



BOLETÍN



DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

AÑO XVII

NÚMERO 2 (Trimestral)

JUNIO 2010

Autores: Herrán Gómez A*, Sangrador Rasero A**.

SUMARIO

Uso racional de antidepresivos

Introducción: pág 1

Tratamiento de la depresión: pág 2

Medicamentos antidepresivos: pág 5

Depresión en situaciones especiales: pág 10

Conclusiones: pág 12

Bibliografía: pág 12

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antidepresivos han demostrado ser de elevada utilidad en los trastornos depresivos. También se utilizan para el tratamiento de otro tipo de patologías como los trastornos de ansiedad, los síntomas depresivos en otros trastornos mentales y los trastornos de personalidad; además de en otros fuera del campo de los trastornos mentales como, por ejemplo, el dolor.

Al hablar de trastornos mentales es importante destacar que la prescripción de medicamentos antidepresivos es tan sólo una parte del tratamiento de los pacientes. Otros aspectos, como el desarrollo de un plan individualizado de atención, facilitar el acceso a los tratamientos psicológicos si fuera pertinente o la implicación de otros recursos, como servicios sociales, puede ser tan o más importantes³.

Hay que tener en cuenta que la prescripción de fármacos antidepresivos en Atención Primaria y Especializada constituye no sólo una cuestión médica, sino también de salud pública y relacionada con la gestión de los recursos sanitarios. Algún estudio ha remarcado que cerca de la mitad de las prescripciones en AP son para pacientes sin un diagnóstico psiquiátrico claro, en los que no habría suficiente evidencia de su eficacia⁴. Algunas de las razones de ello serían la presión asistencial en las consultas, la medicalización de problemas psicológicos o, más recientemente, aspectos coyunturales relacionados con la crisis económica.

En cualquier caso, se trata de racionalizar su uso en los pacientes en los que esté clínicamente indicado, donde además del beneficio terapéutico individual es posible conseguir resultados "rentables económicamente" para el conjunto de la sociedad⁵.

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial y uno de los principales motivos de consulta en Atención Primaria (AP). Se sabe que una de cada cinco personas presentará un trastorno del estado de ánimo durante toda su vida y que en los pacientes con ciertas patologías asociadas (cardiovasculares, oncológicas o neurológicas) esta cifra es aún mayor. Se estima que para el año 2020 la depresión será la segunda causa de discapacidad en el mundo, sólo por detrás de las enfermedades cardiovasculares¹.

En este boletín nos centraremos en el uso de los antidepresivos para el tratamiento de trastornos depresivos, haciendo referencia a otras áreas como los trastornos de ansiedad² cuando sea pertinente. No se hará mención al tratamiento de los episodios depresivos en el contexto de un trastorno bipolar ya que se escapa de los objetivos.

Se va a hacer referencia fundamentalmente a la depresión "mayor", o episodio depresivo definido como tal con criterios, ya que ha sido en ésta donde se han realizado la mayor parte de los estudios y los medicamentos han demostrado eficacia.

*FEA Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Profesor Asociado de Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

**Farmacéutica Especialista de Área de Atención Primaria. Servicio Cántabro de Salud.

CLASIFICACIÓN DE LA DEPRESIÓN

Los dos sistemas nosológicos psiquiátricos utilizados en la actualidad, la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (**CIE 10** de la OMS)⁶ y el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana Texto Revisado (**DSM-IV-TR**)⁷, ofrecen un esquema de clasificación, y unos criterios diagnósticos similares de los trastornos afectivos.

El episodio depresivo puede ser **leve, moderado o grave**, y en el caso de éste último con y sin síntomas psicóticos.

El **Trastorno Depresivo Recurrente** se diagnostica cuando se han sufrido al menos **dos** episodios depresivos previos. En el 70% de los casos, lo que era inicialmente un episodio depresivo, se acabará convirtiendo en un trastorno depresivo recurrente.

La **Distimia** consiste en una alteración del humor, persistente, con una duración continuada de al menos dos años, caracterizada por un ánimo bajo, pero sin la gravedad necesaria como para diagnosticar un episodio depresivo.

Otros trastornos depresivos son el **Trastorno Depresivo Orgánico** cuando su génesis se pueda atribuir a una enfermedad médica, el **Trastorno Depresivo Inducido por Sustancias** o el **Trastorno Depresivo Breve Recurrente** (ver [Figura 3](#)).

PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN

En general, los trastornos depresivos alcanzan en la comunidad una prevalencia anual situada en torno al **5% de la población**, con una prevalencia para toda la vida de alrededor del 15%⁸. La edad media de comienzo de la depresión en los diversos estudios es bastante uniforme y se sitúa próxima a los **30 años**, siendo similar en los dos sexos.

La prevalencia es significativamente más alta en poblaciones en contacto médico, como es el caso de AP, de forma que es el trastorno psiquiátrico observado con mayor frecuencia en este ámbito. En un estudio realizado por la OMS en centros de AP de 14 países se constató una prevalencia superior al 10% en los primeros contactos⁹.

ETIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN ⁷

Las áreas de estudio se dividen habitualmente en **genéticas, biológicas y psicosociales**.

Diversos estudios han mostrado que los familiares de pacientes depresivos padecen depresión con el triple de frecuencia que los familiares de los controles sanos. Aunque la evidencia de transmisión genética no es tan alta como en el trastorno bipolar, los gemelos monocigóticos muestran mayor concordancia (50%) que los dicigóticos (20%).

A partir de la acción selectiva de los fármacos antidepresivos sobre receptores específicos en el SNC se han propuesto varias hipótesis etiopatogénicas de la depresión que implican a distintos neurotransmisores cerebrales, fundamentalmente, la serotonina, la noradrenalina y la dopamina.

Los acontecimientos vitales estresantes se asocian de forma clara a la presencia de depresión. Se ha demostrado que, aunque menos del 10% de los sujetos que padecen un acontecimiento vital relevante desarrollan posteriormente una depresión, existe un riesgo 6 veces mayor de padecerla si se han padecido circunstancias adversas.

Se considera que los sujetos con ciertos trastornos de personalidad están especialmente predispuestos a padecer trastornos depresivos. Los que se han implicado con más frecuencia son los trastornos límite, dependiente, histriónico y obsesivo

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

INFORMACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO¹⁰

El paciente y su familia o entorno deben ser bien informados de que los síntomas que presenta constituyen una enfermedad, procurando desculpabilizar al paciente e indicarle que la mejoría es la regla. Esto es básico para asegurar el cumplimiento terapéutico y para evitar intentos de cambio de tratamiento o terapeuta a los pocos días de iniciado éste. Asimismo, deben comentarse los

RECAÍDAS

Se considera **recaída** cuando el empeoramiento de la clínica se da antes de que se consiga una remisión completa o antes de que la remisión se haya convertido en una recuperación.

Si el paciente empeora meses después de una recuperación completa se denomina **recurrencia**, considerando así que ha desarrollado un nuevo episodio de enfermedad.

Las recaídas son relativamente frecuentes cuando los pacientes con depresión cesan el tratamiento farmacológico. Un estudio de 251 pacientes tratados por médicos de atención primaria encontró que se produjo una recaída en el 37% de los pacientes tras un año sin tratamiento¹⁵. En otro estudio se observó que el riesgo de recurrencia en la depresión mayor es alto, la mitad de los pacientes tienen un nuevo episodio después de sufrir el primero, el 70% después de dos y hasta el 90% después de tres¹⁶.

Esto significa que en un segundo o tercer episodio se necesita un **tratamiento de mantenimiento**, en muchas ocasiones durante un tiempo indefinido. La dosis para este tratamiento es la dosis eficaz con la que se haya conseguido la remisión. En los trastornos depresivos recurrentes, el **tratamiento profiláctico** con antidepresivos se ha probado eficaz para prevenir la aparición de nuevos episodios¹¹.

Algunos de los **factores de riesgo de las recaídas** son¹⁷:

- ◆ Persistencia de los síntomas depresivos siete meses después de la finalización del tratamiento (OR 3,3)
- ◆ Antecedentes de dos o más episodios de depresión mayor o de cambios crónicos de humor durante dos años (OR 2,1)

En un estudio prospectivo de 366 pacientes con depresión (seguimiento medio: 10 años) se encontró que el 64% de los pacientes que inicialmente se recuperaron de la depresión tuvieron una recurrencia. El riesgo de recurrencia se incrementa con cada nuevo episodio de depresión¹⁸.

El mantenimiento de la terapia con antidepresivos puede disminuir la tasa de recaídas. Un metanálisis de 31 ensayos clínicos aleatorizados (4410 pacientes)

encontró de manera estadísticamente significativa un mayor riesgo de recaídas en los pacientes a los que la terapia de mantenimiento se realizó con placebo que respecto a los que se les administró un antidepresivo (41 vs 19%)¹⁹.

La disminución relativa del riesgo de recaída fue similar con todos los grupos de antidepresivos.

La terapia de mantenimiento también es efectiva en los pacientes ancianos.

Basada en estudios similares, la AHCPG Guideline Panel²⁰ recomendó terapia de mantenimiento para los pacientes con una historia de de tres o más episodios depresivos y en aquellos con dos episodios previos y factores de riesgo que pudieran incrementar el riesgo de recurrencias. Pacientes con depresión doble (distimia y depresión mayor) también deberán ser tenidos en cuenta para administrar terapia de mantenimiento.

A modo de resumen se puede afirmar¹¹:

- ◆ El riesgo de recurrencia es menor cuanto más se prolonga el tratamiento farmacológico hasta un límite. Se desconoce el periodo óptimo de tratamiento.
- ◆ Los pacientes con episodios previos de depresión son los más beneficiados de esta prolongación, por su alto riesgo de recurrencia.

Por lo tanto:

- ◆ El tratamiento farmacológico debe mantenerse en todos los pacientes al menos durante 6 meses tras la remisión.
- ◆ En pacientes con algún episodio previo o presencia de síntomas residuales, el tratamiento debe prolongarse al menos 12 meses tras la remisión.
- ◆ La dosis del medicamento empleado durante la dosis de mantenimiento debe ser similar a aquella con la que se consiguió la remisión.

Basándonos en estos conceptos, el tratamiento de la depresión se puede dividir en tres etapas:

- El tratamiento de la **fase aguda**
- El tratamiento de **continuación**, cuya finalidad sería prevenir la recaída, y
- El tratamiento de **mantenimiento**, cuyo objetivo es prevenir la recurrencia.

Si bien la intención inicial al tratar a un paciente depresivo es intervenir en la fase aguda, el objetivo global es tratar la depresión bajo un punto de vista de enfermedad crónica, y por lo tanto intervenir en todas las fases de su curso evolutivo intentando evitar recaídas y recurrencias.

MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS

ELECCIÓN DEL ANTIDEPRESIVO

La mayoría de las revisiones sistemáticas realizadas han concluido que los resultados clínicos y de calidad de vida, así como los basados en el coste de tratamiento, no proporcionan una guía clara en la elección de un antidepresivo.

Determinados aspectos metodológicos de las comparaciones indirectas (heterogeneidad de los grupos de pacientes y comparabilidad de las dosis), financiación por la industria de la mayoría de los ensayos y una inadecuada aleatorización restan credibilidad a estos hallazgos.

En conjunto, se puede afirmar que la elección del antidepresivo debe basarse en los criterios de **tolerancia** y elección de la **dosis adecuada**. **Los ISRS son los antidepresivos de primera elección respecto a los ADT en Atención Primaria**. Esto se debe a que tienen menores efectos adversos y que existe menor peligro de producirse una sobredosis.

En 2008 la guía de práctica clínica del American College of Physicians (ACP)¹² recomendó que se inicie el tratamiento con uno cualquiera de los 12 antidepresivos de segunda generación siguientes, basándose en que su eficacia y perfil de efectos adversos eran similares: citalopram, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina, duloxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina y bupropion. (Nefazodona se retiró del mercado en España en 2003 por hepatotoxicidad).

Un elevado número de metanálisis han realizado comparaciones entre antidepresivos:

- ◆ Un metanálisis de 2009²¹ concluyó que sertralina y escitalopram son de elección entre doce antidepresivos de segunda generación ya que mostraron una eficacia y tolerabilidad

superiores y que sertralina podría ser la mejor elección al iniciar el tratamiento de la depresión mayor de moderada a grave en los adultos, puesto que es el medicamento que presenta un balance más favorable entre efectos beneficiosos, aceptabilidad y coste.

- ◆ La mencionada Guía de la ACP¹³ está basada en un metanálisis de 203 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la eficacia y efectividad de 12 antidepresivos de segunda generación. La mayoría de estos ensayos compararon a los medicamentos con placebo. Los medicamentos fueron similares en la tasa de respuesta en la fase aguda y en la de mantenimiento, en el índice de impacto sobre la calidad de vida y en la respuesta al tratamiento para los síntomas asociados (ansiedad, insomnio, dolor). El 70% de estos ensayos fueron financiados por la industria farmacéutica.

- ◆ Dos metanálisis evaluaron varios ensayos clínicos aleatorizados de sertralina²² y escitalopram²³ frente a otros antidepresivos. Encontraron que ambos eran más eficaces que los medicamentos comparadores, aunque no está claro si las diferencias fueron clínicamente significativas.

- ◆ En un metanálisis de 28 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyeron 5.940 pacientes de AP con depresión mayor, distimia o ansiedad con depresión, los antidepresivos: ISRS, INSRS, IMAO y antagonistas de la dopamina, obtuvieron mayores tasas de respuesta que el placebo (RR 1,6; IC 95%: 1,2-2,1) y éstas fueron similares a las de los antidepresivos tricíclicos²⁴.

- ◆ Una revisión sistemática de 46 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y 24 estudios observacionales entre antidepresivos de segunda generación (ISRS, bupropion, duloxetina, mirtazapina y venlafaxina) concluyó que no hay diferencias significativas en eficacia o tolerabilidad entre estos medicamentos²⁵.

En los pacientes que han sido tratados con éxito con un determinado medicamento en el pasado, **éste debería ser el de primera elección** en caso de recaída. Incluso la respuesta previa a un antidepresivo en familiares hace aconsejable usar ese fármaco en el paciente²⁰.

Por lo tanto, en la **elección del antidepresivo** han de tenerse en cuenta los siguientes **factores**:

- ◆ respuesta previa a un antidepresivo
- ◆ conocimiento del medicamento por el médico
- ◆ preferencia del paciente
- ◆ efectos adversos
- ◆ coste (**Figura 2**)

INTERACCIONES

En el tratamiento con antidepresivos se pueden producir un elevado número de **interacciones** con otros medicamentos para tratar la depresión o con otros tipos de medicamentos que tome el paciente.

Antes de prescribir un antidepresivo se deben chequear sus potenciales interacciones con los demás medicamentos que esté tomando el paciente. Al añadir uno o varios agentes psicotrópicos, éstos pueden competir con la unión a proteínas y desencadenar un significativo aumento de los niveles séricos de alguno de estos compuestos. Además, la polifarmacoterapia puede provocar otros cambios en el metabolismo de los medicamentos administrados.

La mayoría de los fármacos antidepresivos se metabolizan o tienen un efecto inhibitor de alguna de las isoenzimas del citocromo P450. Este efecto es el que explica algunas de las interacciones farmacológicas de relevancia que ocurren en la práctica clínica⁶.

- Así, el citocromo P450 1A2 es inhibido por la fluvoxamina y está implicado en el desarrollo de interacciones con fármacos como la teofilina, la cafeína, la clozapina y otros antipsicóticos atípicos.
- La fluoxetina y la paroxetina son agentes con una potente inhibición in vitro del citocromo P450 2D6 (la fluvoxamina, la sertralina y el citalopram también lo inhiben, en menor medida), pudiendo producir elevaciones marcadas de la codeína, el dextrometorfano y el haloperidol, los antipsicóticos atípicos y los antidepresivos tricíclicos.
- El citocromo P450 2C es inhibido por la fluoxetina, la sertralina y la fluvoxamina, pudiendo producir interacciones si se

administran conjuntamente con la fenitoína, la tolbutamida y la warfarina.

- El citocromo P450 3A4 metaboliza la carbamazepina, el alprazolam y el triazolam, pudiendo incrementarse los niveles de estos fármacos si se administran con fluvoxamina, nefazodona y fluoxetina.

Por tanto, en la práctica clínica hay que tomar precauciones al administrar de forma combinada los psicofármacos mencionados con sustancias que tienen un estrecho margen terapéutico como la teofilina, la tolbutamida, la fenitoína y los antiarrítmicos de tipo 1C.

Se recomienda que cuando se inicia el tratamiento con un ISRS en un paciente que está tomando un medicamento que requiere monitorización plasmática sus niveles sean reevaluados al los 7-14 días del inicio del tratamiento con el ISRS.

Es especialmente relevante que el aumento de las concentraciones plasmáticas de **warfarina*** provoca el aumento del tiempo de protrombina. La fluvoxamina es el ISRS que más aumenta los niveles plasmáticos de warfarina, por lo que se recomienda utilizar otro antidepresivo en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, si bien hay que tener en cuenta que todos los ISRS tienden a aumentar los niveles séricos de éstos por el desplazamiento en su unión a proteínas plasmáticas. Es preciso monitorizar el INR con todos ellos al administrarlos concomitantemente con anticoagulantes orales.

*En España Acenocumarol.

EFFECTOS ADVERSOS

Algunos antidepresivos pueden causar más **aumento de peso** que otros. Una revisión sistemática de 203 estudios con antidepresivos de segunda generación encontró que mirtazapina y paroxetina estuvieron asociadas con una mayor ganancia de peso que otros medicamentos²⁶.

Riesgo de diabetes. La depresión en si misma aumenta el riesgo de desarrollar diabetes. Un estudio de cohortes de 1000 personas de 65 años o más seguidos de manera prospectiva durante más de diez años encontró que los individuos con depresión duplicaban el desarrollo de diabetes

comparados con los que no la padecían, independientemente del tratamiento farmacológico empleado (HR 2,3, IC 95%: 1,3-4,1)²⁷. Además, determinados antidepresivos o los antidepresivos como grupo podrían estar asociados con un aumento del riesgo de padecer diabetes. Un estudio de casos y controles halló que entre 166.000 pacientes con depresión y sin signos de diabetes el uso a largo plazo (>24 meses) de un antidepresivo a dosis moderadas o altas estuvo asociado con un incremento significativo del riesgo de diabetes (tasa de incidencia 1,8, IC 95%: 1,4-2,5)²⁸. En el análisis de antidepresivos de manera individual se halló un aumento del riesgo con amitriptilina (tasa de incidencia 1,43, IC 95%: 1,03-1,98), fluvoxamina (tasa de incidencia 4,91, IC 95%: 1,05-23,03), paroxetina (tasa de incidencia 1,33, IC 95%: 1,02-1,73) y venlafaxina (tasa de incidencia 2,03, IC 95%: 1,18-3,48).

Aumento del riesgo de fracturas óseas con ADT e ISRS. Es un efecto secundario de descripción reciente, pero sobre el que hay que estar alerta. No está claro todavía si los pacientes depresivos son más propensos a las fracturas óseas (ya que se ha descrito en ellos alteraciones del metabolismo óseo), o es un efecto propio de los antidepresivos²⁹.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ISRS¹⁷

Son efectos adversos comunes en el inicio del tratamiento: agitación, inquietud, dolor de cabeza, alteraciones gastrointestinales (náuseas y diarrea) e insomnio. La agitación y el dolor de cabeza suelen aparecer tras 4 a 7 días de iniciado el tratamiento. La ansiedad del paciente y la adherencia al tratamiento pueden mejorar si previamente se le ha explicado al paciente la posible aparición de estos efectos adversos transitorios.

Efectos adversos de tipo sexual. Los más frecuentes son: reducción de la libido en mujeres y hombres, anorgasmia en mujeres y retraso en la eyaculación en hombres. Aparecen en un porcentaje significativo de pacientes tras varias semanas o meses de tratamiento con ISRS. Es el motivo más frecuente de abandono a largo plazo. La medida más útil para evitarlo es disminuir la dosis del antidepresivo (suele ser un efecto dosis-dependiente) e intentar evitar aquellos

medicamentos que más lo producen (p.ej. paroxetina).

Riesgo de sangrado gastrointestinal, sobre todo en pacientes con antecedentes (ulcus, etc.), de tal forma que en pacientes de riesgo en ocasiones se asocian protectores gástricos.

Ganancia de peso en el 5-10% de los pacientes que los consumen.

Los ISRS son más seguros que los AT en pacientes **post-infarto de miocardio** y en los pacientes con diabetes (debido a su menor efecto sobre el peso y la glucosa plasmática).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INSRS¹⁷

Los INSRS (venlafaxina, duloxetina) poseen efectos adversos similares a los ISRS debido al efecto serotoninérgico de ambos grupos. Estos son: agitación, inquietud, dolor de cabeza, insomnio y alteraciones sexuales, en particular retraso en el orgasmo.

Los INSRS también poseen efectos adversos noradrenérgicos, particularmente a dosis altas que incluyen incremento de la sudoración y vértigo. Venlafaxina podría causar hipertensión a dosis de 300 mg al día o superiores. Se han notificado efectos cardiacos potencialmente letales con sobredosis de venlafaxina. La duloxetina puede alterar ligeramente el control glucémico en los pacientes diabéticos y ha sido asociada con fallo hepático fatal en pacientes con enfermedad hepática preexistente por lo que está contraindicada en este grupo de pacientes.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS¹⁷

Los efectos adversos más frecuentes de los AT están relacionados con su actividad anticolinérgica e incluyen boca seca, visión borrosa, constipación, retención urinaria, taquicardia y confusión o delirios. Los pacientes ancianos son especialmente sensibles a las pérdidas de memoria, la confusión y las alucinaciones. Sedación y ganancia de peso son el resultado del bloqueo de los receptores H1 y la hipotensión ortostática del bloqueo de los receptores alfa1. Aproximadamente el 20% de los pacientes en tratamiento con AT ganan 5 Kg de peso o más.

Existen estudios que relacionan el uso de los AT con un incremento del riesgo de IAM. Una revisión sistemática concluyó que mientras

amitriptilina es tan eficaz como otros AT y otros antidepresivos más nuevos en la mejora de la depresión, fue peor tolerada y tuvo peor perfil de efectos adversos que los ISRS.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS IMAO¹⁷

Los IMAO son frecuentemente evitados en el tratamiento de la depresión debido a su potencial de precipitar actividad simpática e hipertensión severa con la ingestión simultánea de alimentos que contienen tiramina. La reacción hipertensiva es dosis dependiente y puede ser exacerbada si los pacientes están tomando medicamentos con actividad simpatomimética.

Los IMAO no son considerados medicamentos de primera línea en el tratamiento de la depresión.

EFFECTOS ADVERSOS DE OTROS ANTIDEPRESIVOS¹⁷

BUPROPION. Tiene menores efectos sobre la sexualidad que los ISRS y puede ser particularmente efectivo en pacientes letárgicos. Además no está asociado con ganancia de peso.

MIRTAZAPINA. Tiene un claro efecto sedante. Su eficacia es similar a la de los ISRS y puede tener un lugar en terapéutica en pacientes con insomnio y depresión. Causa un aumento de peso superior a los ISRS.

Tabla 1. EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

MEDICAMENTO	ANTI COLINERGICOS	SOMNOLENCIA	INSOMNIO/ AGITACIÓN	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	ARRITMIAS	ALTERACIONES GI	GANANCIA DE PESO*
Tricíclicos y tetracíclicos							
Amitriptilina	4+	4+	0	4+	3+	0	4+
Clomipramina	3+	3+	4+	2+	2+	3+	3+
Doxepina	3+	4+	0	2+	2+	0	3+
Imipramina	3+	3+	1+	4+	3+	1+	3+
Maprotilina	2+	4+	0	0	1+	0	2+
Nortriptilina	1+	1+	0	2+	2+	0	1+
Trimipramina	3+	1+	1+	3+	2+	0	0
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina							
Citalopram	0	0	1+	0	0	3+	0
Escitalopram	0	0	1+	0	0	3+	0
Fluoxetina	0	0	2+	0	0	3+	0
Fluvoxamina	0	1+	1+	0	0	3+	0
Paroxetina	1+	1+	1+	0	0	3+	0
Sertralina	0	0	2+	0	0	3+	0
Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina							
Bupropion	0	0	2+	0	1+	1+	0
Inhibidores no selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina							
Duloxetina	0	0	2+	0	0	3+	0
Venlafaxina	0	0	2+	0	0	3+	0
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina							
Reboxetina	1+	0	0	1+	0	3+	0
Antagonistas de los Receptores Serotoninérgico							
Trazodona	0	4+	0	1+	1+	1+	1+
Antagonistas de los receptores alfa-2 presinápticos							
Mirtazapina	1+	4+	0	0	0	0	4+
Mianserina	1+	4+	0	0	0	0	4+
Inhibidores de la Monoamino oxidasa							
Tranilcipromina	1+	1+	2+	2+	0	1+	1+

* Ganancia de peso alrededor de 6 kg.

Adaptado de Depression Guideline Panel: Depression in Primary Care, vol. 2, AHCPR Publication No. 93-0551, Rockville, MD 1993.

DOSIFICACIÓN

En el caso de los ISRS, viene facilitada por su buena tolerancia y porque la dosis inicial es casi siempre una dosis terapéutica. En el caso de los fármacos tricíclicos es aconsejable proceder a una dosificación progresiva.

En el tratamiento de la depresión en AP es habitual el uso de dosis terapéuticas en el rango bajo. Hay que recordar que los antidepresivos utilizados en primera línea en

AP tienen un amplio margen terapéutico, y si no se aprecia una mejoría clínica a la tercera semana lo adecuado sería aumentar (generalmente hasta el doble) la dosis.

Iniciar el tratamiento con dosis bajas puede minimizar los efectos adversos de los antidepresivos. Las dosis de inicio y habituales recomendadas se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL mg/día*	DOSIS HABITUAL, mg/día
Tricíclicos y tetracíclicos		
Amitriptilina	25-50	50-200
Clomipramina	25	100-150
Doxepina	25-50	100-300
Imipramina	25-50	50-200
Maprotilina	25-75	100-150
Nortriptilina	25	75-150
Trimipramina	25-50	100-300
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina		
Citalopram	10-20	20-60
Escitalopram	10	10-20
Fluoxetina	10-20	20-60
Fluvoxamina	25-50	100-300
Paroxetina	10-20	20-60
Sertralina	25-50	50-200
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina		
Bupropion	75-150	150-300
Inhibidores no Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina		
Duloxetina	30	60-120
Venlafaxina	37.5	75-325
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina		
Reboxetina	4	8-12
Antagonistas de los receptores Serotoninérgicos		
Trazodona	50	150-400
Antagonistas de los receptores alfa-2 presinápticos		
Mirtazapina	15	15-45
Mianserina	30	30-200
Inhibidores de la Monoamino oxidasa		
Tranilcipromina	10	30-60

* Una dosis de inicio menor podría ser necesaria en ancianos o en pacientes con comorbilidades. Dosis iniciales menores reducen la incidencia de efectos adversos en algunos pacientes.

Los medicamentos **deben ser tomados por la mañana** ya que pueden ser ligeramente estimulantes durante 8 a 12 horas tras la ingestión oral y causar alteraciones del sueño. En algunos casos se necesitan dosis mayores de las habituales para conseguir remisión de la depresión. En el ensayo clínico STAR*D (Sequential Treatment Alternatives to Relieve Depresión Trial) que incluyó a 2876 pacientes ambulatorios con depresión mayor, el 80% de

los cuales tenía depresión crónica con episodios recurrentes, la dosis media de citalopram necesaria para conseguir la remisión fue de 42 mg/día³⁰.

Dosis bajas de AT podrían tener el mismo efecto farmacológico que dosis más altas. En un metanálisis de 35 ensayos clínicos y 2013 pacientes se concluyó que dosis equivalentes a 100 mg de imipramina fueron tan eficaces

como dosis mayores y ambas fueron más eficaces que placebo³¹.

La **retirada de antidepresivos** debe realizarse de una forma gradual (en general al menos en 4 semanas), ya que de lo contrario puede producirse un **síndrome de retirada** con cefalea, anorexia, náuseas, insomnio y ansiedad. Los antidepresivos con más riesgo de síndrome de retirada son paroxetina y venlafaxina.

TIEMPO DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

Se aconseja realizar revisiones al paciente cada dos semanas, si es posible. La primera revisión será para comprobar la adherencia terapéutica y para vigilar posibles efectos adversos.

Como ya se ha comentado, el tiempo desde que se inicia el tratamiento hasta que aparece una respuesta farmacológica puede variar entre dos y seis semanas. Un metanálisis de 50 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo encontró que tras la primera semana de tratamiento sólo se observó alrededor de un tercio de la respuesta farmacológica máxima³². Dos estudios patrocinados por la industria farmacéutica encontraron que una respuesta temprana al tratamiento (dos primeras semanas) predice una respuesta estable y una remisión sostenida^{33,34}.

En un estudio de 182 pacientes con depresión mayor que tuvieron una respuesta aguda sostenida al tratamiento con fluoxetina, la probabilidad de respuesta fue del 56% a las dos semanas, 81% a las cuatro semanas y 90% a las seis semanas. Además más de la mitad de los respondedores habituales comenzaron a responder en la segunda semana³⁵.

En el ensayo clínico multicéntrico STAR*D³⁰, el 56% de aquellos que respondieron (mejoría superior al 50%) lo hicieron a la octava semana del inicio de tratamiento con citalopram. Más del 80% de esta población tenía depresión crónica con episodios de recaídas. El tiempo medio en conseguir una respuesta farmacológica fue de 5,7 semanas y la media de tiempo de tratamiento para la remisión fue de 6,7 semanas.

El tratamiento debe ser modificado si la respuesta a la medicación inicial es inadecuada. Las dosis deberán ser aumentadas si hay ausencia de respuesta en la segunda semana. Si no hay respuesta tras 8

a 10 semanas de tratamiento con dosis terapéuticas máximas el medicamento debe ser cambiado por otro, del mismo o de diferente grupo terapéutico o ser derivado al psiquiatra. Para los respondedores parciales se puede añadir al tratamiento bupropion o buspirona (de manera excepcional) o cambiar a otro ISRS o INSRS si es que no quieren tomar un segundo antidepresivo. Aunque los datos son limitados. Aproximadamente un tercio de los pacientes podrían responder con un segundo antidepresivo. Tras la utilización de dos ISRS sin haber obtenido respuesta farmacológica se elegirá un medicamento de otro grupo (como bupropion o venlafaxina).

ABANDONOS

Los abandonos prematuros del tratamiento antidepresivo ocurren con bastante frecuencia. Una revisión sistemática de seis ensayos clínicos aleatorizados que comparaban ISRS y placebo durante un mínimo de seis meses encontró una media de abandonos del 48% tras seis a ocho meses de tratamiento³⁶. En el estudio STAR*D³⁰ alrededor de un cuarto de los pacientes en tratamiento con citalopram como terapia inicial de la depresión mayor no psicótica discontinuaron su tratamiento por motivos no médicos dentro de las primeras 14 semanas tras el inicio del tratamiento.

Los factores asociados con mayor abandono temprano fueron³⁷:

- ◆ menor edad
- ◆ menor nivel educativo y
- ◆ percepción de salud mental elevada.

DEPRESIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

EMBARAZO Y LACTANCIA

Durante el primer trimestre del embarazo se recomienda evitar el tratamiento farmacológico. El primer paso será la terapia de apoyo, psicoterapia estructurada y remisión para valoración por el especialista. En algunos casos es preciso instaurar tratamiento farmacológico, el habitual es con ISRS. Los efectos de éstos sobre el feto son pequeños, pero hay riesgo de bajo peso y de hipertensión pulmonar en el recién nacido de madres que estuvieron en tratamiento dentro del tercer trimestre. En casos de depresión grave la

terapia electroconvulsiva es considerada segura.

Durante la lactancia, los ISRS más recomendados son sertralina y paroxetina. Se excretan en la leche materna pero los niveles alcanzados en los lactantes son muy bajos (<4 mg/ml) y no se han descrito problemas importantes^{38,39,40}.

Sin embargo, no se recomienda el uso de citalopram, escitalopram y fluoxetina como primera elección debido a su semivida de eliminación más prolongada y a que se han descrito más efectos adversos en los lactantes^{41,39}. El bupropion pasa a la leche materna y puede provocar convulsiones en el lactante, por lo que no se recomienda su utilización.¹¹ A pesar de los numerosos datos disponibles sobre los ISRS, aun existe la duda si la exposición del lactante a dosis bajas de forma continuada le puede comportar a largo plazo efectos sobre el comportamiento³⁹.

NIÑOS

En los niños los cuadros depresivos susceptibles de tratamiento farmacológico se presentan con menos frecuencia que en la población adulta. Además, su clínica habitualmente diferente hace que pasen más desapercibidos. Por último, son pocos los ensayos sobre la eficacia de los antidepresivos en estas poblaciones. Por estas razones el tratamiento antidepresivo en niños es raro, y de hecho no se ha aprobado su uso en España hasta hace poco tiempo. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado el uso de fluoxetina en dosis iniciales de 10mg/día para niños y adolescentes en los que esté clínicamente indicado y que no hayan respondido a psicoterapia. Hay que recordar que en esta población parece ser más frecuente la aparición o empeoramiento de ideación suicida poco después de iniciar el tratamiento.

ANCIANOS

Por su seguridad, menos interacciones y menos efectos secundarios principalmente anticolinérgicos, los nuevos antidepresivos son los fármacos de elección en el anciano. Estos pacientes en ocasiones presentan con mayor probabilidad que sujetos más jóvenes ansiedad cuando reciben tratamiento con

fluoxetina, y efectos secundarios de tipo anticolinérgico cuando reciben paroxetina.

En ocasiones la trazodona (100-200 mg/día) y la mianserina y mirtazapina (15-30 mg/día) se usan en ancianos con la intención de mejorar los problemas de sueño.

PACIENTES ENFERMOS

Como en el caso de los ancianos, habrá que prestar especial atención a la seguridad del paciente.

De acuerdo con alguna revisión reciente⁴² y con la práctica clínica, en primera instancia se deben intentar las siguientes medidas:

- Medidas de higiene del sueño
- Seguimiento activo y reevaluación
- Intervenciones psicosociales sencillas, como programas de actividades físicas, inclusión en grupos de pacientes o medidas de autoayuda de tipo cognitivo-conductual.

Para aquellos pacientes que no mejoren con estas medidas iniciales, habrá que considerar una psicoterapia más intensiva o tratamiento farmacológico. En el último caso habrá que tener especial cuidado con posibles interacciones. Suele ser conveniente comenzar con la mitad de dosis de inicio y escalar progresivamente.

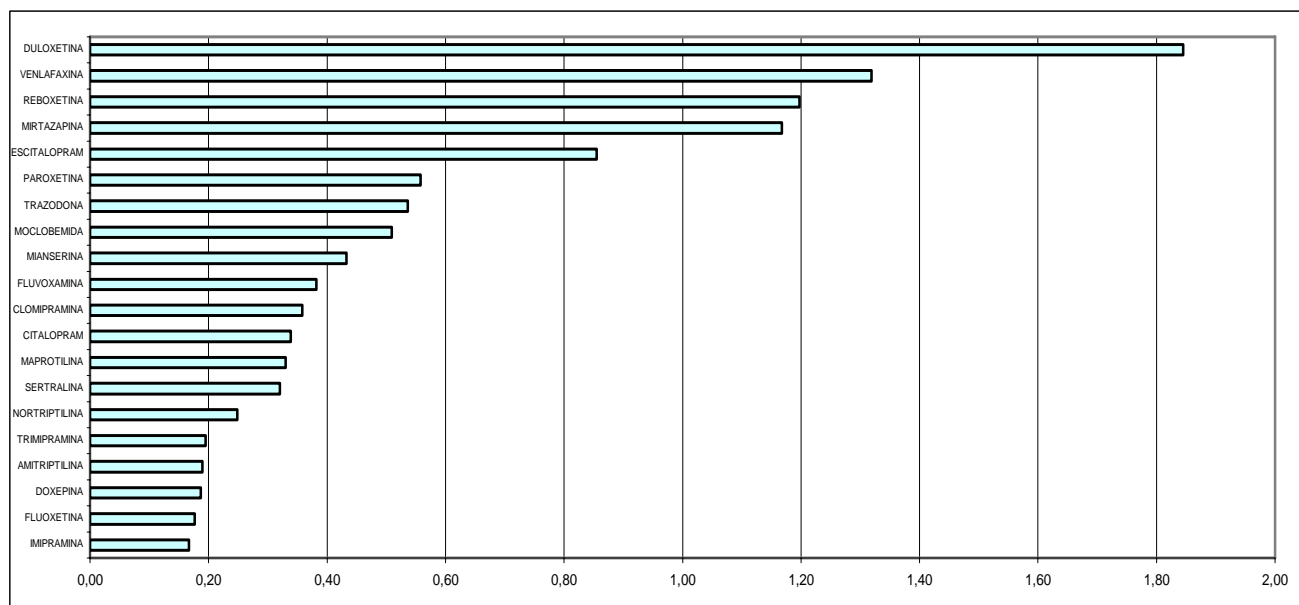
SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

El **síndrome serotoninérgico** se produce por la toma de ISRS a dosis altas, sobre todo asociados con otros fármacos con acción sobre la serotonina (litio, triptófano) o drogas (LSD, éxtasis). Es de gravedad variable y los pacientes pueden presentar desde intranquilidad, agitación, e hiperactividad autonómica, hasta desorientación y coma. Las medidas consisten en retirada de los fármacos y medidas de soporte.

RIESGO DE SUICIDIO

Según un estudio observacional recientemente publicado⁴³ el riesgo de comportamientos suicidas con los diferentes antidepresivos o clases de antidepresivos es similar. Es decir, la elección de un antidepresivo debe realizarse según criterios de eficacia y todos los pacientes con depresión deberán ser cuidadosamente monitorizados tras el inicio de un tratamiento antidepresivo.

Figura 2. COSTE DE LOS ANTIDEPRESIVOS POR DDD*



Antidepresivos más prescritos en Cantabria en el año 2009.

*DDD: Dosis Diaria Definida

CONCLUSIONES

- ◆ La depresión y los síntomas depresivos son uno de los motivos de consulta más frecuentes en Atención Primaria.
- ◆ Uno de cada cinco personas padecerán una depresión a lo largo de su vida.
- ◆ En depresiones leves medidas sencillas como controles frecuentes, higiene de sueño y medidas conductuales simples pueden ser útiles
- ◆ Los antidepresivos son eficaces en más de la mitad de los pacientes cuando la indicación está bien establecida
- ◆ Los ISRS son los antidepresivos de elección por eficacia, facilidad de uso y seguridad.
- ◆ El tratamiento de la depresión aguda debe proseguirse con un tratamiento de continuación y un tratamiento de mantenimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. 2008a.
3. Gómez-Beneyto 2009M. Evaluación (y actualización) de la Estrategia en Salud Mental del SNS, Ministerio de Sanidad

y Consumo. http://www.aen.es/docs/Informe-de-Evaluacion_Salud-Mental_CISNS.pdf)

4. Ortiz A, Lozano C, El incremento en la prescripción de antidepresivos. *Atención Primaria* 2005; 35:152-155.
5. Donohue JM, Pincus HA. Reducing the societal burden of depression : a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25: 7-24.
6. Organización Mundial de la Salud: CIE 10 Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid, Meditor, 1992.
7. Asociación Psiquiátrica Americana: DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto Revisado. Barcelona, Masson, 2002.
8. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD España. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126: 445-451.
9. Goldberg DP, Lecrubier Y: Form and frequency of mental disorders across centres. En: Üstün TB, Sartorius N (eds.): *Mental illness in general health care. An international study*. Chichester, Wiley, 1995.
10. Herrán A, Moreno T, Ayuso Gutiérrez JL, Vázquez-Barquero JL. Uso clínico de los fármacos antidepresivos. En: Vázquez-Barquero JL. *Psiquiatría en Atención Primaria*. Madrid: Aula Médica, 2007; 669-682.
11. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales 2008. www.msc.es
12. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care: National Clinical Practice Guideline number 90; Octoberber 2009. www.nice.org.uk
13. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):725-33.
14. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851-855.
15. Lin, EH, Katon, WJ, VonKorff, M, et al. Relapse of depression in primary care. Rate and clinical predictors. *Arch Fam Med* 1998; 7:443.

16. Katon, W, Robinson, P, Von Korff, M, et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:924.
17. Katon W, Ciechanowski P. Initial treatment of depression in adults. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
18. Solomon, DA, Keller, MB, Leon, AC, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:229.
19. Geddes, JR, Carney, SM, Davies, C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:653.
20. Depression Guideline Panel. *Depression in Primary Care: Treatment of Major Depression: Clinical Practice Guideline*. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR publication 93-0551, Rockville, MD 1993.
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 28; 373 (9665): 746-758.
22. Cipriani, A, La Ferla, T, Furukawa, TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006117.
23. Cipriani, A, Santilli, C, Furukawa, TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006532.
24. Mulrow, CD, Williams, JW Jr, Chiquette, E, et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108:54.
25. Hansen, RA, Gartlehner, G, Lohr, KN, et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143:415.
26. Gartlehner, G, Gaynes, BN, Hansen, RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149:734.
27. Atlantis, E, Browning, C, Sims, J, Kendig, H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA). *Int J Geriatr Psychiatry* 2009.
28. Andersohn, F, Schade, R, Suissa, S, Garbe, E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166:591.
29. Nota Informativa Marzo 2010. AEMPS. Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales. www.aemps.es
30. Trivedi, MH, Rush, AJ, Wisniewski, SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28.
31. Furukawa, TA, McGuire, H, Barbui, C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ* 2002; 325:991.
32. Taylor, MJ, Freemantle, N, Geddes, JR, Bhagwagar, Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1217.
33. Katz, MM, Meyers, AL, Prakash, A, et al. Early symptom change prediction of remission in depression treatment. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42:94.
34. Szegedi, A, Jansen, WT, van Willigenburg, AP, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:344.
35. Nierenberg, AA, Farabaugh, AH, Alpert, JE, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1423.
36. Deshauer, D, Moher, D, Fergusson, D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 178:1293.
37. Kupfer, DJ, Frank, E, Perel, JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:769.
38. Drugs and Lactation Database (LactMed). Disponible en <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/seis/htmlgen?LACT>. Consultado junio 2010.
39. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M, Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics* 2009;124: e547-E56
40. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf* 2007;30:107-21.
41. Diogene E, Danés I. Medicamentos problemáticos durante la lactancia materna. A: Bras J y de la Flor JE. *Pediatría en Atención Primaria*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2005.
42. NICE clinical guideline CG91. Depression with a chronic physical health problem: full guideline. 28 October 2009, www.nice.org.uk/CG91
43. Schneeweiss S, et al. Variation in the Risk of Suicide Attempts and Completed Suicides by Antidepressant Agent in Adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:497-506.

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

COMITE DE REDACCIÓN :
GERENCIAS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE LOS SECTORES:
TORRELAVEGA-REINOSA Y SANTANDER-LAREDO

REDACCIÓN

- Avenida del Besaya s/n. Teléfono: 83 50 50 Fax: 89 81 80
 39300 TORRELAVEGA
 - Avda. Cardenal Herrera Oria s/n. Edif. anexo a la Residencia Cantabria
 Teléfono: 942 20 27 00, Fax : 942 20 34 04
 39011 SANTANDER

ISSN: 1576-8295

Dep Legal: SA 165-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>
Vindionet (Farmacia/Boletines)

Figura 3. SECUENCIA DIAGNÓSTICA ANTE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE DEPRESIÓN.

