.

Trastorno de ansiedad generalizada

Oral.

Adultos: Dosis recomendada de 10 mg/día. Dosis máxima de 20 mg/día. El tratamiento a largo plazo se ha estudiado hasta seis meses (profilaxis de recaídas). Reevaluar periódicamente la terapia farmacológica.

Trastorno de ansiedad social

Oral.

Adultos: Dosis recomendada de 10 mg/día. Los beneficios clínicos suelen observarse después de 2 a 4 semanas. Tras este período, ajustar la dosis reduciéndola (dosis mínima eficaz: 5 mg/día) o aumentándola (dosis máxima: 20 mg/día). Duración del tratamiento: al menos doce semanas. El tratamiento a largo plazo en pacientes con respuesta positiva se ha estudiado hasta seis meses (profilaxis de recaídas). Reevaluar periódicamente la terapia farmacológica.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Oral.

Iniciar la terapia con dosis reducidas a la mitad respecto a las recomendadas.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis inicial recomendada es de 5 mg/día durante las dos primeras semanas. Posteriormente, la dosis puede aumentarse en función de la respuesta terapéutica y la tolerabilidad del fármaco. Dosis máxima: 10 mg/día.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para escitalopram en pacientes con insuficiencia renal. Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min).

Metabolizadores lentos de CYP2C19

Iniciar con 5 mg/día durante las dos primeras semanas de tratamiento. Posteriormente, evaluar un posible aumento de la dosis (dosis máxima: 10 mg/día). El CYP2C19 participa en el metabolismo de escitalopram junto con CYP3A4 y CYP2D6, pero, a diferencia de estos últimos, presenta un alto polimorfismo genético.

Contraindicaciones

Contraindicaciones del uso de escitalopram

- 1) El escitalopram está contraindicado en casos de hipersensibilidad.
- 2) El escitalopram está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) debido al aumento de la toxicidad. No debe administrarse durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa ni en los 14 días posteriores a la finalización de un tratamiento con IMAO. Asimismo, los IMAO no deben administrarse en los 14 días posteriores a un tratamiento con escitalopram.
- 3) El escitalopram también está contraindicado en combinación con fármacos que inhiben la monoaminoxidasa de manera reversible, como la moclobemida o el linezolid. Entre los fármacos contraindicados en combinación con escitalopram también se encuentra el azul de metileno administrado por vía parenteral (Food and Drug Administration – FDA, 2014).
- 4) El escitalopram está contraindicado en combinación con fármacos que pueden causar una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, en pacientes con prolongación del intervalo QT o con síndrome congénito de QT largo, debido al riesgo de alteraciones graves del ritmo cardíaco.

Advertencias

Interrupción del tratamiento / Síndrome de abstinencia: La suspensión del tratamiento con escitalopram debe realizarse de forma gradual para reducir el riesgo de síndrome de abstinencia. En la mayoría de los pacientes, los síntomas de abstinencia se resuelven en 2-3 semanas, aunque en un número limitado de casos pueden prolongarse durante un período mayor (2-3 meses). Los síntomas de abstinencia pueden presentarse al finalizar el tratamiento, al modificar la dosis, al cambiar de un antidepresivo a otro o cuando no se toma la dosis correspondiente. Nunca interrumpir bruscamente la terapia con escitalopram en presencia de síntomas de abstinencia.

Suicidio/Ideación suicida en pacientes pediátricos: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no están aprobados para el tratamiento de la depresión en pacientes pediátricos. La depresión es una patología poco frecuente en la infancia (prevalencia del 0,5%), pero su incidencia aumenta en la adolescencia (prevalencia del 3%) y se asocia a un riesgo suicida significativo (Expertise Collective Inserm, 2003). Según el análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos tratados con ISRS para el trastorno depresivo mayor (MDD), las agencias reguladoras británica CSM (Committee on Safety of Medicines) y estadounidense FDA han constatado que existen datos clínicos de eficacia para fluoxetina y, probablemente, para citalopram, pero no para paroxetina, sertralina ni venlafaxina. Además, el uso de ISRS en esta población ha sido asociado a un aumento de comportamientos suicidas (ideación suicida, intentos de suicidio, autolesiones) en comparación con el placebo, en particular con paroxetina y venlafaxina, aunque también se han visto implicados citalopram y su enantiómero S, sertralina y fluoxetina. En el caso de fluvoxamina, los datos disponibles en la literatura son escasos.

Suicidio/Ideación suicida en pacientes adultos: Dado que la ideación suicida es una característica intrínseca del trastorno depresivo mayor y de otras patologías psiquiátricas, el riesgo de suicidio sigue siendo elevado hasta que se observan signos claros de mejoría con el tratamiento farmacológico. Es fundamental monitorizar los signos y síntomas relacionados con la ideación suicida, especialmente en las primeras semanas de tratamiento, cuando aún no se ha logrado un control óptimo de la enfermedad, y en cada ajuste de dosis del fármaco. Algunos datos clínicos han mostrado una mayor incidencia de comportamientos suicidas en pacientes adultos de entre 18 y 30 años en comparación con el placebo. Sin embargo, no se ha observado ninguna diferencia significativa cuando se comparan los ISRS con los antidepresivos tricíclicos.

Síndrome serotoninérgica: Todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síndrome serotoninérgico, un evento adverso raro pero potencialmente mortal. La combinación con fármacos de actividad serotoninérgica (sibutramina, triptanos, fármacos serotoninérgicos, hipérico) aumenta el riesgo de desarrollar esta condición. Sus síntomas pueden incluir alteración del estado mental, fiebre, agitación, temblores, mioclonías, hiperreflexia, ataxia, incoordinación, diaforesis, escalofríos y síntomas gastrointestinales. En raras ocasiones, se han observado también leucocitosis, aumento de creatinfosfoquinasa,

elevación de transaminasas hepáticas, disminución del bicarbonato sérico, coagulación intravascular diseminada, mioglobinemia e insuficiencia renal. Las manifestaciones clínicas no se correlacionan con la concentración plasmática de serotonina, ya que lo relevante es su concentración en la terminación nerviosa. El tratamiento de la síndrome serotoninérgica incluye la reducción de la dosis del fármaco o su suspensión, sedación, enfriamiento externo y administración de fármacos antiepilépticos y antihipertensivos.

Hemorragia gastrointestinal: Según estudios observacionales, la administración de ISRS se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal, aproximadamente tres veces superior al de los pacientes que no utilizan estos fármacos. Aunque el riesgo absoluto es bajo (tres episodios de hemorragia gastrointestinal con necesidad de hospitalización por cada 1000 pacientes por año de tratamiento), el riesgo relativo es comparable al asociado al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o ácido acetilsalicílico (ASA). El riesgo aumenta con la administración concomitante de ISRS y AINE o ASA, en pacientes ancianos (> 80 años) y en aquellos con antecedentes de hemorragia gastrointestinal.

Diabetes: En pacientes diabéticos, el uso de ISRS puede alterar el control glucémico. Se ha sugerido que el aumento del tono serotoninérgico inducido por estos antidepresivos incrementa la secreción y la sensibilidad a la insulina (Gulseren et al., 2005). Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de los fármacos antidiabéticos, tanto hipoglucemiantes orales como insulina (Sansone, Sansone, 2003).

Prolongación del intervalo QT: La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, correspondiente a la fase de repolarización ventricular, puede inducir arritmias ventriculares graves, como la Torsade de Pointes. Se ha asociado el uso de escitalopram con episodios de prolongación del intervalo QT, particularmente en mujeres, en pacientes con hipopotasemia, con prolongación preexistente del intervalo QT o con enfermedades cardíacas subyacentes. Antes de iniciar el tratamiento con escitalopram, se recomienda realizar un electrocardiograma en pacientes con cardiopatía estable y corregir cualquier hipopotasemia y/o hipomagnesemia, ya que ambos son factores de riesgo de arritmias ventriculares. Si se presentan arritmias cardíacas durante el tratamiento, se debe suspender el fármaco.

Epilepsia/Convulsiones: Se recomienda monitorizar a los pacientes con epilepsia, ya que un aumento en la frecuencia de convulsiones puede requerir la suspensión de escitalopram. Este fármaco no está recomendado en pacientes con epilepsia no controlada.

Hiponatremia: Los ISRS pueden inducir hiponatremia (concentración plasmática de sodio < 135 mEq/L), con un aumento del riesgo de 3,5 veces (Kirby et al., 2002). En la mayoría de los pacientes, este efecto adverso aparece durante el primer mes de tratamiento, con mayor incidencia en mujeres ancianas y en pacientes en tratamiento con diuréticos. La hiponatremia puede manifestarse con confusión, convulsiones, fatiga, delirio, síncope, somnolencia, agitación, vértigo, alucinaciones y, en raras ocasiones, agresividad, trastornos de la personalidad y despersonalización. La aparición de síntomas neuropsiquiátricos durante el primer mes de tratamiento debe

motivar la medición de electrolitos séricos. El tratamiento de la hiponatremia hipotónica inducida por ISRS, en ausencia de desequilibrios del volumen circulante, incluye restricción hídrica y una ligera diuresis forzada con diuréticos de asa. En casos graves, se requiere el uso de dosis elevadas de diuréticos de asa y solución salina hipertónica.

Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH): Se recomienda monitorizar los niveles de sodio y urea en sangre antes del inicio del tratamiento con ISRS y nuevamente a las dos semanas. Se deben realizar controles adicionales si los pacientes presentan síntomas como debilidad, letargo, cefalea, anorexia, confusión, estreñimiento o aumento de peso.

Depresión y cardiopatía: Según los estudios clínicos disponibles, los ISRS presentan mínimos efectos adversos a nivel cardiovascular, lo que los convierte en una opción terapéutica válida en pacientes con depresión y enfermedad cardíaca. No obstante, en estos pacientes, un posible riesgo indirecto del uso de ISRS podría estar relacionado con la hiponatremia inducida por el fármaco.

Diaforesis: La diaforesis (sudoración excesiva) es un evento adverso común con los antidepresivos. El tratamiento consiste en reducir la dosis del fármaco o interrumpir la terapia. Si esto no es posible, el uso de ciertos fármacos ha mostrado beneficios clínicos, incluyendo benztropina (anticolinérgico), ciproheptadina (antagonista de acetilcolina, serotonina e histamina), labetalol (agonista beta) o clonidina (diaforesis de origen hipotalámico).

Manía/Hipomanía: Se debe administrar escitalopram con precaución en pacientes con antecedentes de manía, ya que el fármaco podría favorecer su recurrencia.

Sedación/Somnolencia: Se recomienda precaución en actividades que requieran atención y estado de alerta constante.

Abuso de sustancias: No existen estudios específicos que evalúen el posible uso indebido de escitalopram como droga de abuso. Por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente su administración en pacientes con antecedentes de abuso de fármacos.

Osteoporosis: Algunos estudios han relacionado el tratamiento con ISRS con un aumento del riesgo de osteoporosis. Sin embargo, la propia depresión podría contribuir al desarrollo de osteoporosis debido a alteraciones en la actividad del eje hipófiso-adrenal y al aumento en la producción de corticosteroides y citocinas (Mezuk et al., 2007). Dado que los datos disponibles no son concluyentes, se recomienda monitorizar periódicamente la densidad ósea en pacientes en tratamiento con ISRS, especialmente si están utilizando otros fármacos que puedan afectar la homeostasis ósea, como corticosteroides, anticonvulsivantes, antipsicóticos (que incrementan la prolactinemia) y anticoagulantes.

Terapia electroconvulsiva: Los datos disponibles sobre la administración de escitalopram en combinación con terapia electroconvulsiva son limitados.

Fármacos con actividad serotoninérgica (Dextrometorfano, tramadol, meperidina, venlafaxina, trazodona, nefazodona, paracetamol, doxilamina, pseudoefedrina, linezolid, triptófano, oxitriptano, risperidona): La combinación con

citalopram aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico. La administración conjunta de triptófano y citalopram puede causar agitación y náuseas. El dextrometorfano, tramadol y meperidina inhiben la recaptación de serotonina.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): No se debe administrar escitalopram junto con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) debido al riesgo de reacciones adversas graves, como hipertermia, rigidez, mioclonías, fluctuaciones rápidas de los signos vitales, agitación, delirio y coma (síndrome serotoninérgico). Se recomienda un período de al menos 14 días entre la suspensión del tratamiento con un IMAO y el inicio de citalopram, y al menos 7 días entre la suspensión de citalopram y el inicio de un IMAO. El riesgo de síndrome serotoninérgico es mayor con IMAO no selectivos (tranilcipromina, fenelzina) y con inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa tipo A (moclobemida), mientras que es menor con inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (selegilina).

AINEs/Ácido Acetilsalicílico (AAS): Tanto los ISRS como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico (AAS), están asociados con un mayor riesgo de hemorragia en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, su administración conjunta debe realizarse con precaución. En caso de que la combinación sea inevitable, se recomienda optar por un antidepresivo con menor inhibición de la recaptación de serotonina, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia. En pacientes de alto riesgo (>65 años, con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal, pacientes debilitados o en tratamiento con anticoagulantes o corticosteroides), se debe considerar la administración concomitante de un fármaco gastroprotector.

Antipsicóticos atípicos: La hipertensión inducida por antipsicóticos atípicos es un evento adverso conocido. La administración conjunta con ISRS puede aumentar este riesgo, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de los antipsicóticos por parte de los ISRS. Dado que la hipertensión suele aparecer en las primeras fases del tratamiento combinado, se recomienda monitorizar cuidadosamente la presión arterial, especialmente en las primeras semanas de la terapia combinada.

Barbitúricos: La coadministración de ISRS y barbitúricos podría reducir el umbral convulsivo, con posible antagonismo del efecto anticonvulsivante.

Litio: La combinación de ISRS con litio puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio.

Sibutramina: No se recomienda la coadministración de ISRS con sibutramina.

Pimozida, Tioridazina: La combinación de algunos ISRS con pimozida o tioridazina ha sido asociada con arritmias ventriculares graves, incluyendo "torsades de pointes".

Neurolépticos: La coadministración de ISRS con neurolépticos debe realizarse con precaución, ya que puede aumentar el riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

Anticoagulantes cumarínicos: El uso conjunto de ISRS con anticoagulantes cumarínicos puede aumentar el riesgo de hospitalización por sangrado no gastrointestinal.

Embarazo: Antes de administrar escitalopram en mujeres embarazadas, se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio. La depresión afecta hasta al 20% de las mujeres embarazadas y se ha asociado con retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Además, la depresión materna no tratada puede afectar la relación madre-neonato, reduciendo la capacidad de cuidado materno. Los estudios clínicos sobre el uso de ISRS como clase terapéutica han demostrado un bajo riesgo de anomalías congénitas (Alwan et al., 2007). Sin embargo, el análisis individual de los fármacos ha identificado una correlación entre sertralina y paroxetina con defectos del tabique cardíaco y onfalocele (Louik et al., 2007). La exposición a ISRS durante el tercer trimestre del embarazo puede provocar en el recién nacido síndrome de abstinencia a ISRS e hipertensión pulmonar persistente (Malm et al., 2005; Chambers et al., 2006). Los síntomas más frecuentes del síndrome de abstinencia incluyen: agitación, irritabilidad, hipo/hipertonía, hiperreflexia, somnolencia, dificultades en la succión y llanto persistente. Con menor frecuencia, se han reportado hipoglucemia, dificultad respiratoria, alteraciones en la termorregulación y convulsiones. La hipertensión pulmonar persistente es una condición grave que requiere cuidados intensivos y puede provocar anomalías en el desarrollo neurológico e incluso la muerte. Su incidencia es de 1/100 en neonatos expuestos a ISRS en la segunda mitad del embarazo, en comparación con 1/1000 en la población general. Es probable que esta patología esté relacionada con los efectos de la serotonina en el desarrollo cardiovascular (Mills, 2006). El paso transplacentario de los ISRS también puede aumentar el riesgo de hemorragias en el recién nacido (Serebruany, 2006). Aún se desconocen los efectos de la exposición prenatal a ISRS sobre el desarrollo neuroconductual infantil. En mujeres embarazadas en tratamiento con ISRS, se recomienda realizar una ecografía fetal a las 20 semanas de gestación para detectar posibles malformaciones fetales y monitorear signos o síntomas de toxicidad neonatal, como dificultad respiratoria, ictericia, convulsiones y PPHN (hipertensión pulmonar persistente del recién nacido).

Interacción

In vitro, escitalopram no inhibe la actividad enzimática de CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C19 y 2E1, y a su vez es metabolizado por múltiples sistemas enzimáticos. Por lo tanto, el potencial de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas se considera bajo (von Moltke et al., 2001).

Alcohol: En ensayos clínicos, la administración de citalopram en pacientes que consumían alcohol no potenció los efectos de este sobre el sistema nervioso central. No obstante, en pacientes con depresión, el consumo de alcohol no es recomendable.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (AINEs, AAS, ticlopidina): La combinación de citalopram con estos fármacos puede aumentar el riesgo de hemorragia, ya que los ISRS se consideran medicamentos gastrolesivos. La asociación de ISRS y AINEs se asocia con un riesgo absoluto de hemorragia gastrointestinal superior de 1 caso por cada 80 pacientes tratados por año. La combinación de ISRS y ácido acetilsalicílico (AAS) presenta un riesgo de 1 caso por cada 200 pacientes tratados por año, en comparación con un riesgo absoluto de 1 caso por cada 300 pacientes tratados por año con ISRS en monoterapia, y de 1 caso por cada 200 pacientes tratados con AINEs en monoterapia (Patron, Ferrier, 2005).

Antiepilépticos: Los ISRS pueden antagonizar los efectos anticonvulsivantes de los antiepilépticos, reduciendo el umbral convulsivo.

Antipsicóticos atípicos: La hipertensión inducida por antipsicóticos atípicos es un evento adverso conocido. En combinación con ISRS, el riesgo puede aumentar debido a la inhibición del metabolismo de los antipsicóticos por parte de los ISRS. Dado que la hipertensión puede presentarse en las primeras fases de la terapia combinada, es recomendable un monitoreo cuidadoso de la presión arterial.

Antivirales (darunavir, efavirenz, ritonavir): La administración de ritonavir, un potente inhibidor de CYP3A4, no ha mostrado causar variaciones significativas en los parámetros farmacocinéticos de escitalopram (reducción del volumen de distribución en un 10%) ni en su principal metabolito (parcialmente metabolizado por CYP3A4), observándose solo un leve incremento en el tiempo hasta alcanzar el pico plasmático (Gutierrez et al., 2003).

Atomoxetina: La combinación con ISRS podría aumentar el riesgo de convulsiones.

Azul de metileno: Se ha sugerido que este colorante puede ser un inhibidor débil de las monoaminooxidasas (IMAO), ya que su infusión para la localización de las glándulas paratiroides se ha asociado con síntomas neurológicos de origen serotoninérgico.

Barbitúricos: Los ISRS pueden antagonizar los efectos anticonvulsivantes de los barbitúricos, reduciendo el umbral convulsivo.

Bupropión: Los ISRS pueden aumentar la concentración plasmática de bupropión.

Buspirona: Se han observado síntomas de toxicidad serotoninérgica cuando se administra en combinación con ISRS. Buspirona es un antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y se emplea como ansiolítico (Spigset, Adielsson, 1997).

Carbamazepina (inductor de CYP3A4): Podría reducir la concentración plasmática de escitalopram (Steinacher et al., 2002).

Ciproheptadina: Puede antagonizar el efecto antidepresivo de los ISRS.

Cimetidina: La coadministración de escitalopram (20 mg) y cimetidina (en concentraciones en estado estacionario) se ha asociado con un aumento del 72% en la exposición al antidepresivo. Sin embargo, esta variación no se ha considerado clínicamente relevante (Rao, 2007).

Clorfenamina: Inhibe la recaptación de serotonina y es un agonista de los receptores 5-HT_{1A}. Puede causar síndrome serotoninérgico, especialmente cuando se administra por vía intravenosa (Alisky, 2006).

Dexamfetamina: La combinación de dexanfetamina con citalopram se ha asociado con un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico debido a una interacción farmacodinámica. Esta interacción se debe al aumento de la concentración intersináptica de serotonina, tanto por el incremento en su liberación como por la inhibición de su recaptación. Dado que escitalopram es el enantiómero D de citalopram, no se puede descartar esta interacción.

Destrometorfano: Existe un potencial aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico, ya que ambos fármacos inhiben la recaptación de serotonina. Se ha observado esta interacción con citalopram y un producto para la tos que contiene destrometorfano (Chris, 2006).

Duloxetina: En combinación con ISRS, puede incrementarse los efectos serotoninérgicos. La coadministración debe realizarse con precaución.

Entacapona: El fabricante de entacapona recomienda precaución en caso de coadministración con ISRS.

Fármacos inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19: Aunque estos dos enzimas están involucrados en el metabolismo de escitalopram, la administración de ritonavir, un potente inhibidor de CYP3A4, no ha producido variaciones significativas en los parámetros farmacocinéticos de escitalopram (reducción del volumen de distribución en un 10%) ni en su principal metabolito (parcialmente metabolizado por CYP3A4), observándose solo un leve incremento en el tiempo hasta alcanzar el pico plasmático (Gutierrez et al., 2003).

Fármacos metabolizados por CYP2D6: In vitro, escitalopram no ha mostrado actividad inhibidora sobre la isoenzima CYP2D6. Sin embargo, in vivo ha mostrado una leve inhibición de este citocromo, lo que se evidencia en la coadministración con desipramina (sustrato de CYP2D6), provocando un aumento del 40% en su pico plasmático y del 100% en el área bajo la curva (AUC). La relevancia clínica de esta interacción no está establecida.

Fluvoxamina: Puede inducir un aumento de la concentración plasmática de escitalopram debido a la inhibición del metabolismo mediado por el enzima citocromo CYP2C19. La interacción farmacocinética no parece afectar los valores del intervalo QT (Yasui-Furukori et al., 2016).

Hierba de San Juan (Hypericum): En combinación con escitalopram, pueden presentarse síntomas como náuseas, vómitos, letargo, confusión y ansiedad, llegando hasta el síndrome serotoninérgico (potenciación de los efectos de los ISRS). Esta combinación está contraindicada.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): En combinación con escitalopram, aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico. El riesgo es mayor con los IMAO no selectivos (tranilcipromina, fenelzina) y los IMAO A-selectivos (meclobemida); es menos frecuente con los IMAO B-selectivos (selegilina, rasagilina). Los síntomas de toxicidad serotoninérgica pueden presentarse en hasta el 50% de los casos cuando se usa meclobemida junto con fármacos serotoninérgicos, y en el 30% de los casos la toxicidad es grave. La coadministración está contraindicada. Se debe dejar un intervalo de al menos 2 semanas entre el final del tratamiento con IMAO y el inicio de la terapia con escitalopram, y al menos una semana entre el final del tratamiento con escitalopram y el inicio de la terapia con IMAO.

Linezolid: En combinación con ISRS, aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico. El linezolid es un antibiótico con débil actividad inhibitoria de la monoaminoxidasa. Desde su comercialización, se han reportado 8 casos de síndrome serotoninérgico atribuidos a la combinación de linezolid con ISRS o venlafaxina (Bergeron et al., 2005).

Litio: Puede aumentar los efectos serotoninérgicos de escitalopram y favorecer la aparición de síndrome serotoninérgico. El litio aumenta la sensibilidad de los receptores 5-HT postsinápticos, lo que causa un aumento específico de la respuesta farmacodinámica a la serotonina.

Metilfenidato: Puede inhibir el metabolismo de los ISRS.

Metoprolol: La coadministración de escitalopram (20 mg/día durante 21 días) con metoprolol (dosis única de 100 mg) indujo un aumento del 50% y del 82%, respectivamente, del pico plasmático y del área bajo la curva (AUC) del metoprolol. El aumento de la concentración sanguínea de metoprolol se asoció con una reducción de la cardioselectividad. Sin embargo, la combinación de ambos fármacos no indujo variaciones clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial.

Pimozida: La combinación con algunos ISRS se ha asociado con graves arritmias ventriculares, incluida la "torsión de punta".

Omeprazol: La coadministración de escitalopram (20 mg) y omeprazol (concentraciones en estado estacionario) se asoció con un aumento del 51% en la exposición al antidepresivo. Esta variación no se consideró clínicamente significativa (Rao, 2007).

Opioides: Los opioides derivados de la fenilpiperidina (petidina, tramadol, metadona, fentanilo) son inhibidores débiles de la recaptación de serotonina. En combinación con ISRS, aumenta el riesgo de toxicidad neurológica (síndrome serotoninérgico).

Sibutramina: Aumento del riesgo de toxicidad en el sistema nervioso central en caso de combinación con ISRS (aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico). No se recomienda la coadministración.

Tioridazina: La combinación con algunos ISRS se ha asociado con graves arritmias ventriculares, incluida la "torsión de punta".

Triptanos (almotriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán): En combinación con escitalopram, podría aumentar el riesgo de hipertensión y vasoconstricción coronaria debido a la sumatoria de los efectos serotoninérgicos. La combinación de triptanos con escitalopram puede inducir un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico: se debe tener precaución al combinar ambos fármacos. En 2018, se publicó un estudio que evaluó el riesgo de síndrome serotoninérgico al prescribir ISRS y triptanos desde un punto de vista "cuantitativo". Según el análisis de los datos, la incidencia de síndrome serotoninérgico fue baja, entre 0 y 4 casos por cada 10,000 personas-año de exposición a ambos fármacos (Orlova et al., 2018).

Warfarina: Posible aumento del efecto anticoagulante, lo que incrementa el riesgo de sangrado no gastrointestinal. Un estudio que evaluó la exposición a los siguientes ISRS: citalopram, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y sertralina, mostró un aumento en el riesgo de hospitalización por sangrado no gastrointestinal en los usuarios de antidepresivos (OR: 1.7; IC 95% 1.1-2.5), pero no por sangrado gastrointestinal (OR 0.8; IC 95%: 0.4-1.5). El riesgo de sangrado no gastrointestinal fue similar al observado en pacientes que recibían tratamiento con AINEs (OR 1.7; IC 95%: 1.3-2.2). La evaluación específica de cada ISRS no identificó diferencias significativas en el riesgo de sangrado, tanto gastrointestinal como no gastrointestinal (Kurdyak et al., 2005).

Efectos indeseables

Los efectos secundarios más frecuentes asociados al uso de ISRS en las primeras fases del tratamiento incluyen náuseas, cefalea, diarrea, irritabilidad, insomnio y astenia. Estos efectos, dependientes de la dosis, tienden a disminuir en unas pocas semanas. En los tratamientos a largo plazo, el evento adverso más común es la disfunción sexual (reducción de la libido, eyaculación retardada, anorgasmia). La agitación y el insomnio característicos de las primeras fases del tratamiento pueden ser tratados con la administración de benzodiazepinas.

Los ISRS presentan una menor incidencia de efectos anticolinérgicos (xerostomía, estreñimiento) en comparación con los antidepresivos tricíclicos.

En pacientes pediátricos y adolescentes, la administración de ISRS ha mostrado estar asociada con una tasa significativamente mayor de reacciones adversas (ADR) en comparación con el placebo, siendo además los efectos adversos más frecuentes y graves. Según algunos autores, el beneficio clínico asociado con el uso de ISRS en niños no superaría el riesgo de efectos adversos graves (Jureidini et al., 2004). En algunos estudios clínicos, la proporción de pacientes pediátricos que interrumpieron el tratamiento debido a ADR fue estadísticamente más alta en comparación con el placebo (9% frente a 3%) (Wagner et al., 2003). En los ensayos clínicos, los efectos secundarios con una incidencia $\geq 2\%$ y al menos el doble en comparación con el grupo placebo fueron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia, actitud hostil, agitación, labilidad emocional, incluido el llanto, fluctuaciones del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas, especialmente en pacientes con depresión mayor.

La suspensión de los ISRS, especialmente si se realiza de manera no gradual, puede estar asociada con un síndrome de abstinencia caracterizado por síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, trastornos de la motilidad intestinal), neurológicos (parestias, sensación de inestabilidad, mareos, cefalea, temblores, distonías, sensación de disminución de la fuerza, dolores musculares) y psicológicos (ansiedad, trastornos del sueño, agresividad e irritabilidad, tristeza, inestabilidad emocional, fatiga, sofocos). La aparición de estos efectos es frecuente dentro de los primeros 10 días tras la suspensión (los trastornos del sueño, los trastornos sensoriales y los mareos tienen una incidencia del 7%), pero en la mayoría de los pacientes estos eventos son leves/moderados y se resuelven por sí mismos. El ISRS asociado con la mayor incidencia de síndrome de abstinencia es la paroxetina.

El perfil de tolerabilidad de escitalopram es comparable al de citalopram.

Efectos secundarios y reacciones adversas

Aparato respiratorio: sinusitis, bostezos.

Cardiovasculares: hipotensión postural. Con el racemato se han reportado taquicardia sinusal, fibrilación ventricular, palpitaciones, prolongación del intervalo QTc.

Centrales: insomnio, somnolencia, mareos, alteraciones del sueño, alteraciones del gusto, manía, confusión, agitación, ansiedad, despersonalización, ataques de pánico,

irritabilidad, convulsiones, temblores, trastornos del movimiento; raramente, síndrome serotoninérgico, alucinaciones sensoriales.

Los ISRS se han asociado con la aparición de acatisia, un síntoma extrapiramidal caracterizado por inquietud y tendencia a moverse continuamente (Lane, 1998).

Dermatológicos: diaforesis. Con citalopram se han reportado alopecia, prurito, erupción cutánea, urticaria.

Endocrinos: disfunciones sexuales, disminución de la libido, anorgasmia (en mujeres), trastornos de la eyaculación, impotencia.

En la literatura se ha reportado un caso de disfunción sexual iatrogénica (dosis de escitalopram: 10 mg/día) en una paciente femenina con aumento de la libido, orgasmos espontáneos y comportamiento sexual durante el sueño (Luíz-Lazaro et al., 2007). En la base de datos de Reacciones Adversas a Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, escitalopram ha sido asociado con alteraciones de la función sexual (12 reportes) y orgasmo anómalo (7 reportes).

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, xerostomía, sangrado gastrointestinal del tracto superior.

La administración de los ISRS se asocia a síntomas gastrointestinales (náuseas y diarrea) debido a la presencia de serotonina en el sistema nervioso entérico. Aproximadamente el 95% de la serotonina en el organismo es liberada por las células enterocromafinas intestinales, que responden a estímulos del lumen intestinal como presión, acidez y sustancias químicas. La serotonina actúa en el intestino promoviendo la peristalsis y la secreción al estimular los nervios sensitivos intrínsecos (receptores 5-HT_{1P}); induce náuseas, vómitos y calambres al estimular los nervios sensitivos extrínsecos (receptores 5-HT₃). A nivel local, la acción de la serotonina se inactiva por captura por parte de las células del revestimiento intestinal a través de una proteína que actúa como transportador de serotonina (Sert). Con la administración continua de ISRS, se produce una especie de desensibilización de los receptores serotoninérgicos sometidos a una estimulación prolongada debido a la serotonina continuamente presente (inhibición del transportador de serotonina). La desensibilización a nivel intestinal provoca el paso de una condición de diarrea (estimulación excesiva de la peristalsis) a la de estreñimiento (bloqueo de la peristalsis).

Los ISRS se han asociado con hemorragia del tracto gastrointestinal superior. Se ha observado que el riesgo de sangrado aumenta aproximadamente en un factor 3 y es similar para todos los ISRS (efecto de clase).

Hematológicos: con citalopram se han reportado equimosis, púrpura, epistaxis, sangrado gingival, trombocitopenia.

Hepáticos: pruebas de función hepática anormales.

Metabolismo: hiponatremia, secreción inapropiada de ADH, hiperglucemia.

La hiponatremia ha sido más frecuente en pacientes mayores de 70 años, en tratamiento con diuréticos o deshidratados. El período de inicio varía entre 3 días y

4 meses desde el inicio del tratamiento. Los elementos predictivos para el desarrollo de hiponatremia incluyen una baja concentración de sodio plasmático basal (< 138 mEq/L) y un bajo índice de masa corporal.

Musculoesqueléticos: mialgia, artralgia.

Oftálmicos: visión anómala.

Renales: retención urinaria, incontinencia urinaria.

El riesgo de incontinencia urinaria asociado con los ISRS es casi el doble en comparación con los pacientes que no toman este tipo de medicamento; entre los ISRS, la sertralina es la que está asociada con el mayor riesgo.

Sistémicos: reducción del apetito, fatiga, fiebre, anorexia, reacciones anafilácticas, pancreatitis.

Depresión mayor (escitalopram vs placebo)

En los pacientes deprimidos, los efectos secundarios causaron la interrupción del tratamiento en el 6% de los pacientes (frente al 2% en el grupo placebo); en el 10% vs 4% vs 3%, respectivamente con escitalopram 20 y 10 mg/día y placebo.

Los efectos secundarios que indujeron la interrupción del tratamiento en una proporción de pacientes el doble que el placebo fueron náuseas (2%) y trastornos de la eyaculación (2%).

Los efectos secundarios que se manifestaron con una incidencia $\geq 5\%$ o aproximadamente el doble que en el placebo incluyen insomnio, trastornos de la eyaculación, náuseas, fatiga, aumento de la sudoración y somnolencia.

Centrales: insomnio (9% vs 4%), mareos (5% vs 3%), hiperhidrosis (5% vs 2%), somnolencia (6% vs 2%).

Endocrinos: trastornos de la eyaculación (9% vs <1%), disminución de la libido (3% vs 1%), impotencia (3% vs <1%, hombre), anorgasmia (2% vs <1%, mujer).

Gastrointestinales: náuseas (15% vs 7%), diarrea (8% vs 5%), xerostomía (6% vs 5%), estreñimiento (3% vs 1%), indigestión (3% vs 1%), dolor abdominal (2% vs 1%), anorexia (3% vs 1%).

Respiratorios: rinitis (5% vs 4%), sinusitis (3% vs 2%).

Sistémicos: síndrome gripal (5% vs 4%), fatiga (5% vs 2%).

Ansiedad generalizada (escitalopram vs placebo)

En el caso de la ansiedad generalizada, la interrupción del tratamiento con escitalopram debido a efectos adversos afectó al 8% de los pacientes frente al 4%

del grupo placebo. Los efectos secundarios que llevaron a la interrupción del tratamiento en un porcentaje de pacientes el doble respecto al placebo fueron náuseas (2%), insomnio (1%) y fatiga (1%).

Los efectos secundarios que se presentaron con una incidencia $\geq 5\%$ y aproximadamente el doble en comparación con el placebo fueron náuseas, trastornos de la eyaculación, insomnio, fatiga, disminución de la libido y anorgasmia.

Endocrino: disminución de la libido (7% vs 2%).

Gastrointestinal: náuseas (18% vs 8%), diarrea (8% vs 6%), estreñimiento (5% vs 4%), dispepsia (3% vs 2%), vómitos (3% vs 1%), dolor abdominal (2% vs 1%), flatulencia (2% vs 1%), odontalgia (2% vs 0%), anorexia (3% vs 1%).

Músculo-esquelético: dolor en cuello y hombros (3% vs 1%).

Sistema nervioso central: cefalea (24% vs 17%), parestesia (2% vs 1%), somnolencia (13% vs 7%), insomnio (12% vs 6%), alteraciones en la actividad onírica (3% vs 2%), letargia (3% vs 1%).

Sistémico: síndrome gripal (5% vs 4% con escitalopram y placebo, respectivamente), fatiga (8% vs 2%).

Urogenital: trastornos de la eyaculación (14% vs 2% con escitalopram y placebo, respectivamente), anorgasmia (6% vs <1%), trastornos menstruales (2% vs 1%).

Toxicidad

Sobredosis: en caso de sobredosis (130 mg), se han reportado con frecuencia taquicardia, vértigo, hipertensión y vómitos. La incidencia de convulsiones y temblores resultó ser menor en comparación con lo observado para citalopram. También se ha registrado una menor cantidad de casos de prolongación del intervalo QTc con escitalopram en comparación con el racemato (7 casos vs. 14 casos, respectivamente, en 421 episodios de sobredosis con escitalopram y 374 con citalopram) (Hayes et al., 2008). En caso de sobredosis, se debe instaurar un tratamiento sintomático; si es posible, se recomienda realizar un lavado gástrico o administrar carbón activado. Dado que el escitalopram presenta un elevado volumen de distribución (Vd), es probable que la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no sean eficaces.

Síndrome serotoninérgico: escitalopram puede inducir síndrome serotoninérgico. Este síndrome, de aparición súbita, es causado por un aumento de la concentración de serotonina a nivel de las terminaciones nerviosas (independientemente de la concentración plasmática del neurotransmisor) y parece involucrar preferencialmente a los receptores 5-HT_{1A}. La causa más frecuente de síndrome serotoninérgico es el efecto sumatorio derivado de la coadministración de fármacos que actúan, de manera directa o indirecta, sobre la serotonina. La combinación farmacológica que provoca las formas más graves de síndrome serotoninérgico es la de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En este caso, las concentraciones de serotonina a nivel cerebral aumentan significativamente debido al bloqueo simultáneo de su recaptación y degradación.

El síndrome serotoninérgico también puede manifestarse con la administración de un solo fármaco si la dosis es excesivamente alta o durante la transición de un principio activo a otro, cuando el primero presenta una vida media prolongada o, en su defecto, si sus metabolitos activos poseen una vida media prolongada. En estos casos, es necesario respetar un período de "washout" antes de administrar el segundo fármaco.

El síndrome serotoninérgico leve es, en la mayoría de los casos, autolimitado, especialmente si se reconoce rápidamente y se actúa reduciendo la dosis o suspendiendo el fármaco responsable. La resolución ocurre en aproximadamente 24 horas en el 70% de los casos. En presencia de síndrome serotoninérgico leve o moderado, el tratamiento de soporte (sedación, enfriamiento externo, antiepilépticos, antihipertensivos) permite la resolución de los síntomas en 24-36 horas. En ausencia de complicaciones, los casos que persisten hasta 72-96 horas son poco frecuentes. El síndrome serotoninérgico grave requiere hospitalización y se caracteriza por efectos neuromusculares, hipertermia, hipoxia, rabdomiólisis, acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal. Una hipertermia superior a 40,5°C se asocia con un cuadro clínico grave y tasas de mortalidad que pueden alcanzar el 12%.

Resultados positivos en el tratamiento del síndrome serotoninérgico se han reportado con ciproheptadina (antihistamínico con actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂), metisergida (antagonista específico del receptor 5-HT) y clorpromazina (actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂ y D₂). Resultados variables (éxito y fracaso terapéutico) se han documentado con benzodiazepinas, dantroleno y antagonistas de la dopamina (bromocriptina y haloperidol no están recomendados, ya que se han asociado con un empeoramiento del síndrome serotoninérgico). Los ISRS se asocian con síndrome serotoninérgico con una frecuencia superior (33,5%) en comparación con otras clases de antidepresivos. Entre los ISRS, los fármacos más frecuentemente relacionados con este síndrome son fluoxetina, sertralina y paroxetina.

Toxicidad reproductiva: en estudios in vivo, la administración de escitalopram durante la organogénesis se ha asociado con una reducción del peso fetal y un retraso en la osificación (dosis \geq 56 veces la dosis humana máxima recomendada), así como con toxicidad materna, manifestada por una disminución del peso corporal y una reducción en la ingesta de alimentos. No se ha evidenciado teratogenicidad para escitalopram en dosis de hasta 72 veces la dosis humana máxima recomendada. La administración de escitalopram in vivo durante la gestación y el período de lactancia ha causado un leve aumento en la mortalidad perinatal y un retraso en el crecimiento postnatal (dosis equivalentes a 24 veces la dosis humana máxima recomendada).

Toxicidad neonatal: la exposición a escitalopram durante el último trimestre del embarazo se ha asociado en neonatos con complicaciones que han requerido hospitalización prolongada, intubación y soporte respiratorio: distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipo/hipertonía, hiperreflexia, temblores, irritabilidad y llanto inconsolable. Estos efectos pueden atribuirse tanto a la toxicidad directa de los ISRS como a una forma de síndrome de abstinencia derivado de la interrupción de la administración del fármaco a través de la madre.

La exposición a ISRS durante la gestación también se ha asociado con un retraso en la eliminación del meconio y, en consecuencia, íleo meconial.

La exposición tardía (exclusivamente después de la semana 20 de gestación) a ISRS se ha relacionado con la aparición de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). El fármaco más frecuentemente implicado parece ser la fluoxetina. La HPPRN tiene una incidencia de 1-2 neonatos por cada 1000 nacimientos y presenta una alta morbilidad y mortalidad (20-30%). Se ha postulado que la acumulación de serotonina a nivel pulmonar fetal podría inducir la proliferación de células musculares lisas, un mecanismo característico de la HPPRN, ya que la serotonina, además de su efecto vasoconstrictor, posee propiedades mitogénicas sobre estas células. Otro mecanismo propuesto sugiere que los ISRS inhiben la síntesis de óxido nítrico, un potente vasodilatador fisiológico que regula el tono y la reactividad vascular tanto en el feto como en el neonato (Chambers et al., 2006; Abman, 1999).

La serotonina está presente desde las primeras etapas del desarrollo fetal y, además de su función como neurotransmisor, parece actuar como un factor de crecimiento y regulación para neuronas serotoninérgicas y no serotoninérgicas. Se ha hipotetizado

que la exposición a ISRS durante la gestación podría afectar el desarrollo cerebral fetal, con posibles consecuencias neurológicas y conductuales en el recién nacido. Los escasos datos clínicos disponibles, aunque no concluyentes, sugieren un menor índice de desarrollo psicomotor en niños de entre 6 y 40 meses de edad en comparación con aquellos no expuestos a ISRS durante la gestación (Oberlander et al., 2002; Morag et al., 2004; Laine et al., 2003; Zeskind, Stephens, 2004; Zeskind et al., 2005; Nulman et al., 2002; Casper et al., 2003).

Propiedades Farmacológicas

El escitalopram es el enantiómero S del citalopram racémico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) utilizado en el tratamiento de la depresión. De los dos enantiómeros del citalopram, el isómero R es farmacológicamente inactivo (ausencia de actividad sobre el transportador de serotonina); por lo tanto, a igualdad de dosis, el escitalopram tiene una actividad de inhibición de la recaptación de serotonina el doble de potente que el racemato. La afinidad de unión del escitalopram al transportador humano de serotonina es de 1,1 nmol, siendo 6.000 y 25.000 veces superior a la afinidad hacia el transportador humano de noradrenalina y dopamina, respectivamente. In vitro, la inhibición de la recaptación de serotonina inducida por escitalopram es el doble que la del citalopram y 100 veces mayor que la del enantiómero R.

El escitalopram es el ISRS más selectivo para el sistema serotoninérgico. Además, carece de la débil actividad antihistamínica del citalopram, atribuida a la baja afinidad del enantiómero R por el receptor H1 (Owens et al., 2001).

Tanto in vitro como in vivo, el escitalopram muestra selectividad de acción en la inhibición de la recaptación de serotonina, con efectos mínimos sobre la recaptación de noradrenalina y dopamina. No posee, o presenta una afinidad muy baja, por los receptores de serotonina (5HT1-7), receptores adrenérgicos alfa y beta, receptores dopaminérgicos (D1-5), histaminérgicos (H1-3), muscarínicos (M1-5) y benzodiazepínicos; tampoco influye en la actividad de los canales iónicos (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺).

El transportador de serotonina, proteína que permite la recaptación del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas y principal diana de acción de los ISRS, presenta dos sitios de unión: un sitio primario, responsable de la acción farmacodinámica, y un sitio de modulación alostérica. El escitalopram se une tanto al sitio primario, mediador de la inhibición del transporte de serotonina, como al sitio alostérico, que modifica la conformación de la proteína transportadora estabilizando la unión entre el sitio primario y el fármaco (bloqueo completo del transportador). En cambio, el enantiómero R no se une al sitio primario, sino únicamente al sitio alostérico, y esta interacción interfiere con la unión del enantiómero S al sitio primario, lo que impide la completa inhibición del transportador de serotonina (bloqueo incompleto de la actividad del transportador).

En el ámbito clínico, el tiempo necesario para la aparición del efecto antidepresivo del escitalopram es de aproximadamente 2-4 semanas. In vivo, la acción antidepresiva (reversión del comportamiento anhedónico en modelos animales) del escitalopram ha demostrado ser más rápida que la del citalopram (1 semana frente a 2 semanas) (Sanchez et al., 2003). También se ha observado que el enantiómero R no solo carece de actividad farmacológica, sino que tiende a atenuar los efectos del enantiómero activo. La coadministración de R-citalopram reduce el aumento de los niveles de serotonina en el espacio intersináptico y previene por completo el efecto antidepresivo del escitalopram en modelos animales.

La serotonina posee actividad vasoconstrictora y antiagregante plaquetaria. Las plaquetas, que no son capaces de sintetizar este neurotransmisor, lo absorben de la

sangre a través de una proteína transportadora de serotonina. En el interior de la plaqueta, la serotonina se almacena en gránulos y se libera nuevamente en la circulación cuando la plaqueta se activa durante el proceso de hemostasia. La inhibición de la recaptación de serotonina inducida por los ISRS bloquea también el transportador plaquetario de serotonina. Se ha observado que el tratamiento con ISRS aumenta el riesgo de sangrado uterino, el riesgo de hemorragia asociada a cirugía ortopédica en pacientes ancianos y el riesgo de hemorragia del tracto gastrointestinal superior (Movig et al., 2003; van Walraven et al., 2001).

En un estudio de cohortes realizado en pacientes tratados durante 3 meses con antidepresivos, la tasa de hospitalización por hemorragia gastrointestinal superior mostró un incremento de 3,1 episodios por cada 1000 tratamientos/año en los pacientes tratados con antidepresivos que inhibían la recaptación de serotonina en comparación con aquellos que no la inhibían (Dalton et al., 2003). La adición de AINE o ácido acetilsalicílico aumentó aún más el riesgo, respectivamente, en 12,2 veces y 5,2 veces con AAS (el riesgo de sangrado con AAS en monoterapia a baja dosis se estimó en 2,5 veces y el de los AINE en 4,5 veces en comparación con los no usuarios). El riesgo también aumenta con antidepresivos no selectivos (amitriptilina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina), aunque en menor grado (2,3 veces) en comparación con los ISRS. En el caso de antidepresivos sin acción sobre los receptores serotoninérgicos (amoxapina, desipramina, maprotilina, mianserina, nortriptilina y trimipramina), el riesgo aumenta en 1,8 veces. Además, el riesgo de sangrado no parece depender de la duración del tratamiento (sin diferencias significativas tras 1, 2 o 6 meses) (Layton et al., 2001).

El escitalopram es completamente soluble en metanol y dimetilsulfóxido, soluble en solución salina isotónica, poco soluble en agua y etanol, escasamente soluble en acetato de etilo e insoluble en heptano.

Depresión mayor

En pacientes ambulatorios con depresión mayor, escitalopram (10 o 20 mg/día) ha demostrado ser superior al placebo en la mejora de las escalas de evaluación del efecto antidepresivo: MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), CGI-I y CGI-S (Clinical Global Impression Improvement and Severity Scale) y HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) (Waugh, Goa, 2003).

En el tratamiento del trastorno depresivo mayor, escitalopram ha mostrado una separación más rápida y clara del placebo en la evaluación de su eficacia terapéutica en comparación con citalopram. En un subgrupo de pacientes con depresión leve, ha demostrado una eficacia terapéutica superior a la de citalopram tras 24 semanas de tratamiento. Además, se ha asociado a una respuesta clínica más duradera y a una remisión más rápida en comparación con venlafaxina en pacientes con depresión mayor (Waugh, Goa, 2003).

La administración de escitalopram (10 mg/día) ha demostrado ser superior al placebo en la reducción del puntaje de evaluación de la depresión después de 4 semanas de terapia y superior a citalopram 20 mg/día (Montgomery et al., 2001).

En pacientes con depresión moderada-severa tratados durante 8 semanas con escitalopram (10-20 mg/día) y citalopram (20-40 mg/día), el enantiómero S mostró una mayor eficacia que citalopram en la mejoría del ítem "tensión interna" de la escala MADRS desde la primera semana de tratamiento, parámetro relacionado con la ansiedad asociada a la depresión (Gorman et al., 2002). Además, después de 8 semanas, el porcentaje de pacientes en remisión (MADRS \leq 12) fue superior con escitalopram (más del 50%) en comparación con aproximadamente el 43% con citalopram (Lepola et al., 2003).

No se observaron diferencias en la eficacia terapéutica entre escitalopram administrado a una dosis de 10 mg/día y citalopram (racémico) a una dosis de 40 mg/día tras 8 semanas de terapia; sin embargo, escitalopram a 20 mg/día resultó superior a citalopram 40 mg/día, aunque con una significación estadística marginal (P=0.06). Ambos fármacos mostraron una eficacia superior al placebo (Burke et al., 2002).

La eficacia del tratamiento a largo plazo con escitalopram (36 semanas) se evaluó en un ensayo comparativo con placebo, en el cual el periodo libre de recaídas fue significativamente mayor en el grupo tratado con escitalopram en comparación con el grupo placebo. Asimismo, la tasa acumulada de recaídas fue del 26% en el grupo tratado con escitalopram frente al 40% en el grupo placebo. Además, el 7% de los pacientes del grupo placebo interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos, en comparación con el 4% en el grupo escitalopram (Rapaport et al., 2004).

En otro estudio, escitalopram y citalopram fueron comparados a dosis bajas (10 mg/día y 20 mg/día, respectivamente) durante 24 semanas. Al finalizar el estudio, no se observaron diferencias significativas en la variación media del puntaje MADRS entre ambos tratamientos. Sin embargo, al cabo de las primeras 8 semanas, la proporción de pacientes respondedores fue significativamente mayor con escitalopram (63% vs. 55%, P<0.05). Después de 24 semanas, aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con escitalopram y el 76% de los tratados con citalopram habían respondido al tratamiento, y la tasa de remisión fue del 76% vs. 71%, respectivamente (diferencia no estadísticamente significativa) (Colonna et al., 2005). Dado que la dosis de ambos fármacos seleccionada para este estudio era más apropiada para pacientes con depresión moderada (puntaje MADRS < 30), se realizó un análisis post-hoc en el subgrupo de pacientes con depresión moderada. Se observó que la reducción del puntaje total MADRS fue significativamente mayor con escitalopram tanto a las 8 semanas como a las 24 semanas (P<0.05 en ambos casos). A las 8 semanas, la proporción de pacientes respondedores fue del 75% con escitalopram frente al 58% con citalopram (P<0.01), y la tasa de remisión fue del 75% vs. 53% (P<0.001). A las 24 semanas, las diferencias entre ambos grupos ya no alcanzaban significación estadística (Colonna et al., 2005).

En un estudio diseñado para evaluar la superioridad de escitalopram sobre citalopram, pacientes con depresión grave (MADRS \geq 30) fueron tratados con el enantiómero S o el racemato en la dosis máxima (20 mg/día y 40 mg/día, respectivamente) durante 8 semanas. El resultado clínico principal fue la variación en la puntuación MADRS, que fue de -22.4 con escitalopram frente a -20.3 con citalopram (P<0.05). El 14.8% de los pacientes en el grupo escitalopram y el 16.4% en el grupo citalopram experimentaron al menos un evento adverso; de estos

pacientes, el 19% y el 36%, respectivamente, suspendieron el tratamiento de forma prematura (Moore et al., 2005).

Pacientes con patología cardiovascular

En pacientes con depresión y cardiopatía, la mortalidad por enfermedad cardíaca se duplica, y en los dos años posteriores a un infarto de miocardio, la incidencia de mortalidad total y mortalidad cardiovascular aumenta entre 2 y 2.5 veces (Nicholson et al., 2006; van Melle et al., 2004). Los ISRS tienen un impacto limitado sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco, aunque se ha reportado hipotensión postural. Además, su uso puede provocar hiponatremia y, en casos más raros, prolongación del intervalo QTc. En pacientes con enfermedad coronaria, los ISRS también parecen reducir la función plaquetaria (Serebruany et al., 2001).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la depresión es frecuente y se asocia con peores resultados clínicos. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la administración de escitalopram (10-20 mg) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV (según la clasificación de la New York Heart Association) y fracción de eyección ventricular reducida (< 45%), a los que se les había diagnosticado depresión, no mostró beneficios clínicos en términos de reducción de la mortalidad por cualquier causa o de hospitalización (resultado clínico primario compuesto), ni en la mejoría de la depresión (resultado clínico secundario). La tasa de mortalidad por cualquier causa o de hospitalización fue del 63% en el grupo tratado con escitalopram y del 64% en el grupo placebo (P=0.92). La reducción en la puntuación MADRS utilizada para evaluar la depresión fue de 9 puntos (de 20.2 a 11.2) con escitalopram y de 8.9 puntos (de 21.4 a 12.5) con placebo tras 12 semanas de tratamiento (P=0.26). El ensayo clínico, previsto para durar 24 meses, se interrumpió de forma prematura después de 18 meses (Angermann et al., 2016).

Trastorno de pánico

En el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia (según los criterios diagnósticos del DSM-IV), la administración de escitalopram (5 mg/día durante 10 semanas) resultó más eficaz que el placebo para reducir los síntomas, la gravedad de los ataques de pánico (el número medio de ataques por semana antes del tratamiento era de 5) y mejorar la calidad de vida (Stahl et al., 2003).

En los pacientes tratados con escitalopram, el porcentaje de pacientes libres de ataques de pánico fue superior (aproximadamente 50% vs. 39% con escitalopram y placebo, respectivamente). Además, escitalopram fue más eficaz en la reducción de la ansiedad anticipatoria. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, cefalea e insomnio, con una incidencia similar en ambos grupos de tratamiento. La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue menor en el grupo tratado con escitalopram (6% vs. 8%).

Perfil de tolerabilidad de escitalopram

El perfil de tolerabilidad de escitalopram puede considerarse similar al de citalopram. El efecto adverso más frecuente es la náusea, que afecta aproximadamente al 15% de los pacientes. En los estudios clínicos realizados en pacientes de edad avanzada, la incidencia de náusea fue del 5.1%. No se observaron efectos sobre el peso ni en los ensayos a corto plazo ni en los de larga duración (Wade et al., 2002; Colonna et al., 2002).

Escitalopram vs sertralina

Escitalopram ha demostrado una eficacia terapéutica similar a la de sertralina. En un estudio de 8 semanas, pacientes con depresión fueron tratados con escitalopram a dosis fija (10 mg/día) o sertralina a dosis variable (50-200 mg/día). Al final del estudio, tanto la tasa de respuesta clínica como la tasa de remisión clínica fueron comparables entre los dos fármacos. Sin embargo, la proporción de pacientes que mostraron una respuesta clínica fue significativamente mayor con escitalopram en la segunda, tercera y sexta semana; mientras que la tasa de remisión clínica fue superior en la segunda, tercera, cuarta y sexta semana. Mientras que en el grupo tratado con escitalopram la dosis inicial fue suficiente para la mayoría de los pacientes (dosis recomendada), en el grupo con sertralina, el 65% requirió un ajuste de la dosis al alza (150-200 mg/día). La tasa de pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 2% con escitalopram y del 4% con sertralina (Alexopoulos et al., 2003).

Escitalopram vs venlafaxina

Escitalopram fue comparado con venlafaxina en pacientes con depresión en dos estudios controlados: uno con dosis variables y otro con dosis fijas (20 mg/día para escitalopram y 225 mg/día para venlafaxina).

En el primer estudio, los pacientes comenzaron con dosis iniciales de 10 mg/día para escitalopram y 75 mg/día para venlafaxina. Si era necesario, la dosis se duplicaba en la segunda y cuarta semana. Según la puntuación MADRS (resultado clínico principal), ambos fármacos mostraron una eficacia terapéutica equivalente. Sin embargo, escitalopram mostró tasas de respuesta clínica significativamente superiores a venlafaxina en la segunda, tercera y sexta semana. En cuanto a la tasa de remisión, escitalopram también obtuvo resultados significativamente superiores en la segunda, tercera, cuarta y sexta semana. La tasa de pacientes que interrumpieron el tratamiento fue del 11% con venlafaxina y del 8% con escitalopram. Náuseas, estreñimiento y aumento de la sudoración fueron más frecuentes en el grupo tratado con venlafaxina. Ningún evento adverso tuvo una incidencia superior con escitalopram (Montgomery et al., 2003).

En el estudio con dosis fijas, los pacientes fueron tratados con escitalopram o venlafaxina durante 8 semanas. Según la puntuación MADRS, ambos fármacos mostraron una eficacia equivalente. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con

depresión grave (puntuación MADRS \geq 30), la reducción en la escala MADRS fue significativamente mayor en el grupo tratado con escitalopram que en el grupo con venlafaxina. La tasa de abandono del tratamiento debido a eventos adversos fue del 16% con venlafaxina y del 4.1% con escitalopram (Bielski et al., 2003).

Escitalopram vs duloxetina

Escitalopram fue comparado con duloxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, tanto en fase aguda como en terapia a largo plazo, especialmente en relación con su impacto sobre la disfunción sexual, un efecto secundario frecuente asociado al uso de ISRS. El estudio tuvo una duración de 8 meses. Los fármacos fueron administrados con una dosis inicial de 10 mg/día para escitalopram y 60 mg/día para duloxetina, con posibilidad de ajuste de la dosis tras 8 semanas para optimizar la terapia. Después de las primeras 8 semanas, el 33.3% de los pacientes tratados con duloxetina, el 48.7% de los tratados con escitalopram y el 16.7% del grupo placebo presentaban disfunción sexual; esta diferencia entre los fármacos activos dejó de ser significativa después de 12 semanas. A los 8 meses, la incidencia de disfunción sexual asociada al tratamiento fue del 33.3% con duloxetina, 43.6% con escitalopram y 25% con placebo. Independientemente del tratamiento recibido, los pacientes que lograron la remisión del trastorno depresivo mostraron una mejoría en la función sexual; por el contrario, aquellos que no alcanzaron la remisión de la sintomatología depresiva presentaron un deterioro en la función sexual (Clayton et al., 2007).

Revisiones sistemáticas sobre antidepresivos

Un estudio que analizó 12 revisiones sistemáticas sobre el uso de ISRS, mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, milnaciprán, bupropión y reboxetina en el tratamiento agudo de la depresión mayor reveló que, en términos de aceptabilidad (uno de los parámetros evaluados junto con la eficacia terapéutica), escitalopram ocupó el primer lugar en cuanto a aceptabilidad y el segundo en eficacia, después de mirtazapina (Lancet, 2009).

Farmacocinética

El perfil farmacocinético del escitalopram es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 10-30 mg/día, tanto después de una administración única como repetida.

Tras la administración oral, la absorción del escitalopram es rápida y no se ve afectada por la presencia de alimentos.

Tiempo hasta la concentración plasmática máxima: 3-4 horas (dosis única y repetida).

Estado estacionario (steady state) alcanzado en 7-10 días.

Unión a proteínas plasmáticas: 56%.

El bajo nivel de unión a proteínas plasmáticas reduce el riesgo de interacciones farmacológicas con otros fármacos que presentan una alta unión a proteínas.

Volumen de distribución (Vd) oral aparente: 1100 L (amplia distribución tisular).

El escitalopram se metaboliza en el hígado por las isoenzimas CYP2C19, 2D6 y 3A4. Sus metabolitos carecen de actividad farmacológica significativa. Los principales metabolitos son S-desmetil-citalopram (S-DCT) (contribución a la depuración intrínseca: 37% CYP2C19; 28% CYP2D6; 35% CYP3A4) y S-didesmetil-citalopram (CYP2D6 y vía no-CYP) (von Moltke et al., 2001).

En estado estacionario, la concentración plasmática de S-desmetil-citalopram representa aproximadamente un tercio de la de escitalopram, que es el compuesto predominante en sangre. La concentración de S-didesmetil-citalopram es indetectable en la mayoría de los pacientes (Rao, 2007).

El escitalopram se excreta principalmente por la orina, tanto en forma de metabolitos como en pequeña proporción sin modificar.

Depuración oral: 600 ml/min, de los cuales el 7% corresponde a depuración renal.

Vida media: 27-32 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

En pacientes ≥ 65 años, el AUC y la vida media del escitalopram aumentan aproximadamente un 50%, sin cambios significativos en la concentración plasmática máxima.

La dosis recomendada para esta población es de 10 mg/día.

Pacientes pediátricos

En adolescentes, el perfil farmacocinético del escitalopram no difiere significativamente del observado en adultos (Rao, 2007).

Sexo

No se han identificado diferencias en la concentración plasmática máxima, AUC o vida media en función del sexo.

Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que el escitalopram se metaboliza en el hígado y que la depuración total del citalopram se reduce aproximadamente un 37%, con un aumento al doble de su vida media en estos pacientes, puede ser necesario ajustar la dosis del enantiómero S según la gravedad de la insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que la depuración oral del citalopram se reduce en aproximadamente un 17% en casos de insuficiencia renal leve a moderada, no parece ser necesario un ajuste de dosis para el escitalopram en esta población.

No hay datos disponibles sobre el uso de escitalopram en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min.

Clasificación

Fórmula molecular

C₂₀H₂₁FN₂O

Peso molecular

324.40

Código atc

N06AB10

Bibliografía

- Abman S.H., *Pediatr. Pulmonol. Suppl.*, 1999, 18, 201.
- Alexopoulos G.S. et al., 42nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 2003.
- Alisky J.M., *Singapore Medical J.*, 2006, 47, 1014.
- Alwan S. et al., *NEJM*, 2007, 356, 2684.
- Angermann C.E. et al., *JAMA*, 2016, 315 (24), 2683.
- Bergeron L. et al., *Ann. Pharmacother.*, 2005, 39, 956.
- Bielski R.J. et al., 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 2003.
- Burke W.J. et al., *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 331.
- Casper R.C. et al., *J. Pediatr.*, 2003, 142, 402.
- Chambers C.D. et al., *NEJM*, 2006, 354, 579.
- Chris C., *Australian Prescriber* 2006, 29, 71.
- Clayton A. et al., *J. Sex Med.*, 2007, 4 (4 Pt 1), 917.
- Colonna L. e al., 3rd Int. Forum on Mood and Anxiety Disorder, 2002.
- Colonna L. et al., *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21 (10), 1659.
- Dalton S.O. et al., *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 59.
- Expertise Collective Inserm, Les édition Inserm: Paris; 2003.
- Food and Drug Administration – FDA, Lexapro – Label information, 2014
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label.ApprovalHistory> (consulted: July 2016)
- Gorman J.M. et al., *CNS Spectrum* 2002, 7 (Suppl. 1), 40.
- Gulseren L. et al., *Arch. Med. Res.*, 2005, 36 (2), 159.
- Gutierrez M.M. et al., *Clin. Ther.*, 2003, 25 (4), 1200.
- Hayes B.D. et al., *J. Emerg. Med.*, 2008.
- Jureidini J.N. et al., *BMJ*, 2004, 328, 879.
- Kirby D. et al., *Internet J. Ger. Psychiatry*, 2002, 17, 231.
- Kurdyak P.A. et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2005, 25, 561.
- Lane RM. SSRI induced extrapyramidal side effects and akathisia: implication for treatment. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 192-214.
- Laine K. et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, 60, 720.

Lancet, 2009, 373, 746.

Layton D. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 2001, 57, 167.

Lepola U.M. et al., Int. Clin. psychopharmacol., 2003, 18 (4), 211.

Louik C. et al., NEJM, 2007, 356, 2675.

Luiz-Lazaro PM, Cuevas Esteban J., European Neuropsychopharmacology 2007; 17 (suppl.4): 573.

Malm H. et al., Obstet. Gynecol., 2005, 106, 1289.

Mezuk B. et al., Osteoporos. 2007.

Mills J.L., NEJM, 2006, 354, 636.

Montgomery S.A. et al., Pharmacol. Toxicol., 2001, 88, 282.

Montgomery S.A. et al., 44th Annual Meeting of the Scandinavian College of Neuropsychopharmacology, 2003.

Moore N. et al., Int. Clin. Psychopharmacol., 2005, 20 (3), 131.

Morag I. et al., J. Toxicol. Clin. 2004, 42, 97.

Movig K.L. et al., Arch. Intern. Med., 2003, 163, 2354.

Nulman I. et al., Am. J. Psychiatry, 2002, 159, 1889.

Oberlander T.F. et al., Pediatr. Res., 2002, 51, 443.

Orlova Y. et al., JAMA Neurol., 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5144.

Owens M.J. et al., Biol. Psychiatry, 2001, 50 (5), 345.

Patron C. Ferrier I.N., BMJ, 2005, 334, 529.

Rao N., Clin. Pharmacokinet., 2007, 46 (4), 281.

Rapaport M.H. et al., J. Clin. Psychiatry, 2004, 65 (1), 44.

Sanchez C. et al., Behav Pharmacol., 2003, 75, 903.

Sansone R.A., Sansone L.A., Int. J. Psychiatry Med., 2003, 33 (1), 103.

Serebruany V.L., Am. J. Med., 2006, 119, 113.

Spigset O., Adielsson G., Int. Clin. Psychopharmacol., 1997, 12, 61.

Stahl S.M. et al., J. Clin. Psychiatry, 2003, 64 (11), 1322.

Steinacher L. et al., Eur. Neuropsychopharmacol., 2002, 12 (3), 255.

von Moltke L.L. et al., Drug Metab. Dispos., 2001, 29, 1102.

van Walraven C. et al., BMJ, 2001, 323, 655.

Wade A. et al., Int. Clin. Psychopharmacol., 2002, 17 (3), 95.

Wagner K.D. et al., JAMA, 2003, 290, 1033.

Waugh J., Goa K.L., *CNS Drugs*, 2003, 17 (5), 343.

Yasui-Furukori N. et al., *Ther. Drug Monit.*, 2016, 38 (4), 483.

Zeskind P.S., Stephens L.E., *Pediatrics*, 2004, 113, 368.

Zeskind P.S. et al., *Pediatr. Res.*, 2005, 57, 1624.