
Preguntes i respostes del CIM virtual del CedimCat



**Problemes de subministrament
d'imipramina. Quines alternatives hi
ha i què cal fer davant un possible
canvi d'antidepressiu?**

9 de gener de 2014

Què és la imipramina i davant quina situació ens trobem?

La imipramina és un antidepressiu tricíclic (ATC) caracteritzat per presentar pocs efectes sedants però sí uns efectes anticolinèrgics molt marcats. Aquest medicament està indicat per al tractament dels trastorns depressius i atacs de pànic, i s'utilitza en nens per a l'enuresi nocturna i en la hiperactivitat associada a tics o a trastorn de conducta.¹

Al nostre entorn, l'hidroclorur d'imipramina està comercialitzat amb el nom de Tofranil en les dosis de 10, 25 i 50 mg; mentre que el pamoat d'imipramina (Tofranil Pamoat, dosi de 150 mg) està autoritzat però no comercialitzat. Recentment hi ha hagut problemes en el subministrament de Tofranil com a conseqüència del canvi en la titularitat de l'autorització de comercialització. Aquesta situació ha tingut una important repercussió assistencial ja que són els únics medicaments autoritzats a l'Estat espanyol amb imipramina. A la resta de la Unió Europea la imipramina només es troba comercialitzada com a clorhidrat i en les dosis de 10 i 25 mg i s'importen a través del Servei de Medicació Estrangera de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).²

Alternativament, hi ha la possibilitat d'obtenir clorhidrat d'imipramina a través d'una fórmula magistral, que s'elabora a les oficines de farmàcia, la qual es podria valorar prescriure en els casos de pacients que reben tractament en dosis altes. No obstant això, cal tenir en compte que la dispensació als pacients no serà immediata i que podria requerir alguns dies en funció del temps que necessiti la distribuïdora farmacèutica per subministrar el principi actiu.

Què cal fer amb els pacients en tractament amb imipramina?

Encara que les presentacions de 10 mg i 25 mg d'imipramina estan disponibles com a medicació estrangera, cal tenir en compte que poden ser inapropiades per a aquells pacients que prenen imipramina en dosis altes, ja que comporta l'administració d'un gran nombre de comprimits al dia. Tenint en compte això i la incertesa de la disponibilitat en un futur de les presentacions de dosis altes d'imipramina, es recomana valorar de forma individualitzada cada pacient a partir de la valoració dels fracassos terapèutics anteriors i escollir una de les opcions següents que millor s'adeqüi a cada cas:

1. Mantenir el tractament amb imipramina

- Dosis baixes: utilitzar les presentacions disponibles com a medicació estrangera.
- Dosis altes: valorar la prescripció de la fórmula magistral.

2. Canviar a una altre antidepressiu

- Canvi a un altre antidepressiu tricíclic o heterocíclic.
- Canvi a un inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN), en els casos en què no hagin fracassat amb anterioritat.

En els casos en què es consideri apropiat el canvi d'imipramina per un nou antidepressiu, caldrà considerar el potencial d'efectes adversos del nou medicament però també tenir en compte la possibilitat que la resposta al tractament o la remissió no es produeixi fins a quatre setmanes després d'haver arribat a la dosi terapèutica.³ L'evidència disponible indica que, en general, l'eficàcia de l'arsenal terapèutic dels medicaments antidepressius disponibles és similar. Tot i això, els ISRS i els IRSN són considerats habitualment els medicaments d'elecció, ja que són més ben tolerats i presenten un millor perfil de seguretat en sobredosis que altres antidepressius com els tricíclics o els IMAO (inhibidors de la monoaminoxidasas).³ En aquest sentit, qualsevol canvi d'antidepressiu requereix tenir en compte una sèrie de precaucions, seguint les pautes o estratègies que es recullen al final de document a l'annex 1.

Quins antidepressius tricíclics (i/o similars) alternatius hi ha?

Els antidepressius tricíclics presenten característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques, un mecanisme d'acció i un perfil d'efectes adversos similars. Aquest grup de fàrmacs es pot classificar en dos grups en funció de la seva estructura química:³

- *Amines terciàries*. Caracteritzades per la presència de dos grups metil a la cadena lateral. Són en general més potents en bloquejar més la recaptació de serotonina que de noradrenalina i presenten més efectes adversos; en general, provoquen

més efectes anticolinèrgics i més sedació. En són exemples l'amitriptilina, la clomipramina, la doxepina, la trimipramina i la imipramina.

- *Amines secundàries*. Químicament només tenen un grup metil a la cadena lateral. Són més potents en el bloqueig de la recaptació de la noradrenalina. En són exemples la desipramina, la nortriptilina i la protriptilina.

Un grup similar són els antidepressius heterocíclics, on s'inclouen fàrmacs com la maprotilina, la mianserina, la mirtazapina i la trazodona. La característica principal d'aquests medicaments és que són més potents en el bloqueig de la recaptació de noradrenalina.^{3,4} Cal tenir una precaució especial amb aquests medicaments en els pacients amb risc autolític per la seva toxicitat en cas de sobredosificació voluntària o accidental.⁴ Tots dos grups actuen a nivell central augmentant la concentració de les amines neurotransmissores en les sinapsis nervioses, inhibint concretament la recaptació de serotonina i noradrenalina. Un dels seus inconvenients més destacats és l'aparició d'efectes adversos, com ara sedació, alteracions de la conducció auriculoventricular o efectes anticolinèrgics en molts casos relacionats amb l'activitat sobre altres receptors, com ara els colinèrgics o histaminèrgics. En general, els antidepressius que presenten més sedació són l'amitriptilina, la clomipramina, la doxepina i els que menys, la imipramina i la nortriptilina.⁵ Amb relació a la tolerabilitat global, la nortriptilina i la desipramina són els dos medicaments que tendeixen a tenir una millor tolerabilitat.³

Quines precaucions cal valorar en canviar d'antidepressiu?

Quan es canvia d'antidepressiu, hi ha un risc potencial d'**interacció** entre els dos medicaments i/o d'experimentar una **síndrome de retirada**.^{6,7} La majoria dels antidepressius afecten la transmissió serotoninèrgica i un ús concomitant o seqüencial pot incrementar el risc de desenvolupar una **síndrome serotoninèrgica**. Aquesta síndrome es caracteritza per un estat mental alterat (agitació, confusió), disfunció vegetativa (febre i sudoració) i alteracions neuromusculars (tremolor, manca de coordinació) així com també convulsions. Els símptomes més habituals associats són nàusees, vòmits, agitació, irritabilitat, insomni i convulsions.⁷

La majoria dels antidepressius s'han de retirar reduint-ne la dosi gradualment durant un mínim aproximat de quatre setmanes.

Davant un canvi d'antidepressiu cal tenir en compte els factors següents centrats en el pacient:^{6,7}

- La urgència del canvi.
- Les condicions físiques del pacient.
- La dosi del primer antidepressiu i el seu procés de retirada.
- La durada del primer tractament.
- El risc de síndrome serotoninèrgic.
- Antecedents de síndromes de retirada.
- El risc de confusió i de patir un error de medicació.

Quins tipus d'estratègies hi ha per canviar d'antidepressiu?

Per tal d'evitar els problemes associats a un canvi d'antidepressiu, a l'annex 1 es presenten les recomanacions sobre el canvi de qualsevol antidepressiu. En general, a la pràctica aquesta en la substitució d'un tractament per un altre tractament es pot fer de tres estratègies diferents i que son les que es mostren a continuació:

a. Retirada gradual i canvi^{6,7}

Consisteix a retirar de forma gradual el primer antidepressiu durant diverses setmanes i iniciar la presa del segon antidepressiu en dosis baixes ja sigui immediatament després d'interrompre el primer o després d'un període de rentat. El període de rentat –és a dir, el temps des que s'interromp el fàrmac i s'inicia la presa del segon– depèn de la vida mitjana d'eliminació del primer medicament. Com a regla general, es considera que un medicament s'ha eliminat de l'organisme després de cinc vides mitjanes d'eliminació.

b. Substitució progressiva (*cross-tapering*)

Es tracta de reduir de forma progressiva durant diverses setmanes la dosi del primer antidepressiu mentre s'inicia la presa del segon antidepressiu i se n'incrementa gradualment la dosi durant el mateix període de temps.^{6,7,8}

Aquesta tècnica és considerada d'elecció per aconseguir que no s'emascari l'efecte antidepressiu del fàrmac. Minimitza el risc d'aparició d'interaccions i de síndrome de retirada però cal aplicar-la sempre amb cautela.⁸

c. Canvi immediat

Consisteix a retirar el primer antidepressiu de forma brusca i iniciar la presa del segon a dosis baixes immediatament després de la interrupció del primer o just després d'un període de rentat.^{6,7,8}

Conclusions

- Tenint en compte la manca actual d'algunes presentacions d'imipramina i les incerteses en la seva disponibilitat en un futur, caldria valorar de forma individualitzada cada pacient tenint en compte la història clínica i els fracassos terapèutics previs, i escollir entre les opcions següents la que millor s'adeqüi a cada cas:
 1. **Mantenir la imipramina:** en pacients que prenen dosis baixes, utilitzar les presentacions d'imipramina de 10 mg i 25mg disponibles com a medicació estrangera i en els que prenen dosis altes es pot valorar prescriure la fórmula magistral.
 2. **Canviar a un altre antidepressiu:** substituir la imipramina per un ISRS o un IRSN en els casos en què no hi hagi un fracàs terapèutic previ; si no és possible, canviar a un altre antidepressiu tricíclic o heterocíclic.
- En el cas concret que es valori fer un canvi d'antidepressiu per tal de disminuir el risc d'aparició d'una síndrome serotoninèrgica o una síndrome de retirada, es recomana seguir les estratègies anteriorment citades i les recomanacions disponibles a l'annex 1.

Per a informació addicional sobre les estratègies i precaucions en els canvis d'antidepressius, es recomana consultar les referències bibliogràfiques marcades com a recomanades (R).

Aquest document ha estat elaborat pel CIM CedimCat en col·laboració amb la Direcció de Farmàcia de la Regió Sanitària de Barcelona (CatSalut).

Referències bibliogràfiques

1. Luis F. Villa. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 16a edición. Adis; 2011.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. Accés: 3 de gener de 2014. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/>
3. Michael Hirsch, MD, Robert J Birnbaum, MD, PhD. Unipolar depression in adults and tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. In UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2013.
4. Travé Rodríguez A L, Reneses Sacristán A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. Inf Ter Sist Nac Salud. 2002;26(1).
5. The British National Formulary. BNF. BMJ and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2013.
- (R)** 6. Switching between tricyclic, SSRI and related antidepressants. Medicines Q&As. UKMi. NHS.2012 [Internet]. Accés: 9 d'octubre de 2013. Disponible a: <http://www.ukmi.nhs.uk/>
- (R)** 7. Anònim. Sustituciones entre fármacos antidepressivos. Precauciones a tener en cuenta. Boletín Terapéutico Servicio Cántabro Salud. 2009;6(4).
8. Michael Hirsch, MD, Robert J Birnbaum, MD, PhD. Antidepressant medication in adults: Switching and discontinuing medication. In UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2013.

Annex 1

A continuació es presenten tres taules amb recomanacions concretes i individuals a seguir per canviar entre els diferents antidepressius. Aquestes taules han estat adaptades dels documents *Switching between tricyclic, SSRI and related antidepressants. Medicines Q&As* i *Switching between monoamine oxidase inhibitors and SSRI, tricyclic or related antidepressants. Medicines Q&As*, ambdós de la UKMi (Servei d'Informació de Medicaments del Regne Unit), i es recomana utilitzar-les tot llegint les nou notes del final

Taula 1. Canvi entre ISRS, ATC i altres antidepressius similars (modificada de la UKMi)

		Segon antidepressiu						
		ISRS	ATC ^{Nota 1}	Venlafaxina	Duloxetina	Mirtazapina	Reboxetina ^{Nota 2}	Agomelatina
Primer antidepressiu	ISRS (No fluoxetina)	Retirada gradual del 1er ISRS i parar. Iniciar el 2n ISRS a dosis baixes el dia següent O Canvi immediat	Retirada gradual del 1er ISRS i parar. Iniciar ATC el dia següent. Si ISRS és fluvoxamina o paroxetina deixar un període de rentat d'uns quants dies O Cross tapering. Precaució amb els ATC, dosis molt baixes	Cross tapering. Precaució. Inici venlafaxina 37,5 mg/dia i increment progressiu molt lent O Canvi immediat. Cal precaució si s'utilitza paroxetina o fluvoxamina	Canvi immediat. Inici duloxetina 60 mg/dia ben tolerat	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució
	Fluoxetina (20 mg/dia) ^{Nota 9}	Retirada brusca de la fluoxetina i inici del 2n ISRS 4-7 dies després i a meitat de la dosi d'inici normal	Retirada brusca de la fluoxetina i inici del ATC a dosis baixes 4-7 dies després. Augment de la dosi molt lentament	Retirada brusca de la fluoxetina i inici venlafaxina a 37,5 mg/dia. Augment de la dosi molt lentament	Canvi immediat. Inici duloxetina 60 mg/dia (Ha estat ben tolerat)	Cross tapering amb precaució, iniciant amb mirtazapina 15 mg/dia	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució
	ATC ^{Nota 1}	Retirada gradual de la dosi d'ATC a 25-50 mg/dia. Iniciar ISRS; reducció lenta de l'ATC durant els següents 5-7 dies	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució; iniciar venlafaxina 37,5 mg/dia	Cross tapering amb precaució. Inici amb duloxetina 30 mg/dia i incrementar la dosi molt lentament.	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució
	Venlafaxina	Cross tapering amb precaució iniciant amb la meitat de la dosi habitual d'inici de l'ISRS (p.ex: paroxetina 20 mg/dia) O Canvi immediat (precaució en l'ús de fluoxetina o paroxetina)	Cross tapering iniciant a una dosi molt baixa d'ATX (p.ex: amitriptilina 25 mg/dia)		Suspendre venlafaxina gradualment i parar. Iniciar duloxetina 30 mg/dia el dia següent i incrementar la dosi lentament	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució
	Duloxetina	Paroxetina o fluoxetina: suspendre la duloxetina gradualment i parar. Iniciar l'ISRS el dia següent. Citalopram, escitalopram o sertralina: Cross tapering utilitzant la meitat de la dosi habitual d'inici de l'ISRS (p.ex: citalopram 10 mg)	Cross tapering amb precaució, utilitzant una dosi molt baixa d'inici de l'ATC (p.ex: amitriptilina 25 mg/dia)	Retirada gradual de la duloxetina i parar. Iniciar la venlafaxina el dia següent.		Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució
	Mirtazapina	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució, utilitzant una dosi molt baixa d'inici de l'ATC (p.ex: amitriptilina 25 mg/dia)	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució, iniciar amb duloxetina 30 mg/dia i incrementar la dosi lentament.		Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució
	Reboxetina	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució	Cross tapering amb precaució		Cross tapering amb precaució
	Agomelatina	Suspendre l'agomelatina abruptament; iniciar l'ISRS el dia següent (excepte fluvoxamina)	Suspendre l'agomelatina abruptament i iniciar l'ATC el dia següent	Suspendre l'agomelatina abruptament i iniciar la venlafaxina el dia següent	Suspendre l'agomelatina abruptament i iniciar la duloxetina el dia següent	Suspendre l'agomelatina abruptament i iniciar la mirtazapina el dia següent	Suspendre l'agomelatina abruptament i iniciar la reboxetina el dia següent	

Taula 2. Canvi d'antidepressius a IMAO o moclobemida (modificada de la UKMi)

Segon antidepressiu			
	IMAO (fenelzina, tranilcipromina)	Moclobemida (Mb)	
Primer antidepressiu	Citalopram, escitalopram, fluvoxamina	Suspendre l'ISRS gradualment i parar. Iniciar IMAO 7 dies després.	Suspendre ISRS gradualment i parar. Iniciar moclobemida 7 dies després.
	Sertralina	Suspendre l'ISRS gradualment i parar. Iniciar IMAO 7 dies després.	Suspendre ISRS gradualment i parar. Iniciar moclobemida 7-14 dies després.
	Paroxetina	Suspendre l'ISRS gradualment i parar. Iniciar IMAO 7-14 dies després.	Suspendre ISRS gradualment i parar. Iniciar moclobemida 7 dies després.
	Fluoxetina	Parar ISRS; iniciar IMAO 5-6 setmanes després	Parar ISRS; iniciar moclobemida 5 setmanes després
	ATC	Retirar ATC gradualment i parar; iniciar IMAO 7-21 dies després; en funció dels ATC emprats	Suspendre l'ATC gradualment i parar. Iniciar moclobemida 7 dies després.
	Venlafaxina	Suspendre la venlafaxina gradualment i parar. Iniciar IMAO com a mínim 7 dies després.	Suspendre la venlafaxina gradualment i parar. Iniciar la moclobemida com a mínim 7 dies després.
	Duloxetina	Suspendre la duloxetina gradualment i parar. Iniciar IMAO com a mínim 5 dies després.	Suspendre la duloxetina gradualment i parar. Iniciar moclobemida com a mínim 5 dies després
	Mirtazapina	Suspendre la mirtazapina gradualment i parar. Iniciar IMAO 7-14 dies després	Suspendre la mirtazapina gradualment i parar. Iniciar la moclobemida 7 dies després.
	Reboxetina	Suspendre la reboxetina gradualment i parar. Iniciar IMAO com a mínim 7 dies després.	Suspendre la reboxetina gradualment i parar. Iniciar la moclobemida com a mínim 7 dies després.
	IMAO	Suspendre el primer IMAO gradualment i parar. Iniciar el segon IMAO 14 dies després.	Suspendre l'IMAO gradualment i parar. Iniciar la moclobemida 14 dies després.
	Moclobemida	Suspendre la moclobemida gradualment i parar. Iniciar IMAO 24h després.	
	Agomelatina	Suspendre l'agomelatina abruptament i iniciar IMAO el dia següent	Suspendre l'agomelatina i iniciar la moclobemida el dia següent.

Taula 3. Canvi d'IMAO o moclobemida a un altre antidepressiu (modificada de la UKMi)

Segon antidepressiu					
	ISRS	ATC	ISRN (venlafaxina, duloxetina i mirtazapina)	Reboxetina	Agomelatina
Primer antidepressiu	IMAO	Suspendre l'IMAO gradualment i parar. Iniciar l'ISRS 14 dies després	Suspendre l'IMAO gradualment i parar. Iniciar l'ISRN 14 dies després.	Suspendre l'IMAO gradualment i parar. Iniciar la reboxetina 14 dies després.	Cross tapering amb precaució.
	Moclobemida	Suspendre la moclobemida gradualment i parar. Iniciar l'ISRS 24h després.	Suspendre la moclobemida gradualment i parar. Iniciar l'ISRN 24h després.	Suspendre la moclobemida gradualment i parar. Iniciar la reboxetina 24h després.	Cross tapering amb precaució.

Notes

Nota 1. La clomipramina no s'ha de coadministrar amb els ISRS, la venlafaxina o la duloxetina, exceptuant alguna situació especial i, per tant, no es recomana fer-ne una substitució progressiva (*cross-tapering*). La clomipramina s'ha de suspendre abans d'iniciar el tractament amb un ISRS, la venlafaxina o la duloxetina, i de forma viceversa si es canvia a clomipramina.

Nota 2. No es recomana fer una substitució progressiva entre els ATC i la paroxetina i la fluvoxamina a causa del risc potencial d'interaccions greus. Tot i això, es podria realitzar si fos necessari amb precaució. La fluvoxamina és un potent inhibidor del CYP1A2 (responsable del metabolisme de l'amitriptilina, la clomipramina i la imipramina); conseqüentment el seu ús concomitant pot elevar les concentracions dels ATC i augmentar-ne el risc de toxicitat. La paroxetina i la fluoxetina són inhibidors de CYP2D6 i l'ús concomitant amb clomipramina o nortriptilina pot produir també increments en les concentracions dels ATC.

Nota 3. Quan es fa una substitució progressiva d'un ATC a un ISRS, s'hauria de reduir gradualment la dosi de l'ATC fins a 25-50 mg/dia, iniciar llavors l'ISRS en les dosis habituals d'inici i retirar l'ATC gradualment durant els 5-7 dies següents. Si el que es vol fer és una substitució progressiva de venlafaxina a un altre ISRS, s'ha de reduir gradualment la dosi de venlafaxina i iniciar l'ISRS a la meitat de la dosi habitual d'inici. Per exemple: citalopram 10 mg/dia o fluoxetina 20 mg a dies alterns.

Nota 4. L'agomelatina, pel seu mecanisme d'acció, no afecta la recaptació de serotonina, noradrenalina i dopamina. Una suspensió brusca de l'agomelatina no s'ha associat amb símptomes de retirada i, per aquest motiu, no es requereix una titulació de dosi en la seva suspensió. En general, no s'han notificat problemes significatius amb els canvis ja siguin a agomelatina o a partir d'aquesta. Davant el canvi de qualsevol antidepressiu a agomelatina, aquest es pot iniciar mentre es redueix de forma gradual el primer antidepressiu; excepte amb la fluvoxamina, que interfereix inhibint-ne el metabolisme. Així doncs, davant un canvi de fluvoxamina a agomelatina, es recomana reduir gradualment la fluvoxamina i després d'un període de rentat de tres dies es pot iniciar l'agomelatina.

Nota 5. Davant un canvi d'un ISRS a moclobemida es recomana un període de rentat de 7-14 dies en funció de la font consultada. Amb la fluoxetina es recomana un període de rentat de fins a 5 setmanes.

Nota 6. Davant un canvi d'ATC a un IMAO es recomana un període de rentat de 7 dies, i de 21 dies si es tracta de la clomipramina o la imipramina ja que són potents inhibidors de la recaptació de serotonina i el risc d'una síndrome serotoninèrgica és més elevat.

Nota 7. La retirada d'un IMAO s'ha de realitzar en 4 setmanes o més si apareixen símptomes de retirada.

Nota 8. No és recomana el canvi a reboxetina com a antidepressiu en monoteràpia.

Nota 9. La fluoxetina, en dosis superiors a 20 mg, podria ser necessari suspendre-la gradualment en comptes fer-ne una retirada abrupta.