



Recomendaciones Farmacoterapéuticas en Salud Mental

Introducción

Criterios diagnósticos

Tratamiento

Situaciones especiales

Criterios de derivación

Conclusiones y recomendaciones

Anexos I y II

Autores de la revisión.

Comité Editorial.

Bibliografía.

Fecha de actualización:
Octubre 2004 : 1ª revisión
Octubre 2003: original

Recomendaciones para el manejo de los trastornos depresivos y de ansiedad en atención primaria

INTRODUCCIÓN

La depresión, la ansiedad generalizada y la dependencia alcohólica son, según lo OMS, los tres diagnósticos psiquiátricos de mayor prevalencia entre los pacientes que acuden a los centros de salud¹. De forma específica, los trastornos depresivos presentan una prevalencia próxima al 10%^{1,2} que se sitúa para la depresión mayor en torno al 5%. La prevalencia correspondiente a los trastornos de ansiedad se encuentra entre el 3-5%^{3,4}.

Hay que diferenciar estos trastornos psiquiátricos de aquellas situaciones de la vida diaria que generan estrés, preocupación y tensión. Aunque su origen no es patológico, presentan una gran tendencia a medicalizarse y no es infrecuente que las personas afectadas acudan a consulta demandando un psicofármaco como solución a su problema. Estas situaciones deben manejarse de la forma apropiada, sin recurrir al tratamiento farmacológico.

Una característica común a los trastornos depresivos y a los trastornos de ansiedad es que, en general, su inicio coincide con los primeros años de la edad adulta, incrementando su incidencia en torno a la tercera década. Además, suelen ser más prevalentes y más fácilmente cronificables en las mujeres^{5,6}. También existen similitudes en cuanto a los grupos de fármacos que se emplean para el tratamiento de ambas patologías psiquiátricas. Por todo ello se abordan en el mismo documento.

■ CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

definición, descripción de síntomas,
clasificación, diagnóstico diferencial,
datos epidemiológicos, comorbilidad.

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS

■ TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Consiste en un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades durante un periodo de al menos 2 semanas. Además, se deben presentar, como mínimo, 4 síntomas de los siguientes: cambio de apetito o peso, alteraciones del sueño o la actividad psicomotora, falta de energía, sentimientos de infravaloración o culpa, dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones y pensamientos recurrentes de muerte o ideación, planes o intentos suicidas. Estos síntomas deben permanecer la mayor parte del día, con un curso clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaniacos⁷.

La prevalencia en población general es del 5-9% en mujeres y del 2-3% en hombres⁵.

Se puede asociar a otros procesos psiquiátricos como trastornos de ansiedad, de personalidad o abuso de sustancias.

Melancolía

Posiblemente identifique un subtipo de depresión mayor en la que la principal carga etiológica es la biológica. En el momento actual se encuentra incluida en el trastorno depresivo mayor. Como criterios diagnósticos se utilizan⁷:

- la presencia de uno de los dos síntomas siguientes: pérdida del placer en todas o casi todas las actividades, y falta de reactividad a los estímulos habitualmente placenteros; y,

Recomendaciones para el Manejo de los Trastornos Depresivos y de Ansiedad en Atención Primaria

- tres o más de los siguientes: cualidad distintiva del estado de ánimo depresivo, empeoramiento matutino, despertar precoz (al menos 2 horas antes), enlentecimiento o agitación psicomotora, anorexia significativa o pérdida de peso y culpabilidad excesiva o inapropiada.

■ TRASTORNO DISTÍMICO

Consiste en un estado de ánimo crónicamente depresivo, que no cumple todos los criterios de depresión mayor, que está presente la mayor parte del día, de la mayoría de los días, durante al menos 2 años. Los intervalos libres de síntomas no son superiores a los 2 meses. Sólo se puede realizar este diagnóstico si no han existido episodios maniacos o hipomaniacos previos⁷.

Suele iniciarse en los primeros años de la edad adulta, después de los 20 años, y de forma insidiosa⁷.

En la práctica, hay una falta de acuerdo sobre los aspectos básicos para definir la distimia, una gran inespecificidad, una falta de limitación con el trastorno depresivo mayor y una interrelación con los trastornos de personalidad. Por ello, hay que poner especial cuidado en el diagnóstico diferencial⁸.

La prevalencia en población general oscila entre el 3-5%⁹.

Puede coexistir con otras enfermedades mentales como los trastornos de ansiedad, el abuso de sustancias, y el trastorno límite de la personalidad.

■ TRASTORNOS BIPOLARES (TB)

Constituye un grupo de trastorno afectivos en los que además de episodios depresivos se presentan episodios maniacos de diferente intensidad⁷.

- **TB-I:** corresponde al patrón clásico. Se caracteriza por presentar al menos un episodio maniaco. En la mayoría de los casos se presentan también episodios depresivos a lo largo de la vida.
- **TB-II:** depresiones mayores recurrentes con hipomanía (fase maniaca incompleta).
- **TB-III (pseudounipolar):** depresiones recurrentes sin manía ni hipomanía espontánea, pero con síntomas de manía inducida por psicofármacos, o antecedentes familiares bipolares.
- **Ciclotimia:** se considera una variante menor del trastorno bipolar o un trastorno de personalidad. Se caracteriza por una alternancia de episodios hipomaniacos y depresivos que evolucionan de forma crónica.

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD

■ TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Ansiedad y preocupación excesivas por diferentes sucesos o actividades durante la mayoría de los días, al menos, por un periodo de 6 meses, que produce deterioro en áreas significativas de la

vida del paciente^{4,7}. La preocupación es difícil de controlar y está asociada a síntomas somáticos como: tensión muscular, irritabilidad, dificultad para dormir e inquietud⁷.

Su prevalencia es de aproximadamente un 5%, con una comorbilidad del 50-90% con otras patologías mentales⁴. Es el trastorno de ansiedad más frecuente en Atención Primaria¹⁰.

Se suele iniciar alrededor de los 20 años y, en general, tiende a la cronicidad^{10,11}.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con todas las patologías somáticas que provocan ansiedad, incluyendo intoxicación o abstinencia con cualquier sustancia y con otros cuadros psiquiátricos, en especial con los trastornos obsesivo-compulsivos, la depresión mayor y el trastorno de angustia^{4,11}.

■ TRASTORNO DE ANGSTIA O TRASTORNO DE PÁNICO.

Crisis de angustia recidivantes e inesperadas, durante al menos un mes, que se acompañan de preocupaciones continuas sobre la posibilidad de padecer nuevas crisis. Estas crisis no son explicables por el efecto directo de una sustancia o una enfermedad médica, ni por la presencia de otro trastorno mental (fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo...)⁷.

La prevalencia en la población general se sitúa entre el 1-2%, siendo del 10% en población derivada a Salud Mental, entre el 10-30% en pacientes que acuden a Centros de Atención Primaria con patología vestibular, respiratoria o neurológica, y hasta del 60% en casos de patología cardíaca⁷. Puede ir acompañada de agorafobia en el 10-20% de los pacientes.

Suele iniciarse en la adolescencia y presenta una tendencia a la recidiva⁴.

Se ha descrito comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos hasta en un 91% de los casos, siendo los más comunes el trastorno depresivo mayor, otros trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad y trastornos inducidos por sustancias⁹.

Debe realizarse diagnóstico diferencial con: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, feocromocitoma, trastornos vestibulares, trastornos comiciales y enfermedades cardíacas; con cuadros producidos por sustancias estimulantes del Sistema Nervioso Central (cocaína, anfetaminas...) o por abandono de depresores centrales (alcohol); con trastornos psicóticos y con otros trastornos de ansiedad¹².

■ TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Obsesiones y compulsiones recurrentes que provocan un acusado deterioro de la actividad general o un malestar clínicamente significativo y que el paciente reconoce como irracionales y no puede controlar. Las obsesiones son ideas, pensamientos, impulsos o imágenes persistentes que se entienden como intrusivas y extrañas a uno mismo (egodistónicas) y que provocan

gran ansiedad⁷. Las más frecuentes son las de contaminación, dudas repetitivas, necesidad de orden, impulsos de carácter agresivo y fantasías sexuales. Las compulsiones son comportamientos o actos mentales de carácter recurrente e inevitable, determinadas por la ansiedad que provocan las obsesiones⁷.

La prevalencia global se encuentra en torno al 2%, siendo la edad media del inicio del trastorno alrededor de los 20 años⁷. El curso tiende a ser largo y variable. En 50-70% de los casos, los síntomas comienzan de manera brusca tras un acontecimiento estresante⁹.

Estos pacientes suelen tener otros trastornos mentales asociados, siendo el más frecuente el trastorno depresivo mayor, en un 67% de los casos, seguido de la fobia social en un 25% de los casos⁹.

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con: síndrome de Tourette, epilepsia del lóbulo temporal, traumatismo craneoencefálico, complicaciones postencefálicas de infecciones del Sistema Nervioso Central, trastorno de la personalidad de tipo obsesivo, esquizofrenia, fobias y trastornos depresivos.

■ FOBIA SOCIAL Y FOBIA ESPECÍFICA

La fobia específica se define como un miedo intenso, irracional y persistente a un objeto y situación claramente definida. La fobia social se describe como un miedo intenso y persistente a situaciones en las que el paciente puede sentirse observado o examinado (hablar en público, escribir delante de otros, utilizar un servicio público...). En ambas, la exposición al objeto o situación fóbica provoca una respuesta inmediata de ansiedad que pone en marcha mecanismos de evitación⁷. Existen dos tipos de fobia social: generalizada, si está determinada por 3 o más situaciones y, no generalizada, si se asocia a 1 ó 2 situaciones.

La prevalencia de la fobia específica, a lo largo de la vida es del 11%, oscilando la de la fobia social entre 3-13%⁹.

El diagnóstico diferencial, en especial el de la fobia social, debe realizarse con el trastorno de angustia con clínica agorafóbica y con el trastorno de personalidad por evitación que, incluso, podría ser considerado como una variante más grave de la fobia social generalizada⁷.

■ TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Conjunto de síntomas que la persona desarrolla después de haber sido testigo, participado o escuchado un "suceso traumático estresante en extremo". Los síntomas duran al menos un mes y afectan a todas las áreas de su vida. El paciente revive lo ocurrido en sus sueños y pensamientos diarios, evitando cualquier cosa que le recuerde al suceso. Asimismo, experimenta síntomas de hiperalerta, irritabilidad y dificultades para el funcionamiento cognitivo⁷.

■ TRATAMIENTO

■ METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA ■ BIBLIOGRÁFICA

En la búsqueda bibliográfica se ha seguido la sistemática que recoge la pirámide de Haynes.

Se han empleado revistas específicas que se sustentan en la metodología de medicina basada en la evidencia (Evidence-Based Mental Health, Journal Watch Psychiatry), así como el Clinical Evidence. Se ha realizado una búsqueda en la base de datos de la Colaboración Cochrane. Se han revisado diversas guías de práctica clínica sobre ansiedad y depresión (Prodigy - National Health Service-, Clearinghouse...). Finalmente, se ha efectuado una búsqueda exhaustiva en Medline, utilizando el Thesaurus y poniendo especial énfasis en la selección de metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados realizados en el ámbito de la Atención Primaria.

Las recomendaciones realizadas se fundamentan en el máximo nivel de evidencia (categoría A) (Ver tabla 1)

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación ¹³

Niveles de Evidencia	
1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos-control de alta calidad Estudios de cohortes o casos-control de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o casos-control bien realizados con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2 -	Estudios de cohortes o casos-control con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la Guía; o Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o Evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o Evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o Evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

■ TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Aunque los resultados de los estudios controlados para analizar la eficacia de las psicoterapias en comparación con la terapia farmacológica son escasos y metodológicamente controvertidos, en líneas generales se puede concluir que:

- Las intervenciones psicoterapéuticas menores como el consejo médico, la psicoeducación o las intervenciones psicopreventivas breves, pueden proporcionar resultados de eficacia similares a las psicoterapias estructuradas, en las patologías depresivas y ansiosas leves o reactivas. Estas intervenciones tienen la ventaja de su aplicación en Atención Primaria y por distintos profesionales de la salud (médicos, enfermería, trabajadores sociales, educadores) y representan la alternativa psicoterapéutica más adecuada para su utilización en dicho ámbito¹⁴.
- La psicoterapia parece proporcionar mayor percepción de satisfacción, autoconfianza y autoeficiencia que el tratamiento farmacológico.
- Los resultados parecen ser mejores que los de los fármacos cuanto menos biológica es la patogenia del trastorno psiquiátrico.
- En general, la terapia cognitivo-conductual ha mostrado, en ensayos clínicos a corto plazo, resultados eficaces y comparables a los psicofármacos en algunos cuadros clínicos (depresión, ansiedad, obsesivo-compulsivo, fobias, etc).
- La combinación de psicoterapia y tratamiento farmacológico proporciona resultados claramente superiores en depresiones de severidad media-alta.
- En la práctica, la disponibilidad y accesibilidad a las psicoterapias estructuradas es reducida debido a las dificultades de formación especializada en las diversas modalidades, al elevado número de profesionales que requiere su aplicación y a la variabilidad de las necesidades de cada paciente.

Entre las técnicas más útiles en Atención Primaria, pueden destacarse el “consejo terapéutico”, la terapia de apoyo y la terapia de resolución de problemas^{15,16}.

El “**consejo terapéutico**” es una intervención de corta duración, focalizada en una determinada situación conflictiva, y en los problemas personales y del entorno vital del paciente. Hay que evitar centrarse en el análisis de conflictos enraizados en la biografía pasada del paciente¹⁵.

La **terapia de apoyo** o el “manejo psicoterapéutico de la relación médico-paciente” es una técnica que suele y debe emplearse siempre en la práctica médica habitual y por el propio médico “de cabecera” del paciente. Pretende establecer una relación empática y que transmita calma y confianza; proporcionar una explicación racional de los síntomas del paciente; ofrecer información

sobre el tratamiento y evolución; guiar al paciente en su relación con el entorno y conseguir implicar a la familia en el tratamiento; todo ello dentro de objetivos realistas^{14,15}.

La **terapia de resolución de problemas** tiene un valor demostrado en Atención Primaria para pacientes depresivos y para los de riesgo suicida. Es una adaptación práctica de la terapia cognitivo-conductual y de la terapia interpersonal. Consta de tres fases, en la primera se identifican los síntomas emocionales y su relación con los problemas situacionales del paciente, después se identifican los problemas focales y, finalmente, se intentan desarrollar estrategias de resolución de problemas adaptadas al paciente¹⁷.

■ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

■ A.1. DEPRESIÓN MAYOR

El objetivo del tratamiento de la depresión consiste en minimizar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Además, debe reducirse el riesgo de recaída, recurrencia y mortalidad.

En el anexo I se presenta una información relativa al mecanismo de acción, indicaciones, efectos adversos, seguridad en sobredosis e interacciones de los antidepresivos (AD).

■ EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Los AD son eficaces en el tratamiento de la depresión, independientemente del grado de severidad del proceso, el ámbito de tratamiento y la comorbilidad con enfermedades médicas (los ensayos clínicos aleatorizados ofrecen una tasa de respuesta de alrededor del 70% para AD comparado con un 25-30% para placebo)¹⁸.

No hay diferencias en eficacia clínicamente significativas entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) en el tratamiento de la depresión mayor no complicada^{18,19,20,21,22,23}. Tampoco existen diferencias en la eficacia global entre los distintos ISRS²⁰.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) son especialmente eficaces en las depresiones atípicas (trastornos depresivos con características biológicas inversas como hipersomnia, aumento del apetito y reactividad afectiva)¹⁹.

Los nuevos AD (venlafaxina, mirtazapina, reboxetina) no aportan ventajas claras en eficacia respecto a los clásicos para el tratamiento de la depresión en Atención Primaria. Podrían ser útiles cuando otros AD fracasan o no se toleran bien²⁰.

Como tratamiento a largo plazo para la prevención de recaídas, los ISRS han demostrado ser eficaces, al igual que algunos ATC como amitriptilina e imipramina. La información disponible sobre los nuevos AD es más limitada²⁰.

RECOMENDACIONES PARA EL EMPLEO DE AD EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Los AD se administran durante una fase inicial de 6-12 semanas, hasta conseguir la remisión de los síntomas (fase aguda). Esta fase deberá ir seguida de un periodo de 4 a 6 meses de tratamiento continuo a dosis plenas para consolidar la remisión y prevenir recaídas (fase de continuación). Por último, si el paciente ha tenido 3 ó más episodios de depresión en los últimos 5 años o más de 5 episodios a lo largo de la vida, deberá instaurarse una fase de mantenimiento para reducir el riesgo de recurrencias. La duración óptima de esta fase no está clara, pero suele ser superior a 6 meses^{19,24}.

En general, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentándolas gradualmente. Una vez alcanzada la dosis terapéutica, si no se observa respuesta tras 4 semanas o la respuesta es parcial tras 6 semanas, debe valorarse una variación del tratamiento. Se deberá revisar la idoneidad del diagnóstico, la dosis y el cumplimiento. Una vez confirmado el fracaso terapéutico, pueden ponerse en práctica distintas estrategias: aumentar la dosis, cambiar de fármaco, combinar fármacos diferentes o, en caso de fracaso con un segundo fármaco, añadir psicoterapia¹⁸.

Al cambiar de AD, en general, se puede ir incorporando el segundo fármaco a medida que se retira el primero. Sin embargo, en algunos casos hay que dejar un periodo de lavado. Así, al cambiar de un ATC a un ISRS a un IMAO, hay que esperar 2 semanas, salvo si se trata de fluoxetina, para el que se requieren 5 semanas²⁵.

En un reciente meta-análisis se ha evidenciado beneficio clínico en pacientes tratados con ATC a dosis de 100 mg/día o menores. A estas dosis, se registraron menos abandonos por efectos adversos que a dosis más altas, sin que hubiera diferencias significativas en eficacia. Los autores concluyeron que, aunque el empleo de ATC a bajas dosis podría estar justificado, se requieren estudios adicionales que confirmen su utilidad²⁶.

La retirada de los AD debe realizarse de forma gradual, ya que la suspensión brusca del tratamiento puede conllevar síndrome de discontinuación. Este efecto se ha observado con todas las clases de AD y se asocia, sobre todo, a tratamientos largos y fármacos de vida media corta como paroxetina o venlafaxina. Fluoxetina, por la larga vida media de su metabolito activo, presenta menor riesgo de síndrome de discontinuación y es el único AD que podría suspenderse de forma brusca (si la dosis es de 20 mg/día)¹⁸.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La selección del AD debe basarse en los antecedentes familiares o personales de respuesta a un fármaco concreto, la presencia de enfermedades médicas, la medicación concomitante, el perfil de

efectos adversos de cada fármaco, la adecuación de las características específicas del fármaco al perfil clínico del paciente, la preferencia del paciente, la probabilidad de cumplimiento y el coste.

1) Fármacos de elección:

Los AD de elección en Atención Primaria son los ATC y los ISRS. (Ver tabla 2).

• ISRS:

Selección del grupo:

Ventajas: menor riesgo en sobredosis, perfil de toxicidad global más favorable, mayor facilidad en el manejo de la dosis¹⁸.

Desventajas: más efectos adversos gastrointestinales que los ATC, relación coste-eficacia menos favorable que los ATC¹⁸.

Selección de principios activos:

fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram.

Tienen la misma eficacia pero la incidencia de ciertos efectos adversos es variable, lo que puede condicionar que, según las características del paciente, sea más adecuado escoger uno u otro (ver anexo I).

• ATC

Selección del grupo:

Ventajas: son muy eficaces, presentan una relación coste-eficacia más favorable y mayor experiencia de uso que los ISRS¹⁸.

Desventajas: el riesgo en sobredosis y el perfil de toxicidad pueden limitar su uso.

Selección de principios activos:

- Amitriptilina, imipramina, clomipramina, por su mayor experiencia de uso, su utilidad en otras indicaciones, su menor coste. Amitriptilina y clomipramina pueden tener más utilidad cuando se requiere un efecto sedante. Imipramina es menos sedante y, por tanto, más adecuada en pacientes inhibidos.
- Nortriptilina, por su perfil de efectos adversos más favorable, menos efectos anticolinérgicos, menos sedación, menos hipotensión postural que los anteriores.

2) Fármacos de segunda línea:

Deben reservarse a casos resistentes a los AD de elección o a pacientes que no los toleren o a depresiones atípicas.

- IMAO. No aportan ventajas respecto a los ATC e ISRS en eficacia y presentan un perfil de toxicidad menos favorable. Exigen, sobre todo los irreversibles, el cumplimiento de restricciones dietéticas¹⁸.
- Nuevos AD (venlafaxina, mirtazapina, reboksetina). Su utilidad en Atención Primaria es limitada. No está claramente demostrado que sean más eficaces que los ATC y que los ISRS en este

Tabla 2. Dosis y coste de los AD

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	DDD	Coste/DDD (euros)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina			
Fluvoxamina	50-300	100	0,55
Fluoxetina	10-80	20	0,66
Citalopram	20-60	20	0,90
Escitalopram	10-20	10	0,83
Paroxetina	20-50	20	1,03
Sertralina	50-200	50	0,88
Antidepresivos tricíclicos			
Amitriptilina	50-300	75	0,13
Imipramina	25-200	100	0,17
Clomipramina	50-250	100	0,37
Nortriptilina	10-100	75	0,24

ámbito, no aportan ventajas respecto a los ISRS en el perfil de toxicidad y su relación coste-eficacia es menos favorable¹⁸. Recientemente la mirtazapina se ha comercializado como especialidad farmacéutica genérica.

A. 2. DISTIMIA

Los AD constituyen el tratamiento farmacológico de elección en pacientes con distimia¹⁸.

La eficacia de los ISRS es similar a la de los ATC, pero se asocian a menos abandonos por efectos adversos²⁷.

Una reciente revisión sistemática incluyó ensayos clínicos aleatorizados que comparaban fármacos con placebo en pacientes con distimia. Se obtuvieron resultados similares en términos de eficacia para distintos grupos de fármacos: ATC, ISRS, IMAO y otros (amineptina, sulpirida, ritanserina). El tratamiento con ATC se asoció a más efectos adversos²⁷.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO.

Ver depresión.

A. 3. TRASTORNO BIPOLAR

(Ver tabla 3).

TRATAMIENTO DE LA FASE MANIACA:

Litio es eficaz en manía leve-moderada, especialmente si existe un componente eufórico importante. Su efecto terapéutico tarda en manifestarse, por lo que se recomienda administrar benzodiazepinas los primeros 7 días tras el inicio del tratamiento con litio²⁸.

Carbamazepina y valproico también son eficaces en la fase maniaca. Carbamazepina puede causar vértigo y ataxia, pero su efecto sedante puede ser una ventaja. Valproico está más estudiado, produce menos interacciones y actúa más rápidamente (1-4 días). Puede ser especialmente útil en pacientes con síntomas mixtos (manía y depresión) o en estados disfóricos^{28,29}. Sin embargo su uso en esta indicación no está autorizado.

Los antipsicóticos ejercen un efecto rápido y potente, y se suelen emplear para controlar la hiperactividad y los síntomas psicóticos en casos graves. Si se utilizan, deben administrarse en periodos cortos y en combinación con estabilizadores del humor²⁸.

TRATAMIENTO AGUDO DE LA FASE DEPRESIVA:

El tratamiento de la depresión bipolar no se ha estudiado tanto como el de la depresión unipolar. Parece que las tasas de respuesta a los AD son menores en pacientes con depresión bipolar que en los que sufren depresión unipolar²⁸.

Si el paciente no estaba tratado con un estabilizador del humor, hay que iniciar su administración²⁸.

Si no hay respuesta o la depresión es severa, se añadirá un AD. Los ISRS se toleran mejor que los ATC y parecen presentar menor riesgo de cambio a fase maniaca, pero éste no se descarta²⁸. El más estudiado es paroxetina.

En pacientes con una rápida alternancia de fases maniaca y depresiva, los AD deberían evitarse, seleccionando un estabilizador del humor diferente al que estuviera recibiendo el paciente o combinando dos. En estos casos se han obtenido buenos resultados con lamotrigina, aunque su uso en esta indicación no está autorizado^{28,30}.

Tratamiento profiláctico a largo plazo

Su objetivo es prevenir las recurrencias y el suicidio. Se debe contemplar en pacientes que han tenido al menos 2 crisis en 5 años²⁸.

Tabla 3. Dosis, efectos adversos, contraindicaciones y precauciones.

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Contraindicaciones	Precauciones
Carbamazepina	400-1600 mg/d. Dosis usual: 400-600 mg/d	Náuseas, vómitos, vértigo, ataxia, alteraciones hepatobiliares, trastornos hematológicos	Depresión medular, bloqueo aurículo-ventricular, porfiria, hipersensibilidad	IH, IR, insuficiencia, cardíaca, glaucoma ángulo cerrado. Disminuye el efecto de anticoagulantes y anticonceptivos orales y teofilina. Verapamilo, eritromicina, isoniazida, fluoxetina, diltiazem, claritromicina aumentan los niveles de carbamazepina. Con fenitoína, disminuyen los niveles de ambos fármacos
Litio	200-600 mg/8h, ajustando la dosis diaria en 300 mg cada 2 días, hasta alcanzar unos niveles de 0,75-1,5 mEq/L	Temblor, polidipsia, poliuria, alteraciones digestiva, confusión, aumento de peso.	Hipersensibilidad, leucemia	Epilepsia, Parkinson, deshidratación, diabetes, hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca, IR. Con AINE, IECA, diuréticos del asa, tiazidas, tetraciclinas, metildopa, fenitoína, carbamazepina, ISRS y antipsicóticos puede aumentar la toxicidad del litio. Teofilina reduce los niveles de litio.

IH: insuficiencia hepática – IR: insuficiencia renal

El litio es el fármaco de elección. Aunque se han publicado casos de pérdida de eficacia en pacientes con buena respuesta inicial, esto no se ha confirmado en estudios adecuados²⁸. Como alternativa puede emplearse carbamazepina. La evidencia relativa a la utilidad del valproico es limitada y no está autorizado en esta indicación²⁸.

Entre los nuevos antiepilépticos, lamotrigina es el más experimentado y, desde hace poco, está indicado en la prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Los neurolépticos atípicos, pueden tener propiedades estabilizadoras del humor, pero la evidencia que justifica su uso es muy limitada y no están indicados como tratamiento a largo plazo²⁸.

A. 4. TRASTORNO MIXTO ANSIOSO-DEPRESIVO

No está definido en el DSM IV, aunque sí aparece recogido en la CIE-10³¹. Destaca por su alta prevalencia en Atención Primaria. En el caso de que sea preciso recurrir al tratamiento farmacológico debe tratarse como una depresión, siendo, por tanto, de primera elección los antidepresivos. Las benzodiazepinas no están indicadas como tratamiento único, ya que la depresión no mejora con ansiolíticos, pero la ansiedad asociada a depresión sí lo hace con antidepresivos. Puede ser útil la administración de benzodiazepinas al inicio del tratamiento³².

B.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

En los anexos I y II se recogen las principales características de antidepresivos y benzodiazepinas.

B.1. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADO (TAG)

El tratamiento se debe planificar a largo plazo.

Los objetivos terapéuticos son¹⁰:

A corto plazo: reducción de los síntomas somáticos, eliminación del estrés psíquico y de la preocupación excesiva, y resolución del insomnio.

A largo plazo: recuperación completa del estado funcional. Prevención de recurrencias o recaídas. Mejoría de otros trastornos psíquicos que acompañan al TAG como pánico, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) o depresión.

Las benzodiazepinas pueden ser útiles a corto plazo (2-6 semanas), en reagudizaciones o, al inicio del tratamiento. El principal problema que presentan es que no deben utilizarse durante periodos prolongados, pues aumenta el riesgo de tole-

rancia y dependencia. Además, no son eficaces en determinadas situaciones como la depresión que frecuentemente acompaña al TAG³³

Los resultados de una revisión sistemática han mostrado una eficacia comparable entre algunos AD (imipramina, trazodona, paroxetina) y las benzodiazepinas, como tratamiento de corta duración (4-8 semanas) del TAG³⁴. No obstante, los AD son más útiles que las benzodiazepinas como tratamiento a largo plazo, ya que no presentan los riesgos asociados al uso prolongado de las mismas y, además, pueden ser eficaces en otras patologías psíquicas que suelen presentar los pacientes con TAG³³.

Por tanto, la evidencia disponible plantea la utilización de AD como tratamiento más recomendable en TAG. Los AD que tienen autorizada oficialmente esta indicación son: paroxetina y venlafaxina.

La buspirona también se ha empleado en pacientes con TAG. Parece ser tan eficaz como las benzodiazepinas, pero presenta diversas limitaciones ya que su efecto tarda 2 ó 3 semanas en aparecer y puede ser ineficaz en pacientes que han sido tratados con benzodiazepinas durante los 30 días previos^{10,15,35,36}. Podría ser útil en pacientes con historia de abuso de fármacos o sustancias tóxicas.

No hay evidencia que justifique el empleo de neurolépticos en TAG³³.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

- Elección: AD. Se recomiendan paroxetina y venlafaxina, pues son los únicos AD autorizados en TAG. Paroxetina es la opción más aconsejable pues presenta una relación coste/eficacia más favorable.
- Imipramina y trazodona no tienen la indicación aprobada, aunque existen ensayos clínicos en los que han demostrado ser eficaces en estos pacientes.
- Las benzodiazepinas (diazepam, clorazepato...) son útiles al inicio del tratamiento o en periodos de reagudización de los síntomas por su eficacia, especialmente en relación con los síntomas somáticos. No deben emplearse durante más de 8-12 semanas (incluyendo la retirada gradual del fármaco).
- En pacientes con historia de abuso de fármacos o sustancias tóxicas puede usarse buspirona.

B.2. TRASTORNO DE PÁNICO

El objetivo del tratamiento es reducir la gravedad y la frecuencia de los ataques de pánico, así como la ansiedad anticipatoria y las conductas fóbicas de evitación^{37,38}.

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS

En las crisis de pánico son de elección las benzodiazepinas que tienen la ventaja, respecto a los AD, del inicio más rápido de la acción. No se recomienda su utilización por vía sublingual porque

no aporta ventajas sobre la oral y puede incrementar la angustia del paciente al asociar su situación con un problema cardiaco grave³⁹.

No deben emplearse los ISRS ya que su efecto tarda en aparecer y pueden aumentar la ansiedad^{38,39}.

Tratamiento de mantenimiento

Son de elección los AD. Los ATC y los ISRS han presentado una eficacia superior a placebo^{37,38}. Entre los ATC, en algunos estudios, clomipramina se ha mostrado más eficaz que imipramina^{40,41}.

En general, las dosis a las que se emplean son las mismas que en depresión, aunque algunos pacientes pueden precisar dosis superiores. Se recomienda comenzar con dosis bajas, que se irán aumentando progresivamente³⁸.

La respuesta al tratamiento se produce normalmente al cabo de 4 semanas. No obstante, en algunos casos no ocurre hasta las 8 semanas. Si en este tiempo no hay respuesta, hay que valorar el cambio de AD o la combinación con psicoterapia³⁸.

Durante las primeras semanas, puede considerarse la asociación de una benzodiazepina, ya que los ISRS pueden ocasionar un aumento inicial de la ansiedad^{37,39}. El tratamiento debe mantenerse a largo plazo (mínimo 1 año). La suspensión de los AD debe realizarse de forma gradual^{38,39,40}.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO:

- **Crisis de pánico:** benzodiazepinas de inicio de acción rápido como alprazolam.
- **Mantenimiento:**
 - Elección: paroxetina, sertralina, citalopram. Los ISRS mencionados están disponibles como genéricos.
 - Alternativa: clomipramina, escitalopram. No están disponibles como genéricos.
 - Se puede asociar al inicio una benzodiazepina, considerando las siguientes precauciones: ser estricto en la dosificación, mantenerlo el menor tiempo posible y retirarlo de forma gradual.

B. 3. TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)

El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente⁴².

El ATC clomipramina y los ISRS han mostrado una eficacia similar en el control de los síntomas en pacientes con TOC^{43,44,45}. Tampoco existen diferencias en eficacia entre los distintos ISRS⁴².

Recomendaciones para el Manejo de los Trastornos Depresivos y de Ansiedad en Atención Primaria

Las dosis recomendadas son superiores a las empleadas en el tratamiento de la depresión⁴⁵.

La respuesta a la medicación puede tardar en producirse hasta 10 ó 12 semanas⁴⁵. Si en este tiempo no hay respuesta, hay que valorar el cambio a otro AD.

El tratamiento debe administrarse durante un periodo mínimo de 1 año^{45,46}. La suspensión de los fármacos debe efectuarse de forma gradual⁴⁶.

La combinación de psicoterapia y tratamiento farmacológico es más eficaz que ambas estrategias por separado en pacientes con predominio de rasgos obsesivos o con depresión coexistente⁴². La terapia cognitivo-conductual juega un papel relevante en el abordaje del TOC.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO:

- Elección: fluvoxamina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina. Entre los ISRS, fluvoxamina es el fármaco más recomendable pues presenta una relación coste-eficacia más favorable.
- Alternativa: clomipramina, porque aunque es eficaz, presenta un perfil general de toxicidad más desfavorable respecto a los ATC.

B. 4. FOBIA SOCIAL

El objetivo del tratamiento es la resolución de los síntomas, la mejora de la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente.

El tratamiento farmacológico recomendado en fobia social lo constituyen: beta-bloqueantes, benzodiazepinas e ISRS^{47,48,49,50}. El papel de los IMAO es controvertido, pues la eficacia de moclobemida es dudosa y, fenelzina, aunque es eficaz, no está disponible en España⁵⁰. Los ATC y la buspirona no son eficaces y los estudios realizados con los nuevos AD son muy limitados^{49,50}.

Propranolol es útil en fobia social no generalizada, la cual incluye 1 ó 2 situaciones sociales claramente definidas. Contribuye a eliminar los síntomas físicos que acompañan al estado de ansiedad. Es ineficaz en fobia social generalizada, y no afecta a la ansiedad que precede a una situación de estrés, a la distorsión del conocimiento, ni a la comorbilidad que, a menudo, está presente⁴⁹.

Los ISRS constituyen el tratamiento de elección en fobia social generalizada⁵⁰. Se han realizado ensayos clínicos con todos los principios activos de este grupo, pero el más estudiado es paroxetina. Ha demostrado eficacia a corto plazo, y, también, como tratamiento de mantenimiento⁵⁰. Las dosis son similares a las utilizadas en depresión. La respuesta normalmente tarda 3 ó 4 semanas en aparecer, pero en algunos pacientes esto no ocurre hasta las 8 semanas⁵⁰.

Las benzodiazepinas pueden ser útiles sobre todo en pacientes con síntomas severos que requieren una rápida resolución de los mismos. Aunque la benzodiazepina más estudiada y eficaz en fobia social es el clonazepam, su uso como ansiolítico no está autorizado (sólo está indicado como antiepiléptico)⁴⁷. En su lugar, pueden emplearse alprazolam o bromazepam. Las benzodiazepinas no deben emplearse durante más de 1 semana y es preferible su administración puntual, cuando sea necesario^{47,49}.

El tratamiento de la fobia social generalizada debe mantenerse durante 6-8 semanas antes de valorar la eficacia o realizar cambios⁵⁰. Si no hay respuesta, se recomienda cambiar a otro fármaco, si hay respuesta parcial, aumentar las dosis y si el tratamiento es eficaz, debe mantenerse un mínimo de 12 meses.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO:

- Fobia social no generalizada: propranolol. Pueden administrarse puntualmente benzodiazepinas (alprazolam, bromazepam).
- Fobia social generalizada: paroxetina, es el ISRS más estudiado en esta indicación. Como alternativa puede emplearse escitalopram. Ambos son los únicos ISRS autorizados en fobia social.

B. 5. ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas después de un suceso traumático, prevenir el desarrollo de alteraciones psíquicas, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente⁵¹.

Para el control de los síntomas puede ser preciso administrar más de una clase de fármacos. Los ISRS son eficaces frente a la mayoría de los síntomas y algunos autores los consideran de elección⁵². Deberían administrarse un mínimo de 6-8 semanas antes de valorar un cambio de tratamiento. Los ATC no aportan ventajas en eficacia frente a los ISRS⁵³. Si el insomnio es un rasgo predominante, puede emplearse trazodona⁵³. Algunos bloqueantes adrenérgicos (propranolol, clonidina...) son útiles frente a los síntomas causados por la hiperactividad autonómica. Estos agentes reducen las pesadillas, la hipervigilancia, las reacciones de alarma y los brotes de furia⁵³.

SITUACIONES ESPECIALES

EMBARAZO

El uso de psicofármacos en el embarazo plantea dilemas importantes ya que estos pueden producir efectos teratogénicos, síndrome perinatal o trastornos del desarrollo a más largo plazo.

Por otro lado, la enfermedad no tratada puede tener efectos perjudiciales e incluso poner en riesgo la viabilidad final del feto⁵⁴.

Cada caso debe evaluarse de forma individual y atendiendo a la relación riesgo/beneficio. Como norma general deberá evitarse el uso de fármacos durante el primer trimestre del embarazo. Si fuese necesario recurrir a los psicofármacos durante el embarazo, se valorará el consentimiento informado.

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS

Si el episodio depresivo aparece durante el embarazo en una paciente no tratada, se recomienda⁵⁵:

- en cuadros leves, adoptar medidas no farmacológicas
- en cuadros moderados, introducir un AD
- en cuadros graves, valorar la administración de AD, la hospitalización o la terapia electroconvulsiva (esto último en cuadros muy graves, de alto riesgo o con ideación suicida).

Si hay antecedentes de depresión postparto, hay que mantener el tratamiento durante el tercer trimestre del embarazo y en el puerperio⁵⁵.

Los AD más seguros durante el embarazo son los ISRS, particularmente, fluoxetina, paroxetina y sertralina, y el AD heterocíclico maprotilina (todos ellos pertenecen a la categoría B de la FDA)^{54,56}. Con estos fármacos, no existe evidencia acerca del aumento del riesgo para el feto. Por esta razón, pueden considerarse de elección. No requieren ajuste de dosis.

Debe evitarse el uso de IMAO irreversibles durante el embarazo. El IMAO reversible, moclobemida, parece ser más seguro⁵⁴.

Los nuevos AD (venlafaxina, reboxetina, mirtazapina) no deben utilizarse, pues no se dispone de información relativa a su uso en embarazo⁵⁴.

Los estudios disponibles sobre ATC son contradictorios. En general, parece que no se incrementa el riesgo de malformaciones, aunque se han descrito casos aislados de deformidades en extremidades y síndromes perinatales⁵⁷.

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los cuadros ansiosos intensos y persistentes no permiten un buen control con técnicas no farmacológicas y conllevan un riesgo para el desarrollo del embarazo si no se tratan (aumento de prematuridad, riesgo de parto prolongado y efectos a largo plazo en el recién nacido).

Si fuese preciso prescribir tratamiento farmacológico, se deben seleccionar ISRS, en concreto, fluoxetina, paroxetina o sertralina (ver trastornos depresivos y embarazo). Otra opción es la buspirona, un ansiolítico no benzodiazepínico que es más seguro en el embarazo que las benzodiazepinas. Éstas, pueden aumentar el riesgo de malformaciones, síndromes perinatales (síndrome de abstinencia y síndrome hipotónico del recién nacido) y problemas en el desarrollo del niño⁵⁸. Si se considera necesario recurrir a una benzodiazepina, se aconseja seleccionar lorazepam, por ser más segura en el embarazo.

■ LACTANCIA

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS

Existen pocos estudios controlados, la mayoría de ellos se han realizado con ATC. De ellos, el más recomendable durante la lactancia es nortriptilina⁵⁹.

Parece que los ISRS se eliminan en cantidades muy pequeñas por leche materna. La cantidad excretada disminuye ajustando el esquema de dosificación (toma nocturna) y el horario de tomas del lactante. Los ISRS más recomendables en la lactancia son: fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Aunque fluoxetina se excreta en muy poca cantidad en la leche, es menos aconsejable por su vida media más larga, por la presencia de metabolitos activos y porque puede causar irritabilidad en el lactante⁵⁹.

Se recomienda interrumpir la lactancia natural. Si fuese necesario mantener el tratamiento y la lactancia materna, se aconseja seleccionar alguno de los AD recomendados y obtener consentimiento informado.

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Todas las benzodiazepinas son eliminadas por la leche materna⁶⁰. El lactante puede presentar somnolencia y pérdida de peso. Si se precisa su uso en administración diaria o en dosis elevadas, hay que suspender lactancia natural⁵⁹.

■ EDAD INFANTO-JUVENIL

■ CONSIDERACIONES GENERALES

En la edad infanto-juvenil deben predominar las intervenciones psicoterapéuticas, familiares y pedagógicas. Los psicofármacos ocupan un lugar aún limitado en el contexto de actuación terapéutica.

La escasez de ensayos clínicos en niños hace que predomine el empirismo y la terapia sintomática. La posología está mal definida y no se conocen los efectos a largo plazo del tratamiento de mantenimiento con psicofármacos sobre el desarrollo psíquico del niño.

La dosis debe individualizarse en función del fármaco, el paciente y la patología. Hay que utilizar fármacos con experiencia y eficacia contrastada en niños, siempre que exista una indicación clara y garantías de control médico y familiar.

A partir de la pubertad, los criterios clínicos, las pautas de utilización de fármacos y la respuesta a los mismos son similares a los de los adultos.

Para la utilización de psicofármacos en menores de edad es necesario el consentimiento paterno⁶¹.

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS^{62,63,64,65}

Los ATC no han mostrado una eficacia clara en este grupo de edad.

El 29 de junio de 2004, la Agencia Española del Medicamento emite una Nota Informativa relativa al uso de ISRS en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes⁶⁵. En ella se establece que el empleo de estos fármacos no se recomienda para el tratamiento de la depresión en este grupo poblacional. Ninguno de ellos tiene la indicación autorizada en España. Citalopram, paroxetina y sertralina no presentan una eficacia diferente a placebo y pueden aumentar el riesgo de ideación o comportamiento suicida. Fluoxetina sí ha mostrado una eficacia ligeramente superior a placebo sin que se encontraran diferencias en el riesgo de ideación o comportamiento suicida. No obstante, se precisa más información para establecer una conclusión definitiva acerca de su relación riesgo-beneficio. No se dispone de estudios con fluvoxamina y escitalopram en esta indicación terapéutica.

Venlafaxina no ha mostrado una eficacia superior a placebo, pero sí se ha asociado a una incidencia superior de ideación o comportamiento suicida.

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD^{61,66,67}

Es preferible el uso de AD al de benzodiazepinas, y, concretamente, de los ISRS, pero el único que está indicado en niños es la sertralina en TOC. Las benzodiazepinas pueden producir reacciones paradójicas (desinhibición conductual) con más frecuencia que en adultos. Además, pueden plantear otros problemas como el riesgo de dependencia. En caso de que sean necesarias, son preferibles las de vida media larga (clorazepato...).

Buspirona podría ser una buena alternativa a las benzodiazepinas en este grupo de edad, pero la experiencia de uso es escasa.

■ ANCIANOS

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS^{68,69,70}

Se recomienda utilizar AD con eficacia demostrada en ancianos, con un perfil de seguridad favorable y bajo potencial para producir interacciones. Hay que evitar fármacos sedantes, con efectos anticolinérgicos, tendencia a producir hipotensión y cardiotoxicidad.

En ancianos debe realizarse un seguimiento más estrecho que en adultos más jóvenes, vigilando especialmente la posible aparición de efectos secundarios. Hay que iniciar el tratamiento a dosis bajas, aumentándola lentamente. En general, debe emplearse la mitad de la dosis que en adultos más jóvenes. Debe evaluarse la respuesta en 2-4 semanas.

Selección del AD:

Elección: ISRS (fluvoxamina: 50-200 mg/día, fluoxetina: 10-20 mg/día, paroxetina: 20-40 mg/día, citalopram: 10-40 mg/día, sertralina: 50-150 mg/día, escitalopram: 5-10 mg/día). No son cardiotoxicos, no presentan efectos anticolinérgicos, se toleran bien y son fáciles de tomar. Fluoxetina tiene un metabolito activo de larga vida media que puede acumularse. Fluvoxamina es el ISRS que presenta una relación coste/beneficio más favorable. Citalopram, escitalopram y sertralina tienen menor potencial para producir interacciones, pero no está clara la relevancia clínica de este hecho.

Como alternativas pueden emplearse nortriptilina (75-150 mg/día) o venlafaxina (75-150 mg/día).

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD³²

Los ISRS son de elección en trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno obsesivo-compulsivo (ver trastornos depresivos en el anciano).

En caso de que sea preciso utilizar benzodiazepinas, hay que seleccionar las que cumplan los siguientes criterios: vida media corta, metabolización por conjugación hepática (no se afecta por la edad), y ausencia de metabolitos activos (riesgo de acumulación y sobredosificación). La más recomendable como ansiolítico es lorazepam (0,5-5 mg/día).

■ PATOLOGÍAS MÉDICAS ASOCIADAS

(Ver tabla 4)

Recomendaciones para el Manejo de los Trastornos Depresivos y de Ansiedad en Atención Primaria

Tabla 4. Recomendaciones para el manejo farmacológico de los trastornos depresivos en pacientes con patologías asociadas

Patología	Recomendaciones
Accidente cerebrovascular	ISRS, nortriptilina o, como alternativa, venlafaxina.
Bulimia	Fluoxetina
Cáncer	AD sedantes y con efecto antiálgico (amitriptilina o doxepina). Como alternativa, emplear ISRS.
Cardiopatía	Evitar ATC (salvo nortriptilina). Son de elección los ISRS. Como alternativas pueden emplearse nortriptilina o mianserina.
Demencia	Evitar AD con efectos anticolinérgicos. Utilizar ISRS o, como alternativa, venlafaxina.
Diabetes	Seleccionar ISRS. Hay que vigilar la glucemia, sobre todo si se usa fluoxetina.
Dolor crónico	ATC (amitriptilina, imipramina).
Epilepsia	Seleccionar ISRS. Evitar maprotilina y clomipramina. Monitorizar.
Glaucoma	Seleccionar ISRS. Evitar AD con efectos anticolinérgicos
Hipertrofia prostática	Seleccionar ISRS. Evitar AD con efectos anticolinérgicos
Insuficiencia hepática	Si se usan ATC, reducir dosis. Con ISRS no es preciso disminuir las dosis.
Insuficiencia renal	En general, reducir a la mitad la dosis de AD.
Migraña	ATC (amitriptilina, imipramina).
Obesidad	Fluoxetina
Parkinson	Nortriptilina, de primera elección. De segunda elección, ISRS (sertralina).
SIDA	Seleccionar ISRS (iniciar el tratamiento con dosis muy bajas). Evitar AD con efectos anticolinérgicos.
Traumatismo craneoencefálico	ISRS.

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo farmacológico de los trastornos de ansiedad en pacientes con patologías asociadas

Patología	Recomendaciones
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Utilizar alternativas (psicoterapia, AD). Si se emplean ansiolíticos, evitar dosis altas.
Epilepsia	Usar benzodiazepinas con marcado efecto anticonvulsivante (clonazepam, diazepam)
Insuficiencia hepática	Utilizar lorazepam. Evitar ansiolíticos de vida media larga. Evitar dosis elevadas.
Insuficiencia renal	Evitar dosis elevadas.
Patología neurológica (Sistema Nervioso Central)	Evitar en lo posible, por mayor riesgo de confusión y otros efectos adversos neurológicos.

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS^{71,72,73,74,75,76,77,78,79}

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD^{72,73}

Si se administra un AD, hay que tener en cuenta las recomendaciones del apartado anterior.

(Ver tabla 5).

■ ABUSO DE SUSTANCIAS

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS:

Hay que descartar que se trate de trastornos relacionados con la toma de sustancias de abuso (alcohol, opioides...) e inducidos por éstas. Iniciar el tratamiento 4 semanas después de la abstinencia, si se presenta cuadro depresivo, o antes, si existen antecedentes de depresión recurrente y criterios de gravedad.

■ Selección del AD:

Son preferibles los ISRS: fluoxetina (20-50 mg/día) o sertralina (50-200 mg/día). Como alternativa, se recomienda imipramina (150-300 mg/día). Aunque ésta se ha estudiado más, presenta la desventaja de que se tolera peor^{80,81}.

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD:

■ Ansiedad y consumo de alcohol:

Se recomienda seleccionar preferentemente ISRS y, como alternativas: imipramina, buspirona o tiaprida.

Hay que evitar el uso de ansiolíticos benzodiazepínicos, salvo si existe abstinencia estable, debido al alto riesgo de abuso que conllevan. Si se utilizan, se recomiendan las benzodiazepinas de vida media larga como el diazepam o el clorazepato, excepto si hay problemas hepáticos. En este caso, pueden emplearse benzodiazepinas de vida media más corta como lorazepam⁸².

Ansiedad y consumo de opioides:

Los ISRS son de primera elección. Si se emplean benzodiazepinas, seleccionar las de vida media más larga⁸³

■ CRITERIOS DE DERIVACIÓN

■ TRASTORNOS DEPRESIVOS:

Los cuadros depresivos de intensidad leve-moderada y no complicados son subsidiarios de detección, evaluación y tratamiento por Atención Primaria, debido a su prevalencia entre la población que consulta en este nivel y a la eficacia y seguridad de los fármacos recomendados para su tratamiento.

Las situaciones clínicas que motivarían una derivación o interconsulta a Atención Especializada son:

- depresión grave: depresión con alta intensidad de síntomas, depresión con riesgo autolítico, depresión con síntomas psicóticos.
- depresión bipolar: con antecedentes de episodios hipertímicos (hipomaníacos o maníacos).
- depresión resistente: cuando se han empleado dos AD de forma consecutiva a las dosis adecuadas y durante el tiempo apropiado (dosis terapéuticas recomendadas y al menos durante 6-8 semanas con cada fármaco).
- depresión con comorbilidad psiquiátrica: psicosis, abuso de sustancias, trastorno de la personalidad...
- distimia que se complica en su evolución.
- necesidad de intervenciones psicoterapéuticas formales y estructuradas (terapia interpersonal, técnicas cognitivo-conductuales...) que requieren un nivel especializado.

La atención a trastornos mixtos ansioso-depresivos, trastornos adaptativo-depresivos y reacciones de duelo debería realizarse en Atención Primaria y derivarse o solicitar interconsulta si existen:

- dudas en el diagnóstico diferencial y en la necesidad de tratamiento.
- criterios de gravedad
- riesgo autolítico
- larga duración
- dificultad en la valoración de la incapacidad laboral
- necesidad de abordaje psicosocial especializado
- necesidad de psicoterapia formal y estructurada

■ TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La mayoría de los pacientes que presentan trastornos de ansiedad pueden ser atendidos (detección, evaluación y tratamiento) en Atención Primaria. Los pacientes con sospecha de

trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de estrés postraumático, por sus dificultades de tratamiento y su pronóstico desfavorable, son inicialmente subsidiarios de derivación a Atención Especializada en Salud Mental.

Las situaciones clínicas que motivarían una derivación o interconsulta a Atención Especializada son:

- dudas en el diagnóstico diferencial y en la necesidad de tratamiento.
- resistencia al tratamiento
- comorbilidad psiquiátrica (abuso de sustancias, psicosis, trastornos de la personalidad)
- necesidad de intervenciones psicoterapéuticas especializadas
- trastornos graves por intensidad o riesgo autolítico.
- dificultad en la valoración de la incapacidad laboral

■ CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Es fundamental realizar un adecuado abordaje de los trastornos de ansiedad/depresión debido al gran impacto que conllevan a nivel sanitario, económico y social.
- El objetivo general del tratamiento de estos trastornos es resolver los síntomas, mejorar el estado funcional y la calidad de vida del paciente y prevenir recurrencias y recaídas.
- Los aspectos fundamentales para conseguir el objetivo terapéutico son: la realización de un diagnóstico correcto, la selección del tratamiento más adecuado en cada caso, el seguimiento del paciente para valorar su respuesta y la educación sanitaria del mismo, aportándole la información necesaria para implicarle en el plan terapéutico.
- La terapia no farmacológica ha demostrado eficacia. En Atención Primaria resultan útiles las actividades psicoterapéuticas menores (consejo médico, psicoeducación...), pero existen limitaciones prácticas para llevar a cabo las diferentes intervenciones estructuradas.
- Los fármacos empleados en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión son, fundamentalmente, antidepresivos y benzodiazepinas. En algunos trastornos se utilizan otros fármacos como estabilizadores del humor o beta-bloqueantes.
- En general, en el proceso de selección del tratamiento farmacológico hay que considerar el tipo de trastorno, el perfil del paciente y las características específicas de cada fármaco. En cada trastorno concreto, se deben seleccionar preferentemente los fármacos para los que exista un mayor nivel de evidencia (categoría A), que tengan un perfil de seguridad más favorable y cuya indicación esté autorizada oficialmente. También se deberá tener en cuenta como aspecto fundamental en la toma de decisiones terapéuticas la eficiencia de los tratamientos, optando, a igualdad de condiciones, por la alternativa de menor coste.

(Ver tabla 6)

Tabla 6. Recomendaciones para el manejo farmacológico de los trastornos depresivos y de ansiedad

RECOMENDACIONES (categoría A) (*)

TRASTORNOS DEPRESIVOS

Depresión

Se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y/o revisiones sistemáticas con ATC y heterocíclicos, ISRS, IMAO y nuevos AD.

En Atención Primaria se recomiendan ISRS (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram) y ATC (imipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina). El ISRS más eficiente es fluvoxamina y los ATC más eficientes son imipramina y amitriptilina. Todos los ISRS están disponibles como genéricos salvo escitalopram.

Distimia

En distimia se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas con ATC, IMAO e ISRS. Se recomiendan ATC e ISRS.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Trastorno de ansiedad generalizada

Se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas de AD y benzodiazepinas

Entre los AD se recomiendan paroxetina y venlafaxina, pues son los únicos autorizados en TAG. De ellos, la opción más eficiente es paroxetina. Imipramina y trazodona, aunque son eficaces en TAG, carecen de la indicación aprobada.

Las benzodiazepinas pueden ser útiles al inicio del tratamiento o en periodos de reagudización de los síntomas, administradas durante periodos no superiores a 8-12 semanas.

Trastorno de pánico

En crisis de pánico se recomiendan benzodiazepinas de inicio de acción rápido como alprazolam. En mantenimiento se recomiendan: paroxetina, sertralina y citalopram, todos ellos disponibles como genéricos. Clomipramina y escitalopram podrían emplearse como alternativa. Al inicio del tratamiento de mantenimiento puede utilizarse una benzodiazepina como alprazolam en combinación con AD.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Se dispone de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados con ISRS y ATC. Se recomiendan: fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina y, como alternativa, clomipramina. Aunque todos los ISRS, salvo escitalopram, están autorizados en esta indicación, la opción más eficiente es fluvoxamina. En general, los ISRS se toleran mejor que los ATC.

Fobia social

No generalizada: se recomienda propranolol como terapia de los síntomas físicos asociados a la ansiedad. También pueden emplearse benzodiazepinas (alprazolam, bromazepam) de forma puntual.

Generalizada: Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados con ISRS e IMAO. Los ISRS se consideran de elección. De ellos, paroxetina, es el más estudiado en esta indicación. Como alternativa, puede emplearse escitalopram. Son los dos únicos ISRS autorizados en fobia social.

(*) Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ (de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo) y directamente aplicable a la población diana de la Guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ (metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo) y con gran consistencia entre ellos

BIBLIOGRAFÍA

- Üstün TB, Sartorius N, editores. Mental Illness in General Health Care: An International Study. New York: John Wiley & sons Ltd;1995.
- Vázquez-Barquero JL, García J, Artal J, Iglesias C, Montejo J, Herrán A et al. Mental health in primary care. An epidemiological study of morbidity and use of health resources. Br J Psychiatr 1997;170:529-35.
- Regier DA, Narrow WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. J Psychiatry Res 1990;24:3-14.
- Dugue M, Neugroschi J. Anxiety disorders: helping patients regain stability and calm. Geriatrics 2002;57:27-31.
- Herrán A, Cuesta Nuñez JC, Vázquez-Barquero JL. Trastornos del estado de ánimo. En: Vázquez-Barquero JL, editor. Psiquiatría en Atención Primaria. Madrid: Grupo Aula Médica; 1998. p.234.
- Salgado P, Bataller R, Vallejo J. Trastornos de ansiedad. En: Vázquez-Barquero JL, editor. Psiquiatría en Atención Primaria. Madrid: Grupo Aula Médica;1998. p.259.
- López-Ibor JJ, Valdés M. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson;2002.
- Roca Bannasar M. Trastornos del humor. Madrid: Panamericana;1999.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Sinopsis de Psiquiatría. Madrid: Panamericana;2000.
- Culpepper L. Generalized anxiety disorder in Primary Care: emerging issues in management and treatment. J Clin Psychiatry 2002;63:35-42.
- Gliatto M. Generalized anxiety disorder. Am Fam Physician 2000;62:1591-600.
- Vallejo J, Gastó C. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. Barcelona: Masson;2001.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook. 2001. Edinburgh, SIGN. SIGN Publication. N°50.
- Tylee A. Counselling in primary care. Lancet 1997;350:1643.
- Rowland N. GAT is counselling. En: Corney R, Jenkins R, editores. Counselling in general practice. London: Routledge;1992.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for major depressive disorder in adults. American Journal of Psychiatry 1993;150, suppl 4:1-26.
- Ayuso JL, Álvarez E. Unidad didáctica 5. Depresión. Madrid: Psicomedica 2000;1996.
- Prodigy Guidance. Depression. [En línea] April 2002. [Fecha de acceso: 18 de diciembre de 2002] Disponible en URL: www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=depression.
- Geddes J, Butler R. Trastornos depresivos. En: Barton S, editor. Evidencia clínica. 1ª ed, Bogotá: Grupo Editorial Legis S.A; 2002. p. 869-89.
- Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Hitchcock Noël P, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. Ann Intern Med 2000;132:743-56.
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000;58:19-36.
- 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;326:1014-7.
- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 2 2002. Oxford: Update Software.
- Peveler R, Carson A, Rodin G. Depresión in medical patients. BMJ 2002;325:149-52.
- Servicio Vasco de Salud. Tratamiento de la depresión en Atención Primaria. INFAC. Vol.10,Nº2,febrero 2002.
- Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ 2002;325:991-5.

Recomendaciones para el Manejo de los Trastornos Depresivos y de Ansiedad en Atención Primaria

27. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2002. Oxford: Update Software.
28. Muller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002;359:241-7.
29. Dinan TG. Lithium in bipolar mood disorder. *BMJ* 2002;324:989-90.
30. Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry* 2002;63:275-83.
31. Organización Mundial de la Salud. CIE10. Trastornos mentales y del comportamiento. Pautas diagnósticas y de actuación en Atención Primaria. Madrid: Meditor; 1992.
32. García H, López B, Ordóñez E, Sastre I, Valero E. Diagnóstico y tratamiento del insomnio y de los trastornos de ansiedad en Atención Primaria. Edita: Gerencia de Atención Primaria. Área Sanitaria de Oriente de Asturias (VI). Junio 2000.
33. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 11):53-8.
34. Casacalenda N, Boulenger JP. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications. *Can J Psychiatry* 1998;43:722-30.
35. Magill MK, Gunning K. Generalized anxiety disorder in family practice patients. *Am Fam Physician* 2000;62:1500-4.
36. Davidson JRT. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 11):46-52.
37. Kumar S, Browne MO. Trastorno de pánico. En: Barton S, editor. Evidencia clínica. 1ª ed, Bogotá: Grupo Editorial Legis S.A.; 2002. p. 915-22.
38. Prodigy Guidance. Panic disorder. [En línea] January 2000. [Fecha de acceso en 18 de diciembre de 2002]. Disponible en URL: www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=panic%20disorder.
39. Área 11. Atención Primaria-Salud Mental. Selección de medicamentos para el manejo de patologías psiquiátricas. Febrero 2001.
40. Sheehan DV. Current concepts in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 18):16-21.
41. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:45-9.
42. Soomro GM. Trastorno obsesivo-compulsivo. En: Barton S, editor. Evidencia clínica. 1ª ed, Bogotá: Grupo Editorial Legis S.A.; 2002. p. 904-14.
43. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995;166:424-43.
44. Abramowitz JS. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:44-52.
45. Prodigy Guidance. Obsessive compulsive disorder. [En línea] January 2000. [Fecha de acceso: 18 de diciembre de 2002]. Disponible en URL: www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=obsessive%20compulsive%20disorder.
46. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397-405.
47. Jefferson JW. Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia (social anxiety disorder). *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 1):50-3.
48. Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:311-24.
49. Connor KM, Davidson JRT, Sutherland S, Weisler R. Social phobia: issues in assessment and management. *Epilepsia* 1999;40(suppl 6):S60-5.
50. Schneier FR. Treatment of social phobia with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 1):43-8.
51. Bisson J. Trastorno por estrés posttraumático. En: Barton S, editor. Evidencia clínica. 1ª ed, Bogotá: Grupo Editorial Legis S.A.; 2002. p. 923-30.
52. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2002;346:108-14.
53. Lange JT, Lange CL, Cabaltica RBG. Primary care treatment of post-traumatic stress disorder. *Am Fam Physician* 2000;62:1035-40.
54. Benabarre A, Bernardo M, Arrufat F, Salva J. El manejo y el tratamiento de los trastornos mentales graves de la embarazada. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1998;26:182-200.
55. Altschuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
56. Kulin NR, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609-10.
57. Misri S. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 1991;21:157-71.
58. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317:839-43.
59. Yoshida K, Smith B, Kumar R. Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. *J Psychopharmacol* 1999;13:64-80.
60. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50.
61. Gadow KD. Clinical issues in child and adolescent psychopharmacology. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:842-52.
62. Birmaher B. Should we use antidepressant medications for children and adolescents with depressive disorders? *Psychopharmacol Bull* 1998;34:35-9.
63. Todd J. Antidepresivos en la infancia y la adolescencia. En: Álvarez E, Casas M, Noguera N, Udina C. Fármacos antidepresivos. Barcelona: PPU; 1990. p.279-91.
64. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
65. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre antidepresivos ISRS. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes. Ref: 2004/06. 29 de junio de 2004.
66. Green WH. Child and adolescent clinical pharmacology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
67. Maletic V, March J, Johnston H. Child and adolescent psychopharmacology. In: Jefferson J, Greist J. Psychiatric Clinics of North America: Annual of Drug Therapy. Philadelphia: Saunders; 1994. p. 101-24.
68. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
69. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, Reynolds CF, Alexopoulos GS, Bruce ML et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *JAMA* 1997;278:1186-90.
70. American Psychiatric Association. Practice guidelines for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2000;157(4 suppl):1-45.
71. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
72. Stoudemire A, Moran MG, Fogel BS. Psychotropic drug use in the medically ill: Part I. *Psychosomatics* 1990;31(4):377-91.
73. Stoudemire A, Moran MG, Fogel BS. Psychotropic drug use in the medically ill: Part II. *Psychosomatics* 1991;32:34-46.
74. Cunningham LA. Depression in the medically ill: choosing an antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1994 Sep;55 (suppl A):90-7; discussion 98-100.
75. Coupland N, Wilson S, Nutt D. Antidepressant drugs and the cardiovascular system: a comparison of tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients with cardiovascular problems. *J Psychopharmacol* 1997;11:83-92.
76. Klaassen T, Verhey FR, Sneijders GH, Rozendaal N, de Vet HC, Van Praag HM. Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1995;7:281-6.
77. House A. Depression associated with stroke. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1996;8:454-7.
78. Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:12-7; discussion 18-9.
79. Ayuso JL. Use of psychotropic drugs in patients with HIV infection. *Drugs* 1994;47:599-610.
80. Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Tristán S. Tratamiento de los trastornos depresivos en sujetos dependientes de alcohol. En: Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid: Panamericana; 2002. p.273-82.
81. Sopelana PA. Tratamiento de los trastornos depresivos en dependientes a otras drogas. En: Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid: Panamericana; 2002. p.209-302.
82. Royo F. Tratamiento de los trastornos de ansiedad en dependientes de alcohol. En: Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid: Panamericana; 2002. p.303-14.
83. Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad en dependientes de sustancias. En: Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid: Panamericana; 2002. p.315-30.

ANEXOS

Anexo I. ANTIDEPRESIVOS

En las tablas 1 y 2 se recogen, respectivamente, el mecanismo de acción de los diferentes grupos de antidepresivos (AD) y sus indicaciones.

Tabla 1. Mecanismo de acción de los antidepresivos^{1,2,3}

Inhibición de la recaptación del neurotransmisor por la neurona presináptica:
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina...)
- Heterocíclicos (mianserina, maprotilina, trazodona)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluvoxamina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina)
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina* (venlafaxina)
- Inhibidor de la recaptación de noradrenalina (reboxetina).
Inhibición de la degradación del neurotransmisor por la enzima monoamino oxidasa
- Inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (moclobemida, tranilcipromina)
Bloqueo de los receptores adrenérgicos presinápticos y los serotoninérgicos
- Mirtazapina

*Próximamente se va a comercializar un nuevo antidepresivo de acción dual, duloxetina.

Tabla 2. Indicaciones de los antidepresivos⁴.

Principio activo	Indicaciones						
	Depresión	Bulimia	Pánico	Fobia	TAG	TOC	Otras
Tricíclicos y heterocíclicos*							
Amitriptilina	SI	SI					Neuralgia Enuresis Dolor
Imipramina	SI		SI				Enuresis nocturna Síndrome doloroso crónico Terrores nocturnos
Clomipramina	SI		SI	SI		Síndromes obsesivos	Enuresis nocturna narcolepsia
Nortriptilina	SI						
Maprotilina	SI						
Mianserina	SI						
Trazodona	SI						Trastornos de agresividad, alcoholismo crónico Precirugía, preendoscopia Trastornos emotivo-afectivos y de la conducta. Ansiedad asociada a depresión
Inhibidores de la monoaminoxidasa							
Moclobemida	SI						
Tranilcipromina	SI		SI	SI			
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina							
Citalopram	SI		SI			SI	
Escitalopram	SI		SI	SI			
Fluoxetina	SI	SI				SI	Ansiedad asociada a depresión
Fluvoxamina	SI					SI	
Paroxetina	SI		SI	SI	SI	SI	
Sertralina	SI		SI			SI	
Nuevos antidepresivos							
Venlafaxina	SI				SI		
Reboxetina	SI						
Mirtazapina	SI						

TAG: trastorno de ansiedad generalizado – TOC: trastorno obsesivo-compulsivo

*En el grupo de los tricíclicos y heterocíclicos se ha realizado una selección de principios activos, debido a la amplitud del mismo

■ EFECTOS ADVERSOS DE LOS AD

Aunque diversos estudios muestran un mayor número de abandonos con antidepresivos tricíclicos (ATC) que con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los resultados de una reciente revisión sistemática indican que las diferencias son relativamente modestas (tasa de abandonos con ATC un 3% superior a la correspondiente a ISRS) y menores a las documentadas en estudios previos (tasa de abandonos con ATC 8-12% superior a la de ISRS)^{1,5,6}. El mayor número de abandonos totales con los ATC se atribuyó a la incidencia de efectos adversos más que a la falta de eficacia⁵.

La citada revisión aporta datos del subgrupo de pacientes tratados con AD heterocíclicos. La diferencia entre el número de abandonos en estos pacientes respecto a los tratados con ISRS no fue significativa^{1,5}.

Los ATC antagonizan los receptores colinérgicos, histamínicos y alfa-adrenérgicos originando estreñimiento, retención urinaria, sequedad de boca, sedación, hipotensión postural, arritmias o aumento de peso^{1,7}. Las aminor secundarias como nortriptilina producen menos efectos anticolinérgicos que las terciarias (amitriptilina, clomipramina, imipramina...)⁷.

Los AD heterocíclicos (maprotilina, trazodona y mianserina) presentan menos efectos anticolinérgicos que los ATC. Maprotilina tiene mayor efecto proconvulsivante y mianserina es menos cardiotóxica que los ATC, aunque puede producir agranulocitosis. Trazodona es más sedante¹.

Los ISRS presentan la ventaja respecto a los ATC de una menor incidencia de efectos anticolinérgicos y la ausencia de cardiototoxicidad severa, aunque producen más efectos adversos gastrointestinales^{8,9}. También pueden originar: mareo, insomnio, temblor, reacciones extrapiramidales, urticaria, erupción cutánea, hiponatremia y disfunción sexual³.

La incidencia de efectos adversos puede variar para los diferentes principios activos de este grupo (Ver tabla 3).

Tabla 3. Reacciones adversas de ISRS. Principios activos relacionados con una mayor incidencia de determinadas reacciones adversas¹⁰.

Reacción adversa	Mayor incidencia con...
Reacciones extrapiramidales	Paroxetina
Náuseas y vómitos	Fluvoxamina
Insomnio	Fluoxetina
Agitación	Fluoxetina
Sedación	Paroxetina y Fluvoxamina
Anorexia	Fluoxetina
Reacciones dermatológicas	Fluoxetina
Temblor	Paroxetina y Fluvoxamina
Disfunción sexual	Paroxetina

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) producen efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, insomnio (que responde bien a trazodona), disfunción sexual y aumento de peso^{1,3}.

El perfil de toxicidad de los nuevos AD se resume a continuación^{1,2}:

Venlafaxina produce náuseas, agitación, disfunción sexual, insomnio, hipertensión (dosis-dependiente, hasta 13% a dosis superiores a 300 mg/d), cefaleas. Los efectos anticolinérgicos son muy infrecuentes. No produce hipotensión ortostática ni sedación. El efecto adverso más frecuentemente asociado con la formulación retard es la náusea.

Mirtazapina origina sedación (menos a altas dosis), aumento de peso, vértigo, estreñimiento, sequedad de boca. Apenas produce disfunción sexual, náusea o diarrea. Produce menos efectos anticolinérgicos y es menos cardiotóxica que amitriptilina, pero se asocia a más sedación y aumento de peso. Se han descrito casos de neutropenia severa.

Reboxetina produce sequedad de boca, insomnio, retención urinaria, estreñimiento, náuseas y cefalea. Se ha asociado a aumento de la frecuencia cardiaca.

■ SEGURIDAD EN SOBREDOSIS

Los ATC más antiguos como amitriptilina o imipramina son más tóxicos en sobredosis y se asocian a mayor mortalidad que los ISRS¹. Estos, al igual que mianserina y trazodona parecen presentar menor riesgo en sobredosis¹. Aunque teóricamente los nuevos AD (venlafaxina, mirtazapina, reboxetina) podrían presentar ventajas en cuanto a su seguridad en sobredosis, una publicación reciente recoge datos que indican que esto no es cierto en el caso concreto de venlafaxina. Así, se han descrito muertes, arritmias y convulsiones asociadas a la sobredosificación con venlafaxina¹¹.

■ RIESGO DE SUICIDIO

En pacientes con ideas suicidas y sin depresión, los AD son ineficaces.

En pacientes deprimidos con alto riesgo de suicidio, hay que seleccionar fármacos con baja toxicidad en sobredosis.

Los ISRS se han asociado a beneficios globales (disminución de la letalidad...), pero es preciso vigilar estrechamente al paciente las primeras semanas del tratamiento, pues podrían inducir un estado disfórico que podría derivar en un aumento de la ideación, o los comportamientos suicidas. En cualquier caso, hay que tener siempre presente el riesgo de suicidio en las primeras fases del tratamiento de la depresión asociado a la propia enfermedad¹.

■ INTERACCIONES

Los ATC pueden interactuar con el alcohol, los anticolinérgicos, IMAO, anticonceptivos orales, antidiabéticos, benzodiazepinas, carbamazepina, cimetidina, clonidina, minociclina y metildopa¹².

Se han descrito interacciones de los IMAO con: alcohol, alimentos ricos en tiramina, opioides, ATC, benzodiazepinas, fenilefrina, efedrina, ISRS, antidiabéticos y levodopa.

Los ISRS son metabolizados por el citocromo p-450 e inhiben diferentes isoenzimas de este sistema. Pueden aumentar el efecto de: calcioantagonistas, fenitoína, carbamazepina, propranolol, astemizol, terfenadina, ATC, amiodarona, omeprazol, eritromicina, teofilina o clozapina¹². Aunque citalopram y sertralina teóricamente tienen menor potencial para producir interacciones, es difícil predecir la relevancia de esta circunstancia en la práctica clínica.

Los AD que actúan a nivel del sistema serotoninérgico pueden producir el denominado síndrome serotoninérgico cuando se administran junto con otros fármacos con actividad serotoninérgica como dextrometorfano, agonistas 5-HT1 ("triptanes"), litio, selegilina y antiparkinsonianos. Este síndrome se caracteriza por excitación, rigidez, hipertermia, convulsiones e incluso coma y muerte¹³. Además, se ha documentado que el uso concurrente de ISRS y AINEs, incluyendo aspirina a bajas dosis, incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA ANEXO I

1. Prodigy Guidance. Depression. [En línea] April 2002. Disponible en www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=depression. [Fecha de acceso: 18 de diciembre de 2002].
2. Kent JM. SnRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911-8.
3. Travé AL, Reneses A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002;26:1-8.
4. Base de datos de medicamentos del Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [En línea] Disponible en URL: <http://www.cof.es>. [Fecha de acceso: 18 de diciembre de 2002].
5. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP et al. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
6. Geddes J, Butler R. Trastornos depresivos. En: Barton S, editor. *Evidencia clínica*. 1ª ed, Bogotá: Grupo Editorial Legis S.A.; 2002. p. 869-89.
7. Compton MT, Nemeroff CB, Harris RW. The evaluation and treatment of depression in Primary Care. *Clin Cornerstone* 2000;3:10-22.
8. Möller HJ. Are all antidepressants the same? *J Clin Psychiatry* 2001;61(suppl 6):24-8.
9. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998;159:1245-52.
10. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999;57:507-33.
11. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ* 2002;325:1332-3.
12. Area 11. Atención Primaria-Salud Mental. Selección de medicamentos para el manejo de patologías psiquiátricas. Febrero 2001.
13. Drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors, especially with other psychotropics. *Prescrire Int* 2001;10:25-31.
14. de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-9

Anexo II.

BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas se emplean, entre otras indicaciones, en trastornos de ansiedad. Su efecto ansiolítico se debe fundamentalmente a la disminución del estado de alerta y a la eliminación de síntomas somáticos como la tensión muscular¹.

Las principales diferencias entre las distintas benzodiazepinas son farmacocinéticas (inicio de acción, vida media de eliminación, ruta metabólica...). (Ver tabla 1). Por tanto, los parámetros farmacocinéticos constituyen uno de los principales factores a considerar en la selección de una u otra. Así, las benzodiazepinas de rápido inicio de acción son de elección en las crisis agudas de ansiedad y/o pánico, pero, cuando se busca una acción sostenida, en general, se prefieren las de duración de acción intermedia o larga. Incluso en esta situación, en ancianos son de elección las de acción corta y las que se metabolizan por conjugación, ya que no se acumulan^{1,2}.

Entre sus efectos adversos figuran: somnolencia, hipotonía muscular, ataxia, astenia, nistagmo, disartria, depresión respiratoria, amnesia anterógrada y reacciones paradójicas de irritabilidad, agresividad y excitación^{2,3}. Estas últimas son más frecuentes con las benzodiazepinas de vida media más corta. También producen tolerancia y dependencia física y psíquica⁴. El riesgo de dependencia aumenta al aumentar la dosis y la duración del tratamiento¹. Las benzodiazepinas de vida media corta se asocian a un mayor riesgo de abuso⁴.

Al suprimir las benzodiazepinas de forma brusca pueden aparecer fenómeno de rebote y síndrome de abstinencia¹. Los síntomas de ambos incluyen ansiedad, irritabilidad e insomnio. El síndrome de abstinencia es más severo con dosis altas, fármacos de vida media corta, y en pacientes con historia de abuso de sustancias tóxicas. Comienzan entre 6-12 horas después de la administración de la última dosis de un fármaco de vida media corta y entre 24-48 horas si se trata de una benzodiazepina de vida media larga¹.

Las benzodiazepinas están contraindicadas en hipersensibilidad a las mismas, miastenia gravis, insuficiencia respiratoria severa, síndrome de apnea del sueño e insuficiencia hepática grave². Tampoco deben emplearse en pacientes en situación de coma, shock o intoxicación etílica aguda, ni en niños menores de 2 años (en este último caso, salvo diazepam)². Los ancianos son más susceptibles a los efectos neurológicos de las benzodiazepinas. Su consumo se asocia a un mayor riesgo de caídas y fracturas, sobre todo si se trata de benzodiazepinas de vida media larga⁵. Deben usarse con precaución en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en alcohólicos y drogodependientes y en las personas que, por su actividad profesional, deben estar hipervigilantes. Cruzan la barrera placentaria, por lo que debe evitarse, en lo posible, su uso en el embarazo².

RECOMENDACIONES GENERALES SOBRE EL ■ USO DE BENZODIAZEPINAS^{1,2,3}

- El primer paso, previo a la utilización de benzodiazepinas en los trastornos de ansiedad, es realizar un diagnóstico preciso, investigando la etiología. Si la ansiedad está motivada por patologías o problemas de salud de base como enfermedades somáticas, otros trastornos mentales, consumo de sustancias tóxicas o efectos secundarios de medicamentos, estos deben tratarse adecuadamente.
- La utilización de benzodiazepinas debe reservarse a los pacientes que sufran un trastorno intenso, que limite su actividad o los someta a una situación de estrés importante.
- La dosis debe individualizarse según la edad, patología subyacente y respuesta al fármaco.

- Debe emplearse siempre la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible, en forma de tratamientos cortos o intermitentes, para evitar el riesgo de dependencia. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, valorando la necesidad de continuar el tratamiento. De forma general, la duración total del tratamiento en ansiedad no debe superar las 8-12 semanas (incluyendo la retirada gradual del fármaco). En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado.
- En general, en trastornos de ansiedad son preferibles las benzodiazepinas de vida media más larga.
- La supresión del fármaco debe realizarse siempre de forma gradual.
- Hay que evitar la asociación de benzodiazepinas entre sí, así como la utilización de especialidades farmacéuticas que contienen benzodiazepinas combinadas con otros fármacos.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de las benzodiazepinas indicadas como ansiolíticos²

Principio activo	Semivida plasmática (h) (*)	Metabolito activo	Velocidad de absorción
Acción larga (>48h)			
Clorazepato	30-60	Sí	Rápida
Clordiazepóxido	7-28	Sí	Lenta
Diazepam	15-60	Sí	Muy rápida
Halazepam	12	Sí	Lenta
Ketazolam	6-25	Sí	Rápida
Quazepam	39	Sí	Muy rápida
Acción intermedia (10-48h)			
Alprazolam	11-16	No	Muy rápida
Bromazepam	8-19	No	Muy rápida
Clobazam	20	Sí	Muy rápida
Lorazepam +	12	No	Lenta
Nitrazepam	20-40	No	Rápida
Pinazepam	15-17	Sí	Muy rápida
Acción corta (<10h)			
Clotiazepam	5-6	No	Muy rápida

*Las semividas plasmáticas de eliminación pueden estar prolongadas en niños, ancianos o en insuficiencia hepática y no siempre predicen la duración de los efectos clínicos. El aclaramiento de las benzodiazepinas de semivida corta o intermedia está menos afectado por la edad que las de semivida larga.

+ Se metaboliza por conjugación.

Tabla 2. Interacciones de las benzodiazepinas^{6,7}

Potencian el efecto de las benzodiazepinas
Depresores del Sistema Nervioso Central: alcohol, antidepresivos, anti-convulsivantes, antipsicóticos, opioides y antihistamínicos sedantes
Fármacos que inhiben el metabolismo hepático de las benzodiazepinas: eritromicina, verapamilo, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, propranolol, cimetidina, isoniazida*.
Reducen el efecto de las benzodiazepinas
Xantinas.
Diazepam aumenta el efecto de:
Digoxina
Las benzodiazepinas antagonizan el efecto de:
Levodopa

*lorazepam no se afecta

■ BIBLIOGRAFÍA ANEXO II

1. Gliatto M. Generalized anxiety disorder. Am Fam Physician 2000;62:1591-600.
2. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Guía Farmacoterapéutica de Atención Primaria. 2ª ed. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid;2002.
3. García H, López B, Ordóñez E, Sastre I, Valero E. Diagnóstico y tratamiento del insomnio y de los trastornos de ansiedad en Atención Primaria. Edita: Gerencia de Atención Primaria. Área Sanitaria de Oriente de Asturias (VI). Junio 2000.
4. Uhlenuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV. Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. J Clin Psychopharmacol 1999;19(suppl 2):23S-9S.
5. Stein DJ, Seedat S, Niehaus DJN. A treatment algorithm for generalised anxiety disorder. SAJP 2001;7:17-21.
6. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. J Clin Pharm Ther 1999;24:347-55.
7. McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists Inc.;2000.p:2184-92.



■ AUTORES DE LA REVISIÓN

(por orden alfabético):

María Aragüés (Salud Mental, distrito Arganzuela)

Inmaculada Fernández Esteban (Servicio de Farmacia Área 11)

Miguel Ángel Jiménez Arriero (Salud Mental, distrito Arganzuela)

Pilar Llorente Domingo (Centro de Salud Pontones)

Manuel Pereira Fernández (Salud Mental, distrito Latina)

Fernando Villasante (Centro Salud Orcasitas)

■ COMITÉ EDITORIAL:

(por orden alfabético)

- Encarnación Cruz Martos. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- Elena Ezquiaga Terrazas. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Princesa. IMS.
- Inmaculada Fernández Esteban. Servicio de Farmacia Área 11. IMS.
- Araceli Garrido Barral. Centro de Salud Barrio del Pilar. IMS.
- Miguel Ángel Jiménez Arriero. Salud Mental distrito Arganzuela. IMS.
- Pilar Llorente Domingo. Centro de Salud Pontones. IMS.
- Eva Negro Vega. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- Gabriel Rubio Valladolid. Servicio Psiquiatría. Hospital Universitario La Paz. IMS.
- Jesús Valle. Servicio Psiquiatría. Hospital Universitario La Princesa. IMS.
- M^a Jesús Vico Barranco. Servicio de Farmacia. Hospital Psiquiátrico de Madrid. IMS.
- Fernando Villasante. Centro de Salud Orcasitas. IMS.

Agradecimientos: El comité editorial ha contado con la colaboración de profesionales que han aportado sugerencias en calidad de revisores externos y a los que desde aquí queremos agradecer su desinteresada ayuda: Dra. M^a Carmen Martínez Martínez, Dr. Francisco Ferré Navarrete.



Correspondencia: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. C/ Recoletos, 1. 28001 Madrid. Tel. 91.426.90.17. Fax 91.426.91.38.

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Tirada: 5.000 ejemplares.

ISSN: 1697-6274 / Depósito Legal: M-13724-2004 / **Imprime:** Consejería de Sanidad y Consumo / S.G.T. 5º AA.GG. Centro Digital de Reprografía.