

Criterios de utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor

Mensajes Clave

Introducción y análisis de la situación en la Comunidad de Madrid

Alcance y objetivos

Criterios diagnósticos. Gravedad de la depresión

Tratamiento de la depresión

Objetivo terapéutico
Fases del tratamiento. Evaluación de la respuesta del tratamiento
Farmacoterapia frente a tratamiento no farmacológico

Tratamiento farmacológico de la depresión

Tipos de antidepresivos
Criterios de selección de antidepresivos
Eficacia
Seguridad
Interacciones
Dosis y duración del tratamiento
Fracaso terapéutico

Antidepresivos en poblaciones especiales

Ancianos
Niños y adolescentes
Embarazo y lactancia
Comorbilidad con patologías médicas

Características y limitaciones de los ensayos clínicos. Retos para la investigación

Análisis de costes

Bibliografía

Autores:

Inmaculada Fernández Esteban
Almudena Aníño Alba
Óscar Pinar López

Revisores externos:

Miguel Ángel Fernández Arriero.
Servicio de Psiquiatría Hospital
12 de Octubre

Coordinación editorial:

Marta Alcaraz Borrajo.

Actualización prevista (2014):

Si se publica información científica relevante que modifique las recomendaciones del documento se podrán realizar revisiones parciales del mismo.



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

- Es fundamental realizar un diagnóstico preciso y distinguir entre depresión y otras entidades clínicas.
- El beneficio de los antidepresivos en comparación con placebo es mayor cuando aumenta la gravedad de la depresión.
- En general, los antidepresivos no deberían recomendarse como tratamiento inicial de la depresión leve (salvo en pacientes con episodios previos de carácter moderado o grave, comorbilidad con patologías médicas o problemas psicosociales).
- Los antidepresivos son la base del tratamiento de la depresión mayor moderada-grave.

Selección de antidepresivos: ¿Hay algún antidepresivo más eficaz que otro?

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

Diferentes revisiones sistemáticas han concluido respecto a la eficacia de los antidepresivos que:

- Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos no presentan diferencias importantes entre sí.
- Los antidepresivos de segunda generación (incluyendo los distintos ISRS) no presentan diferencias importantes entre sí.

Selección de antidepresivos: ¿Su perfil de seguridad es similar?

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 antidepresivos tricíclicos, venlafaxina y duloxetina en comparación con los ISRS.

Selección de antidepresivos: ¿Cuál es el fármaco de elección?

- Dado que la eficacia es similar, la elección del fármaco debe realizarse según las características del paciente, la incidencia de reacciones adversas del antidepresivo esperadas en el paciente y su coste.
- En el tratamiento inicial de la depresión mayor moderada-grave en pacientes ambulatorios se recomiendan como primera opción los ISRS y, en particular, las formulaciones genéricas.
- Como, por el momento, no se dispone de pruebas sólidas de una superioridad clínica de ningún ISRS frente a otro, la selección del medicamento se realizará, teniendo en cuenta básicamente factores como: edad, antecedentes de buena respuesta o diferencias en la incidencia de determinadas reacciones adversas en relación con las preferencias de los pacientes, así como el coste a igualdad de efectividad.
- Los antidepresivos tricíclicos no se consideran de elección como tratamiento inicial de la depresión moderada-grave en pacientes ambulatorios porque no aportan ventajas en eficacia frente a los ISRS y su perfil de seguridad es menos favorable.

- Los nuevos antidepresivos (considerando bupropion, duloxetina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina) **no se consideran de elección como tratamiento inicial de la depresión moderada-grave en pacientes ambulatorios** porque no aportan ventajas clínicas claras frente a los ISRS y su coste es superior. Además, en el caso de venlafaxina y duloxetina, se han descrito más abandonos que con ISRS.

Selección de antidepresivos: grupos especiales de población.

- En la selección del antidepresivo más adecuado en los **ancianos** juegan un papel importante las diferencias en la incidencia de las distintas reacciones adversas así como la comorbilidad y el uso concomitante de otros medicamentos. Pueden considerarse de elección citalopram y sertralina, ya que presentan pocas interacciones y están más experimentados en pacientes con problemas cardíacos.
- En **niños** (a partir de 8 años) y adolescentes con depresión el único antidepresivo que presenta una relación beneficio/riesgo favorable es fluoxetina.
- En el **embarazo y la lactancia**, la recomendación general es emplear medidas no farmacológicas. En caso de recurrir a antidepresivos, hay que realizar una valoración de la relación beneficio/riesgo.

Otras consideraciones

- Si **no hay respuesta** a un antidepresivo en 2-4 semanas **debe verificarse el cumplimiento terapéutico**. Si, una vez verificado el cumplimiento, tras 3-4 semanas de tratamiento a dosis terapéuticas, la respuesta es mínima o no hay respuesta, hay que considerar un aumento de la dosis o el cambio a otro antidepresivo.
- Durante las primeras semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo **debe intensificarse el seguimiento** de los pacientes, especialmente en los jóvenes y los pacientes con alto riesgo de suicidio. Puede ser útil la administración de benzodiazepinas a corto plazo.
- El **tratamiento con antidepresivos se debe continuar durante al menos 6 meses** tras la remisión del episodio (es decir, tras lograr la recuperación de la capacidad funcional y la ausencia de síntomas) y, en ese momento, valorar la posibilidad de prolongarlo durante al menos 1 año tras la remisión, teniendo en cuenta el número de episodios previos y la presencia de síntomas residuales.
- En general, **los antidepresivos deben suspenderse paulatinamente**. Su suspensión brusca puede asociarse con la aparición del síndrome de retirada.
- Es fundamental conseguir la colaboración de los pacientes, para ello deben comprender el alcance del diagnóstico y del plan terapéutico. Por lo tanto, en cuanto al tratamiento farmacológico deberían ser informados de: los objetivos terapéuticos, la duración del tratamiento y que puede ser necesario mantenerlo a largo plazo, que los antidepresivos no producen adicción, los posibles efectos secundarios, que se deben tomar la medicación siguiendo la pauta de prescripción y los riesgos de interrupción brusca.

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 afecta a 8,9 % de los hombres y 16,5 % de las mujeres¹. Se estima que sólo la mitad de los pacientes con depresión mayor son detectados y diagnosticados correctamente, y de éstos no todos reciben un tratamiento adecuado².

Es un problema sanitario de gran envergadura, con un importante coste económico, social y también personal, ya que uno de cada 6 pacientes con una depresión mayor fallecerá por suicidio. Las tasas de discapacidad asociadas a la depresión son mayores que las producidas por otras enfermedades crónicas, incluyendo la hipertensión, la diabetes, la artritis o el dolor de espalda. De hecho, según el estudio publicado por la Organización Mundial de la Salud³, la depresión mayor será la segunda causa de discapacidad en el año 2020.

Los antidepresivos están aprobados en el tratamiento de los trastornos depresivos y de los trastornos de ansiedad. Para algunos de ellos, también están autorizadas otras indicaciones como el dolor crónico neuropático (amitriptilina) o la neuropatía diabética (duloxetina).

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. Sin embargo, esta prioridad no invalida la necesidad de abordar la depresión como un problema sanitario de gran envergadura.

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 nuevas indicaciones para medicamentos ya existentes y 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 patológica⁴.

El tratamiento de la depresión abarca tanto la terapia farmacológica como opciones no farmacológicas (psicoterapia, terapia electroconvulsiva...). En ocasiones, la combinación de psicoterapia y farmacoterapia se asocia a mejores resultados que los tratamientos por separado⁵.

En la figura 1 se representa la evolución en el consumo (dosis por mil habitantes y día, DHD) que han tenido en la Comunidad de Madrid los fármacos antidepresivos independientemente de la indicación y del tipo de depresión. En los últimos 5 años la prescripción de antidepresivos ha crecido casi un 28%.

En cuanto a la selección de principios activos, en la figura 2 se puede observar que durante el año 2010, cerca del 70% de los antidepresivos prescritos correspondió a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), siendo el escitalopram el principio activo más prescrito, seguido de paroxetina

Evolución consumo fármacos de antidepresivos en la Comunidad de Madrid

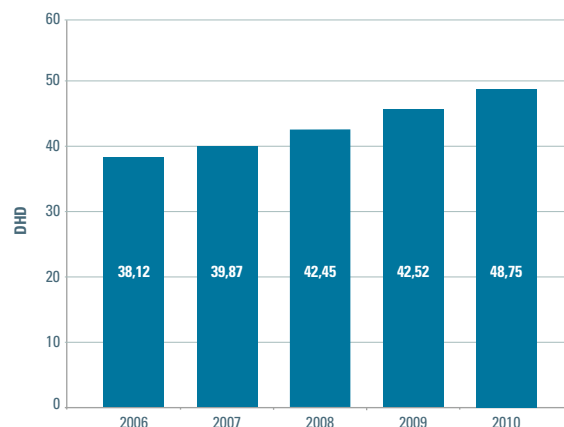


Figura 1: Evolución del consumo de fármacos antidepresivos en la Comunidad de Madrid (medido en DHD: dosis diarias definidas) por 1.000 habitantes y día)

Perfil de utilización por principio activo (% DDD)

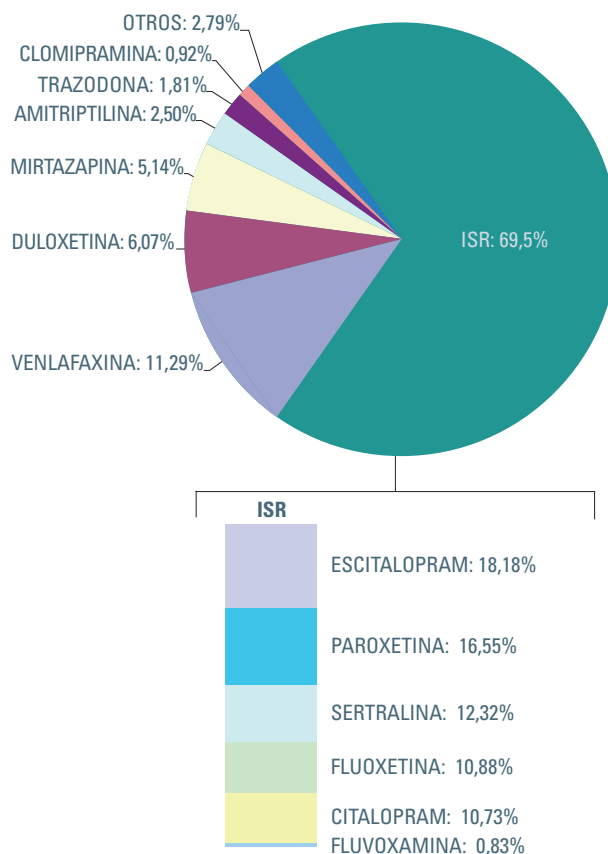


Figura 2: Consumo de dosis diarias definidas(DDD) de antidepresivos por principio activo en 2010 en la Comunidad de Madrid.

ALCANCE Y OBJETIVOS

El objetivo del documento es establecer recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la depresión, orientadas fundamentalmente al trastorno depresivo mayor y a la perspectiva del paciente ambulatorio. No se contempla el tratamiento de la depresión melancólica, de la depresión con rasgos atípicos como hipersomnia y aumento del peso/apetito, de la depresión asociada

a síntomas psicóticos ni de los casos resistentes de depresión. Se ha revisado la información aportada principalmente por Guías de Práctica Clínica y revisiones sistemáticas y se han tenido en cuenta a efectos de selección criterios de eficacia, seguridad y coste.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. GRAVEDAD DE LA DEPRESIÓN

En las tablas 1 y 2 se presentan los criterios diagnósticos para depresión mayor según el DSM-IV-TR⁶ y CIE-10⁷. En la tabla 3 se recogen algunas características que pueden ayudar a determinar la gravedad del episodio depresivo^{8, 9}.

Tabla 1. Síntomas de la depresión mayor. Criterios de diagnósticos DSM-IV-TR⁶

1. Ánimo deprimido 2. Pérdida de interés o placer 3. Cambios de peso o apetito 4. Alteraciones del sueño 5. Alteraciones 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	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 maniacos, mixtos o hipomaniacos.
--	--

Tabla 2. Criterios de diagnósticos generales de episodio depresivo según CIE-10⁷

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 endógenomorfos. • Pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras. • Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta. • Despertarse por la mañana 2 o más horas antes de la hora habitual. • Empeoramiento matutino del humor depresivo. • Presencia de enlentecimiento motor o agitación. • Pérdida marcada del apetito. • Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes. • Notable disminución del interés sexual.
Fuente: Adaptado de OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10.

Tabla 3. Gravedad de la depresión mayor^{8, 9}

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.

En general, para determinar la gravedad de la depresión hay que evaluar el número, tipo y gravedad de los síntomas, así como la repercusión en la capacidad funcional.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

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 y recurrencias y la disminución de la mortalidad^{8, 10, 11}

El riesgo de recurrencia de la depresión mayor es elevado. Así, se ha estimado que la mitad de los pacientes tienen un nuevo episodio de depresión después de sufrir el primero, el 70% después de dos y hasta el 90% después de tres^{7, 9}.

2. Fases del tratamiento de la depresión mayor. Evaluación de la respuesta al tratamiento¹¹⁻¹³

En el tratamiento 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.

- **Fase de mantenimiento:** en algunos pacientes se recomienda mantener el tratamiento para prevenir las recurrencias de nuevos episodios. La necesidad de tratamiento de mantenimiento viene determinada principalmente por el número de episodios previos y la presencia de síntomas residuales. La duración del tratamiento de mantenimiento es variable, pudiendo llegar a ser indefinida.

En la tabla 4 se recogen y definen diferentes situaciones relacionadas con la evaluación de la respuesta al tratamiento¹².

Tabla 4. Evaluación de la respuesta del tratamiento

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.
Remisión parcial	La mayoría de los síntomas ya no son evidentes, pero aún quedan síntomas residuales. Reducción en la intensidad de los síntomas ≥ 50% respecto al nivel basal.
Remisión	Ausencia de síntomas. Recuperación de la capacidad funcional normal.
Recaída	Retorno a un estado totalmente sintomático cuando el paciente estaba en fase de remisión (se consideraría un retorno al episodio inicial)
Recuperación	Remisión completa y mantenida
Recurrencia	Aparición de un nuevo episodio depresivo (diferente al anterior) cuando el paciente estaba en fase de recuperación

3. Farmacoterapia frente a tratamiento no farmacológico

Cuando se plantea el tratamiento de la depresión, hay que valorar la necesidad de recurrir a la administración de antidepresivos.

Se han publicado varios metanálisis^{14,16} 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.

En depresión leve, algunas Guías de Práctica Clínica^{7, 8, 17-19} recomiendan preferentemente el empleo de psicoterapia como norma general, aunque, en nuestro entorno, pueden existir circunstancias que dificulten la accesibilidad a este tipo de terapias (problemas de tiempo, escasez de personal preparado...).

Los siguientes factores pueden orientar la toma de decisiones a la selección de un tratamiento farmacológico frente a la psicoterapia^{9, 20}

- Historia de respuesta favorable a los medicamentos.
- Mayor gravedad de la depresión. En el caso de depresión leve los antecedentes de episodios moderados o graves.
- 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.

TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS PARA LA DEPRESIÓN

1. Tipos de antidepresivos^{10, 12, 21}

Los tipos de antidepresivos según sus mecanismos de acción se recogen en la tabla 5:

Tabla 5. Tipos de antidepresivos según sus mecanismos de acción^{10, 12, 21}

Mecanismo de acción	Antidepresivos
Inhibición de la recaptación del neurotransmisor	• <i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):</i> citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina. • <i>Inhibidores de la recaptación de noradrenalina:</i> maprotilina, reboxetina • <i>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina:</i> duloxetina y venlafaxina y antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, nortriptilina, clomipramina o imipramina. • <i>Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina:</i> bupropión
Inhibición de la degradación del neurotransmisor	• <i>Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa (IMAO):</i> moclobemida, tranilcipromina.
Bloqueo de los autorreceptores α_2 , de los receptores serotoninérgicos o de ambos	Mianserina, mirtazapina, trazodona.
Agonismo de los receptores melatonérgicos	Agomelatina (también es antagonista de los receptores 5-HT _{2C}) [‡]

[‡] Agomelatina se comercializó en España en octubre de 2009. Es un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente al resto y tiene un Plan de Gestión de Riesgos de toxicidad

hepática. No se va a hacer referencia a agomelatina a lo largo del documento (a excepción de lo recogido 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, heterocíclicos o afines a los tricíclicos.

Algunos autores distinguen entre antidepresivos **clásicos** o de **primera generación** (tricíclicos e IMAO) y antidepresivos de **segunda o de nueva generación**, incluyendo en este grupo a los ISRS y a otros antidepresivos como bupropión, duloxetina, mirtazapina, reboxetina, venlafaxina, nefazodona (retirado del mercado en España) y trazodona^{13, 22}. Esta clasificación se usará frecuentemente en el documento.

En este documento nos referiremos como **nuevos antidepresivos** a: bupropión, duloxetina, escitalopram, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina[†].

2. Criterios de selección de antidepresivos

Básicamente, los criterios de selección de los antidepresivos son los mismos que para cualquier otro grupo de fármacos (eficacia, seguridad y coste). Sin embargo, hay algunos aspectos concretos que hay que tener en cuenta ^{9, 12, 22-24} :

- Gravedad de la depresión.
- Tipo de síntomas predominantes en el cuadro clínico.
- Antecedentes de respuesta favorable en episodios previos tanto personales, como en familiares de primer grado.
- Riesgo de suicidio.
- Riesgo de padecer un síndrome de retirada.
- Toxicidad en sobredosis.

3. Eficacia de los antidepresivos

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

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

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.
- Los antidepresivos de segunda generación (incluyendo los distintos ISRS) no presentan diferencias importantes entre sí.

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

Actualmente, no hay estudios específicamente diseñados para determinar diferencias entre los antidepresivos en cuanto al inicio de acción.

- En los estudios realizados específicamente en el ámbito de **Atención Primaria** la tasa de respuesta (frecuencia de remisión parcial) en los pacientes que recibieron antidepresivos se sitúa en

torno al 60%, observándose un marcado efecto placebo (35%-47%)^{21, 25, 26}. No se han registrado diferencias en eficacia entre los distintos ISRS^{21, 22, 25}, ni entre los ISRS y los ATC^{21, 25, 27}.

- En enero de 2007 se publicó en el marco del programa **Effective Health Care de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)** una revisión sistemática¹³ que constituye una actualización de otra previa²² (se amplía la búsqueda hasta febrero de 2006).

El objetivo fue comparar la eficacia, efectividad y seguridad de: bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona y venlafaxina en el tratamiento de la depresión mayor. Este objetivo se amplió a distimia y depresión subsindrómica, que no se contemplan en este documento por quedar fuera de su objetivo. Además de la revisión sistemática cualitativa, se evaluaron 4 metanálisis cuando se disponía de al menos 3 ensayos clínicos comparando los mismos fármacos.

- Metanálisis (comparaciones directas): se evaluaron 4 comparaciones: fluoxetina vs venlafaxina, fluoxetina vs sertralina, fluoxetina vs paroxetina y citalopram vs escitalopram. Las diferencias en eficacia encontradas en 3 de los 4 metanálisis que se incluyeron en esta revisión (a favor de venlafaxina y sertralina frente a fluoxetina y de citalopram frente a escitalopram) fueron de pequeña magnitud, marginales (límite inferior de los intervalos de confianza muy próximo a 1) y no pudo determinarse su implicación clínica.
- Comparaciones indirectas: ninguno de los resultados de las comparaciones indirectas sugiere diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre los antidepresivos.
- Revisión cualitativa: en algunos estudios se registraron diferencias estadísticamente significativas aunque de magnitud modesta, entre fármacos concretos en relación a algunas variables como inicio de acción, disfunción sexual o determinados aspectos relacionados con la calidad de vida. Por otro lado, sólo 8 de las 44 comparaciones que incluyeron alguno de los siguientes antidepresivos: escitalopram, venlafaxina, mirtazapina, duloxetina y bupropión, ofrecieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta en la fase aguda favorables a estos fármacos.

Se concluyó que, *en general, los antidepresivos de segunda generación (considerando los 12 antidepresivos evaluados) no muestran diferencias clínicamente relevantes en eficacia.*

- En 2008, esta revisión fue actualizada (búsqueda hasta abril de 2008)²⁸, concluyendo también que la selección de un antidepresivo de segunda generación[§] frente a otro no está justificada por las diferencias de eficacia o efectividad.
- En 2009 la **Guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** de depresión se actualizó¹⁹, realizándose, para ello, una revisión sistemática, llegando a la misma conclusión que las revisiones anteriormente citadas. Cabe destacar que se incluyó un apartado específico sobre la evidencia de escitalopram, teniendo en cuenta estudios publicados y no publicados. Se señala que es al menos tan eficaz como otros ISRS (fluoxetina, paroxetina y sertralina).

[§] Se evalúan los mismos antidepresivos que en la revisión previa del AHRQ.

En relación a su comparación con citalopram (10-40 mg/día), se recoge que 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 "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)²⁹. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de 12 antidepresivos (bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina), en el tratamiento de la fase aguda de la depresión. Los autores encontraron:

- 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 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 ha incluido un comentario sobre este metanálisis, poniendo de manifiesto varias limitaciones metodológicas¹⁹. Otros autores, se han sumado a esta línea crítica, considerando que sus resultados deben ser interpretados con precaución³⁰. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que este tipo de metanálisis, está, en general, más expuesto a sesgo que los metanálisis tradicionales que sólo incluyen evidencia procedente de comparaciones directas³¹, por lo que puede considerarse que la calidad de la evidencia que aportan es inferior a la de los metanálisis tradicionales o a la de los ensayos clínicos con asignación aleatoria³⁰.

- El Instituto alemán para la Calidad y Eficiencia de la Atención Sanitaria (IQWiG) ha publicado en 2009 las evaluaciones del beneficio clínico de 5 antidepresivos (duloxetina, venlafaxina, bupropión, mirtazapina y reboxetina) en adultos con depresión^{32, 33}. Las conclusiones relativas a la eficacia más destacables son las siguientes:
 - Duloxetina: no hay pruebas de beneficio adicional de duloxetina en comparación con los ISRS como clase ni con venlafaxina.
 - 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. Venlafaxina también ha mostrado beneficio adicional en el tratamiento agudo a corto plazo en comparación con bupropión.

- 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.

Eficacia en la prevención de recaídas/recurrencias

- En una revisión sistemática del año 2000²¹ se incluyeron 8 ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia de varios ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina o sertralina) en la prevención de recaídas a las 24 semanas. Se comprobó que los antidepresivos eran eficaces (beneficio relativo de ISRS vs placebo: 0,3; IC 95%: 0,2-0,5). No se registraron diferencias en la tasa de recaídas entre sertralina y fluvoxamina en uno de los estudios de esta revisión ni entre amitriptilina e imipramina en otro de los estudios.
- En la revisión sistemática de la AHRQ de 2007¹³ también se presentan datos sobre la eficacia de los antidepresivos en la prevención de recaídas y en el mantenimiento de la remisión. La eficacia de varios antidepresivos de segunda generación (bupropión, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina y nefazodona) en la prevención de recaídas/recurrencias se sustenta en 21 ensayos clínicos controlados con placebo. Los resultados de tres ensayos clínicos incluidos en esta revisión sugieren que no existen diferencias entre sertralina y fluoxetina, sertralina y fluvoxamina y entre venlafaxina y trazodona. En la actualización publicada en 2008²⁸, se incluyó un estudio adicional en el que no se observaron diferencias entre duloxetina y paroxetina.

Resumen de las recomendaciones de 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 2008.

- **Ministerio de Sanidad y Consumo y Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, 2008⁷:** se recomiendan los ISRS como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión mayor moderada-grave y, los nuevos antidepresivos (bupropión, duloxetina, mirtazapina, reboxetina, venlafaxina), se consideran una alternativa terapéutica más, sin ventajas relevantes en eficacia, aunque con perfiles de efectos adversos diferenciados.
- **New Zealand Guidelines Group, 2008:** en general, los ISRS son los fármacos de primera elección en pacientes con depresión moderada-grave⁸.
- **American College of Physicians, 2008³⁴:** se recomienda que la selección del antidepresivo se realice teniendo en cuenta el perfil de reacciones adversas, las preferencias de los pacientes y los costes, ante la ausencia de diferencias importantes en eficacia.

- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**, actualizada en octubre de 2009¹⁹: se recomiendan los ISRS en formulaciones genéricas como tratamiento antidepresivo inicial de elección en depresión moderada-grave. Es importante destacar que, a pesar de que sus autores han evaluado detalladamente el estudio de Cipriani et al²⁹, no se aconseja la utilización preferente de un ISRS concreto sobre otro.
- **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)**, 2009⁹: se establece que, en general, los diferentes tipos de antidepresivos y los distintos principios activos de un mismo grupo, no han mostrado diferencias en eficacia.

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 más de la mitad de los pacientes que responden tras 6 semanas de tratamiento antidepresivo, ya experimentan una respuesta favorable en las 2 primeras semanas^{19, 35, 36}.

Aunque en algunos ensayos clínicos se han observado diferencias significativas en la tasa de respuesta a la semana a favor de algunos antidepresivos como escitalopram³⁷⁻³⁹, mirtazapina^{13, 22}, o duloxetina^{37, 40}, respecto al comparador, esto no implica que estas diferencias se mantengan siempre al final del estudio. Además, es importante tener en cuenta que estos estudios no han sido diseñados específicamente para evaluar diferencias entre los antidepresivos en el tiempo que tarda en producirse el efecto³⁶. Por otro lado, hay síntomas como las alteraciones del sueño, del peso o el apetito y la falta de energía que suelen mejorar más tarde⁴¹.

4. 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 e ISRS 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.

4.1. Diferencias en el porcentaje de abandonos por reacciones adversas

ISRS vs ATC

- Los ISRS se han asociado a menos abandonos por reacciones adversas que los ATC^{17, 19, 21, 26, 27, 42, 43}.
- 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 ISRS⁴³.
- Los resultados de la revisión de Arroll et al se orientan en la misma línea. Estos autores establecieron un NNH para abandonos por acontecimientos adversos de 5 a 11 para los ATC y de 21 a 94 para los ISRS²⁶.

ISRS vs ISRS y otros antidepresivos de segunda generación

- En el metanálisis de Anderson et al, antes citado, no se registraron diferencias entre los distintos ISRS⁴³.
- En 2008 se actualizó una revisión sistemática en la que se compararon los riesgos asociados a antidepresivos de segunda generación (bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona y venlafaxina)⁴⁴. Incluyó datos de 83 ensayos clínicos y 21 estudios observacionales que abarcaban en total más de 950.000 pacientes. Al agregar los datos de los ensayos clínicos, para comparar los ISRS como grupo con los otros antidepresivos de segunda generación, en relación al porcentaje global de abandonos, abandonos por falta de eficacia y abandonos por reacciones adversas, la única diferencia estadísticamente significativa encontrada fue un mayor porcentaje de abandonos por reacciones adversas entre pacientes tratados con venlafaxina.
- **Venlafaxina**: varias revisiones sistemáticas y evaluaciones realizadas por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias han encontrado que el porcentaje de abandonos por reacciones adversas fue significativamente superior con venlafaxina que con ISRS^{13, 19, 33}.
- **Duloxetina**: también se ha observado mayor porcentaje de abandonos al comparar duloxetina con los ISRS^{19, 33} y con venlafaxina³³.

4.2. Diferencias en la incidencia de determinadas reacciones adversas

ISRS vs ATC

Williams et al comprobaron que el perfil de reacciones adversas de ATC e ISRS es diferente²¹:

- **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.

ISRS vs ISRS y otros 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^{13, 22, 44}. En la tabla 6 se recogen los datos que aporta al respecto la revisión de Hansen et al²². A continuación se destacan algunas reacciones adversas:

- **Incremento de peso**: mirtazapina^{13, 44} y paroxetina⁴⁴ se han asociado a un mayor incremento de peso que otros antidepresivos de segunda generación.
- **Somnolencia**: trazodona produjo más somnolencia que otros antidepresivos de segunda generación^{13, 44}.
- **Náuseas y vómitos**: venlafaxina se asoció más frecuentemente con la aparición de náuseas y vómitos que los ISRS^{13, 22, 44}.
- **Disfunción sexual**: paroxetina produjo más frecuentemente disfunción sexual y bupropión menos en relación con otros antidepresivos de segunda generación⁴⁴.
- **Diarrea**: sertralina produjo más frecuentemente diarrea²².
- **Insomnia**: se ha descrito más frecuentemente con bupropión²².

En la tabla 7 se resumen las reacciones adversas de los diferentes antidepresivos y en la tabla 8 se recogen, de forma orientativa,

los ISRS que se relacionan con más frecuencia con cada reacción adversa.

Tabla 6. Incidencia de reacciones adversas con diferentes antidepresivos²²

Incidencia % (IC 95%)					
	Diarrea	Mareo	Cefalea	Insomnio	Náuseas
BUP	8,7 (1,2-16,1)	12,5 (3,4-21,6)	27,2 (18,4-36)	16 (13,3-18,7)	14,8 (8,9-20,6)
CIT	6,8 (1,8-11,8)	No disponible	5 (0-24,1)	6,4 (1,6-11,2)	11,9 (0-24,8)
DUL	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible	10,9 (0-35,6)
ESCIT	8,9 (1,6-16,1)	No disponible	14,1 (0-29,9)	8,7 (1,3-16,2)	14,8 (6,1-23,5)
FLUOX	11,7 (6,8-16,6)	7,2 (4,3-10)	16,6 (10,2-23)	13,7 (10-17,4)	18,6 (15,1-22,1)
FLUV	No disponible	No disponible	14,5 (0-41,5)	No disponible	22,2 (0-46,8)
MIR	8,8 (0-22,4)	12 (2,9-21,2)	12,1 (6,3-17,9)	8 (0-49,2)	4,3 (0-8,9)
PAR	9,2 (5,6-12,9)	10,6 (7,5-13,7)	21,2 (11,1-31,3)	14,3 (8,6-20,1)	18,3 (11,1-25,6)
SER	15,4 (10,2-20,6)	7,5 (4,6-10,4)	20,2 (12,8-27,6)	15 (8,7-21,3)	19,5 (14,4-24,6)
VEN	5,5 (1-10,1)	15,7 (7-24,4)	12,8 (8-17,6)	11,2 (3,4-19)	31 (27,4-34)

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

Tabla 7. Reacciones adversas de los antidepresivos (ATC y antidepresivos de segunda generación)

Reacciones Adversas	
ATC	Sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, sedación, hipotensión postural, arritmias cardíacas, aumento de peso, disfunción sexual. Aminas secundarias (nortriptilina) menos efectos anticolinérgicos que las terciarias (amitriptilina, imipramina, clomipramina...).
ISRS	Gastrointestinales: náusea, diarrea, dolor abdominal, cefalea, mareo insomnio, ansiedad, agitación, temblor, hiponatremia, reacciones extrapiramidales, disfunción sexual, aumento del riesgo de sangrado.
BUP	Insomnio, cefalea, anorexia, agitación, ansiedad, trastornos GI, aumento de la Tensión Arterial. También puede producir convulsiones dosis-dependientes (1/1000)
DUL	Náuseas, mareos, agitación, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, midriasis. Aumento de la tensión arterial y del ritmo cardíaco. Incremento del colesterol total. Alteraciones sensoriales y del sueño. Acatisia. Aumento del riesgo de sangrado. Casos de daño hepatocelular.
MIR	Incremento de peso, vértigo, estreñimiento, xerostomía. Sedación inversamente proporcional a la dosis. Menos náusea, diarrea y, probablemente, disfunción sexual que ISRS. Menos efectos anticolinérgicos y menos cardiotoxicidad que amitriptilina, pero más sedación y aumento de peso. Se han descrito casos de agranulocitosis (en ocasiones fatal).
REB	Insomnio, estreñimiento, sudoración, sequedad de boca, mareo. Incremento del ritmo cardíaco. Puede disminuir los niveles de potasio en ancianos.
VEN	Náuseas, mareos, agitación, disfunción sexual, insomnio, convulsiones, hiponatremia, cefalea, aumento del riesgo de sangrado. Aumento de la tensión arterial y del ritmo cardíaco. A altas dosis hipertensión. Se han descrito casos de midriasis. Aumento de los niveles de colesterol (5% de los pacientes).

ATC: antidepresivos tricíclicos, ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, MIR: mirtazapina, REB: reboxetina, VEN: venlafaxina, DUL: duloxetina, BUP: bupropión. Tomado de las Fichas Técnicas de duloxetina, bupropión, mirtazapina, reboxetina, venlafaxina y de la referencia 11.

Tabla 8. Reacciones adversas de los ISRS

Reacción Adversa	ISRS al que se puede asociar de forma más frecuente
Reacciones extrapiramidales	Paroxetina
Náuseas y vómitos	Fluvoxamina
Insomnio	Sertralina
Agitación	Fluoxetina
Sedación	Paroxetina y fluvoxamina
Anorexia	Fluoxetina
Reacciones dermatológicas	Fluoxetina
Diarrea	Sertralina
Sudoración	Paroxetina
Síndrome de retirada	Paroxetina

Modificado de 11, 22 y 72.

4.3. Antidepresivos y efectos cardio 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^{19, 45-53}.

- **ATC:** pueden incrementar el ritmo cardíaco, prolongar el intervalo QT, ocasionar anomalías en la conducción cardíaca y producir hipotensión ortostática^{19, 45}.
- **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 colesterol⁴⁶.

Por ello, en la Ficha Técnica⁴⁶ de venlafaxina se recogen las siguientes recomendaciones en cuanto a 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.
- Precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca,
- 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 controlada⁴⁷.

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 dosulepina⁴⁸. En este estudio se excluyeron los pacientes con alto riesgo de arritmia ventricular.

- **Duloxetina:** su uso se ha asociado con un aumento de la presión arterial e hipertensión clínicamente relevante en algunos pacientes^{49, 50}. 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/día⁴⁹.

Las recomendaciones en cuanto a seguridad cardiovascular que establece la Ficha Técnica de duloxetina son las siguientes⁵⁰:

- En pacientes con *hipertensión y/o 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 cardíaco⁵¹.
- **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 hipertensión⁵². 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 mellitus⁵³.

En un estudio caso-control publicado en 2008 se ha investigado la asociación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de **accidentes cerebrovasculares**⁵⁴. 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 (hazard ratio [HR]: 1,24; 95% IC 1,07 a 1,44), un 34% para los ATC (HR: 1,34; 95% IC 1,10 a 1,62) y un 43% para otros antidepresivos (HR: 1,43; 95% IC 1,21 a 1,69). El riesgo de ictus isquémico fue superior en los usuarios "actuales" de ISRS respecto a los que los habían tomado hace más de 3 meses o no los habían tomado nunca (HR: 1,55; 95% IC 1,00 a 2,39).

4.4. Antidepresivos y 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 ISRS⁵⁵.
- **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 alta⁵⁶. 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 observacionales⁵⁷⁻⁵⁹. Dos de ellos van en la línea de los resultados del metanálisis^{58, 59}, mientras que, en otro, no se

encontró un incremento del riesgo con ISRS solos o asociados a AINE⁵⁷.

- Venlafaxina: también se ha descrito sangrado en pacientes tratados con venlafaxina^{46, 58}.
- Se recomienda precaución ante el uso concomitante de ISRS, venlafaxina o duloxetina y: anticoagulantes orales, heparinas de bajo peso molecular, AINE, aspirina o clopidogrel y en pacientes con disfunciones plaquetarias^{46, 50, 60-65}.

4.5. Antidepresivos y riesgo de hiponatremia

- El tratamiento con ISRS se ha relacionado con la aparición de hiponatremia que suele aparecer 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 sodio⁶⁶.
- 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 riesgo⁶⁶.
- Este efecto adverso también se ha descrito con otros antidepresivos como venlafaxina⁶⁷ o reboxetina⁶⁸.

4.6. Antidepresivos y 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 antidepresivos⁶⁹.
- 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 adecuada⁴⁴.
- 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 serotoninérgicos⁶⁹.
- Los datos aportados por la revisión del AHRQ¹³ indican que bupropión se asociaba a una menor incidencia de disfunción sexual que fluoxetina, paroxetina y sertralina. En esta revisión, el antidepresivo con perfil más desfavorable a nivel sexual fue paroxetina, lo que coincide con una segunda revisión de estos autores⁴⁴.

4.7. ISRS y 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 ISRS⁷⁰.
- 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 subyacente⁷⁰.

4.8. Suspensión del tratamiento. Síndrome de retirada

- La suspensión brusca del tratamiento antidepresivo puede asociarse con la aparición de distintos síntomas 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 suspensión^{19, 71-74}.
- El síndrome de retirada puede ocurrir al suspender el medicamento, pero también al reducir las dosis o ante el olvido de dosis^{9, 74}.
- El riesgo de síndrome de retirada aumenta en las siguientes situaciones^{19, 71-74}:
 - 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. Por ello, la reducción paulatina de la dosis es innecesaria en la mayoría de los pacientes⁶⁰.

4.9. Antidepresivos: 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, puede traducirse en un incremento de las ideas o de los comportamientos relacionados con el suicidio^{11, 17, 19, 75}. Si estos síntomas son intensos o prolongados, de inicio brusco o no están relacionados con la sintomatología inicial, puede ser necesario suspender el antidepresivo¹⁷.
- Expertos de la FDA efectuaron un metanálisis⁷⁵ 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).
- En pacientes jóvenes y en aquellos con elevado riesgo de suicidio es especialmente importante^{17, 19}:
 - Intensificar el seguimiento en las primeras semanas de tratamiento.

- Seleccionar antidepresivos con baja toxicidad en sobredosis. Puede ser adecuado administrar benzodiazepinas a corto plazo (durante las primeras semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo)⁷⁴.
- Los fármacos que se han relacionado con mayor toxicidad en sobredosis son:
 - Los ATC más antiguos (p.ej: amitriptilina, imipramina, clomipramina)¹⁹.
 - Venlafaxina: El riesgo de muerte por sobredosis es superior en comparación con los ISRS, aunque inferior al de ATC^{19, 76}.
 - 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 ISRS⁷⁷.
 - 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 sobredosis⁴⁷.
- Los ISRS y los nuevos antidepresivos (salvo venlafaxina) presentan un perfil de toxicidad más favorable en sobredosis. 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 QTc⁷⁸.

5. Interacciones de los antidepresivos

Entre las interacciones de los antidepresivos pueden destacarse: el síndrome serotoninérgico, cuando se administra 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 y de hiponatremia con diuréticos y las interacciones farmacocinéticas por interacción con el 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, 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)^{11, 79, 80}. 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 ginseng⁸⁰.
- 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, 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^{46, 50, 60-65}. Por otro lado, se ha observado un incremento del INR cuando se administra mirtazapina con warfarina⁵³.
- La administración de ISRS y otros antidepresivos como venlafaxina, duloxetina o reboxetina junto con **diuréticos** puede incrementar el riesgo de **hiponatremia**^{45, 68}.
- Los antidepresivos pueden inhibir, con distinto grado de intensidad, las diferentes isoenzimas del **citocromo p-450**, a la vez que éstas pueden intervenir en el metabolismo de los propios antidepresivos. Esto puede dar lugar a la aparición de interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica variable⁸¹. La probabilidad para la aparición de interacciones de este tipo es mayor para fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina que para otros antidepresivos de segunda generación^{19, 81}.

En un reciente estudio observacional se ha informado de un aumento de la mortalidad en mujeres con cáncer de mama tratadas con **tamoxifeno y paroxetina**⁸², sugiriéndose una inhibición del metabolismo de tamoxifeno a su metabolito activo por paroxetina. Con fluoxetina no se observó este efecto pero esto probablemente fue debido al reducido número de mujeres tratadas con fluoxetina en este estudio.

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

6. Dosis y duración del tratamiento antidepresivo

En el anexo 2 se recogen las dosis iniciales, de mantenimiento y máximas de diferentes antidepresivos en depresión. Es importante seleccionar las dosis adecuadas y mantener el tratamiento el tiempo necesario.

- 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 Galicia⁷ 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 el número de episodios previos y la presencia de síntomas residuales. Más concretamente la Guía del Ministerio aconseja que el tratamiento antidepresivo debe mantenerse:
 - En pacientes con algún episodio previo o presencia de síntomas residuales, al menos 12 meses tras la remisión.
 - En pacientes con más de 2 episodios previos, al menos durante 24 meses tras la remisión.
- La dosis del fármaco empleado durante la fase de continuación o mantenimiento debe ser similar a aquella con la que se consiguió la remisión⁷.
- 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 2-4 semanas.

7. Fracaso terapéutico

- En la revisión del AHRQ, se ha observado que aproximadamente el 38% de los pacientes con depresión mayor no respondieron al tratamiento durante 6-12 semanas y el 54% no alcanzaron la remisión¹³.
- 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 (ISRS o no) 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 otra¹⁹.
- 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 adversos¹⁹. La combinación de diferentes antidepresivos o de antidepresivos con otros fármacos (*potenciación*) no debería iniciarse desde Atención Primaria.
- En cuanto al cambio de tratamiento tras la respuesta inadecuada de un ISRS, las comparaciones que se han realizado indican que no hay ventajas entre el cambio a un antidepresivo u otro incluido otro ISRS^{7, 9, 19, 83}. Tal como muestra la segunda fase del ensayo clínico STAR-D⁸³, 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 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 acumulado cercano al 70%.
- Según la actualización de la Guía del NICE¹⁹, en la evaluación de la respuesta terapéutica se establece la siguiente pauta:
 - Si no hay respuesta en 2-4 semanas se recomienda revisar el diagnóstico, verificar el cumplimiento del tratamiento, 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 o el cambio a otro antidepresivo, ya sea un ISRS diferente (primera opción) o un antidepresivo de segunda generación de otra clase que pudiera tolerarse mejor.
 - Si a las 4 semanas hay mejoría, continuar el tratamiento.

ANTIDEPRESIVOS EN POBLACIONES ESPECIALES

1. Ancianos

Los ISRS son, por su perfil de eficacia y seguridad, los fármacos de primera elección, especialmente citalopram y sertralina (presentan menos interacciones y están más experimentados en pacientes con problemas cardíacos).

- Los ancianos constituyen uno de los grupos etarios con mayor prevalencia de depresión, entre un 8,8 a un 23,6% en la comunidad, y hasta un 30-75% en institucionalizados⁸⁴, asociándose con un aumento de consumo de recursos sanitarios, discapacidad y dependencia, institucionalización y muerte⁸⁵. 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 juegan un papel importante las diferencias en la incidencia de las distintas reacciones adversas y, la comorbilidad y el uso concomitante de otros medicamentos.
- Datos de eficacia en ancianos:
 - La respuesta de los antidepresivos puede tardar más en ponerse de manifiesto.
 - No se han encontrado diferencias importantes de eficacia de los antidepresivos de segunda generación** en los pacientes ancianos con respecto a la población más joven¹³.
 - No parece que haya diferencias de eficacia al comparar distintas clases de antidepresivos, tal y como muestran los resultados de dos revisiones sistemáticas^{86, 87} que incluyen ensayos clínicos realizados en mayores de 55 años⁸⁶ y de 59 años⁸⁷, respectivamente. En una de estas revisiones, se observó que la frecuencia de abandonos 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)⁸⁶.

** Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, bupropión, duloxetina, mirtazapina, nefazodona, trazodona y venlafaxina

2. Niños y adolescentes

El tratamiento de la depresión en la infancia y en la adolescencia debe ser integral.

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

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

- 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 suicidio⁸⁸.

- La Agencia Europea del Medicamento, tras realizar la evaluación de la relación beneficio/riesgo del uso de antidepresivos en este grupo de población, concluye que el único antidepresivo que presenta una relación beneficio/riesgo favorable en niños y adolescentes con depresión es fluoxetina⁸⁹:
 - 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 Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia publicada en 2009⁹⁰ 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 y que está autorizado para el tratamiento de la depresión mayor en niños y adolescentes. Asimismo, se señala que en adolescentes, sertralina, citalopram y escitalopram han demostrado eficacia.

3. Embarazo y lactancia

En el embarazo y la lactancia la recomendación general es emplear preferiblemente medidas no farmacológicas.

Al considerar el tratamiento farmacológico en el embarazo, debe efectuarse una valoración 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 neonato derivados del uso de antidepresivos durante el embarazo.

Los datos sobre los efectos derivados del empleo de ISRS durante el embarazo no han mostrado una consistencia sólida⁹¹:

- 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^{9,55, 92-95}.
- Por otro lado, se han publicado varios estudios de cohortes en los que no se ha encontrado un incremento significativo del riesgo de efectos adversos para el neonato^{96, 97} 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 bajas⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Riesgo de hipertensión pulmonar

- Recientemente, las agencias europeas de medicamentos¹⁰¹ han revisado el aumento del riesgo de hipertensión pulmonar en neonatos con el uso de ISRS, duloxetina, mirtazapina, 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%)^{102, 103}. Este ligero incremento de riesgo debe valorarse frente al riesgo de no tratar la depresión en el embarazo.

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 los fármacos más adecuados pueden ser: nortriptilina, paroxetina y sertralina, pues los niveles en el lactante son indetectables^{9, 104}.

El uso de fluoxetina es menos aconsejable, por la larga vida media de su metabolito activo y porque se ha observado que se excreta en leche materna¹⁰⁴.

4. Comorbilidad con patologías médicas

La eficacia de los antidepresivos en pacientes con depresión parece ser independiente de la presencia o ausencia de patologías médicas comórbidas.

En pacientes con cardiopatía se recomiendan sertralina o citalopram.

En pacientes con trastornos convulsivos, los antidepresivos pueden disminuir el umbral para la aparición de convulsiones y en pacientes con diabetes, los ISRS pueden alterar el control glucémico.

Según la Guía del NICE sobre depresión en pacientes con patologías médicas publicada en 2009⁴⁵, 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.

Pacientes con cardiopatía

- Los ISRS son los antidepresivos de elección, no parecen asociarse con un incremento del riesgo de reacciones adversas cardiovasculares y presentan un perfil a este nivel más favorable que los ATC y que algunos de los otros antidepresivos de comercialización más reciente⁴⁵.
- Los ISRS más estudiados son **sertralina y citalopram**. Sertralina se ha utilizado de forma segura en pacientes con infarto de miocardio reciente y en pacientes con angina inestable^{105, 106}. Recientemente, se ha publicado un estudio que incluyó pacientes con patología cardíaca, en el que se obtuvo

un buen resultado con citalopram, sin que se registrasen diferencias entre citalopram y placebo en la tensión arterial ni en el electrocardiograma¹⁰⁷. No obstante, hay que tener en cuenta que el riesgo de cardiotoxicidad en sobredosis parece ser mayor con citalopram que con sertralina⁷⁸.

Pacientes con trastornos convulsivos

- Los antidepresivos pueden disminuir el umbral para que aparezcan **convulsiones**⁵². Este efecto se ha descrito para los ATC, los ISRS, y para bupropión, duloxetina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina^{45,50-53,60-65}.
- **Bupropión**: su uso está contraindicado en pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedentes de convulsiones⁵². 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%.

- **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^{50,51,53,60-65}. Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen convulsiones o se observa un aumento de la frecuencia de las mismas.

Pacientes con diabetes

- **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^{60, 61-65}.

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 9).

Tabla 9. Antidepresivos y comorbilidad. Orientación para la selección.

Orientación para la selección	
Bulimia	Fluoxetina. Evitar bupropión.
Cardiopatía	Sertralina. Citalopram.
Demencia	ISRS (citalopram). Nortriptilina. Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos
Diabetes mellitus	Duloxetina si neuropatía diabética. Con ISRS, vigilar glucemia.
Dolor crónico	Antidepresivos sedantes y/o con efecto antiálgico como amitriptilina. Precaución al emplear AINE con ISRS, duloxetina o venlafaxina.
Epilepsia	ISRS, monitorizando la potencial aparición de convulsiones. Evitar clomipramina, maprotilina y bupropión. Precaución con venlafaxina, duloxetina, mirtazapina, reboxetina.
Glaucoma	ISRS. Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos. Precaución con venlafaxina y duloxetina.
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	Nortriptilina. Precaución con ISRS, en especial con paroxetina.

Modificado de ref. 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 que puede llegar a superar el 30%²¹ o incluso el 40% en estudios sobre depresión realizados en el ámbito de Atención Primaria²⁶. El efecto placebo ha mostrado una relación inversa con la gravedad de la depresión¹⁴.
- Duración corta. En general, 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)^{10,13,21,22}.

- 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. En la mayoría de los estudios se evalúa el porcentaje de pacientes que presentan una disminución de la puntuación de las escalas de Hamilton o Montgomery-Asberg > 50% al final del estudio respecto al nivel basal. En una revisión sistemática publicada en 2005²² se incluyeron 46 ensayos clínicos, 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^{10,22}. Esto puede ser especialmente importante para ciertos acontecimientos adversos como la disfunción sexual y los pensamientos y comportamientos relacionados con el suicidio.
- 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 en depresión representan sólo una minoría de los tratados de forma rutinaria en la práctica clínica¹⁰⁸.
- Sesgo de publicación. En 2008 se publicó un estudio¹⁰⁹ en el que se ha analizado la publicación selectiva de los ensayos clínicos de antidepresivos y su influencia en los resultados. 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 desprendería 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 al¹²² constataron, en concordancia con otras publicaciones¹¹⁰, 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, de las casi 70 posibles comparaciones directas, sólo han sido evaluadas en ensayos clínicos con asignación aleatoria, poco más de la mitad³⁰.

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.

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 ha utilizado el precio menor de la especialidad comercializada a abril de 2011. Se han considerado las dosis máximas 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

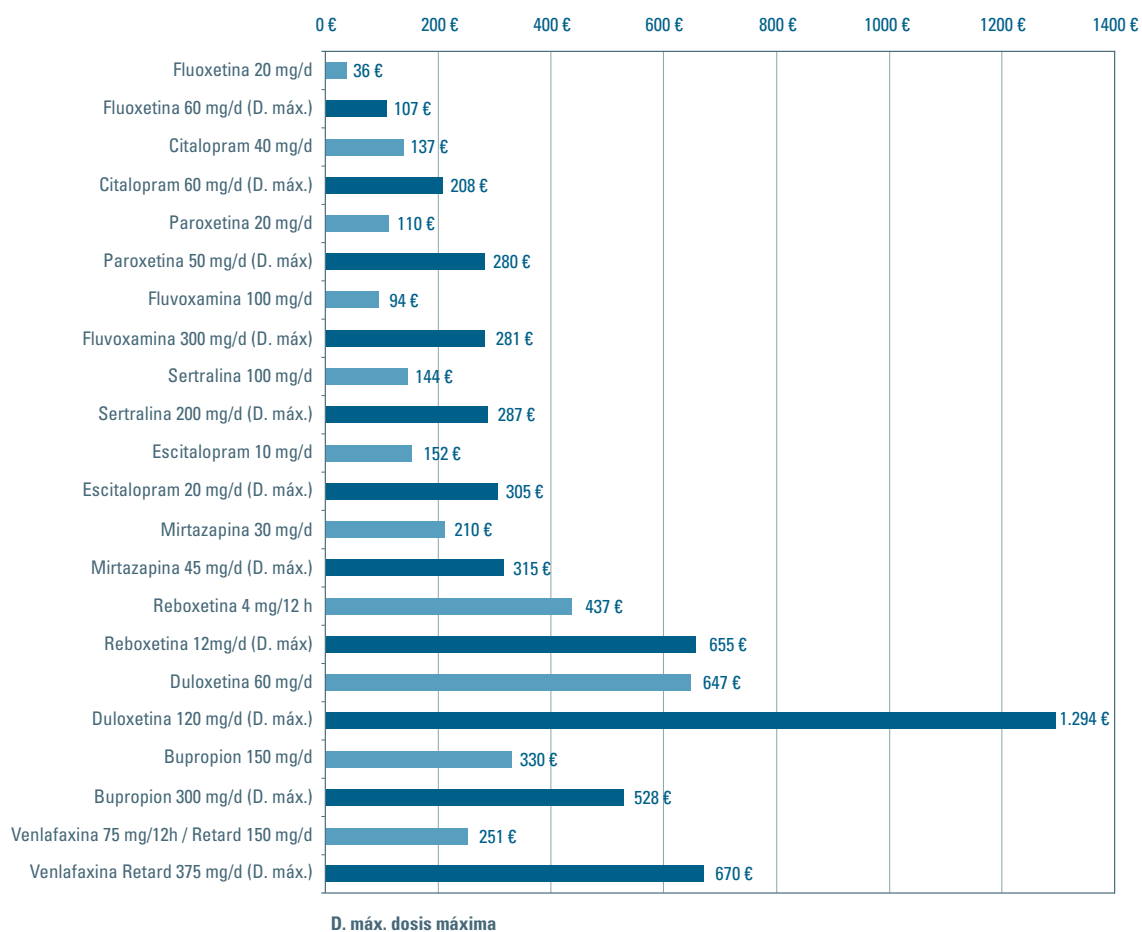


Figura 3: Coste en euros (PVP-IVA) de un año de tratamiento con diferentes antidepresivos.

ANEXO 1: Interacciones farmacocinéticas de los antidepresivos de segunda generación

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.
Escitalopram	
Cimetidina	Posible aumento de la Cp de escitalopram.
Inhibidores de la CYP2C19 ⁽¹⁾	Posible aumento de la Cp de escitalopram.
Sustratos del CYP2D6 ⁽²⁾	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 del CYP2D6 ⁽²⁾	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 del CYP1A2 ⁽³⁾	Es un inhibidor potente del CYP1A2. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Sustratos del CYP2C19 ⁽⁴⁾	Es un inhibidor potente del CYP2C19. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Sustratos del CYP3A4 ⁽⁵⁾	Es un inhibidor moderado del CYP3A4. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Paroxetina	
Sustratos del CYP2D6 ⁽²⁾	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.
Sertralina	
Sustratos del CYP2D6 ⁽²⁾	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.
Bupropión	
Sustratos del CYP2D6 ⁽²⁾	Bupropión es un inhibidor moderado del CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Inhibidores de CYP2B6 ⁽⁶⁾	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
Duloxetina	
Inhibidores potentes de la CYP1A2 ⁽⁷⁾	Posible aumento de la Cp de duloxetina. Uso contraindicado.
Sustratos del CYP2D6 ⁽²⁾	Duloxetina es un inhibidor moderado del CYP2D6. Posible aumento de las Cp de sus sustratos.
Tabaco	Es inductor del CYP1A2. Posible disminución de la Cp de duloxetina.
Mirtazapina	
Inductores de la CYP3A4 ⁽⁸⁾	Posible aumento del aclaramiento de mirtazapina y disminución de su Cp.
Inhibidores de la CYP3A4 ⁽⁹⁾	Posible aumento de la Cp de mirtazapina.
Reboxetina	
Inhibidores de la CYP3A4 ⁽⁹⁾	Posible aumento de la Cp de reboxetina.
Venlafaxina	
Inhibidores de la CYP3A4 ⁽⁹⁾	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/s. Tabla basada en las Fichas Técnicas de los antidepresivos y en la ref. 81.

(1) Inhibidores de la CYP2C19: esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, omeprazol, ticlopidina.

(2) Sustratos del 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).

(3) Sustratos del CYP1A2: antidepresivos (ATC, ISRS, duloxetina, mirtazapina), antipsicóticos (clozapina, haloperidol, olanzapina), otros fármacos (tacrina, teofilina, warfarina)

(4) Sustratos del CYP2C19: antidepresivos (ATC, ISRS), diazepam, lansoprazol, omeprazol, fenitoína, proguanilo, propranolol.

(5) Sustratos del 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).

(6) Inhibidores de CYP2B6: clopidogrel, ticlopidina.

(7) Inhibidores potentes de la CYP1A2: ciprofloxacino, enoxacino, fluvoxamina.

(8) Inductores de la CYP3A4: rifampicina, carbamazepina, fenitoína

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

ANEXO 2: Dosis de antidepresivos en depresión según Fichas Técnicas.

ISRS	
Citalopram	Dosis inicio: 10 mg/d; dosis máxima: 60 mg/d. Ancianos: dosis recomendada: 20 mg/d; dosis máxima: 20 mg/d Pacientes con disfunción hepática: dosis máxima de 20 mg/d.
Escitalopram	Dosis habitual: 10 mg/d; dosis máxima: 20 mg/d. Ancianos: considerar una dosis inicio de 5 mg/d; dosis máxima: 10 mg/d. Insuficiencia hepática leve-moderada: inicio 5 mg/d, incrementar según respuesta, hasta 10 mg/d. Extremar precauciones en insuficiencia renal o hepática grave. Metabolizadores lentos CYP2C19: inicio 5mg/d, aumentar según respuesta, hasta 10 mg/d.
Fluoxetina	Dosis habitual: 20 mg/d, dosis máxima: 60 mg/d. Ancianos: mismas dosis. Insuficiencia hepática: reducir dosis o prolongar intervalo de administración (Ej: 20 mg/48 h)
Fluvoxamina	Dosis inicio: 50-100 mg/d por la noche; dosis habitual: 100 mg/d; dosis máxima: 300 mg/d. Si la dosis es >150 mg/d, dividir en varias tomas. Insuficiencia hepática o renal: reducir dosis inicio. Emplear con precaución.
Paroxetina	Dosis recomendada: 20 mg/d; dosis máxima: 50 mg/d Ancianos: la dosis recomendada es la misma, pero la dosis máxima es de 40 mg/d. Reducir la dosis en insuficiencia renal grave o en insuficiencia hepática.
Sertralina	Dosis inicio: 50 mg/d; dosis máxima: 200 mg/d. Ancianos: mismas dosis. En insuficiencia hepática: disminuir la dosis o prolongar intervalo de administración. En insuficiencia renal: no parece necesario reducir la dosis.
Antidepresivos tricíclicos	
Amitriptilina	Dosis inicio: 25 mg/12-8 h ó 50-75 mg/d en dosis única al acostarse; dosis máxima: 250 mg/d. En pacientes hospitalizados: dosis superiores. Ancianos: reducir la dosis. En insuficiencia hepática o renal: valorar reducción de dosis.
Clomipramina	Dosis inicio: 25 mg/12 h ó medio comprimido de 75 mg en dosis única nocturna; dosis habitual de mantenimiento: 150 mg/d; dosis máxima: 250 mg/d
Imipramina	Dosis inicio: 25 mg/8-24 h; dosis mantenimiento: 50-100 mg/d; dosis máxima: 150-200 mg/d Ancianos: disminuir dosis. Insuficiencia hepática o renal: disminuir dosis.
Nortriptilina	Dosis inicio: 25 mg/12-8 h; dosis máxima: 100mg/d. En pacientes hospitalizados: dosis superiores. (Dosis expresada como nortriptilina base) Ancianos: 30-50 mg/d. (Dosis expresada como nortriptilina base) Insuficiencia hepática o renal: disminuir dosis.
Antidepresivos de segunda generación (no ISRS)	
Bupropión	Dosis inicio: 150 mg/d. Puede incrementarse hasta 300 mg/d. Hay que dejar un intervalo entre dosis de al menos 24 h. Ancianos: experiencia limitada. Insuficiencia hepática: 150 mg/d. En insuficiencia renal: 150 mg/d.
Duloxetina	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. Ancianos: mismas dosis. Insuficiencia renal leve-moderada: misma dosis. No se recomienda en insuficiencia hepática ni en insuficiencia renal grave.
Mirtazapina	15-45 mg/d. Puede administrarse 1 (por la noche) o 2 veces al día. Ancianos: mismas dosis. En insuficiencia hepática o renal: valorar reducción de la dosis.
Reboxetina	Dosis habitual: 4 mg/12 h (puede utilizarse desde el inicio); dosis máxima: 12 mg/d. No recomendada en ancianos por limitada experiencia Insuficiencia hepática o renal: 2 mg/12 h.
Trazodona	150-400 mg/d. En geriatría: 50-75 mg/d.
Venlafaxina	Dosis inicio: 75 mg/d. Puede aumentarse hasta 150 mg/d. Dosis máxima: 375 mg/d. Formas de liberación inmediata se administran 2 veces al día, y las retard 1 vez al día. Ancianos: mismas dosis. Insuficiencia hepática leve-moderada, disminuir dosis diaria a la mitad. Si es grave, pueden ser necesarias disminuciones mayores. Insuficiencia renal: disminuir la dosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, Codony M, Dolz M, Alonso J; Grupo ESEMeD-España. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 1;126(12):445-51.
- Fernández A, Haro JM, Martínez-Alonso M, Demyttenaere K, Brugha TS, Autonell J, De Girolamo G, Bernert S, Lepine JP, Alonso J. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry*. 2007 Feb;190:172-3.
- Murray and Lopez, 1997a C.J.L. Murray and A.D. Lopez, Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study, *Lancet* 349 (1997);1436-1442.
- Ortiz A, Lozano C. El incremento en la prescripción de antidepresivos. *Aten Primaria*. 2005;35:152-5.
- Gelenberg AJ, Hopkins HS. Assessing and treating depression in primary care medicine. *Am J Med*. 2007;120:105-8.
- López-Ibor JJ, Valdés M. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2002.
- Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2006/06.
- New Zealand Guidelines Group. Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. An Evidence-based Best Practice Guideline. Published by New Zealand Guidelines Group; Wellington: 2008.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Major depression in adults in primary care. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2009 May. 94 p. [accedido Febrero 2010]. Disponible en: http://www.icsi.org/depression_5/depression__major__in_adults__in_primary_care_3.html
- Ausejo M, Saenz A, Jiménez MA. Efectividad de los nuevos antidepresivos frente a los clásicos inhibidores de la recaptación de serotonina. *Aten Primaria*. 2006;38(1):5-7.
- Aragües M, Fernández I, Jiménez MA, Llorente P, Pereira M, Villasante 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.
- Mann JJ. The medical management of depression. *New Engl J Med*. 2005;353:1819-34.
- Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative Effectiveness Review No. 7. (Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants_Final_Report.pdf.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS Medicine*. 2008;5(2):0260-8.
- Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):40-5.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(1):47-53.
- National Health Service. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression (amended). Management of depression in primary and secondary care. April 2007. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=29617>.
- The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. Depression: Management of depression in primary and secondary care. 2004. National Clinical Practice Guideline Number 23.
- National Health Service. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults (update). Depression: the treatment and management of depression in adults. October 2009. [accedido Noviembre 2009]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG90>.
- American Psychiatric Association's Practice Guideline for the Treatment of patients with major depressive disorder. 2nd ed. 2000 [accedido Enero 2008]. Disponible en: <http://www.psych.org>.
- Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Hitchcock P, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. Clinical Guideline, Part 2. *Ann Intern Med*. 2000;132:743-56.
- Hansen R, Gartlehner G, Lohr K, Gaynes B, Carey T. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*. 2005;143:415-26.
- DeVane L. 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;336:435-9.
- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. Clinical Guideline, Part 1. *Ann Intern Med*. 2000;132:738-42.
- Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B 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;3:449-56.
- Macgillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F 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;326:1-6.
- Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;149:734-50.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 746-758.
- Gartlehner G, Gaynes BN. Are all antidepressants equal?. *EBMH*. 2009;12(4):98-100.
- Improving medical statistics and interpretation of clinical trials. Are network meta-analysis more prone to unreliable conclusions?. [accedido Noviembre 2009]. Disponible en: http://www.improvingmedicalstatistics.com/meta_network.htm.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Bupropión, mirtazapina, and reboxetina in the treatment of depression. Traducción del resumen del informe final A05-20C "Bupropión, Mirtazapina y Reboxetina en el tratamiento de la Depresión" (Version 1.0; Status: 09.11.2009). [accedido Febrero 2010]. Disponible en: http://www.iqwig.de/download/A0520C_Executive_Summary_Bupropion_mirtazapine_and_reboxetine_in_depression.pdf

33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) for patients with depression. Traducción del resumen del informe final A05-20A "Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen" (Version 1.0; Status: 17.06.2009). [accedido Febrero 2010]. Disponible en: http://www.iqwig.de/download/A05-20A_Executive_Summary_SNRI_for_patients_with_depression.pdf
34. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149:725-33.
35. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:148-58.
36. Tylee A, Walters P. Onset of action of antidepressants. Most benefit is evident in the first two weeks, not six, as conventional wisdom says. *BMJ.* 2007;334:911-2.
37. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:401-16.
38. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:331-6.
39. Lepola UM, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:149-55.
40. Pinteño M, Prats M. Duloxetina en depresión mayor. *El Comprimido.* Enero 2008. N°12. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/PDF/Duloxetina_corta.pdf
41. Wade A, Friis Andersen H. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2101-10.
42. Guaiana G, Barbuti C, Hotopf M. Amitriptilina para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
43. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ.* 1996;310:1433-8.
44. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, DeVaugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety.* 2008;31(10):851-5.
45. National Health Service. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. October 2009. [accedido Febrero 2010]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG91>.
46. Ficha Técnica de Vandral Retard®. Lab. Wyeth Farma. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62401&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
47. Duff G. Updated prescribing advice for venlafaxine (Efexor/Efexor XL). [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <http://www.info.doh.gov.uk/doh/embroadcast.nsf/vwDiscussionAll/3EDB22A6FF0614F98025717F0050D97F>.
48. Martínez C, Assimes TL, Mines D, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ.* 2010; 340:c249
49. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:132-40.
50. Ficha Técnica de Cymbalta®. Lab. Lilly. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/H-572-PI-es.pdf>
51. Ficha Técnica de Norebor®. Lab. Pfizer. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=61969&fichaCompleta=S>
52. Ficha Técnica de Elontril®. Lab. GlaxoSmithKline. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=68615&fichaCompleta=S>.
53. Ficha Técnica de Rexer®. Lab. Organon Española. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61017&formato=pdf&formulario=FICHAS>
54. Chen Y, Guo JJ, Li H, Wulsin L, Patel NC. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother.* 2008 Jan 22[Epub ahead of print]
55. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased risk: are we missing something? *Am J Med.* 2006;119:113-6.
56. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:31-40.
57. Vidal X, Ibáñez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR, 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.
58. 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(7):795-803.
59. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A, Møller Hansen J, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1314-21.
60. Ficha Técnica de Prozac®. Lab. Dista. [accedido Marzo 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=57955&fichaCompleta=S>
61. Ficha Técnica de Seroxat®. Lab. GlaxoSmithKline. [accedido Marzo 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59468&formato=pdf&formulario=FICHAS>
62. Ficha Técnica de Dumirox®. Lab. Solvay Pharma. [accedido Marzo 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=58212&fichaCompleta=S>
63. Ficha Técnica de Besitrán®. Lab. Pfizer. [accedido Marzo 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59718&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
64. Ficha Técnica de Seropram®. Lab. Lundbeck. [accedido Marzo 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63564&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
65. Ficha Técnica de Cipralex®. Lab. Lundbeck. [accedido Marzo 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65234&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
66. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1618-22.

67. Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hyponatremia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41(5):411-8.
68. Ranieri P, Franzoni S, Trabucchi M. Reboxetine and hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(3):215-6.
69. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:384-97.
70. Antidepresivos: Riesgo de fracturas óseas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe Mensual. Marzo 2010. [accedido Abril 2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/marzo2010/nota_medicamentos.htm.
71. Kaiser Permanente Care Management Institute. Depression clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2006 Mar. 196 p. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9632.
72. Grup del Medicament de la SEMFYC. Taller sobre uso de antidepresivos. XXVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Valencia. 17 de noviembre de 2006.
73. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*. 2006;74:449-56, 457.
74. North West Medicines Information Centre. NICE Bites. Depression. NICE CG90/91. November 09. [accedido Febrero 2010]. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NELM-Area/Health-In-Focus/NICE-Bites-November-09112>.
75. Friedman RA, Leon AC. Expanding the Black Box — Depression, antidepressants, and the risk of suicide. *New Engl J Med*. 2007;356:2343-6.
76. Medwatch. 2006 Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements. 25 October 2006. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Effexor>.
77. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ*. 2002;325:1332-3.
78. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:277-85.
79. FDA Public Health Advisory. Combined Use of 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonists (Triptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome. July 19, 2006, updated November 24, 2006 [accedido Febrero 2008]. Disponible en: http://www.fda.gov/Cder/Drug/advisory/SSRI_SS200607.htm
80. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *New Engl J Med*. 2005;352:1112-20.
81. Spina E, Santero V, D'Árrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008;30(7):1206-27.
82. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c693.
83. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederhe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1231-42.
84. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría. Guía de Buena práctica clínica en Geriátría: Depresión y ansiedad. Madrid: Elsevier Doyma; 2004.
85. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2001; 7(6):361-76.
86. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepresivos para la depresión en el anciano (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
87. 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(5):945-61.
88. Acuña R, Ausejo M, Cruz MA, Fernández I, Graell M, Herraiz C, et al. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la depresión infanto-juvenil. Recomendaciones farmacoterapéuticas en salud mental. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid;2006.
89. Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. Nota informativa 2006/04 de la AEMPS. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguiridad/fluoxetina-junio06.htm>
90. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2007/09.
91. Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2007;27:546-52.
92. Chambers CD, Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354:579-87.
93. SSRI antidepressants and birth defects. *Prescrire Int*. 2006;15:222-3.
94. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. 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.
95. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b3569, doi: 10.1136/bmj.b3569.
96. Maschi S, Clavenna A, Campi R, Schiavetti B, Bernat M, Bonati M. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG*. 2008;115:283-9.
97. Pearson KH, Nonacs RM, Viguera AC, Heller VL, Petrillo LF, Brandes M, et al. Birth outcomes following prenatal exposure to antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1284-9. Comment in: *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1277-8.
98. Chambers C. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations. The small risk of harm must be balanced against risk of suboptimal or no treatment. *BMJ*. 2009;339:b3525, doi: 10.1136/bmj.b3525.
99. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, 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;31:403-13.
100. Cohen L. Depression and SSRI exposure. *Ob Gyn News*. 2009;14.
101. Antidepresivos serotoninérgicos: Riesgo de hipertensión pulmonar en neonatos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe Mensual. Marzo 2010. [accedido Abril 2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/marzo2010/nota_medicamentos.htm.
102. FDA advising of risk of birth defects with Paxil. Agency requiring updated product labeling. [accedido Febrero 2008]. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01270.html>.

103. Fluoxetina: aumento del riesgo de malformaciones congénitas cardiovasculares. Informe mensual de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Febrero de 2010. [accedido Marzo 2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/febrero2010/nota_medicamentos.htm
104. Weissman AM, Lavy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Med.* 2004;161:1066-78.
105. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002;288:701-9.
106. Parissis J, Fountoulaki K, Paraskevaidis I, Kremastinos DT. Sertraline for the treatment of depression in coronary artery disease and heart failure. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1529-37.
107. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease. The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial. *JAMA.* 2007;297:367-379.
108. 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; 159:469-73.
109. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New Engl J Med.* 2008;358(3):252-60.
110. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug administration. *Prep Treat.* 2002;5:1522-34.

Este documento se citará como:

Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios para la utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor[Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Agosto 2011. 24 p. (Criterios; no. 2). Disponible en:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024

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

ISSN: 2174-405X

Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024

Comité Editorial: Grupo de Trabajo de Recomendaciones en Farmacoterapia.

Declaración conflicto de intereses:

Los autores y revisores del documento han realizado la declaración de intereses aprobada por el Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Los autores, revisores y coordinadores del documento declaran no tener conflicto de intereses en relación con el tema desarrollado con la industria farmacéutica u otras industrias relacionadas con la salud.