

# Criterios de utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor en Atención Primaria

Actualización 2015

<b>Mensajes clave</b>	
<b>Introducción y análisis de la situación en la Comunidad de Madrid</b>	
<b>Alcance y objetivos</b>	
<b>Criterios diagnósticos Gravedad de la depresión</b>	
<b>Estrategia terapéutica para la depresión</b>	<p>Objetivo terapéutico Fases del tratamiento farmacológico Farmacoterapia frente a tratamiento no farmacológico Tipos de antidepresivos Criterios de selección de antidepresivos</p>
<b>Eficacia de los antidepresivos</b>	<p>Estudios realizados específicamente en el ámbito de Atención Primaria Revisiones sistemáticas más relevantes y Guías de Práctica Clínica Eficacia de los últimos antidepresivos comercializados: agomelatina y desvenlafaxina Consideraciones sobre el inicio de acción de los antidepresivos Eficacia en la prevención de recaídas/recurrencias</p>
<b>Perfil de seguridad</b>	<p>Abandonos por reacciones adversas Incidencia de reacciones adversas Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares Riesgo de sangrado Riesgo de hiponatremia Riesgo de disfunción sexual Riesgo de disminución de masa ósea y de aparición de fracturas Riesgo de diabetes Riesgo de hepatotoxicidad Suspensión del tratamiento. Síndrome de retirada Riesgo de suicidio y toxicidad en sobredosis</p>
<b>Interacciones de los antidepresivos</b>	
<b>Dosis y duración del tratamiento antidepresivo</b>	
<b>Evaluación de la respuesta. Fracaso terapéutico</b>	
<b>Antidepresivos en poblaciones especiales</b>	<p>Ancianos Niños y adolescentes Embarazo y lactancia Comorbilidad con patologías médicas</p>
<b>Características y limitaciones de los ensayos clínicos de antidepresivos y algunos retos para la investigación</b>	
<b>Análisis de costes</b>	
<b>Anexo1. Interacciones farmacocinéticas de los antidepresivos de segunda generación</b>	
<b>Anexo2. Dosis de antidepresivos en depresión</b>	
<b>Bibliografía</b>	

### Coordinación científica:

Inmaculada Fernández Esteban  
Servicio de Farmacia. DA Centro de AP

### Coordinación editorial:

José Manuel Izquierdo Palomares  
Subdirección de Compras de Farmacia y PS



### Autores (por orden alfabético):

Alexandra Bagney Lifante  
Servicio de Psiquiatría. Hospital 12 de Octubre

Carlos Barreda Velázquez  
Servicio de Farmacia. DA Noroeste de AP

María Soledad de la Fuente Fernández  
CS General Fanjul. DA Centro de AP

Miguel Ángel Jiménez Arriero  
Jefe de Servicio de Psiquiatría. Hospital 12 de Octubre

Carmen Mateo Ruiz  
Servicio de Farmacia. DA Sureste de AP

Jorge Moreno Guerrero  
CS Lucero. DA Centro de AP

Mercedes Navío Acosta  
Coordinadora Asistencial. Oficina Regional de Salud Mental

Sagrario Pardo López Fando  
Servicio de Farmacia. DA Norte de AP

Guillermo Petersen Guitarte  
Coordinador Oficina Regional de Salud Mental

Miguel Ángel Real Pérez  
CS Carabanchel Alto. DA Centro de AP

Blanca Reneses Prieto  
Jefe de Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico San Carlos

Ana Solórzano Martín  
Servicio de Farmacia. DA Sur de AP

Este documento actualiza la versión anterior, de 2011. Ha sido elaborado utilizando la mejor evidencia disponible en este momento y posteriormente ha sido publicado en la página web de la Consejería de Sanidad para recibir propuestas y alegaciones de los profesionales del SERMAS. Tras el análisis de las mismas fue aprobado por un Grupo de Trabajo creado en el seno de la Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.

Este documento se citará como:

Criterios de utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor en Atención Primaria [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Abril 2015. 34 p. (Criterios; no. 2). Disponible en:

<http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017808.pdf>

**Edita:** Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

**ISSN:** 2174-405X

**Disponible en:** <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017808.pdf>

**Comité Editorial:** Grupo de Trabajo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid.

### Declaración conflicto de intereses:

Los autores y coordinadores del documento han realizado la declaración de conflicto de intereses y ha sido aprobada por el Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid.

## ¿Cuál es el papel de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión?

- Los antidepresivos son la base del tratamiento de la depresión mayor moderada-grave. Deben ser eficaces, eficientes y efectivos para conseguir la remisión completa del episodio depresivo en las 12 primeras semanas. Se debe tener en cuenta que el no tratar conlleva un impacto negativo en la morbi-mortalidad de los pacientes deprimidos, en su calidad de vida y en su capacidad de relacionarse con los demás, así como un incremento de los costes sociosanitarios.
- En depresión leve es importante que el médico de familia realice un seguimiento activo con apoyo psicológico a los pacientes, promoviendo su colaboración, y que valore la necesidad de recurrir inicialmente al tratamiento farmacológico (pacientes con episodios previos, comorbilidad con patologías médicas o psiquiátricas o problemas psicosociales).
- Es fundamental realizar un correcto diagnóstico y distinguir entre depresión y otras entidades clínicas, así como también diferenciar entre depresión y los problemas de la vida cotidiana.

## ¿Hay algún antidepresivo más eficaz que otro?

En general, los diferentes antidepresivos no han mostrado diferencias en eficacia clínicamente importantes y no se puede afirmar que un antidepresivo concreto sea claramente superior en eficacia en relación al resto.

## ¿Es similar el perfil de seguridad de los antidepresivos?

El perfil de seguridad de los diferentes antidepresivos de segunda generación es similar pero existe variabilidad en la incidencia de cada una de las reacciones adversas.

Se han descrito más abandonos por reacciones adversas para ATC, duloxetina y venlafaxina en comparación con los ISRS.

## ¿Cuál es el antidepresivo de elección?

Dado que la eficacia es similar, la elección del fármaco debe realizarse según las características del paciente (comorbilidad con patologías médicas y/o psiquiátricas, historia previa de buena respuesta a un antidepresivo concreto, tolerabilidad de determinados efectos adversos), el perfil de seguridad del antidepresivo (incidencia de reacciones adversas, potencial para producir interacciones, toxicidad en sobredosis) y su coste.

En general, **en el tratamiento inicial de la depresión mayor en el ámbito de Atención Primaria se recomiendan como primera opción los ISRS**, debido a su manejo sencillo, a su favorable perfil de eficacia y seguridad y a su coste.

## Consideraciones importantes para un adecuado tratamiento antidepresivo

- Se recomienda alcanzar un **“acuerdo de colaboración”** con el paciente partiendo de la comprensión del diagnóstico, así como abordar un plan de tratamiento y de seguimiento teniendo en cuenta sus necesidades y preferencias.
- En cuanto al tratamiento farmacológico, los pacientes deben ser informados de los objetivos terapéuticos, de que los antidepresivos tardan unas semanas en comenzar a hacer efecto, de que la mejoría será gradual, de que puede ser necesario mantener el tratamiento a largo plazo, de los posibles efectos secundarios, de que deben seguir la pauta de prescripción y de los riesgos de la interrupción brusca del tratamiento antidepresivo. Además, es muy útil informar a los pacientes de que los antidepresivos no producen adicción.
- Durante las primeras semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo debe intensificarse el seguimiento especialmente en los jóvenes y los pacientes con riesgo de suicidio. Como pauta general, es aconsejable que el seguimiento sea semanal o, al menos, quincenal. Se debe investigar activamente la respuesta y la aparición de efectos secundarios. Puede ser útil la administración de benzodiazepinas a corto plazo.
- **Si no hay respuesta** a un antidepresivo en 2-4 semanas **debe verificarse la adherencia terapéutica**. Si, tras 3-4 semanas de tratamiento a dosis terapéuticas, una vez confirmado que el antidepresivo se está administrando a la dosis adecuada, la respuesta es mínima o nula, hay que considerar un aumento de la dosis (particularmente en caso de respuesta parcial y si los efectos secundarios son tolerados), el cambio a otro antidepresivo o una estrategia de combinación o potenciación. También debe necesariamente replantearse en todo momento si el diagnóstico de depresión es correcto o si la sintomatología se debe a patología médica no considerada hasta ese momento o al consumo de sustancias de abuso.
- **El tratamiento con antidepresivos se debe continuar durante al menos 6 meses** tras la remisión (es decir, tras lograr la recuperación de la capacidad funcional y la ausencia de síntomas) y, en ese momento, valorar la necesidad de prolongarlo, teniendo en cuenta factores como el número de episodios previos, la comorbilidad y la presencia de síntomas residuales, que podrían favorecer la aparición de recaídas o recurrencias.
- En general, **los antidepresivos deben suspenderse paulatinamente**. Su suspensión brusca puede asociarse con la aparición del síndrome de retirada.

## ¿Cómo utilizar los antidepresivos en grupos especiales de población?

- En la selección del antidepresivo más adecuado en los **ancianos** juegan un papel importante la incidencia de las distintas reacciones adversas, la comorbilidad y el uso concomitante de otros medicamentos. Sertralina puede considerarse una buena opción ya que presenta pocas interacciones y ha mostrado un perfil favorable en pacientes con problemas cardíacos.
- En **niños** (a partir de 8 años) y adolescentes con depresión el único antidepresivo que ha demostrado una relación beneficio/riesgo favorable es fluoxetina.
- En el **embarazo y la lactancia**, sólo debe valorarse el uso de antidepresivos si el balance beneficio/riesgo lo justifica y si no es posible otro tratamiento alternativo no farmacológico.
- Si existe **comorbilidad con enfermedades médicas**:
  - **Alteraciones plaquetarias**: los ISRS, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina o venlafaxina pueden aumentar el riesgo de sangrado. Esto es particularmente importante si el paciente está tomando fármacos que afectan a la coagulación sanguínea o a la función plaquetaria o si existen otros factores que puedan incrementar el riesgo de hemorragia.
  - **Cáncer**: se puede considerar el uso de ATC, mianserina o mirtazapina, por el aumento del apetito y de peso. Además, los ATC pueden tener un efecto beneficioso en el control del dolor. Tal vez, los ISRS sean una peor elección por los posibles efectos secundarios a nivel gastrointestinal.
  - **Cardiopatía**: se recomienda sertralina. Los ATC, los inhibidores de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina), bupropión, citalopram, escitalopram, mirtazapina, reboxetina y trazodona se han asociado a efectos adversos a nivel cardiovascular, pudiendo favorecer la aparición de arritmias, taquicardia, hipertensión u ortostatismo.
  - **Epilepsia**: se debe evitar el uso de ATC y de bupropión, por mayor riesgo de convulsiones. En caso de epilepsia inestable se deben evitar también: ISRS, duloxetina, mirtazapina, reboxetina, venlafaxina y debe realizarse un estrecho seguimiento si se utilizan en pacientes con epilepsia controlada. Desvenlafaxina no se ha estudiado en pacientes con trastornos convulsivos.
  - **Glaucoma**: se deben evitar los antidepresivos con efecto anticolinérgico como los ATC. Se deben usar con precaución los ISRS y los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina pues pueden producir midriasis.
  - **Hipercolesterolemia**: se han descrito aumentos de las cifras de colesterol con desvenlafaxina y venlafaxina.
  - **Hipertensión**: los ATC, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y bupropión pueden aumentar la tensión arterial.
  - **Hiponatremia**: en las situaciones que incrementan el riesgo de hiponatremia (por ejemplo, edad avanzada o uso de diuréticos), si se usan ISRS, duloxetina, mirtazapina, reboxetina o venlafaxina se aconseja monitorizar el nivel de sodio, en especial durante las primeras semanas de tratamiento.
  - **Ictus**: los ISRS se han asociado a un efecto favorable en algunas variables relacionadas con la recuperación de pacientes que han sufrido un ictus.
  - **Obesidad o diabetes mellitus**: fluoxetina puede disminuir el apetito y mejorar el cumplimiento de la dieta. También se ha relacionado con una mejora en los niveles de HbA1c. En neuropatía diabética es útil duloxetina. Los ATC, mianserina y mirtazapina pueden aumentar el apetito y, por lo tanto, el peso.
- En pacientes con **riesgo de suicidio** los ATC son los menos adecuados por su elevada toxicidad en caso de sobredosis. Tampoco son buenas opciones venlafaxina, citalopram o mirtazapina

## 1. INTRODUCCIÓN Y ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID

La depresión es una enfermedad que afecta a un porcentaje importante de la población. Según estudios realizados en nuestro medio el episodio depresivo mayor es el trastorno mental más prevalente. Afecta al 10,5% de las personas a lo largo de su vida, siendo más frecuente en las mujeres<sup>1</sup>. Se estima que sólo la mitad de los pacientes con depresión mayor son detectados y diagnosticados correctamente, y de estos, no todos reciben un tratamiento adecuado<sup>2</sup>.

Se trata de un problema sanitario de gran envergadura, que conlleva un importante coste económico, social y también personal. Se ha estimado que las personas con depresión tienen un 40% más probabilidades que la población general de fallecer prematuramente por enfermedades médicas no atendidas o por suicidio<sup>3</sup>. Según la OMS, la depresión es la principal causa de discapacidad en el mundo en términos de años de vida perdidos por este motivo para ambos sexos, siendo su impacto global un 50% mayor para las mujeres<sup>4</sup>.

El tratamiento de la depresión abarca distintas opciones, tales como la psicoterapia, la terapia farmacológica o la terapia electroconvulsiva. Cada una de ellas se puede utilizar de forma aislada, si bien, una estrategia combinada se asocia a mejores resultados que los tratamientos por separado<sup>5</sup>.

En los últimos años se ha registrado un incremento del consumo de antidepresivos debido a factores como el cambio del modelo de la atención psiquiátrica con un papel más relevante de Atención Primaria, la aprobación de nuevos medicamentos o de nuevas indicaciones para medicamentos ya existentes, así como la medicalización de la sociedad que ha traído consigo un aumento de la demanda de recursos farmacológicos para

tratar situaciones personales y sociales que, en muchos casos, no tienen una base patológica<sup>6</sup>.

Es importante realizar un diagnóstico preciso y diferenciar los trastornos depresivos o de ansiedad de otras situaciones que son motivo de consulta y que no se ajustan a estas categorías ni a las indicaciones autorizadas, como son, por ejemplo, las reacciones adaptativas a las dificultades de la vida cotidiana.

En la figura 1 se representa la evolución que ha tenido el consumo de fármacos antidepresivos en la Comunidad de Madrid expresado en dosis por mil habitantes y día (DHD); independientemente de la indicación y del tipo de depresión. En los últimos 8 años la prescripción de antidepresivos ha crecido un 38%, si bien entre 2011 y 2013 se aprecia una moderación del incremento. Esta evolución creciente se observa también a nivel nacional al analizar datos del 2007 al 2013, aunque, en este caso, entre 2011 y 2013 se produjo un aumento del 18%<sup>7</sup>.

En cuanto a la distribución del consumo de los principios activos, en la figura 2 se puede observar que durante el año 2014, el 65,12% de los antidepresivos prescritos correspondió a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), siendo escitalopram el principio activo más prescrito. Aunque este patrón es similar al observado en 2010 (recogido en la versión anterior de este documento), se pueden apreciar algunos cambios. El consumo global de ISRS ha disminuido (69,5% vs 65,12%). Entre los otros antidepresivos de segunda generación, cabe destacar la aparición en el mercado de desvenlafaxina (con una cuota en 2014 de 1,96%), y agomelatina (1,28%) y el incremento de duloxetina (6,07% vs 8,19%), antidepresivo que también se emplea en indicaciones no psiquiátricas. Dentro del grupo de ISRS, se ha producido un aumento del consumo de escitalopram (18,18% vs 19,11%) y sertralina (12,32% vs 14,37%) y una disminución del de paroxetina (16,55% vs 13,30%) y citalopram (10,73% vs 7,80%). El consumo de fluoxetina y fluvoxamina también ha disminuido ligeramente (10,88% vs 9,90% y 0,83% vs 0,65%, respectivamente).

### Evolución del consumo de antidepresivos (DHD)

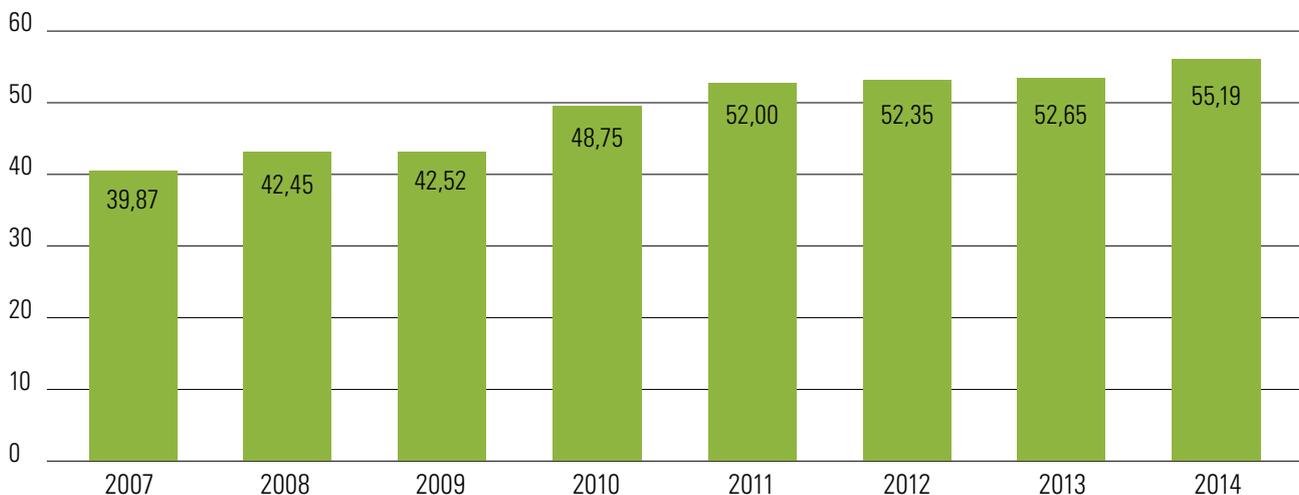


Figura 1: Evolución del consumo de fármacos antidepresivos en la Comunidad de Madrid (medido en DHD: dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día) (ATC: N06A), de 2007 a 2014.

Fuente de datos: sistema de información y análisis de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (farm@drid).Recetas SNS

## Perfil de utilización por principio activo (% DDD). 2014

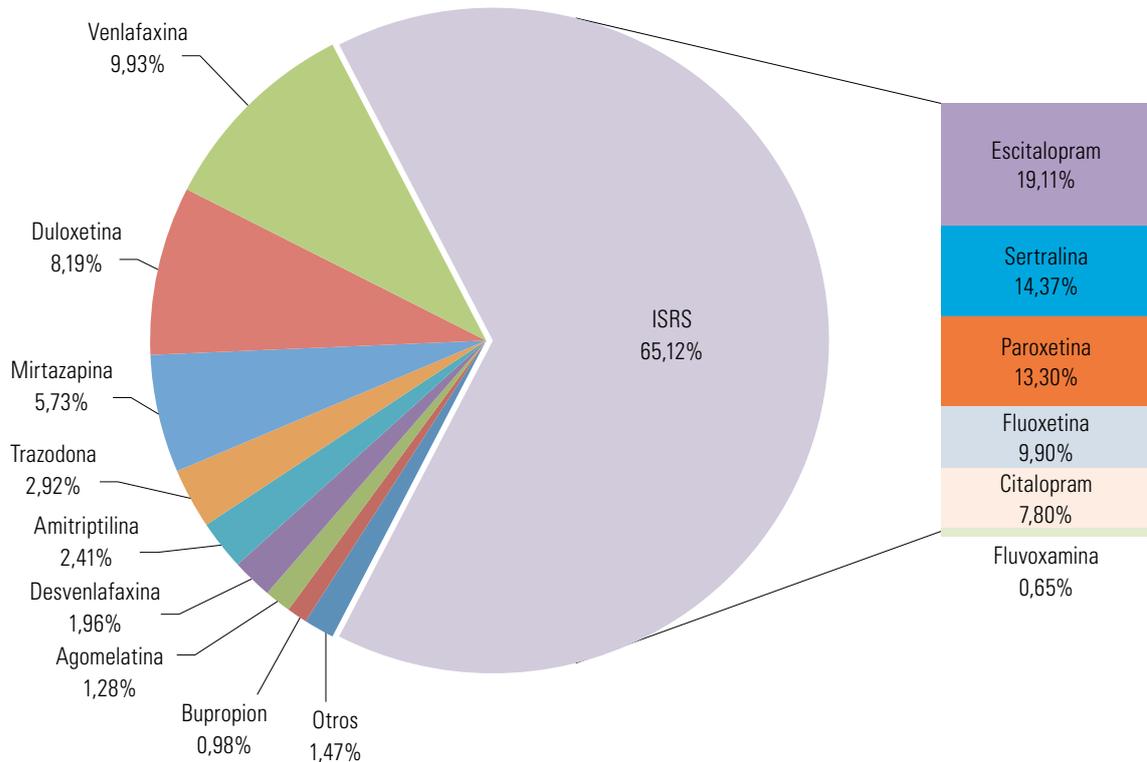


Figura 2: Consumo de dosis diarias definidas (DDD) de antidepresivos por principio activo en 2014 en la Comunidad de Madrid.

Fuente de datos: sistema de información y análisis de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (farm@drid). Recetas SNS

## 2. ALCANCE Y OBJETIVOS

El objetivo del presente documento es establecer recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la depresión, orientadas fundamentalmente al **trastorno depresivo mayor** desde la **perspectiva de la Atención Primaria**. No se contempla el tratamiento de la distimia, de la depresión melancólica, de la depresión con rasgos atípicos como hipersomnias y aumento del peso o apetito, de la depresión asociada a síntomas psicóticos ni de los casos resistentes de depresión.

Se ha revisado la información aportada principalmente por revisiones sistemáticas, metanálisis y Guías de Práctica Clínica y se han tenido en cuenta a efectos de selección criterios de eficacia, seguridad y coste. En esta actualización de la versión anterior del documento, publicada en agosto de 2011, la búsqueda bibliográfica se ha centrado en los 3 últimos años, enfocándose principalmente a Medline (Pubmed), Cochrane Library, Tripdatabase y UptoDate. También se ha revisado la idoneidad de las referencias incluidas en el documento correspondiente a la versión previa.

## 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS GRAVEDAD DE LA DEPRESIÓN

En las tablas 1 y 2 se presentan los criterios diagnósticos para depresión mayor según las clasificaciones DSM-5<sup>8</sup> y CIE-10<sup>9</sup>. En la tabla 3 se recogen algunas características que pueden ayudar a determinar la gravedad del episodio depresivo<sup>10,11</sup>. En general,

esta depende del número, tipo y gravedad de los síntomas, así como de la repercusión en la capacidad funcional.

En mayo de 2013 se publicó la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)<sup>8</sup>. En esta nueva versión, que actualizaba el DSM-IV<sup>12</sup>, no se han modificado ni los síntomas clave para el diagnóstico del episodio depresivo mayor ni su duración mínima (de al menos 2 semanas)<sup>13</sup>.

**Tabla 1. Síntomas de la depresión mayor. Criterios diagnósticos DSM-5<sup>8</sup>**

1. Ánimo deprimido	Al menos 5 síntomas (de los recogidos en la primera columna) durante un periodo de al menos 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa. Al menos 1 de ellos debe ser ánimo deprimido o pérdida de interés o placer.  Estos síntomas deben permanecer la mayor parte del día, con un curso clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaniacos.
2. Pérdida de interés o placer	
3. Cambios de peso o apetito	
4. Alteraciones del sueño	
5. Alteraciones de la actividad psicomotora	
6. Falta de energía	
7. Sentimientos de infravaloración o culpa	
8. Dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones	
9. Pensamientos recurrentes relacionados con el suicidio y la muerte	

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos generales de episodio depresivo según CIE-10<sup>9</sup>

A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.
B. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.
C. Síndrome Somático: comúnmente se considera que los síntomas "somáticos" tienen un significado clínico especial y en otras clasificaciones se les denomina melancólicos o endogenomorfos. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras.</li> <li>– Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta.</li> <li>– Despertarse por la mañana 2 o más horas antes de la hora habitual.</li> <li>– Empeoramiento matutino del humor depresivo.</li> <li>– Presencia de entecimiento motor o agitación.</li> <li>– Pérdida marcada del apetito.</li> <li>– Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes.</li> <li>– Notable disminución del interés sexual.</li> </ul>
Fuente: Adaptado de OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10

**Tabla 3.** Gravedad de la depresión mayor<sup>10,11</sup>

Gravedad	Características
Leve	Pocos síntomas o ninguno adicionales a los necesarios para efectuar el diagnóstico. Alteración menor en la capacidad funcional (ocupacional y/o social). Capacidad para llevar a cabo las actividades diarias.
Moderada	Sintomatología y alteración de la capacidad funcional entre leve y grave. Dificultades para llevar a cabo las actividades diarias.
Grave	Varios síntomas adicionales a los necesarios para efectuar el diagnóstico. Repercusión muy intensa en la capacidad funcional (ocupacional y/o social). Incapacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas. A menudo aparecen fuertes sentimientos de culpa o infravaloración y/o pensamientos relacionados con el suicidio.

Esta tabla pretende servir de orientación para determinar la gravedad de la depresión.

## 4. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA LA DEPRESIÓN

### 4.1. Objetivo terapéutico

Los objetivos del tratamiento de la depresión mayor son: la minimización de los síntomas del episodio agudo, la recuperación de la capacidad funcional, la mejora de la calidad de vida, la prevención de recaídas (reagudización de un episodio depresivo que no ha remitido totalmente o que ha remitido parcialmente) y la prevención de recurrencias (futura aparición de un nuevo episodio depresivo). En definitiva, se pretende conseguir una disminución de la morbi/mortalidad asociada a la depresión y del impacto económico que ésta conlleva<sup>14-17</sup>.

El riesgo de recurrencia de la depresión mayor es elevado. Así, se ha estimado que el 50% de los pacientes tendrá un nuevo episodio de depresión después de sufrir el primero, el 70% después de dos y hasta el 90% después de tres<sup>17</sup>. Entre los factores que incrementan el riesgo de recurrencias, se incluyen la historia familiar de depresión, la distimia, la concurrencia

de otras enfermedades psiquiátricas o somáticas crónicas, el género femenino, la mayor duración de los episodios, el grado de resistencia al tratamiento y factores sociales<sup>18</sup>.

### 4.2. Fases del tratamiento farmacológico<sup>11,16,17,19-22</sup>

En el tratamiento farmacológico de la depresión se deben considerar 3 fases:

- **Fase aguda:** suele durar de 6 a 12 semanas. El objetivo terapéutico es la resolución o remisión del episodio, la minimización o desaparición de los síntomas y la recuperación de la capacidad funcional normal.
- **Fase de continuación:** generalmente dura de 4 a 9 meses desde la remisión. El objetivo en esta fase es la eliminación de los síntomas residuales (cuando la remisión ha sido parcial), la consolidación de la remisión y la prevención de las recaídas (relacionadas con el mismo episodio). Se emplean los mismos medicamentos que en la fase aguda a las mismas dosis a las que han sido eficaces, no a dosis inferiores.
- **Fase de mantenimiento:** en algunos pacientes se recomienda mantener el tratamiento para prevenir las recurrencias de

**Tabla 4.** Terminología relacionada con la evaluación de la respuesta al tratamiento<sup>11,19,21</sup>

Situación	Características
No respuesta	Descenso <25% en la intensidad de los síntomas respecto al nivel basal.
Respuesta parcial	Reducción en la intensidad de los síntomas del 25-49% respecto al nivel basal. Síntomas todavía evidentes.
Respuesta	Reducción en la intensidad de los síntomas > 50% respecto al nivel basal.
Remisión parcial	La mayoría de los síntomas ya no son evidentes, pero aún quedan síntomas residuales. No se cumplen criterios de depresión mayor pero aún no han pasado 2 meses.
Remisión	Ausencia de síntomas por un periodo superior a 2 meses con recuperación de la capacidad funcional normal.
Recaída	Retorno del paciente al estado sintomático del episodio depresivo perdiendo la fase de remisión alcanzada.
Recuperación	Remisión completa y mantenida durante un periodo superior a 4-6 meses.
Recurrencia	Aparición de un episodio depresivo nuevo, en un paciente que tiene una recuperación completa de un episodio depresivo previo y del que lleva asintomático de 4 a 6 meses.

nuevos episodios. La necesidad de tratamiento de mantenimiento viene determinada principalmente por el número de episodios previos y por la presencia de síntomas residuales. Deberá considerarse en pacientes con al menos 2 episodios en los últimos años clínicamente relevantes, con repercusión funcional importante, y en aquellas situaciones en las que persistan síntomas subclínicos o deterioro funcional significativo. Hay estudios que muestran beneficio del tratamiento de mantenimiento durante periodos de hasta 2 años<sup>18</sup>. No obstante, en ciertos casos, puede estar indicado mantener el tratamiento de manera indefinida<sup>17,23</sup>.

En la tabla 4 se recogen y definen diferentes situaciones relacionadas con la evaluación de la respuesta al tratamiento en las diferentes fases.

### 4.3. Farmacoterapia frente a tratamiento no farmacológico

Se han publicado varios metanálisis<sup>24-26</sup> en los que se ha observado que el beneficio derivado del tratamiento con antidepresivos en comparación con placebo se incrementa al aumentar la gravedad de la depresión. No obstante, en un reanálisis de los datos de 41 ensayos clínicos, publicado en 2012, en el que se revisó la eficacia a corto plazo del tratamiento antidepresivo con fluoxetina o venlafaxina, no se observó que la gravedad clínica de base se relacionara significativamente con el grado de mejoría alcanzada<sup>27</sup>.

En depresiones leves, algunas Guías de Práctica Clínica<sup>9,10,14,28</sup> recomiendan el empleo preferente de psicoterapia, como norma general. Siempre habrá que contar para esa indicación con factores como la accesibilidad realista a la prestación, la

existencia del recurso, la oferta y capacitación de profesionales, etc. Hay autores que aconsejan un seguimiento activo en algunas personas con depresión leve que pueden recuperarse sin una intervención formal, que prefieren evitar otro tipo de intervenciones o que no desean tratamientos farmacológicos. Este seguimiento se basa en la valoración conjunta del problema y de las preocupaciones que pueda generar en el paciente, ayudándole a identificarlas, proporcionándole estrategias para afrontarlas y promoviendo su colaboración; en proporcionar información sobre la naturaleza y el curso de la depresión, así como apoyo psicológico; y en el establecimiento de evaluaciones periódicas<sup>11</sup>.

Los siguientes factores pueden orientar la decisión hacia el tratamiento farmacológico<sup>14,17,22</sup>:

- escasa disponibilidad de recursos para proporcionar tratamiento psicoterapéutico,
- historia de respuesta favorable a los medicamentos,
- mayor gravedad de la depresión. En el caso de depresión leve los antecedentes personales de depresión,
- alteraciones relevantes del sueño o del apetito o agitación importante,
- comorbilidad con patologías médicas,
- problemas psicosociales,
- anticipación de la necesidad de tratamiento de mantenimiento,
- dificultad para poner en práctica otras alternativas terapéuticas,
- preferencia del paciente.

**Tabla 5.** Tipos de antidepresivos según su mecanismo de acción<sup>15,19,29,30</sup>

Mecanismo de acción	Antidepresivos
Inhibición de la recaptación del neurotransmisor	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (serotonina, noradrenalina): antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina y trimipramina). Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: maprotilina y reboxetina. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: desvenlafaxina, duloxetina y venlafaxina. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina: bupropión.
Inhibición de la degradación del neurotransmisor	Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa (IMAO): moclobemida, tranilcipromina.
Bloqueo de los autorreceptores $\alpha_2$ , de los receptores serotoninérgicos o de ambos	Mianserina, mirtazapina, trazodona.
Agonismo de los receptores melatoninérgicos	Agomelatina*.

\* Agomelatina también es antagonista de los receptores 5-HT<sub>2C</sub>

#### 4.4. Tipos de antidepresivos<sup>15,19,29</sup>

Los tipos de antidepresivos disponibles en España, según sus **mecanismos de acción** se recogen en la tabla 5:

Por su **estructura**, antidepresivos como amitriptilina, clomipramina, imipramina o nortriptilina se denominan tricíclicos (ATC) y otros, como maprotilina, mianserina o trazodona, se han denominado heterocíclicos o afines a los tricíclicos.

Algunos autores distinguen entre antidepresivos clásicos o de primera generación (tricíclicos e IMAO) y antidepresivos de **segunda generación**, incluyendo en este grupo a los ISRS y a otros antidepresivos como agomelatina, bupropión, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, reboxetina, venlafaxina, nefazodona (retirado del mercado en España en 2003 por hepatotoxicidad) y trazodona<sup>20,23,29,31</sup>.

#### 4.5. Criterios de selección de antidepresivos

17,19,23,31-34

Básicamente, los criterios de selección de los antidepresivos son los mismos que para cualquier otro grupo de fármacos (eficacia, seguridad y coste), incluyendo también en la valoración las preferencias de cada paciente. Sin embargo, hay algunos aspectos concretos que hay que tener en cuenta:

- tipo de síntomas predominantes en el cuadro clínico, por ejemplo, cuando el paciente tiene ideas obsesivas y/o conductas compulsivas, los ISRS y clomipramina pueden ser opciones adecuadas. Si el paciente tiene insomnio, es una buena elección decantarse por un antidepresivo que produzca somnolencia y administrarlo por la noche,
- antecedentes de respuesta favorable a un determinado antidepresivo en episodios previos (tanto personales, como de familiares consanguíneos),
- toxicidad en sobredosis y riesgo de suicidio,
- comorbilidad médica o psiquiátrica.

## 5. EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

En numerosos ensayos clínicos y en varios metanálisis se ha demostrado la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión mayor moderada-grave.

En general, no se puede afirmar que un antidepresivo concreto sea más eficaz que los demás.

Las conclusiones sobre la eficacia de los antidepresivos a las que han llegado los autores de las diferentes revisiones sistemáticas disponibles son las siguientes:

- los ISRS y los ATC no presentan diferencias importantes entre sí
- en general, los antidepresivos de segunda generación no presentan diferencias importantes entre sí, con la excepción de reboxetina que, según la bibliografía, parece ser menos eficaz en monoterapia.

Respecto a los últimos antidepresivos comercializados:

- Agomelatina no ha demostrado una superioridad clínica frente a otros antidepresivos (ISRS).
- Desvenlafaxina es el metabolito activo de venlafaxina. No existe evidencia de una mayor eficacia respecto al resto de antidepresivos, incluyendo venlafaxina.

Además de en la fase aguda, los antidepresivos han mostrado ser eficaces en la prevención de recaídas. En el momento actual, no se puede concluir que un antidepresivo concreto sea, en general, más eficaz que otro en la prevención de recaídas.

## 5.1 Estudios realizados específicamente en el ámbito de Atención Primaria

- Los antidepresivos han demostrado ser eficaces frente a placebo en estudios realizados en Atención Primaria<sup>32,35-37</sup>. Se ha descrito una tasa de respuesta a los antidepresivos en torno al 60%, observándose un importante efecto placebo (35%-47%)<sup>29,31,35,38</sup>. No se han registrado diferencias en eficacia entre los distintos ISRS<sup>29,32,38</sup>, ni entre los ISRS y los ATC<sup>29,37,38</sup>.

## 5.2 Revisiones sistemáticas más relevantes y Guías de Práctica Clínica

- En 2009 se actualizó la **Guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** de depresión<sup>14</sup>. Los autores realizaron una revisión sistemática, llegando a la conclusión de que los ISRS normalmente son los antidepresivos de elección en depresión leve-moderada en caso de que esté indicado recurrir al tratamiento farmacológico. Los ISRS son igual de eficaces que otros antidepresivos y tienen un perfil beneficio/riesgo favorable. Cabe destacar que en la Guía se incluyó un apartado específico sobre la evidencia de escitalopram, teniendo en cuenta estudios publicados y no publicados, señalándose que es al menos tan eficaz como otros ISRS (fluoxetina, paroxetina y sertralina). Comparado con citalopram (10-40 mg/día), escitalopram (particularmente a dosis de 20 mg/día) se ha mostrado más eficaz, aunque las diferencias son pequeñas y probablemente no tengan relevancia clínica. Tampoco se han observado diferencias clínicamente relevantes entre escitalopram y duloxetina, venlafaxina o bupropión.
- En 2009, Cipriani et al publicaron un metanálisis multi-tratamiento o metanálisis en "red" en el que se incluyeron comparaciones directas (procedentes de ensayos clínicos "head to head") e indirectas (procedentes de la extrapolación de ensayos clínicos "head to head" diferentes, pero que tienen un comparador común)<sup>39</sup>. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de 12 antidepresivos (bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprán, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina), en el tratamiento de la fase aguda de la depresión. Los autores encontraron que:
  - Mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y sertralina fueron significativamente más eficaces que duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y reboxetina.
  - Reboxetina fue significativamente menos eficaz que cualquiera de los otros antidepresivos.
  - Escitalopram y sertralina fueron los mejor aceptados, dando lugar a menos abandonos que duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina y venlafaxina.
  - Finalmente, se concluyó que sertralina podría ser la mejor elección cuando se inicia el tratamiento antidepresivo en adultos con depresión moderada-grave porque es el que presenta un mejor balance entre beneficios, aceptación y coste de adquisición.

En la actualización de 2009 de la Guía del NICE de depresión se incluyó un comentario sobre este metanálisis, poniendo de manifiesto varias limitaciones metodológicas<sup>14</sup>. Otros autores, se han sumado a esta línea crítica, considerando que sus resultados deben ser interpretados con precaución<sup>40,41</sup>.

- El **Instituto alemán para la Calidad y Eficiencia de la Atención Sanitaria (IQWiG)** publicó en 2009 las evaluaciones del beneficio clínico de 5 antidepresivos (bupropión, duloxetina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina) en adultos con depresión<sup>42,43</sup>. Las conclusiones relativas a la eficacia más destacables fueron las siguientes:
  - Bupropión: se ha mostrado menos eficaz que venlafaxina en estudios a corto plazo.
  - Duloxetina: no hay pruebas de beneficio adicional de duloxetina en comparación con los ISRS como clase ni con venlafaxina.
  - Mirtazapina: no mostró pruebas de beneficio adicional frente a los antidepresivos con los que fue comparada.
  - Reboxetina: al evaluar estudios publicados y no publicados, no se encontraron pruebas de beneficio clínico frente a placebo, a diferencia de lo observado al analizar sólo los estudios publicados<sup>44,45</sup>.
  - Venlafaxina: sólo ha demostrado beneficio adicional respecto a los ISRS como clase cuando se ha evaluado la respuesta en el tratamiento agudo, siendo el beneficio más acusado en los pacientes más graves. En comparaciones directas de venlafaxina con otros antidepresivos, venlafaxina también ha mostrado beneficio adicional en el tratamiento agudo a corto plazo sobre fluoxetina y bupropión.
- En diciembre de 2011 se publicó en el marco del programa **Effective Health Care** de la **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)** una revisión sistemática<sup>20</sup> que constituye una actualización de otra previa (del 2007)<sup>46</sup>, ampliándose la búsqueda hasta enero de 2011.
 

El objetivo fue evaluar, desde una perspectiva comparativa, la evidencia disponible sobre eficacia, efectividad y seguridad de 13 antidepresivos: bupropión, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona y venlafaxina para el tratamiento de la depresión mayor en cualquiera de sus fases. Como novedad se revisó la evidencia sobre desvenlafaxina, que no se había contemplado en la versión anterior. Además de la revisión sistemática cualitativa, se realizó un análisis de comparaciones indirectas y, se efectuaron metanálisis en el caso de que se dispusiera de al menos 3 ensayos clínicos comparando los mismos fármacos y estos fueran homogéneos en cuanto a las poblaciones de estudio y a la evaluación de los resultados.

  - Metanálisis (comparaciones directas): se evaluaron 6 comparaciones: fluoxetina vs venlafaxina, fluoxetina vs sertralina, fluoxetina vs paroxetina, citalopram vs escitalopram, paroxetina vs duloxetina y sertralina vs venlafaxina. Las diferencias en eficacia encontradas en 3 de los 6 metanálisis que se incluyeron en esta revisión (a favor de venlafaxina y sertralina frente a fluoxetina y de escitalopram frente a citalopram, igual que en la revisión

de 2007) fueron de pequeña magnitud, marginales (límite inferior de los intervalos de confianza muy próximo a 1) y no pudo determinarse su relevancia clínica. Las diferencias estadísticamente significativas favorables a escitalopram frente a citalopram no pudieron confirmarse al evaluar las comparaciones indirectas.

- Comparaciones indirectas: la mayoría de las comparaciones no reflejaron diferencias estadísticamente significativas. Cuando estas se observaron, fueron pequeñas y probablemente no tuvieron relevancia clínica.
- Revisión sistemática cualitativa: no se registraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar la calidad de vida, pero sí al evaluar el inicio de acción, con resultados favorables a mirtazapina frente a otros antidepresivos en algunos estudios.
- Estudios de efectividad: se localizaron 3 estudios que podrían ser más aplicables en la práctica clínica de Atención Primaria. Sus resultados fueron consistentes con los de los ensayos clínicos. No se detectaron diferencias sustanciales en cuanto a la efectividad relativa de los antidepresivos.

**Se concluyó que, en general, los antidepresivos de segunda generación (considerando los 13 antidepresivos evaluados) presentan una eficacia similar, sin diferencias clínicamente relevantes (fuerza de la evidencia: moderada).**

- En los últimos años se han publicado en La Cochrane Library varios metanálisis diseñados para evaluar la eficacia y tolerabilidad de antidepresivos concretos (citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina y sertralina)<sup>47-52</sup>, en comparación con otros, en el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor. Han sido realizados por el mismo equipo de investigadores, del que forma parte Cipriani. En ellos, se han detectado algunas diferencias estadísticamente significativas al comparar determinados antidepresivos, que es improbable que alcancen relevancia clínica. Entre las limitaciones de estos metanálisis se refiere la baja calidad metodológica de los estudios incluidos y la posible sobreestimación del efecto debido a la financiación de los estudios por parte de los laboratorios farmacéuticos fabricantes.

#### *Resumen de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica*

A continuación se resumen brevemente algunas de las principales conclusiones sobre la utilización de antidepresivos de las Guías de Práctica Clínica publicadas por diferentes organismos e instituciones desde 2009.

- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**, actualizada en octubre de 2009: se recomiendan los ISRS en formulaciones genéricas como tratamiento antidepresivo inicial de elección en depresión moderada-grave. No se aconseja la utilización preferente de un ISRS concreto sobre otro.
- **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)**<sup>23</sup>, 2009: la variabilidad en la respuesta individual hace difícil que se pueda realizar una recomendación general sobre antidepresivo/s de primera elección que sirvan para

todos los pacientes. No obstante, los antidepresivos de segunda generación presentan una evidencia de nivel 1 que avala su eficacia y tolerabilidad y la mayoría podrían considerarse de primera línea. La selección entre las distintas opciones dependería, entre otros, de aspectos relacionados con la tolerabilidad, la preferencia del paciente y el coste.

- **American Psychiatric Association**, 2010<sup>22</sup>: la eficacia de los antidepresivos es generalmente similar entre las diferentes clases y entre distintos antidepresivos de una misma clase. La selección se basará en el perfil de efectos adversos y su tolerabilidad por cada paciente concreto, aspectos farmacológicos como la vida media o el potencial para producir interacciones, la comorbilidad con otros procesos psiquiátricos o somáticos, la respuesta del paciente a un determinado antidepresivo en episodios previos, el coste del fármaco y la preferencia del paciente. Para la mayoría de los pacientes podrían ser buenas opciones: un ISRS, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, mirtazapina o bupropión.
- **Servicio Andaluz de Salud** (Distrito Sanitario Málaga-UGC Salud Mental Hospital Regional Universitario “Carlos Haya”), 2011<sup>11</sup>: para el tratamiento farmacológico de pacientes adultos con depresión mayor, los ISRS son los fármacos de primera elección. Entre los ISRS no se han encontrado diferencias significativas en eficacia por lo que la evidencia disponible no permite establecer qué antidepresivo concreto es superior a otro.
- **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)**, 2012<sup>17</sup>: los ISRS, y otros antidepresivos de segunda generación como bupropión, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina y venlafaxina pueden considerarse de elección frente a los antidepresivos más antiguos (ATC e IMAO) debido a su mejor tolerabilidad. Entre los distintos aspectos que deben considerarse a la hora de seleccionar un fármaco concreto se debería tener en cuenta la tolerabilidad, la preferencia del paciente y el coste.
- **Sistema Nacional de Salud** (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Avalia-t)<sup>9</sup>, 2014: los ISRS son los antidepresivos con mayor evidencia y con mejor balance beneficio/riesgo, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento.

### **5.3 Eficacia de los últimos antidepresivos comercializados: agomelatina y desvenlafaxina**

#### **Agomelatina**

- Agomelatina presenta un nuevo mecanismo de acción por lo que no se engloba en ninguna de las clases de antidepresivos conocidas previamente. No ha sido considerada en la evaluación del AHRQ de 2011. El análisis de la evidencia disponible no permite concluir que aporte ventajas en eficacia respecto al resto de antidepresivos. Lo mismo se desprende de algunas Guías de Práctica Clínica<sup>11,14,23</sup>. En la fase aguda de la depresión presenta una eficacia similar a otros antidepresivos, pero no parece mostrar beneficio a largo plazo en la prevención de recaídas<sup>53</sup>.

- En un análisis de datos agregados de variables secundarias de 4 estudios de agomelatina en los que se comparaba con un ISRS (fluoxetina, sertralina, escitalopram), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión a las 24 semanas. Sólo se incluyeron estudios publicados y financiados por la compañía farmacéutica que comercializa el fármaco y no los estudios en los que el resultado no era favorable para agomelatina (probable sesgo de publicación)<sup>54</sup>.
- En un metanálisis publicado también en 2013 se incluyeron 13 ensayos clínicos controlados con placebo, en 10 de los cuales se evaluó el efecto de agomelatina en la fase aguda de la depresión y en los 3 restantes en la prevención de recaídas<sup>47</sup>. Siete de ellos no habían sido publicados. Agomelatina se asoció a diferencias estadísticamente significativas frente a placebo (de pequeña magnitud) en la fase aguda pero no en la prevención de recaídas. Ninguno de los estudios con resultados negativos fue publicado y se observaron inconsistencias en los resultados de los estudios publicados y no publicados.
- En 2014 se publicó un metanálisis<sup>55</sup> para evaluar la eficacia de agomelatina en la fase aguda de la depresión. Se incluyeron un total de 20 ensayos clínicos de 6 a 12 semanas de duración, considerando estudios publicados (n=11) y no publicados (n=9), que evaluaron comparaciones con placebo (n=12) o con otros antidepresivos (n=13). Agomelatina se asoció a diferencias estadísticamente significativas frente a placebo y no significativas frente a otros antidepresivos. Los resultados relativos a la tasa de remisión, contemplada entre los objetivos secundarios, no alcanzaron significación estadística frente a placebo ni frente a otros antidepresivos. Se constató que los estudios no publicados ofrecían resultados menos favorables a agomelatina que al comparador, poniendo de manifiesto un sesgo de publicación.

### Desvenlafaxina

- Desvenlafaxina no presenta un nuevo mecanismo de acción, es el metabolito activo de venlafaxina.
- No existe evidencia de una mayor eficacia respecto al resto de antidepresivos, considerando también venlafaxina<sup>20</sup>.
- Según una revisión sistemática, las diferencias en la tasa de respuesta (definida como mejora del 50% en la escala de Hamilton de 17 ítems) entre desvenlafaxina y placebo fueron estadísticamente significativas a favor del antidepresivo en 1 de 3 ensayos clínicos para la dosis de 50 mg y en 2 de 4 ensayos clínicos para la dosis de 100 mg. Estos resultados concuerdan con los obtenidos al analizar la tasa de remisión<sup>23</sup>.
- Desvenlafaxina ha sido considerada en la evaluación del AHRQ de 2011, que concluye que no hay diferencias en eficacia entre los diferentes antidepresivos de segunda generación<sup>20</sup>.

### 5.4 Consideraciones sobre el inicio de acción de los antidepresivos

- Actualmente existe controversia en relación a la posible demora en el inicio de la acción de los antidepresivos. En los últimos años se han publicado varios estudios en los que se

sugiere que la respuesta al tratamiento en las 2 primeras semanas se asociaría a una respuesta favorable tras 6 semanas de tratamiento antidepresivo en la mayoría de los pacientes<sup>56-59</sup>.

- En un metanálisis diseñado para evaluar el tiempo que tarda en iniciarse la acción antidepresiva (tardía vs temprana), el tratamiento con ISRS se asoció a una mejora sintomática desde el final de la primera semana desde el inicio de su administración, que continuaba progresando al menos hasta la sexta semana<sup>58</sup>.
- En la revisión del AHRQ<sup>20</sup>, se observó que, en 7 estudios, todos financiados por la compañía farmacéutica que comercializa mirtazapina, ésta se asoció a una mayor rapidez en el inicio de acción que citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. Sin embargo, a las 4 semanas de tratamiento, las tasas de respuesta fueron similares.

### 5.5 Eficacia en la prevención de recaídas/recurrencias

- En la revisión sistemática de la AHRQ actualizada en 2011<sup>20</sup> se presentan datos, procedentes de 31 ensayos clínicos controlados con placebo, que avalan la eficacia de la mayoría de los antidepresivos de segunda generación (bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona, y venlafaxina) en el mantenimiento de la remisión. En 6 ensayos clínicos que incluyeron comparaciones directas entre antidepresivos no se constataron diferencias entre: escitalopram y desvenlafaxina, escitalopram y paroxetina, fluoxetina y venlafaxina, sertralina y fluoxetina, sertralina y fluvoxamina, y, venlafaxina y trazodona.

## 6. PERFIL DE SEGURIDAD

Se han descrito más abandonos por reacciones adversas para ATC, venlafaxina y duloxetina en comparación con los ISRS.

El perfil de reacciones adversas de los ATC y de los antidepresivos de segunda generación es diferente.

El perfil de seguridad de los distintos antidepresivos de segunda generación es similar pero existe variabilidad en la incidencia de cada una de las reacciones adversas.

### 6.1. Abandonos por reacciones adversas

Estudios que comparan ISRS vs ATC

- Los ISRS se han asociado a menos abandonos por reacciones adversas que los ATC<sup>29,35-37,60,61</sup>.
- En el metanálisis de Anderson et al, diseñado para comparar el porcentaje de abandonos asociado a ATC e ISRS, se establece que, por cada 4 abandonos por reacciones adversas con ATC, se produjeron 3 con ISRS<sup>61</sup>.
- Los resultados de dos revisiones sistemáticas de Arroll et al se orientan en la misma línea<sup>35,36</sup>.

Estudios que comparan antidepresivos de segunda generación

- En el estudio de Anderson et al, antes citado, no se registraron diferencias entre los distintos ISRS en el porcentaje de abandonos por reacciones adversas<sup>61</sup>. Estos resultados son consistentes con los de varios metanálisis posteriores<sup>47-49</sup>.
- En la revisión del AHRQ también se analizaron los abandonos de tratamiento (globales, por falta de eficacia y por reacciones adversas)<sup>20</sup>. Se incluyeron datos de más de 90 ensayos clínicos que evaluaron comparaciones directas de antidepresivos y de unos 50 estudios adicionales de diseño experimental u observacional. Al analizar conjuntamente los datos de los ensayos clínicos para comparar los ISRS como grupo con los otros antidepresivos de segunda generación, se constató un mayor porcentaje de abandonos por reacciones adversas con duloxetina y venlafaxina, siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos casos. Estos resultados concuerdan con los de la Guía NICE<sup>14</sup> y la evaluación del IQWiG<sup>42,43</sup>.
- En un metanálisis enfocado a evaluar la eficacia y la tolerabilidad de sertralina vs otros antidepresivos, se han observado menos abandonos por efectos adversos con sertralina que con paroxetina, venlafaxina y mirtazapina, con diferencias estadísticamente significativas en los tres casos<sup>50</sup>.
- En dos metanálisis se ha encontrado un mayor porcentaje de abandonos por efectos adversos con duloxetina en comparación con venlafaxina<sup>42,51</sup>. Mientras que en un tercero, mirtazapina no se ha asociado a más abandonos por efectos adversos que los ISRS, trazodona ni venlafaxina<sup>52</sup>.

## 6.2. Incidencia de reacciones adversas

### Estudios que comparan ISRS vs ATC

Williams et al comprobaron que el perfil de reacciones adversas de ATC e ISRS es diferente<sup>29</sup>:

- ATC: en comparación con ISRS más pacientes en tratamiento con ATC experimentaron visión borrosa, estreñimiento, mareo, sequedad de boca y temblores. El empleo de ATC también se asoció a casos de arritmias cardíacas.
- ISRS: en comparación con ATC más pacientes en tratamiento con ISRS presentaron diarrea, cefalea, insomnio y náusea.

### Estudios que comparan antidepresivos de segunda generación

En tres revisiones sistemáticas se pueden observar diferencias en la incidencia de cada reacción adversa entre los distintos antidepresivos de segunda generación<sup>20,32,62</sup>. En la tabla 6 se recogen los datos que aporta al respecto la revisión del AHRQ<sup>20</sup>. A continuación se destacan algunas reacciones adversas de interés:

- Incremento de peso: mirtazapina<sup>20,62</sup> y paroxetina<sup>62</sup> se han asociado a un mayor aumento de peso que otros antidepresivos de segunda generación.
- Somnolencia: trazodona produjo más somnolencia que otros antidepresivos de segunda generación<sup>20,62</sup>.
- Náuseas y vómitos: venlafaxina se asoció más frecuentemente con la aparición de náuseas y vómitos que los ISRS<sup>20,32,62</sup>. Se han descrito más casos de náuseas con fluvoxamina que con otros ISRS<sup>20</sup>. En la revisión del AHRQ las náuseas y los vómitos fueron las causas más frecuentes de abandono durante el primer mes de tratamiento con todos los antidepresivos.
- Disfunción sexual: paroxetina produjo más frecuentemente disfunción sexual y bupropión menos en relación con otros antidepresivos de segunda generación<sup>20,62</sup>.
- Diarrea: sertralina produjo diarrea más frecuentemente que los antidepresivos de segunda generación con los que se comparó<sup>20,32</sup>.

Estos datos son consistentes con los recogidos en otros estudios<sup>50,52</sup>.

**Tabla 6** Incidencia de reacciones adversas con diferentes antidepresivos<sup>20</sup>

	Incidencia % (IC 95%)					
	Diarrea	Mareo	Cefalea	Insomnio	Náusea	Somnolencia
BUP	8,9 (3,3-14,4)	9,3 (1,6-17,3)	27,6 (22-33,2)	14,6 (9,6-19,7)	14,3 (9,8-18,8)	5,4 (0,1-10,7)
CIT	9,1 (5,5-12,6)	7,6 (3,4-11,9)	15,6 (8,2-23)	10,3 (5-15,5)	12,7 (8,5-16,9)	12,3 (5,2-19,4)
DESV	No disponible	No disponible	No disponible	12,5 (-6,5-31,6)	22,5 (16,2-28,9)	No disponible
DUL	17,4 (8,6-26,2)	16,4 (11,7-21,2)	18,5 (8,8-28,1)	12,6 (9,5-15,7)	29 (19,7-38,2)	11,4 (6,5-16,3)
ESCIT	12 (6,1-17,8)	8,8 (4,6-13,1)	18,1 (10,7-25,5)	8,9 (5,9-11,9)	15,8 (11,9-19,7)	5,5 (1,4-9,6)
FLUOX	10,9 (8,3-13,4)	3,9 (2,8-4,9)	8,9 (6,1-11,6)	13,2 (10,7-15,7)	11,6 (9,8-13,3)	9 (6,8-11,3)
FLUV	18,9 (-13,4-51,1)	9,6 (7,9-11,4)	10,4 (7,3-13,6)	31 (18,2-43,8)	42,5 (39,5-45,5)	13,3 (-11,5-38,2)
MIR	6,4 (0-12,8)	9,8 (6,2-13,5)	13 (10,9-15,1)	6,5 (1,3-11,8)	8,4 (5,6-11,2)	18,7 (10,3-27,1)
PAR	12 (9,5-14,5)	4,9 (3,3-6,6)	6,8 (4,1-9,4)	11,8 (9,2-14,3)	14,4 (12,7-16,1)	16 (11,4-20,7)
SER	16,5 (13,4-19,7)	4,5 (2,8-6,2)	9,3 (6,5-12,1)	16,7 (6,3-27,2)	11,6 (9,4-13,8)	10,9 (8-13,8)
TRA	4,1 (-0,4-8,6)	22,8 (14,4-31,2)	14,1 (3,3-24,9)	4,7 (3,6-5,7)	13,1 (6,4-19,8)	42,4 (19,5-65,2)
VEN	10,5 (6,2-14,7)	17,3 (12,2-22,4)	20,3 (16,4-24,2)	14,6 (10,8-18,5)	29,3 (25-33,7)	14,1 (9,7-18,5)

BUP: bupropión, CIT: citalopram, DESV: desvenlafaxina, DUL: duloxetina, ESCIT: escitalopram, FLUOX: fluoxetina, FLUV: fluvoxamina, MIR: mirtazapina, PAR: paroxetina, SER: sertralina, TRA: trazodona, VEN: venlafaxina.

En la tabla 7 se recogen, de forma orientativa, los ISRS que se podrían relacionar con más frecuencia con cada reacción adversa.

**Tabla 7.** Reacciones adversas de los ISRS

Reacción adversas	ISRS a los que suelen asociarse con más frecuencia
Reacciones extrapiramidales	Paroxetina
Reacciones dermatológicas	Fluoxetina
Náuseas y vómitos	Fluvoxamina
Insomnio	Fluvoxamina y sertralina
Agitación	Fluoxetina
Sedación	Paroxetina y fluvoxamina
Anorexia	Fluoxetina
Temblor	Paroxetina y fluvoxamina
Diarrea	Sertralina
Disfunción sexual	Paroxetina
Sudoración	Paroxetina
Síndrome de retirada	Paroxetina

Modificado de <sup>11,19,33,63</sup>

### Agomelatina

Agomelatina no está incluida en la revisión del AHRQ. Sus efectos adversos más frecuentes son náusea y mareo<sup>30</sup>. No se ha asociado a síndrome de retirada<sup>64,65</sup>. Presenta un perfil favorable a nivel sexual, pero su riesgo de hepatotoxicidad hace que su uso requiera una estrecha vigilancia de la función hepática<sup>30,64,66</sup>. Se ha autorizado con un plan de gestión de riesgos para evaluar su seguridad a nivel hepático.

### 6.3. Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Algunos antidepresivos presentan reacciones adversas **cardiovasculares** que pueden limitar su uso, particularmente en los ancianos o en los pacientes con problemas cardiovasculares previos<sup>30,67-70</sup>.

- ATC: pueden incrementar el ritmo cardíaco, prolongar el intervalo QT, ocasionar anomalías en la conducción cardíaca y producir hipertensión episódica e hipotensión ortostática<sup>11,22,67</sup>. Entre los distintos fármacos del grupo, nortriptilina parece presentar mejor perfil a nivel cardiovascular.
- ISRS: en 2011 la Agencia Española de Medicamentos emitió dos notas informativas sobre los efectos cardiovasculares de citalopram<sup>71</sup> y escitalopram<sup>72</sup>. Ambos pueden provocar prolongación del intervalo QT, incrementándose el riesgo al aumentar la dosis. La dosis máxima recomendada de citalopram es de 40 mg al día salvo en pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, en los que no debe superar los 20 mg diarios. En el caso de mayores de 65 años tratados con escitalopram la dosis máxima recomendada es de 10 mg/día. El uso de citalopram y escitalopram está contraindicado en pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo o en tratamiento

con algún medicamento con capacidad para prolongar el intervalo QT. Se recomienda precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, por ejemplo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipocaliemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante<sup>71,72</sup>.

- Venlafaxina: su uso se ha relacionado con incrementos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca dependientes de la dosis y con un aumento clínicamente relevante de los niveles séricos de colesterol<sup>30</sup>.

Por ello, en la Ficha Técnica de venlafaxina<sup>30</sup> se recogen las siguientes recomendaciones en cuanto a su seguridad cardiovascular:

- controlar la tensión arterial antes del inicio del tratamiento con venlafaxina y luego, periódicamente, especialmente tras aumentos de la dosis,
- controlar los niveles del colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo,
- emplear con precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca,
- emplear con precaución en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable, ante la ausencia de datos.
- considerar el balance beneficio/riesgo antes de prescribir venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave.

En el Reino Unido, la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) contraindica el uso de venlafaxina en pacientes con alto riesgo de arritmia ventricular y en pacientes con hipertensión arterial no controlada<sup>68</sup>.

En 2010 se ha publicado un estudio observacional en el que no se ha observado un mayor riesgo de taquiarritmia ventricular aguda o muerte súbita de origen cardíaco en pacientes con depresión o ansiedad tratados con venlafaxina en comparación con los tratados con citalopram, fluoxetina o dosulepina<sup>69</sup>. En este estudio se excluyeron los pacientes con alto riesgo de arritmia ventricular.

- Desvenlafaxina: en ensayos clínicos con desvenlafaxina, se han observado aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca dependientes de la dosis. Es preciso controlar la hipertensión preexistente antes del tratamiento y, luego, monitorizar la presión arterial de forma periódica. En los pacientes que experimentan un aumento sostenido de la presión arterial debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento<sup>30</sup>.

Desvenlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, cardiopatía inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular<sup>30</sup>.

En ensayos clínicos se han registrado aumentos dependientes de la dosis en colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos séricos en ayunas. Durante el tratamiento con desvenlafaxina debe considerarse la determinación de lípidos séricos<sup>30</sup>.

- Duloxetina: su uso se ha asociado con un aumento de la presión arterial e hipertensión clínicamente relevante en algunos pacientes<sup>30,70</sup>. También se han notificado casos de crisis hipertensivas, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. En un estudio frente a placebo realizado en pacientes sin patologías médicas graves o no controladas, además del incremento de la presión arterial, se registró un aumento del ritmo cardíaco con duloxetina aunque no se observaron cambios clínicamente relevantes en el electrocardiograma a la dosis aprobada, 60 mg/día<sup>70</sup>.

Las recomendaciones en cuanto a seguridad cardiovascular que establece la Ficha Técnica de duloxetina son las siguientes:

- en pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la tensión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento,
  - se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial,
  - para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento,
  - en aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina.
- Reboxetina: se han descrito casos de incrementos del ritmo cardíaco<sup>30</sup>.
  - Bupropión: se ha descrito aparición de hipertensión en pacientes tratados con bupropión que podían tener o no hipertensión preexistente. Se debe determinar la presión arterial basal al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión<sup>30</sup>. Si se observa un aumento clínicamente relevante de la presión arterial, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la administración.
  - Mirtazapina: se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente y en pacientes con diabetes mellitus<sup>30</sup>.
  - Trazodona: puede producir hipotensión ortostática. Se han descrito casos de arritmias<sup>22</sup>.

En un estudio caso-control publicado en 2008 se ha investigado la asociación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de **accidentes cerebrovasculares**<sup>73</sup>. Se observó un incremento del riesgo en los pacientes que tomaban antidepresivos en ese momento (o en los 30 días previos) (usuarios "actuales"): de un 24% para los ISRS, un 34% para los ATC y un 43% para otros antidepresivos.

No obstante, en algunos estudios se ha encontrado un efecto favorable de los ISRS en la recuperación de pacientes que han sufrido un ictus (nivel de dependencia, ansiedad y depresión,

deterioro neurológico...), sin diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos más importantes<sup>74,75</sup>.

#### 6.4. Riesgo de sangrado

- Los ISRS pueden producir sangrado a distintos niveles. Suelen ser episodios de sangrado menor (petequias, epistaxis, hematomas...) que se resuelven tras la retirada del fármaco, pero se han notificado casos de sangrado gastrointestinal y cerebral, hemorragias vaginales, aumento del riesgo de sangrado perioperatorio y hematomas y hemorragias en niños nacidos de madres tratadas con ISRS<sup>76</sup>.
- En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de más de 300.000 pacientes tratados con antidepresivos (ATC o ISRS), no se encontró asociación entre el tratamiento con ISRS y un aumento del riesgo de ictus hemorrágico, independientemente de la historia previa de eventos cerebrovasculares<sup>77</sup>.
- ISRS y sangrado gastrointestinal: en 2008 se publicó un metanálisis de 4 estudios observacionales (153.000 pacientes) en el que se concluyó que los ISRS, solos o en combinación con un AINE, incrementan de forma sustancial el riesgo de padecer una hemorragia gastrointestinal alta<sup>78</sup>. Así, se ha estimado que el riesgo de este efecto se duplica en pacientes tratados con ISRS y se multiplica por 6, si estos pacientes, además, están recibiendo un AINE.

Con posterioridad a este metanálisis, se han publicado otros estudios observacionales<sup>79-81</sup>. Dos de ellos van en la línea de los resultados del metanálisis<sup>80,81</sup>, mientras que, en el otro, no se encontró un incremento del riesgo con ISRS solos o asociados a AINE<sup>79</sup>.

- También se ha descrito sangrado en pacientes tratados con venlafaxina<sup>30,80</sup>.
- Se recomienda precaución ante el uso concomitante de ISRS, venlafaxina, desvenlafaxina o duloxetina y: anticoagulantes orales, heparinas de bajo peso molecular, AINE, aspirina o clopidogrel y en pacientes con disfunciones plaquetarias<sup>30</sup>.

#### 6.5. Riesgo de hiponatremia

- El tratamiento con ISRS se ha relacionado con la aparición de hiponatremia que suele presentarse en las primeras semanas y, en general, se resuelve en las 2 semanas posteriores a su suspensión. Los síntomas son principalmente neuropsiquiátricos y los factores de riesgo incluyen: edad avanzada, género femenino, uso concomitante de diuréticos, bajo peso y niveles plasmáticos bajos de sodio<sup>82</sup>.
- Este efecto adverso también se ha descrito con otros antidepresivos como venlafaxina<sup>20,83</sup>, mirtazapina<sup>18</sup> o reboxetina<sup>84</sup>.
- Es aconsejable monitorizar los niveles plasmáticos de sodio en las primeras semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo, especialmente en pacientes ancianos con factores de riesgo<sup>82</sup>.

## 6.6. Riesgo de disfunción sexual

- Un amplio porcentaje de los pacientes con depresión presentan algún tipo de disfunciones sexuales que pueden estar relacionadas tanto con la propia enfermedad como con el uso de antidepresivos<sup>85</sup>.
- Algunos autores han sugerido que puede existir una infraestimación de los acontecimientos adversos que afectan al ámbito sexual en los diferentes estudios pues no son recogidos de forma adecuada<sup>62</sup>.
- En una revisión sobre los efectos de los antidepresivos a nivel sexual se sugiere que los antidepresivos con mayor selectividad serotoninérgica parecen asociarse a mayores tasas de disfunción sexual, mientras que los antidepresivos con un perfil más favorable a nivel sexual son los no serotoninérgicos<sup>85</sup>.
- Los datos aportados por la revisión del AHRQ<sup>20</sup> indican que bupropión se asocia a una menor incidencia de disfunción sexual que escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. En esta revisión, el antidepresivo con perfil más desfavorable a nivel sexual fue paroxetina, lo que coincide con una revisión previa de los mismos autores<sup>62</sup>.
- Agomelatina, no parece originar disfunción sexual<sup>30</sup>. En un estudio comparativo con venlafaxina, agomelatina mostró mejores resultados en algunos aspectos relacionados con la función sexual, pero sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. En un estudio que incluyó voluntarios sanos de sexo masculino, agomelatina mostró un perfil mucho más favorable que paroxetina al evaluar el riesgo de disfunción sexual<sup>86</sup>.

## 6.7. Riesgo de disminución de masa ósea y de aparición de fracturas

- En diversos estudios epidemiológicos se ha observado un aumento del riesgo de fracturas óseas y una disminución de la densidad mineral ósea con el uso de ATC e ISRS<sup>87</sup>.
- En una evaluación realizada en el marco de las agencias europeas de medicamentos que incluye los resultados de 9 estudios observacionales no se pudo establecer una conclusión definitiva respecto a la relación dosis-respuesta, relación temporal o mecanismo subyacente<sup>87</sup>.

## 6.8. Riesgo de diabetes

- En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de casi 166.000 pacientes, se concluyó que el uso de antidepresivos durante más de 2 años, a dosis moderadas o altas, se asociaba con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes. A nivel individual, este incremento de riesgo se observó con amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina y venlafaxina y no con otros ISRS o ATC, mirtazapina, trazodona o reboxetina<sup>88</sup>.

## 6.9. Riesgo de hepatotoxicidad

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido y la Agencia Española de Medicamentos han

emitido advertencias relativas al riesgo de hepatotoxicidad de agomelatina que han conllevado modificaciones en las Ficha Técnica<sup>30,66,89</sup>.

- Agomelatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (p.ej. cirrosis o enfermedad hepática activa).
- Hay que monitorizar la función hepática antes del tratamiento con agomelatina y luego, periódicamente (a las 3, 6, 12 y 24 semanas) y siempre que la dosis se incremente o esté clínicamente indicado.
- Se debería suspender el tratamiento, si se detecta un aumento de las transaminasas de 3 o más veces el límite superior normal o si aparecen signos de alteración hepática.
- Debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo de insuficiencia hepática (obesidad, sobrepeso, diabetes, alcoholismo o uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos).

Duloxetine no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática<sup>30</sup>.

## 6.10. Suspensión del tratamiento. Síndrome de retirada

- La suspensión brusca del tratamiento antidepresivo puede asociarse con la aparición de distintos síntomas (malestar general, mareos, náuseas, insomnio, temblor, irritabilidad, distonía...) que constituyen el síndrome de retirada. Estos síntomas normalmente son leves y se resuelven solos, pero en ocasiones pueden llegar a ser graves y precisar la readministración del antidepresivo o de otro de mayor vida media y su posterior retirada progresiva<sup>90</sup>.
- El síndrome de retirada puede ocurrir al suspender el medicamento, pero también al reducir la dosis o ante el olvido de dosis<sup>18,91</sup>.
- El riesgo de síndrome de retirada aumenta en las siguientes situaciones<sup>18,90-92</sup>:
  - con antidepresivos de vida media corta como paroxetina y venlafaxina,
  - en pacientes que no toman el antidepresivo de forma regular y suelen olvidar algunas dosis,
  - cuando el tratamiento se ha mantenido durante más de 6-8 semanas,
  - en pacientes que toman otros fármacos de acción central,
  - en pacientes que desarrollan síntomas de ansiedad al iniciar el tratamiento antidepresivo,
  - en niños y adolescentes,
  - en pacientes que ya han experimentado síntomas de retirada.
- Fluoxetina tiene un riesgo bajo de síndrome de retirada, debido a la larga vida media de su metabolito activo<sup>22</sup>. Por ello, la reducción paulatina de la dosis es innecesaria en la mayoría de los pacientes<sup>30</sup>.

## 6.11. Riesgo de suicidio y toxicidad en sobredosis

- En las primeras semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo, se puede producir un estado disfórico caracterizado por la desinhibición física y la aparición de acatisia, ansiedad, irritabilidad, hostilidad e impulsividad. Esto unido al riesgo de suicidio asociado a la propia enfermedad, podría traducirse en un incremento de las ideas o de los comportamientos relacionados con el suicidio<sup>16,93</sup>. Si estos síntomas son intensos o prolongados, de inicio brusco o no están relacionados con la sintomatología inicial, puede ser necesario suspender el antidepresivo.
- Expertos de la FDA realizaron un metanálisis<sup>93</sup> con objeto de distinguir los efectos del tratamiento antidepresivo de los de la enfermedad en la aparición de ideas y comportamientos relacionados con el suicidio. Cuando se consideraron globalmente todos los adultos no se pudo constatar un incremento del riesgo de ideas o conductas suicidas entre los pacientes tratados con antidepresivos respecto a los que recibieron placebo. En el grupo de pacientes de 18 a 24 años, sí se registró un aumento del riesgo, aunque no significativo (OR: 1,55 IC 95%:0,91-2,70).
- La influencia de la edad en la relación entre la exposición a ISRS y el riesgo de suicidio se estudió en un metanálisis posterior. Se observó un incremento significativo del riesgo de suicidio<sup>94</sup> (efectivo o intento de suicidio) en adolescentes tratados con ISRS o venlafaxina frente a los que no recibieron antidepresivos, mientras que en los adultos el riesgo disminuyó un 40% y, en el subgrupo de mayores de 65 años, un 50%, es decir, el tratamiento tuvo un efecto protector. En adolescentes, se encontraron diferencias entre los fármacos, con un incremento del riesgo estadísticamente significativo en los tratados con paroxetina y venlafaxina.
- En pacientes jóvenes y en aquellos con riesgo de suicidio es especialmente importante:
  - intensificar el seguimiento en las primeras semanas de tratamiento,
  - seleccionar antidepresivos con baja toxicidad en sobredosis.

Además, puede ser adecuado administrar benzodiazepinas a corto plazo (durante las primeras semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo)<sup>11,91</sup>.

- Los fármacos que se han relacionado con mayor **toxicidad en sobredosis** son:
  - ATC<sup>95</sup>.
  - Venlafaxina: El riesgo de muerte por sobredosis es superior en comparación con los ISRS, aunque inferior al de ATC<sup>95,96</sup>.
    - Buckley et al analizaron la frecuencia relativa de toxicidad mortal en casos de intoxicación voluntaria comparando venlafaxina con otros antidepresivos, encontrando una tasa de muertes por sobredosis de fármacos por millón de recetas prescritas considerablemente superior con venlafaxina que con ISRS<sup>97</sup>.

- La cardiotoxicidad mortal en sobredosis con venlafaxina es muy rara, sin embargo el riesgo puede incrementarse en pacientes con cardiopatía. Se ha asociado a muertes, arritmias y convulsiones en sobredosis<sup>68</sup>.
  - Mirtazapina: se ha descrito un riesgo de letalidad en sobredosis superior al de los ISRS pero menor al de ATC y al de venlafaxina<sup>95</sup>.
- Isbister et al compararon la toxicidad relativa en sobredosis de diferentes ISRS, llegando a la conclusión de que citalopram se asocia de forma más frecuente que los demás con la prolongación del intervalo QTc<sup>98</sup>. Este resultado es consistente con el de otro estudio posterior en el que se observó una mayor letalidad en sobredosis con citalopram que con fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina<sup>95</sup>.

## 7. INTERACCIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Entre las interacciones de los antidepresivos pueden destacarse:

- el síndrome serotoninérgico, cuando se administran con otros fármacos que incrementan los niveles de serotonina,
- el efecto aditivo a nivel del sistema nervioso central con otros fármacos que actúan a este nivel,
- el incremento del riesgo de sangrado con AINE, antiagregantes o anticoagulantes
- el aumento del riesgo de hiponatremia al administrarse con diuréticos, y
- las interacciones farmacocinéticas a nivel del citocromo p-450.

Fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina son los ISRS que presentan mayor probabilidad para producir interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.

- Los antidepresivos que actúan a nivel serotoninérgico (ATC, ISRS, IMAO, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina y venlafaxina) pueden producir un **síndrome serotoninérgico** cuando se administran junto con otros fármacos con actividad serotoninérgica como dextrometorfano, tramadol, agonistas 5-HT1 ("triptanes"), litio, sibutramina, antieméticos (metoclopramida, ondansetrón, granisetron) y antiparkinsonianos (selegilina, rasagilina)<sup>16,22,99</sup>. Este síndrome se caracteriza por excitación, rigidez, hipertermia, convulsiones e incluso coma y muerte. También hay que tener precaución ante la administración conjunta con preparados de fitoterapia que contengan hipérico (hierba de San Juan) o ginseng<sup>99</sup>.
- La utilización de antidepresivos junto con alcohol y junto con otros fármacos que actúan a nivel del **sistema nervioso central** (benzodiazepinas, opioides, antipsicóticos, antihistamínicos sedantes...) puede aumentar los efectos centrales.
- Cuando se administran ISRS, desvenlafaxina, venlafaxina o duloxetina con: **anticoagulantes orales, heparinas de bajo peso molecular, AINE, aspirina o clopidogrel**, hay que vigilar el potencial aumento del riesgo de sangrado<sup>30</sup>. Por

otro lado, se ha observado un incremento del INR cuando se administra mirtazapina con warfarina<sup>30</sup>.

- La administración de ISRS y otros antidepresivos como venlafaxina, duloxetina, mirtazapina o reboxetina junto con **diuréticos** puede incrementar el riesgo de **hiponatremia**<sup>18,67,84</sup>.
- Los antidepresivos pueden inhibir, con distinto grado de intensidad, las diferentes isoenzimas del **citocromo p-450**, y éstas, a su vez, pueden intervenir en el metabolismo de los propios antidepresivos. Esto puede dar lugar a la aparición de interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica variable<sup>63</sup>. La probabilidad para la aparición de interacciones de este tipo es mayor para fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina que para otros antidepresivos de segunda generación<sup>11,22,63</sup>. En un estudio observacional se ha informado de un aumento de la mortalidad en mujeres con cáncer de mama tratadas con **tamoxifeno y paroxetina**, sugiriéndose una inhibición del metabolismo de tamoxifeno a su metabolito activo por paroxetina<sup>100</sup>. Con fluoxetina no se observó este efecto pero esto probablemente fue debido al reducido número de mujeres tratadas con fluoxetina en este estudio.
- No se deben administrar de forma concomitante medicamentos que contengan desvenlafaxina y venlafaxina.
- El uso concomitante de bupropión y nicotina transdérmica puede dar lugar a aumentos en la presión arterial<sup>30</sup>.
- Hay que tener precaución en pacientes con depresión tratados con bupropión y duloxetina pues estos principios activos están comercializados para otras indicaciones no psiquiátricas. En el caso de bupropión, con un nombre comercial diferente.

En el anexo 1 se resumen las principales interacciones farmacocinéticas de diferentes antidepresivos de segunda generación.

## 8. DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

En el anexo 2 se recogen las  **dosis**  iniciales, habituales y máximas de diferentes antidepresivos para el tratamiento de la depresión. Como ya se ha señalado, es importante seleccionar las dosis adecuadas y mantener el tratamiento el tiempo necesario precisamente con la dosis que haya resultado eficaz en cada paciente.

- En la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia del 2014<sup>9</sup> se adopta la recomendación del NICE de continuar el tratamiento con fármacos antidepresivos **durante al menos 6 meses tras la remisión** del episodio y en ese momento valorar la posibilidad de prolongarlo teniendo en cuenta factores como el número de episodios previos, la comorbilidad o la presencia de síntomas residuales.
- El tratamiento de mantenimiento deberá considerarse en pacientes con al menos 2 episodios en los últimos años clínicamente relevantes, con repercusión funcional importante, y en aquellas situaciones en las que persistan síntomas subclínicos o deterioro funcional significativo. Hay estudios

que muestran beneficio del tratamiento de mantenimiento durante periodos de hasta 2 años<sup>18</sup>. No obstante, en ciertos casos, puede estar indicado mantener el tratamiento de manera indefinida.

- La dosis del fármaco empleado durante la fase de continuación o mantenimiento habitualmente es similar a aquella con la que se consiguió la remisión<sup>9</sup>.
- En general, la **suspensión** del tratamiento antidepresivo debe efectuarse de forma gradual para minimizar el riesgo de síndrome de retirada. Habitualmente se recomienda realizarla en un periodo de 4 semanas, salvo para fluoxetina que, por la larga vida media de su metabolito activo, puede retirarse sin esta precaución<sup>11,14,18</sup>.

## 9. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA. FRACASO TERAPÉUTICO

- En la revisión del AHRQ, se ha observado que aproximadamente el 37% de los pacientes con depresión mayor no respondieron al tratamiento durante 6-12 semanas y el 53% no alcanzaron la remisión<sup>20</sup>.
- En la evaluación de la respuesta terapéutica se establecerá la siguiente pauta<sup>9,14,22</sup>:
  - Si no hay respuesta en 2-4 semanas, revisar el diagnóstico, verificar la adherencia terapéutica, confirmar que el antidepresivo se está administrando a la dosis adecuada y durante el período de tiempo idóneo.
  - Si, una vez verificado lo anterior, tras 3-4 semanas de tratamiento a dosis terapéuticas, la respuesta es mínima o no hay respuesta, considerar un aumento de la dosis (particularmente cuando se ha producido una respuesta parcial y los efectos secundarios son tolerados), el cambio a otro antidepresivo o una estrategia de combinación o potenciación.
  - Si a las 4 semanas hay mejoría, continuar el tratamiento.
- Las opciones en pacientes que no alcanzan una respuesta adecuada al tratamiento inicial con un ISRS son entre otras: incrementar la dosis del fármaco inicial, cambiar a otro antidepresivo o combinar con otros fármacos (antidepresivos o no). En este momento no hay suficientes estudios que las comparen entre sí para poder decir que una alternativa sea más eficaz que otra.
- La opción del cambio de antidepresivo puede ser preferible a la de la combinación para evitar exponer al paciente a la posibilidad de que aparezcan más efectos adversos. En el caso de plantearse la combinación de diferentes antidepresivos o de antidepresivos con otros fármacos (potenciación) el médico de familia debería considerar la opción de la interconsulta con el médico especialista en Psiquiatría. En cuanto al cambio de tratamiento tras la respuesta inadecuada a un ISRS, las comparaciones que se han realizado sugieren que no hay ventajas en el cambio a un antidepresivo u otro, incluido otro ISRS<sup>9,17,101</sup>. Tal como muestra la segunda fase del ensayo clínico STAR-D<sup>101</sup>, realizado en pacientes que no habían respondido adecuadamente al tratamiento inicial con

citalopram, no se observaron diferencias significativas entre las tres alternativas de cambio de tratamiento: bupropión, sertralina y venlafaxina en formulación de liberación retardada en cuanto a los porcentajes de remisión. Analizando los resultados de esta segunda fase se puede constatar que aproximadamente 1 de cada 4 pacientes alcanzó remisión de sus síntomas y no se encontraron diferencias entre cambiar a antidepresivos del mismo o distinto mecanismo de acción.

- El estudio STAR-D fue diseñado para evaluar el efecto de 4 fases de tratamiento secuencial en pacientes que no han respondido al tratamiento inicial con citalopram con un diseño que pretende imitar en lo posible a la práctica clínica habitual. Una de las conclusiones que se puede extraer del global del estudio es que los porcentajes de remisión disminuyen al aumentar las secuencias de opciones terapéuticas diferentes (cambio a diferentes antidepresivos o a terapia cognitivo conductual, o diferentes estrategias de potenciación), siendo el porcentaje de remisión acumulado cercano al 70%.

## 10. ANTIDEPRESIVOS EN POBLACIONES ESPECIALES

### 10.1. Ancianos

Los ISRS podrían considerarse los fármacos de primera elección. Hay que emplearlos con precaución, ajustando dosis y vigilando la aparición de determinados efectos adversos (sangrado, hiponatremia...).

Sertralina es la opción más recomendable en la mayoría de los pacientes.

- Los ancianos constituyen uno de los grupos etarios con mayor prevalencia de depresión, entre un 8,8% y un 23,6% en la comunidad, y hasta un 30-75% en institucionalizados<sup>102</sup>, asociándose con un aumento de consumo de recursos sanitarios, discapacidad y dependencia, institucionalización y muerte<sup>103</sup>. A pesar de estos datos llama la atención la escasez de estudios en esta población, con exclusión casi sistemática de los pacientes geriátricos (edad avanzada, con alta comorbilidad, con incapacidad física-mental, y problemática social añadida) de los estudios.
- En la **selección del antidepresivo** más adecuado en los ancianos se deben tener en cuenta especialmente: la mayor frecuencia de reacciones adversas, la influencia de los cambios fisiológicos en el metabolismo de los fármacos, la comorbilidad y el uso concomitante de otros medicamentos<sup>17,18,104</sup>.
- En ancianos las dosis deberán adaptarse también a los cambios asociados a la edad y pueden precisar ajustes en caso de alteraciones de las funciones hepática y/o renal<sup>22</sup>. En general, se recomienda administrar como dosis inicial la mitad de la empleada en adultos más jóvenes<sup>104</sup>. Asimismo, los ancianos podrían precisar períodos de mantenimiento más prolongados<sup>104</sup>.

#### • Datos de **eficacia** en ancianos:

- La respuesta de los antidepresivos puede tardar más en ponerse de manifiesto. Por otra parte, en esta población es más probable que se produzcan recaídas y podría requerirse una mayor duración del tratamiento<sup>18,22,104</sup>.
- En general, no se han encontrado diferencias importantes de eficacia de los antidepresivos de segunda generación en los pacientes ancianos con respecto a la población más joven<sup>11,20</sup>. No parece que, tampoco en pacientes mayores, haya diferencias de eficacia al comparar distintas clases de antidepresivos, tal y como muestran los resultados de dos revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos realizados en mayores de 55 años<sup>105</sup> y de 59 años<sup>106</sup>, respectivamente. En una de estas revisiones, se observó que la frecuencia de abandonos globales y de abandonos por acontecimientos adversos fue superior para los ATC que para los ISRS y similar para los ISRS y los antidepresivos heterocíclicos (mianserina, trazodona, maprotilina, viloxazina)<sup>105</sup>.
- En una revisión sistemática publicada en 2012 tampoco pudieron encontrarse diferencias significativas entre las distintas clases de antidepresivos en las tasas de respuesta o remisión en pacientes mayores (a partir de 55 años) con episodios depresivos. El efecto agregado de los antidepresivos en su conjunto frente a placebo fue favorable en las tasas de respuesta y remisión. Agrupando por clases de antidepresivos, las diferencias frente a placebo fueron estadísticamente significativas sólo al evaluar los porcentajes de respuesta<sup>107</sup>.
- En otra revisión sistemática, también de 2012, se incluyeron ensayos clínicos que reclutaron pacientes de 60 años o más en fase de remisión/recuperación. Se observó que el mantenimiento del tratamiento antidepresivo durante 12 meses se mostró útil en la prevención de recurrencias. No se encontraron beneficios en otros intervalos de tiempo (6-18-24 meses). Estos resultados no permiten extraer conclusiones definitivas sobre la duración del tratamiento antidepresivo en pacientes mayores, dado el número limitado de estudios incluidos, su pequeño tamaño muestral y su heterogeneidad<sup>108</sup>.
- En un estudio en el que se reevaluaron los datos de 41 ensayos clínicos (4 de ellos incluían ancianos tratados con fluoxetina), se observó que las diferencias antidepresivo-placebo fueron menores en ancianos que en pacientes más jóvenes (tasas de respuesta antidepresivo vs placebo: 37,3% vs 27,4% en ancianos y 55,1% vs 33,7% en adultos más jóvenes)<sup>27</sup>.
- En un estudio de 6 semanas de duración, que incluyó 218 pacientes de 60 años o más, agomelatina no fue más eficaz que placebo<sup>109</sup>. En la Ficha Técnica de agomelatina se recoge que no se ha documentado su efecto en pacientes de 75 o más años<sup>30</sup>.
- Según se recoge en sus respectivas Fichas Técnicas, la experiencia en ancianos de bupropión y de reboxetina es limitada y su eficacia no se ha documentado de forma concluyente<sup>30</sup>.

## 10.2. Niños y adolescentes

El tratamiento de la depresión en la infancia y en la adolescencia debe ser integral, considerando la psicoterapia como primera opción.

El uso de antidepresivos se ha vinculado con el incremento del riesgo de ideas y conductas relacionadas con el suicidio.

El único antidepresivo que ha demostrado una relación beneficio/riesgo favorable en este grupo de población es fluoxetina.

Es importante estrechar el seguimiento en las primeras semanas de tratamiento.

- En general, la depresión infanto-juvenil tiene un modo de presentación polimorfo y puede enmascarse con los distintos trastornos que aparecen en determinados cuadros psicopatológicos. Su manifestación sintomática está marcada por la edad del niño. Pueden aparecer, entre otros síntomas: irritabilidad, comportamiento desafiante, ansiedad, fracaso para alcanzar el peso esperado para su edad cronológica, disminución del rendimiento escolar, agresividad y abuso de sustancias<sup>110</sup>.
- Ante la sospecha de una depresión en un niño o un adolescente, debería remitirse a la consulta de Psiquiatría, aunque se inicie el tratamiento en Atención Primaria.
- La psicoterapia debería considerarse como primera opción de tratamiento en niños y adolescentes con depresión<sup>18</sup>.
- En varios ensayos clínicos y en varios estudios observacionales que incluyeron niños y adolescentes se ha vinculado el uso de antidepresivos con el incremento del riesgo de ideas y conductas relacionadas con el suicidio<sup>110</sup>.
- La Agencia Europea del Medicamento, tras realizar la evaluación de la relación beneficio/riesgo del uso de antidepresivos en este grupo de población, concluyó que el único antidepresivo que presenta una relación beneficio/riesgo favorable en niños y adolescentes con depresión es fluoxetina<sup>111</sup>:
  - Está indicada en niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión moderada a grave que no responden a psicoterapia tras 4-6 sesiones.
  - Debe emplearse en combinación con psicoterapia.
  - La dosis inicial es de 10 mg/día, pudiéndose incrementar a 20 mg/día después de 1-2 semanas de tratamiento.
  - Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento.
- En la Guía de Práctica Clínica sobre la depresión mayor en la infancia y la adolescencia del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia publicada en 2009<sup>112</sup> se insiste en que el tratamiento de la depresión en la infancia y en la adolescencia debería ser integral. Se recoge que, de los diferentes antidepresivos, fluoxetina es el único que ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes. Asimismo, se señala que en adolescentes, sertralina, citalopram y escitalopram han demostrado eficacia.

- Es importante intensificar el seguimiento en las primeras semanas de tratamiento (al menos con consultas semanales)<sup>18</sup>.

## 10.3. Embarazo y lactancia

En el embarazo y la lactancia la recomendación general es valorar el empleo de las medidas no farmacológicas como primera opción.

Al considerar el tratamiento farmacológico en el embarazo, debe efectuarse una evaluación beneficio/riesgo y tener en cuenta las consecuencias negativas de la propia enfermedad si no se trata, frente a los riesgos potenciales para la madre o el feto/neonato derivados del uso de antidepresivos durante el embarazo.

- Para minimizar la exposición a la medicación, en las mujeres que desarrollan depresión durante el embarazo, se debería contemplar la psicoterapia como primera opción, especialmente en aquellas con historia previa de buena respuesta a esta modalidad terapéutica<sup>22</sup>. No obstante, no se debería descartar el tratamiento con antidepresivos en casos de depresión moderada-grave<sup>18,22</sup>.
  - En embarazadas que ya estaban recibiendo antidepresivos y presentan alto riesgo de recaídas, en general, podría ser mejor continuar con el tratamiento durante y después del embarazo<sup>18,22</sup>.
  - Si se emplean antidepresivos durante el embarazo, hay que tener en cuenta que los requerimientos de dosis pueden modificarse debido a los cambios que experimenta el organismo y que pueden afectar a la farmacocinética (p.ej. aumento del metabolismo hepático en la última fase del embarazo)<sup>22</sup>.
  - Entre los ISRS, sertralina parece asociarse a una menor exposición fetal aunque se desconoce la relevancia clínica de este hecho<sup>18,22</sup>. Sería mejor opción que paroxetina y fluoxetina (posibles malformaciones cardíacas, más riesgo de síndrome de retirada con paroxetina) y que citalopram (aunque se necesitan más estudios, se ha relacionado con un posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural)<sup>113</sup>.
- Los datos sobre los efectos derivados del empleo de ISRS durante el embarazo no han mostrado una consistencia sólida<sup>114</sup>:
- Por un lado, su uso en mujeres gestantes se ha relacionado con la aparición de problemas en los neonatos como hipotonía, agitación, convulsiones, hiponatremia, distress respiratorio, bajo peso al nacer, hemorragias, defectos del septo cardíaco, síndrome de retirada o hipertensión pulmonar o con un aumento del riesgo de aborto espontáneo<sup>17,18,76,115-119</sup>.
  - Por otro lado, se han publicado varios estudios de cohortes y metanálisis en los que no se ha encontrado un incremento significativo del riesgo de efectos adversos para el neonato<sup>119-122</sup> e informes en los que se sugiere que si existiera un incremento del riesgo de malformaciones congénitas importantes asociadas a la exposición del feto a los ISRS, las cifras absolutas serían muy bajas<sup>123,124</sup>.

#### *Riesgo de hipertensión pulmonar*

- Las agencias europeas de medicamentos<sup>125</sup> han revisado el aumento del riesgo de hipertensión pulmonar en neonatos con el uso de ISRS, duloxetina, mirtazapina y venlafaxina, recomendando precaución al utilizar estos antidepresivos durante el embarazo, especialmente en la fase final del mismo. Se ha estimado un riesgo de hipertensión pulmonar de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 nacimientos tras la exposición a estos antidepresivos serotoninérgicos frente a 1 ó 2 casos de hipertensión pulmonar por cada 1.000 nacimientos en población general.

#### *Riesgo de malformaciones cardíacas*

- Se ha sugerido un incremento del riesgo de malformaciones congénitas cardiovasculares cuando se emplean paroxetina o fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo (riesgo con fluoxetina o paroxetina cercanos al 2% frente al riesgo en la población general del 1%)<sup>126,127</sup>. Este ligero incremento de riesgo debe valorarse frente al riesgo de no tratar la depresión en el embarazo.

#### *Riesgo de autismo*

- En la actualidad, existe controversia sobre el posible incremento del riesgo de desarrollar autismo en niños nacidos de madres que han tomado ISRS durante el embarazo.
- Aunque los resultados son preliminares y deben interpretarse con precaución debido a los potenciales factores de confusión, en un estudio de casos y controles, se concluyó que la exposición prenatal a ISRS, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, podría aumentar el riesgo de trastornos del espectro autista<sup>128</sup>.
- En un estudio de cohortes, publicado con posterioridad, no se detectó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de ISRS durante el embarazo y el incremento del riesgo de que los hijos desarrollaran trastornos del espectro autista<sup>129</sup>.

Se dispone de pocos datos sobre el uso de antidepresivos **durante la lactancia**. Se podrían valorar las siguientes opciones: recurrir a la psicoterapia, ajustar las tomas teniendo en cuenta la pauta posológica del antidepresivo o, en último caso, interrumpir la lactancia natural.

- Si se requiere el empleo de antidepresivos podría considerarse el uso de paroxetina, sertralina o nortriptilina, pues los niveles en el lactante son indetectables<sup>17,130</sup>.
- La administración de citalopram y fluoxetina es menos aconsejable, porque se ha observado que se excretan en leche materna y, además, en el caso de fluoxetina, por la larga vida media de su metabolito activo<sup>11,18,130</sup>.

## 10.4. Comorbilidad con patologías médicas

Los antidepresivos se han mostrado eficaces en el tratamiento de la depresión en pacientes con patologías médicas comórbidas.

En pacientes con cardiopatía se recomienda sertralina.

En pacientes con diabetes, fluoxetina, podría considerarse una buena opción.

En pacientes con ictus, los ISRS han mostrado un efecto favorable.

En pacientes con trastornos convulsivos, los antidepresivos pueden disminuir el umbral para la aparición de convulsiones.

Según la Guía del NICE sobre depresión en pacientes con patologías médicas publicada en 2009<sup>67</sup>, la eficacia de los antidepresivos en esta situación es similar a la que presentan en pacientes sin comorbilidad con patologías médicas. En esta Guía, la recomendación general son los ISRS como antidepresivos de primera línea en pacientes con depresión y patologías médicas y, más concretamente, sertralina y citalopram.

Estas consideraciones concuerdan con los resultados de una revisión sistemática, en la que los antidepresivos se han mostrado eficaces y seguros en el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedades somáticas crónicas. Los autores concluyen que los ISRS son probablemente los antidepresivos de primera elección debido a su efecto favorable en la calidad de vida y su aparente buen perfil de seguridad a nivel cardiovascular<sup>131</sup>.

#### Pacientes con **cardiopatía**

- En un metanálisis diseñado para investigar el efecto del tratamiento de la depresión en adultos con cardiopatía (enfermedad arterial coronaria), los antidepresivos mejoraron la depresión, pero no se observaron beneficios en mortalidad, calidad de vida ni reducción de eventos cardíacos. Se detectó una disminución de los ingresos hospitalarios y de las visitas a urgencias con el tratamiento antidepresivo. No obstante, la evidencia es muy limitada<sup>132</sup>.
- Los ISRS son los antidepresivos de elección, salvo citalopram y escitalopram. En general, no parecen asociarse con un incremento del riesgo de reacciones adversas cardiovasculares y presentan un perfil a este nivel más favorable que otros antidepresivos<sup>67</sup>.
- Sertralina es el ISRS más recomendado. Se ha utilizado de forma segura en pacientes con infarto de miocardio reciente y en pacientes con angina inestable<sup>133,134</sup>.
- Es importante tener en cuenta las contraindicaciones y precauciones de citalopram y escitalopram en algunos pacientes con patologías cardíacas recogidas en el apartado de seguridad<sup>71,72</sup>.

#### Pacientes con **ictus**

- Como ya se ha referido en el apartado de Perfil de seguridad, en algunos estudios se ha encontrado un efecto favorable de los ISRS en algunas variables relacionadas con la recuperación de pacientes que han sufrido un ictus<sup>74,75</sup>.

**Tabla 8.** Antidepresivos y comorbilidad. Orientación para la selección.

	Orientación para la selección
Bulimia	Fluoxetina. Evitar bupropión.
Cardiopatía	Sertralina.
Demencia	ISRS (citalopram). Nortriptilina. Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos.
Diabetes mellitus	Con ISRS, vigilar glucemia y dosis de antidiabéticos. Preferible fluoxetina. Duloxetina está indicada específicamente en neuropatía diabética.
Dolor crónico	Antidepresivos sedantes y/o con efecto antiálgico como amitriptilina. Precaución al emplear AINE con ISRS, duloxetina, desvenlafaxina o venlafaxina.
Epilepsia	ISRS, monitorizando la potencial aparición de convulsiones. Evitar amitriptilina, clomipramina, maprotilina y bupropión. Precaución con venlafaxina, duloxetina, mirtazapina y reboxetina.
Glaucoma	Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos. Precaución con ISRS, venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina pues pueden producir midriasis.
Hipertrofia prostática	ISRS. Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos.
Insomnio	Trazodona. Mirtazapina. Evitar bupropión.
Migraña	Amitriptilina.
Obesidad	Fluoxetina. Bupropión. Evitar ATC y mirtazapina.
Osteoporosis	Precaución con ISRS.
Parkinson	Agomelatina y bupropión podrían ser opciones adecuadas por su efecto dopaminérgico. También se podría considerar nortriptilina. Precaución con ISRS, en especial con paroxetina.

Modificado de referencias: 17–19.

#### Pacientes con **trastornos convulsivos**

- Los antidepresivos pueden disminuir el umbral para que aparezcan convulsiones. Este efecto se ha descrito para los ATC, los ISRS, y para bupropión, duloxetina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina<sup>30,67</sup>.
- Bupropión: su uso está contraindicado en pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedentes de convulsiones<sup>30</sup>. En los ensayos clínicos con bupropión, a dosis de hasta 450 mg al día, la incidencia global de convulsiones fue aproximadamente de un 0,1%. Debe usarse con precaución en aquellos pacientes que tengan uno o más factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo<sup>30</sup>.
- ISRS, duloxetina, mirtazapina, reboxetina, venlafaxina: debe evitarse su utilización en pacientes con epilepsia inestable y debe realizarse un estrecho seguimiento en los pacientes con epilepsia controlada<sup>30</sup>. Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen convulsiones o se observa un aumento de la frecuencia de las mismas.
- Desvenlafaxina no se ha estudiado en pacientes con trastornos convulsivos<sup>30</sup>.

#### Pacientes con **diabetes**

- En un metanálisis diseñado para investigar el efecto del tratamiento de la depresión en adultos con diabetes, se observó un efecto favorable del tratamiento antidepresivo a corto plazo en el control glucémico, además de una mejora de la depresión. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes tratados con ISRS<sup>132</sup>.
- ISRS: pueden alterar el control glucémico, pudiendo ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/u otros medicamentos hipoglucemiantes que se estén utilizando concomitantemente<sup>30</sup>. No obstante, fluoxetina se ha relacionado con efectos favorables (mejora en los niveles de HbA1c y pérdida de peso)<sup>18</sup>.

Como ya se ha referido en el apartado de Perfil de seguridad, su uso a dosis moderadas o altas durante más de 2 años se ha relacionado con la aparición de diabetes mellitus (paroxetina, fluvoxamina).

- Duloxetina: está aprobada en neuropatía diabética<sup>30</sup>. En estos pacientes parece tener escaso efecto en el control glucémico<sup>18</sup>.
- Mirtazapina: hay que emplearla con precaución en pacientes con diabetes. Puede producir aumento de peso<sup>18,30</sup>.

#### Pacientes con **insuficiencia hepática**

- En el apartado de Perfil de seguridad, se ha referido el riesgo de hepatotoxicidad de agomelatina. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa) o en aquellos que presenten valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal. Es importante monitorizar estrechamente la función hepática durante el tratamiento.
- Duloxetina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática<sup>30</sup>.
- Desvenlafaxina presenta un perfil más favorable que venlafaxina en pacientes con insuficiencia hepática, debido a sus características farmacocinéticas. A diferencia de venlafaxina, que experimenta un amplio metabolismo hepático, desvenlafaxina es metabolizada principalmente por conjugación con O-glucurónido. El metabolismo oxidativo (mediante el isoenzima CYP3A4 del citocromo p-450) sólo supone un pequeño porcentaje (inferior al 5% de la dosis administrada)<sup>30</sup>.
- En el anexo 2 se recogen las dosis de los antidepresivos en depresión, incluyendo las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática.

Se podrían sugerir, a modo de orientación, algunas pautas de uso de los antidepresivos en pacientes con comorbilidad, teniendo en cuenta consideraciones como el perfil de seguridad de cada fármaco y otros efectos secundarios (no adversos) (ver tabla 8).

## 11. CARACTERÍSTICAS Y LIMITACIONES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE ANTIDEPRESIVOS Y ALGUNOS RETOS PARA LA INVESTIGACIÓN

En general, los ensayos clínicos realizados con antidepresivos se caracterizan por:

- Elevada respuesta a placebo<sup>21</sup> que puede llegar a superar el 30%<sup>29</sup> o incluso el 40% en estudios sobre depresión realizados en el ámbito de Atención Primaria<sup>37</sup>. El efecto placebo ha mostrado una relación inversa con la gravedad de la depresión<sup>24</sup>.
- Duración corta. Una gran mayoría de los ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia de los antidepresivos en depresión tienen una duración de 6-12 semanas, por lo que lo más habitual es que el análisis se limite a la fase aguda y no se aporten datos sobre su utilidad para la prevención de recaídas y/o recurrencias (fases de continuación y mantenimiento)<sup>15,20,21,29,32</sup>.
- Utilización de diferentes escalas de medida de la respuesta. Las más empleadas son la de Hamilton y la de Montgomery-Asberg.
- Evaluación de resultados intermedios. Frecuentemente, en los estudios que analizan la eficacia de los antidepresivos en depresión mayor se comparan los cambios en la puntuación de las escalas de Hamilton o Montgomery-Asberg, al final respecto al nivel basal. Una aproximación más adecuada a los resultados en salud, sería valorar la tasa de respuesta, (el porcentaje de pacientes que presentan una disminución de la puntuación de dichas escalas > 50% a lo largo del estudio) o la tasa de remisión. Es infrecuente que se consideren variables principales relacionadas con la calidad de vida, los ingresos hospitalarios o la capacidad funcional<sup>20</sup>. En la revisión sistemática de la AHRQ<sup>20</sup> se incluyeron 91 ensayos clínicos (con comparaciones directas) para evaluar el efecto de los antidepresivos en depresión mayor, de los que sólo 3 podían considerarse estudios de efectividad al reunir varios requisitos entre los que se incluía la evaluación de resultados en salud de mayor importancia clínica en lugar de resultados intermedios.
- Falta de estandarización de los métodos empleados para recoger y evaluar los acontecimientos adversos, lo que explica la variabilidad en los datos de seguridad<sup>16,32</sup>. Esto puede ser especialmente importante para algunos de ellos como la disfunción sexual y los pensamientos y comportamientos relacionados con el suicidio, dada la menor probabilidad de que el paciente los refiera espontáneamente.
- Dificultades para generalizar los resultados debido a los criterios de exclusión que se suelen emplear (abuso de sustancias, comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, ideas y conductas relacionadas con el suicidio...). Así, Zimmerman et al, en un estudio realizado a nivel ambulatorio, llegaron a la conclusión de que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de antidepresivos son representativos sólo

de una minoría de los pacientes con depresión tratados en la práctica clínica habitual<sup>135</sup>.

- Sesgo de publicación. En 2008 se publicó un estudio<sup>136</sup> en el que se analizó la publicación selectiva de los ensayos clínicos de antidepresivos y su influencia en la eficacia aparente de los mismos. Se compararon los datos aportados por los ensayos clínicos publicados de 12 antidepresivos (12.564 pacientes) con los de los informes de la FDA. Se observó que el 31% de los estudios registrados en la FDA no fueron publicados. Los estudios con resultados negativos o cuestionables, o no se publicaron (n=22) o se publicaron como si sus resultados fueran favorables (n=11), con la excepción de 3 casos. Del análisis de la literatura publicada se desprendía que el 94% de los estudios eran positivos. Cuando se revisaron los informes de la FDA, esta cifra disminuyó al 51%. También se observó que en los estudios publicados el tamaño del efecto era de mayor magnitud (incremento global del 32%).
- Financiación por la industria farmacéutica. Hansen et al<sup>132</sup> constataron, en concordancia con otras publicaciones<sup>137</sup>, que la mayoría de los ensayos clínicos de antidepresivos en depresión, estaban financiados por compañías farmacéuticas y que las diferencias solían favorecer al fármaco de la compañía financiadora. Establecieron que, de media, las tasas de respuesta fueron 5 puntos porcentuales (IC 95% 2-9) superiores para los fármacos de la empresa patrocinadora.

Por otro lado, no se dispone de ensayos clínicos que incluyan todas las comparaciones directas entre todos los antidepresivos de segunda generación. Así, se ha estimado que, de las 78 posibles comparaciones directas (sin contar las de agomelatina), sólo han sido evaluadas en ensayos clínicos con asignación aleatoria, 40, poco más de la mitad<sup>20</sup>.

A continuación se sugieren algunos aspectos que pueden constituir **retos para la investigación** con antidepresivos. Así, sería deseable potenciar la realización de estudios:

- de **efectividad** que serían más aplicables a la población atendida en la práctica clínica. Estos estudios deberían ser de larga duración, presentar criterios de inclusión/exclusión menos estrictos, evaluar resultados en salud a largo plazo y tener el poder estadístico suficiente como para detectar mínimas diferencias clínicamente relevantes,
- que sirvan para identificar **predictores** de buena respuesta a cada fármaco en función de las características clínicas, demográficas o genéticas de los pacientes,
- que incluyan pacientes que **no responden o no toleran** el antidepresivo administrado inicialmente y que proporcionen datos comparativos de la respuesta a diferentes fármacos,
- sobre la **duración y la dosis** más apropiada del tratamiento antidepresivo para el mantenimiento de la respuesta y la prevención de recaídas y recurrencias,
- que aporten información sobre la influencia de la formulación en el **cumplimiento** y en la eficacia en la prevención de recaídas y recurrencias,
- diseñados específicamente para evaluar diferencias entre los antidepresivos en relación al **tiempo que tarda en iniciarse el efecto**,

- en pacientes con **síntomas concomitantes** como ansiedad, insomnio, dolor o fatiga,
- en **subgrupos de pacientes** basados en edad o patología concomitante.

Asimismo, debería impulsarse el establecimiento de **métodos estandarizados** para la recogida y la evaluación de los **acontecimientos adversos**, así como el aumento de la **accesibilidad** a los estudios realizados, independientemente de la naturaleza del patrocinador y de los resultados obtenidos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha publicado las nuevas directrices sobre investigaciones clínicas con medicamentos para el tratamiento de la depresión<sup>21</sup>. De ellas cabe destacar:

- Valoración de la **eficacia terapéutica**:
  - se diseñarán estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y con un comparador activo,
  - se utilizará una escala validada para evaluar la variable principal, como la escala de Depresión de Hamilton (preferiblemente, la de 17 ítems) o la de Montgomery-Asberg,
  - en la fase aguda, se estima suficiente una duración del estudio de 6 semanas. Además, se realizará al menos un estudio durante un período adicional de 6 meses para demostrar que la respuesta se mantiene,
  - se deberá demostrar eficacia con cada dosis. Hasta ahora se demostraba con una única dosis y se extrapolaba a las demás,
  - los resultados deberán presentarse en términos de significación estadística, pero además, deberá evaluarse su relevancia clínica.
- Valoración de la **seguridad**:
  - en función del mecanismo de acción, se deberán estudiar los riesgos y efectos en sobredosis, especialmente en lo que respecta a la aparición de delirium, prolongación del segmento QT y síndrome serotoninérgico,
  - se valorará el riesgo potencial de comportamientos y pensamientos suicidas, sobre todo en adolescentes y población joven,
  - otros aspectos a valorar: efectos cardiovasculares, hematológicos, metabólicos, extrapiramidales, sobre la función cognitiva y la libido y la función sexual. Además se estudiará si se produce efecto rebote o síndrome de retirada.
- **Poblaciones especiales**:
  - **Ancianos**: en general, se prefiere que se lleven a cabo estudios específicos en este grupo de población. Se debe definir expresamente el rango de dosis de seguridad.
  - **Niños y adolescentes**: no se considera apropiado extrapolar los datos de los ensayos en adultos, es necesario realizar estudios específicos en niños y en adolescentes usando escalas validadas para estos grupos de población.

## 12. ANÁLISIS DE COSTES

En la figura 3 se compara el coste en euros (PVP-IVA) de un año de tratamiento con distintos antidepresivos. Para el cálculo se han utilizado los precios menores de las agrupaciones homogéneas más adecuadas a las dosis reseñadas de cada principio activo (listado de agrupaciones homogéneas de abril de 2015). Para aquellos antidepresivos para los que no existen agrupaciones homogéneas se ha considerado el precio de las presentaciones más adaptadas a cada dosis (Bot-Plus 2.0, Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, abril 2015). Se han tenido en cuenta las dosis máximas (D. máx.) y una dosis de referencia incluida en el rango terapéutico que se recoge en el anexo 2 de dosificación.

Este gráfico pretende servir de orientación sobre el coste comparativo de diferentes antidepresivos de segunda generación.

## Coste anual de los antidepresivos

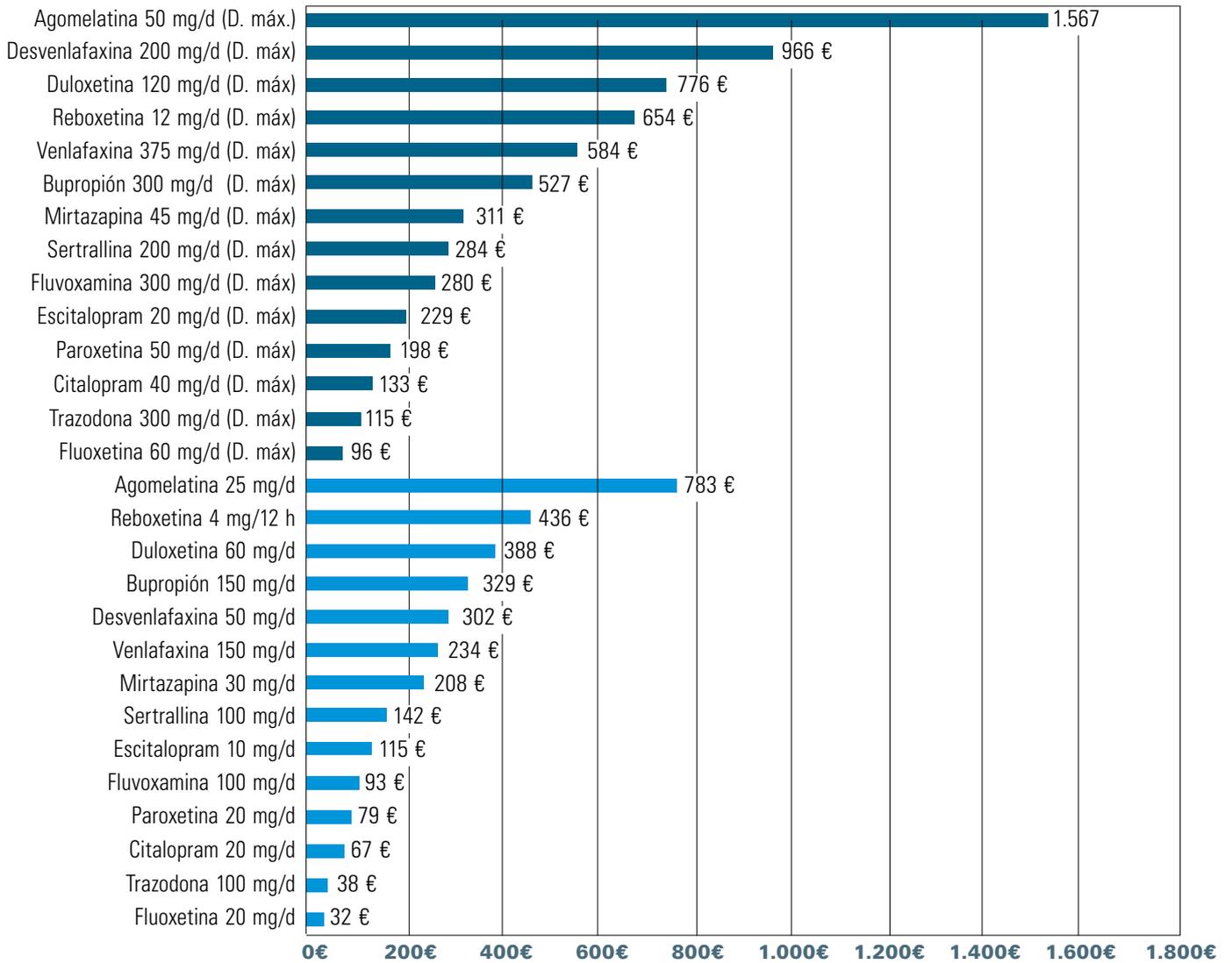


Figura 3. Coste en euros (PVP-IVA) de un año de tratamiento con diferentes antidepresivos

D. máx: dosis máxima.

## ANEXO 1: INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Agomelatina	
Inhibidores de CYP1A2 <sup>(1)</sup>	El uso concomitante con inhibidores potentes de CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino puede aumentar los niveles de agomelatina y está contraindicado. Con inhibidores moderados como propranolol debe usarse con precaución.
Inductores de CYP1A2 <sup>(2)</sup>	Pueden inducir el metabolismo de agomelatina y reducir su Cp. Precaución con fumadores de 15 ó más cigarrillos al día.
Bupropión	
Sustratos de CYP2D6 <sup>(5)</sup>	Bupropión es un inhibidor moderado de CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Inhibidores de CYP2B6 <sup>(9)</sup>	Posible aumento de la Cp de bupropión y disminución de la de su metabolito activo.
Carbamazepina, Fenitoína, Ritonavir	Posible disminución de la Cp de bupropión.
Diazepam	Posible disminución de la eficacia de diazepam.
Valproico	Posible aumento de la Cp de bupropión.
Citalopram	
Cimetidina y metoprolol	Posible aumento de la Cp de citalopram.
Pimozida	Posible aumento de la Cp de pimozida y del riesgo de prolongación del intervalo QTc. Uso contraindicado.
Desvenlafaxina	
Inhibidores de CYP3A4 <sup>(3)</sup>	CYP3A4 está implicado mínimamente en el metabolismo de desvenlafaxina. Con inhibidores potentes, posible reducción del aclaramiento de desvenlafaxina y aumento de su Cp. Precaución con ketoconazol.
Duloxetina	
Inhibidores potentes de CYP1A2 <sup>(1)</sup>	Posible aumento de la Cp de duloxetina. Uso contraindicado.
Sustratos de CYP2D6 <sup>(5)</sup>	Es un inhibidor moderado de CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Tabaco	Es inductor de CYP1A2. Posible disminución de la Cp de duloxetina
Escitalopram	
Cimetidina	Posible aumento de la Cp de escitalopram.
Inhibidores de CYP2C19 <sup>(4)</sup>	Posible aumento de la Cp de escitalopram.
Sustratos de CYP2D6 <sup>(5)</sup>	Escitalopram es un inhibidor débil del CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos
Fluoxetina	
Fenitoína	Posible aumento de la Cp de fenitoína.
Sustratos de CYP2D6 <sup>(5)</sup>	Es un inhibidor potente del CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos. La interacción puede producirse aunque fluoxetina se haya suspendido si esto ha ocurrido dentro de las 5 semanas previas al inicio de la administración del segundo fármaco.
Fluvoxamina	
Sustratos de CYP1A2 <sup>(6)</sup>	Es un inhibidor potente del CYP1A2. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Sustratos de CYP2C19 <sup>(7)</sup>	Es un inhibidor potente del CYP2C19. Posible aumento de las Cp de sus sustratos
Sustratos de CYP3A4 <sup>(8)</sup>	Es un inhibidor moderado del CYP3A4. Posible aumento de las Cp de sus sustratos
Mirtazapina	
Inductores de CYP3A4 <sup>(10)</sup>	Posible aumento del aclaramiento de mirtazapina y disminución de su Cp
Inhibidores de CYP3A4 <sup>(3)</sup>	Posible aumento de la Cp de mirtazapina.
Paroxetina	
Sustratos de CYP2D6 <sup>(5)</sup>	Es un inhibidor potente del CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos. No debe administrarse con tioridazina. Con tamoxifeno, sustituir por otro antidepresivo.
Pimozida	Posible aumento de la Cp de pimozida y del riesgo de prolongación del intervalo QTc. Uso contraindicado.
Reboxetina	
Inhibidores de CYP3A4 <sup>(3)</sup>	Posible aumento de la Cp de reboxetina.

Sertralina	
Sustratos de CYP2D6 <sup>(5)</sup>	Es un inhibidor moderado-débil del CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Cimetidina	Posible aumento de la Cp de sertralina
Fenitoína	Posible aumento de la Cp de fenitoína. Posible disminución de la Cp de sertralina
Pimozida	Posible aumento de la Cp de pimozida. Uso contraindicado
Venlafaxina	
Inhibidores de CYP3A4 <sup>(3)</sup>	Posible aumento de la Cp de venlafaxina.
Haloperidol	Posible aumento de la Cp de haloperidol.
Indinavir	Posible disminución de la Cp de indinavir.
Metoprolol	Posible aumento de la Cp de metoprolol.
Risperidona	Posible aumento de la Cp de risperidona.

**Cp:** concentración/es plasmática/as. Tabla basada en las Fichas Técnicas de los antidepresivos y en la referencia 63

**(1) Inhibidores de CYP1A2:** potentes: ciprofloxacino, fluvoxamina. Moderado: propranolol.

**(2) Inductores de CYP1A2:** rifampicina, tabaco.

**(3) Inhibidores de CYP3A4:** antifúngicos azólicos, cimetidina, eritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH.

**(4) Inhibidores de CYP2C19:** esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, omeprazol, ticlopidina.

**(5) Sustratos de CYP2D6:** antiarrítmicos (flecainida, propafenona), otros antidepresivos (ATC, ISRS, mirtazapina, venlafaxina), antipsicóticos (aripirazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona, tioridazina), betabloqueantes (metoprolol, propranolol), otros fármacos (atomoxetina, codeína, donepezilo, galantamina, tamoxifeno, tramadol, tolterodina).

**(6) Sustratos de CYP1A2:** antidepresivos (ATC, ISRS, duloxetina, agomelatina, mirtazapina), antipsicóticos (clozapina, haloperidol, olanzapina), otros fármacos (tacrina, teofilina, warfarina).

**(7) Sustratos de CYP2C19:** antidepresivos (ATC, ISRS), diazepam, lansoprazol, omeprazol, fenitoína, proguanilo, propranolol.

**(8) Sustratos de CYP3A4:** antidepresivos (ATC, ISRS, venlafaxina, mirtazapina), antipsicóticos (aripirazol, clozapina, haloperidol, pimozida, quetiapina, risperidona, ziprasidona), benzodiazepinas (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam), calcioantagonistas (nifedipino, felodipino, amlodipino, verapamilo, diltiazem), estatinas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina), otros (amiodarona, astemizol, carbamazepina, ciclosporina, claritromicina, donepezilo, eritromicina, quinidina, ritonavir, tamoxifeno, terfenadina, warfarina).

**(9) Inhibidores de CYP2B6:** clopidogrel, ticlopidina.

**(10) Inductores de CYP3A4:** rifampicina, carbamazepina, fenitoína.

## ANEXO 2: DOSIS DE ANTIDEPRESIVOS EN DEPRESIÓN

ISRS	
Citalopram	<p>Dosis habitual: 20 mg/d; dosis máxima: 40 mg/d.</p> <p>Ancianos: mitad de la dosis de adultos más jóvenes: 10-20 mg/d; dosis máxima: 20 mg/d.</p> <p>Insuficiencia hepática leve-moderada: inicio 10 mg/d, incrementar según respuesta, hasta 20 mg/d.</p> <p>Extremar precauciones en insuficiencia hepática grave. No hay datos en insuficiencia renal grave.</p> <p>Metabolizadores lentos de CYP2C19: inicio 10 mg/d, aumentar según respuesta, hasta 20 mg/d.</p>
Escitalopram	<p>Dosis habitual: 10 mg/d; dosis máxima: 20 mg/d.</p> <p>Ancianos: dosis inicial: 5 mg/d. Dosis máxima: 10 mg/d.</p> <p>Insuficiencia hepática leve-moderada: inicio 5 mg/d, incrementar según respuesta, hasta 10 mg/d.</p> <p>Extremar precauciones en insuficiencia renal o hepática grave.</p> <p>Metabolizadores lentos CYP2C19: inicio 5 mg/d, aumentar según respuesta, hasta 10 mg/d.</p>
Fluoxetina	<p>Dosis habitual: 20 mg/d, dosis máxima: 60 mg/d.</p> <p>Ancianos: mismas dosis.</p> <p>Insuficiencia hepática: reducir dosis o prolongar intervalo de administración (Ej: 20 mg/48 h)</p>
Fluvoxamina	<p>Dosis inicio: 50-100 mg/d por la noche; dosis habitual: 100 mg/d; dosis máxima: 300 mg/d. Si la dosis es &gt;150 mg/d, dividir en varias tomas.</p> <p>Insuficiencia hepática o renal: reducir dosis inicio. Emplear con precaución.</p>
Paroxetina	<p>Dosis recomendada: 20 mg/d; dosis máxima: 50 mg/d.</p> <p>Ancianos: la dosis recomendada es la misma, pero la dosis máxima es 40 mg/d.</p> <p>Reducir la dosis en insuficiencia renal grave o en insuficiencia hepática.</p>
Sertralina	<p>Dosis inicio: 50 mg/d; dosis máxima: 200 mg/d.</p> <p>Ancianos: mismas dosis.</p> <p>Insuficiencia hepática: disminuir la dosis o prolongar el intervalo de administración. No usar en insuficiencia hepática grave.</p> <p>Insuficiencia renal: no parece necesario reducir la dosis.</p>
Antidepresivos tricíclicos*	
Amitriptilina	<p>Dosis inicio: generalmente, 75 mg/d en dosis divididas o en dosis única al acostarse; dosis máxima: 150 mg/d. En pacientes hospitalizados: dosis superiores.</p> <p>Ancianos: reducir la dosis.</p> <p>Insuficiencia hepática: valorar reducción de dosis.</p>
Clomipramina	<p>Dosis inicio: 25 mg/12 h ó medio comprimido de 75 mg en dosis única nocturna; después, la dosis se aumentará gradualmente a 150 mg/d; dosis máxima: 250 mg/d.</p> <p>Ancianos: dosis inicio: 10 mg/d; después, se aumentará gradualmente a 30-50 mg/d.</p> <p>Insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal: uso con precaución.</p>
Imipramina	<p>Dosis inicio: 25 mg/8-24 h; dosis mantenimiento: 50-100 mg/d; dosis máxima: 150-200 mg/d.</p> <p>Ancianos: disminuir dosis.</p> <p>Insuficiencia hepática o renal: uso con precaución.</p>
Nortriptilina	<p>Dosis inicio: 10-20 mg/d. Dosis habitual: 25 mg/8-6 h; dosis máxima: 100 mg/d. En pacientes hospitalizados: dosis superiores. (Dosis expresada como nortriptilina base).</p> <p>Ancianos: 30-50 mg/d. (Dosis expresada como nortriptilina base).</p> <p>Insuficiencia hepática o renal: disminuir dosis.</p>
Antidepresivos de segunda generación (no ISRS)	
Agomelatina	<p>Dosis recomendada: 25 mg/d tomados a la hora de acostarse. Dosis máxima: 50 mg/d (2 comprimidos juntos).</p> <p>Ancianos: no se ha documentado su efecto en &gt;74 años.</p> <p>Precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.</p>

Bupropión	<p>Dosis inicio: 150 mg/d. Puede incrementarse hasta 300 mg/d. Hay que dejar un intervalo entre dosis de al menos 24 h.</p> <p>Ancianos: experiencia limitada. La eficacia no se ha demostrado de forma concluyente.</p> <p>Insuficiencia hepática leve o moderada: 150 mg/d. Contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave. En insuficiencia renal: 150 mg/d.</p> <p>No tomar a la hora de acostarse.</p>
Desvenlafaxina	<p>Dosis recomendada: 50 mg/d. Dosis máxima: 200 mg/d.</p> <p>Ancianos: misma dosis.</p> <p>Insuficiencia hepática: misma dosis. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Insuficiencia renal grave: 50 mg/48 h.</p>
Duloxetina	<p>Dosis inicio-mantenimiento: 60 mg/d. Dosis máxima estudiada: 120 mg/d. No hay evidencia que sugiera que si un paciente no responde a 60 mg/d se beneficie del incremento de dosis.</p> <p>Ancianos: mismas dosis.</p> <p>Insuficiencia renal leve-moderada: misma dosis. No se debe utilizar en insuficiencia hepática, ni en insuficiencia renal grave.</p>
Mirtazapina	<p>Dosis inicio: 15-30 mg/d. Dosis habitual: 15-45 mg/d. Puede administrarse 1 (por la noche) o 2 veces al día (mañana y noche).</p> <p>Ancianos: mismas dosis.</p> <p>Insuficiencia hepática o renal: valorar reducción de la dosis.</p>
Reboxetina	<p>Dosis habitual: 4 mg/12 h (puede utilizarse desde el inicio); dosis máxima: 12 mg/d.</p> <p>No recomendada en ancianos por su limitada experiencia.</p> <p>Insuficiencia hepática o renal: 2 mg/12 h.</p>
Trazodona	<p>Dosis inicio: después de las comidas en dosis divididas o 50-100 mg/d al acostarse. Dosis máxima 300 mg/d en dosis divididas después de las comidas. En pacientes hospitalizados la dosis puede aumentarse hasta 600 mg/d.</p> <p>Ancianos: misma dosis.</p> <p>Insuficiencia hepática o renal: uso con precaución, especialmente si son graves.</p>
Venlafaxina	<p>Dosis inicio: 75 mg/d. Dosis máxima: 375 mg/d.</p> <p>Formas de liberación inmediata se administran 2 veces al día, y las retard 1 vez al día.</p> <p>Ancianos: mismas dosis, pero uso con precaución.</p> <p>Insuficiencia hepática leve-moderada, disminuir dosis diaria a la mitad. Si es grave, pueden ser necesarias disminuciones mayores. Insuficiencia renal: disminuir la dosis a la mitad, si es grave.</p>

\*Entre los ATC se han seleccionado los más consumidos

Los datos se han extraído de las Fichas Técnicas o prospectos<sup>30</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Haro JM, Palacín C, Vilagut G, et al. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study. *Med Clínica* 2006; 126: 445–451.
- Fernández A, Haro JM, Martínez-Alonso M, et al. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 172–173.
- Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre salud mental 2013-2020, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/97488> (2013, accessed 21 July 2014).
- Marcus M, Taghi Yasamy M, van Ommeren M, et al. WHO Depression A Global Public Health Concern, [http://www.paho.org/equity/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_details&gid=82&Itemid=159](http://www.paho.org/equity/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=82&Itemid=159) (2012, accessed 21 July 2014).
- Gelenberg AJ, Hopkins HS. Assessing and treating depression in primary care medicine. *Am J Med* 2007; 120: 105–108.
- Ortiz Lobo A, Lozano Serrano C. El incremento en la prescripción de antidepresivos. *Aten Primaria* 2005; 35: 152–155.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. Informe de Utilización de Medicamentos U/AD/V1/14012015, <http://agemed.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm> (2015, accessed 28 January 2015).
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto, [https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia\\_t201306GPCdepresion\\_adulto.pdf](https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia_t201306GPCdepresion_adulto.pdf) (2014).
- New Zealand Guidelines Group. Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. An Evidence-based Best Practice Guideline. Wellington, 2008.
- García-Herrera Pérez Bryan J, Noguera Morillas E, Muñoz Cobos F, et al. Guía de Práctica clínica para la depresión en Atención Primaria. Málaga: Distrito Sanitario Málaga - UGC Salud Mental Hospital Regional Universitario 'Carlos Haya', 2011.
- López-Ibor JJ, Valdés M. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Masson, 2002.
- American Psychiatric Association. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5, [www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf](http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf) (2013).
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. NICE clinical guideline 90, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG90#> (2009).
- Ausejo Segura M, Sáenz Calvo A, Jiménez Arriero MÁ. Efectividad de los nuevos antidepresivos frente a los clásicos inhibidores de la recaptación de la serotonina. *Aten Primaria* 2006; 38: 5–7.
- Aragües M, Fernández I, Jiménez MA, Llorente P, Pereira M, Villasanté F. Recomendaciones para el manejo de los trastornos depresivos y de ansiedad en Atención Primaria. Recomendaciones farmacoterapéuticas en salud mental. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, 2004.
- Trangle M, Dieperink B, Gabert T, et al. Major Depression in Adults in Primary Care. Institute for Clinical Systems Improvement, <http://bit.ly/Depr0512> (2012).
- Taylor D, Paton C, Kapur S, et al. Prescribing guidelines. 10th ed. London; Boca Raton, FL: Informa Healthcare; Distributed in North America by Taylor & Francis, 2009.
- Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819–1834.
- Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83442/> (2011, accessed 10 April 2014).
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression, [www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500143770](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500143770) (2013, accessed 21 April 2015).
- American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition., <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24158> (2010, accessed 22 July 2014).
- Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009; 117: S1–S2.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- Khan A, Leventhal RM, Khan SR, et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 40–45.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc* 2010; 303: 47–53.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, et al. Benefits From Antidepressants: Synthesis of 6-Week Patient-Level Outcomes From Double-blind Placebo-Controlled Randomized Trials of Fluoxetine and Venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69.
- National Health Service. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression (amended). Management of depression in primary and secondary care, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23NICEguidelineamended.pdf> (2007).
- Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132: 743–756.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (accessed 22 July 2014).
- Katon W, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate, [http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search\\_result&search=antidepresivo&selectedTitle=2%7E150#H51](http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search_result&search=antidepresivo&selectedTitle=2%7E150#H51) (2014, accessed 22 July 2014).
- 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: 415–426.
- DeVane CL. Pharmacologic characteristics of ideal antidepressants in the 21st century. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 11: 4–8.
- Timonen M, Liukkonen T. Management of depression in adults. *BMJ* 2008; 336: 435–439.
- Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for

- treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3: 449–456.
36. Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*; 3, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007954/pdf/standard> (2009, accessed 8 April 2014).
  37. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1014.
  38. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Ann Intern Med* 2000; 132: 738–742.
  39. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–758.
  40. Gartlehner G, Gaynes BN. Are all antidepressants equal? *Evid Based Ment Health* 2009; 12: 98–100.
  41. Del Re AC, Spielmans GI, Flückiger C, et al. Efficacy of new generation antidepressants: differences seem illusory. *PLoS One* 2013; 8: e63509.
  42. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) for patients with depression. IQWiG Reports – Commission No. A05-20A, [https://www.iqwig.de/download/A05-20A\\_Executive\\_Summary\\_SNRI\\_for\\_patients\\_with\\_depression.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Executive_Summary_SNRI_for_patients_with_depression.pdf) (2009).
  43. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Bupropion, mirtazapine, and reboxetine in the treatment of depression. IQWiG Reports – Commission No. A05-20C, [https://www.iqwig.de/download/A05-20C\\_Executive\\_summary\\_v1-1\\_Bupropion\\_mirtazapine\\_and\\_reboxetine\\_in\\_depression.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Executive_summary_v1-1_Bupropion_mirtazapine_and_reboxetine_in_depression.pdf) (2009).
  44. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4737–c4737.
  45. Page ME. The promises and pitfalls of reboxetine. *CNS Drug Rev* 2003; 9: 327–342.
  46. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43023/> (2007, accessed 9 April 2014).
  47. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression (Review), <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004185.pub3/pdf/standard> (2013, accessed 8 April 2014).
  48. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*; 2, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006532.pub2/pdf/standard> (2009, accessed 8 April 2014).
  49. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD006534.
  50. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: 6117–6223.
  51. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006533.
  52. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD006528.
  53. Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, et al. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 2013; 203: 179–187.
  54. Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr* 2013; 18: 163–170.
  55. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014; 348: g1888.
  56. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 148–158.
  57. Tylee A, Walters P. Onset of action of antidepressants. *BMJ* 2007; 334: 911–912.
  58. Taylor M, Freemantle N, Geddes J, et al. Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Action. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1217–1223.
  59. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP, 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: 344–353.
  60. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. In: *The Cochrane Collaboration (ed) Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004186.pub2> (2007, accessed 9 April 2014).
  61. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 1433–1438.
  62. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31: 851–865.
  63. Spina E, Santoro V, Arrigo C D'. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30: 1206–1227.
  64. Osakidetza. Nuevo medicamento a examen. Agomelatina. Un claro ejemplo de cómo pagar más por menos, [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime\\_atencion\\_primaria/es\\_cevime/nuevos\\_medicamentos.html](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/nuevos_medicamentos.html) (2010, accessed 22 July 2014).
  65. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1128–1137.
  66. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) y toxicidad hepática: nuevas recomendaciones de uso, [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_14-2014-agomelatina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_14-2014-agomelatina.htm) (2014, accessed 18 February 2015).
  67. National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain) National Institute for Health & Clinical Evidence, British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists. *Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management*. London: British Psychological Society: Royal College of Psychiatrists, 2010.
  68. Duff, G. Updated Prescribing Advice for Venlafaxine (Effexor/Effexor XL), <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2023842.pdf> (2006).
  69. Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Feb 5; 340:c249. doi: 10.1136/bmj.c249

70. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 132–140.
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_19-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm) (2011, accessed 22 July 2014).
72. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_23-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm) (2011, accessed 22 July 2014).
73. Chen Y, Guo JJ, Li H, et al. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 177–184.
74. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009286.
75. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 914–923.
76. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 2006; 119: 113–116.
77. Douglas I, Smeeth L, Irvine D. The use of antidepressants and the risk of haemorrhagic stroke: a nested case control study: Antidepressants and risk of haemorrhagic stroke - nested case control study. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 71: 116–120.
78. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 31–40.
79. Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 2008; 31: 159–168.
80. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 795–803.
81. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, et al. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1314–1321.
82. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1618–1622.
83. Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 411–418.
84. Ranieri P, Franzoni S, Trabucchi M. Reboxetine and hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 215–216.
85. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 384–397.
86. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 111–120.
87. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Antidepresivos: Riesgo de fracturas óseas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe Mensual, <https://apps.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=NTCS028323I72267&id=72267> (March 2010).
88. Andersohn F, Schade R, Suissa S, et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 591–598.
89. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Agomelatine (Valdoxan/Thymanax): risk of dose-related hepatotoxicity and liver failure – updated warnings and monitoring guidance., <http://www.mhra.gov.uk/safetyinformation/drugsafetyUpdate/con199558> (accessed 22 July 2014).
90. Warner CH, Bobo W, Warner C, et al. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 74: 449–456.
91. North West Medicines Information Service. NICE Bites. Depression, [http://www.elmbb.nhs.uk/newsletters-minutes/nice-bites/?assetdet\\_esct1486923=37127&p=3](http://www.elmbb.nhs.uk/newsletters-minutes/nice-bites/?assetdet_esct1486923=37127&p=3) (2009, accessed 22 July 2014)
92. Kaiser Permanente Care Management Institute. Diagnosis and treatment of depression in adults: 2012 clinical practice guideline. 2012.
93. Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box - depression, antidepressants, and the risk of suicide. *N Engl J Med* 2007; 356: 2343–2346.
94. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *Can Med Assoc J* 2009; 180: 291–297.
95. Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 354–358.
96. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Safety Alerts for Human Medical Products. Effexor XR (venlafaxine HCl) Extended-Release Capsules, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150546.htm> (2006, accessed 22 July 2014).
97. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ*. 2002 Dec 7;325(7376):1332–1333.
98. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 277–285.
99. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1112–1120.
100. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c693.
101. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231–1242.
102. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría. Guía de Buena práctica clínica en Geriátría: Depresión y ansiedad. 2004.
103. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, et al. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 361–376.
104. Espinoza R, Roy-Byrne P, Solomon D. Diagnosis and management of late-life depression. UpToDate, [http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-late-life-depression?source=search\\_result&search=depression&selectedTitle=10%7E150](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-late-life-depression?source=search_result&search=depression&selectedTitle=10%7E150) (2015, accessed 23 July 2014).
105. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003491.

106. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* 2009; 31: 945–961.
107. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 2012; 141: 103–115.
108. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD006727.
109. Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 563–576.
110. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para valoración y tratamiento de la depresión infanto-juvenil, [http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=PTSA\\_Multimedia\\_FA&cid=1142643677084&pagename=PortalSalud%2FPTSA\\_Multimedia\\_FA%2FPTSA\\_documentoWebeditpro](http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=PTSA_Multimedia_FA&cid=1142643677084&pagename=PortalSalud%2FPTSA_Multimedia_FA%2FPTSA_documentoWebeditpro) (2006, accessed 23 July 2014).
111. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. Ref 2006/04, [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI\\_2006-04\\_fluoxetina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-04_fluoxetina.htm) (2006, accessed 23 July 2014).
112. Grupo de Trabajo Plan de Calidad para el SNS del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia, [http://www.guiasalud.es/egpc/depression\\_infancia/completa/index.html](http://www.guiasalud.es/egpc/depression_infancia/completa/index.html) (2009, accessed 23 July 2014).
113. Malm H, Artama M, Gissler M, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk for Major Congenital Anomalies: *Obstet Gynecol* 2011; 118: 111–120.
114. Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 546–552.
115. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579–587.
116. SSRI antidepressants and birth defects. *Prescribe Int* 2006; 15: 222–223.
117. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 898–906.
118. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3569.
119. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 571–575.
120. Maschi S, Clavenna A, Campi R, et al. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG* 2008; 115: 283–289.
121. Pearson KH, Nonacs RM, Viguera AC, et al. Birth outcomes following prenatal exposure to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1284–1289.
122. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 823–827.
123. Chambers C. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations. *BMJ* 2009; 339: b3525–b3525.
124. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 403–413.
125. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Antidepresivos serotoninérgicos: Riesgo de hipertensión pulmonar en neonatos. Informe mensual, <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2010/marzo/informe-medicamentos.htm> (2010, accessed 23 July 2014).
126. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA Advising of Risk of Birth Defects with Paxil. Agency Requiring Updated Product Labeling, <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2005/ucm108527.htm> (2005, accessed 23 July 2014).
127. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluoxetina: aumento del riesgo de malformaciones congénitas cardiovasculares. Informe mensual, <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2010/febrero/informe-medicamentos.htm> (2010, accessed 23 July 2014).
128. Croen LA. Antidepressant Use During Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1104.
129. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 2013; 369: 2406–2415.
130. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1066–1078.
131. Taylor D, Meader N, Bird V, et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 179–188.
132. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database Syst Rev*; 12, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008381.pub2/pdf/standard> (2012, accessed 8 April 2014).
133. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA J Am Med Assoc* 2002; 288: 701–709.
134. Parissis J, Fountoulaki K, Paraskevidis I, et al. Sertraline for the treatment of depression in coronary artery disease and heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1529–1537.
135. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 469–473.
136. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252–260.
137. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prev Treat* 2002; 5: 23a.

Este documento actualiza la versión anterior de 2011. Revisa las nuevas evidencias sobre la eficacia y seguridad de los antidepresivos utilizados en la depresión mayor. Profundiza, en los criterios de selección en función de las características del paciente desde la perspectiva de Atención Primaria. También se aportan claves para el manejo de estos medicamentos: dosis y duración del tratamiento, suspensión, valoración de la respuesta y sus posibles interacciones.



**Comunidad de Madrid**

[www.madrid.org](http://www.madrid.org)