



FARMAKOTERAPIA INFORMAZIOA
INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA: CUÁNDO Y CON QUÉ

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ DIAGNÓSTICO
- ▶ TRATAMIENTO
 - Terapia psicológica
 - Terapia farmacológica
- ▶ SELECCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS
 - Eficacia y seguridad comparativas
 - Interacciones
 - Individualización del tratamiento
- ▶ SEGUIMIENTO
- ▶ ¿QUÉ HACER SI EL PACIENTE NO RESPONDE?
- ▶ DURACIÓN Y FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

INTRODUCCIÓN

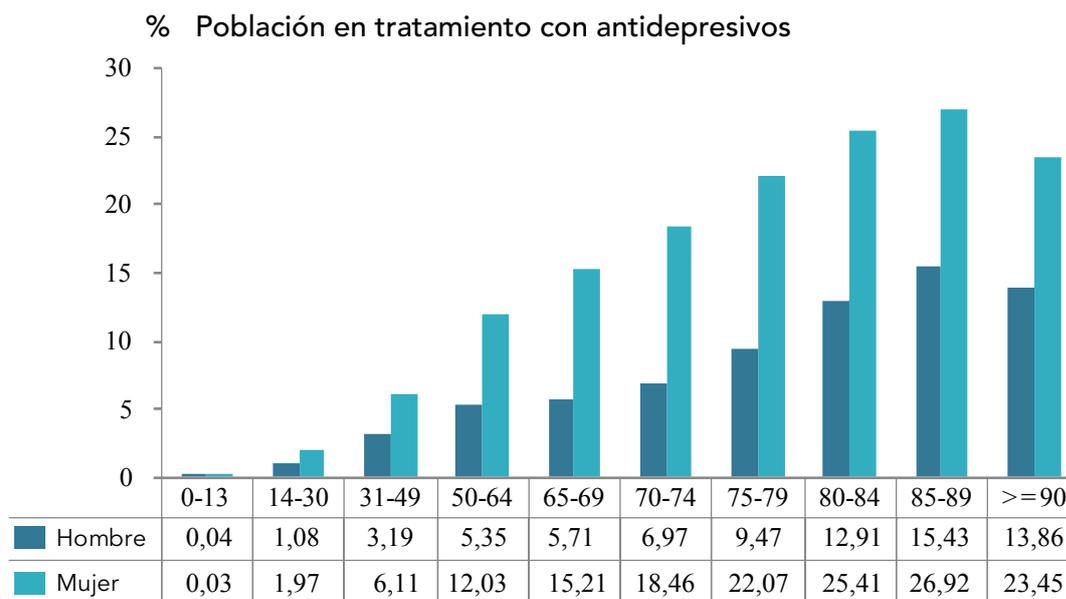
Según la Organización Mundial de la Salud, actualmente la depresión es una de las principales causas de discapacidad y representa un 4,3% de la carga global de enfermedad, debido a su inicio temprano, a su impacto funcional y a que tiende a la cronicidad y a la recurrencia¹.

La depresión se presenta como un conjunto de síntomas de predominio afectivo aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático, por lo que podría hablarse de una afectación global psíquica y física, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva¹.

Según el estudio ESEMeD, la prevalencia de la depresión mayor en España a lo largo de la vida es del 10,6% y del 4% en un año¹. No obstante, las cifras son muy variables en los distintos estudios realizados². Se ha estimado que en atención primaria existe un infradiagnóstico de los casos más complejos, como pueden ser las depresiones ocultas en adolescentes o ancianos. Sin embargo, lo más habitual es el sobrediagnóstico y la consecuente medicalización. Se ha puesto de manifiesto la prescripción de antidepresivos (AD) en situaciones de duelo, tristeza vital, sufrimiento y estrés crónico, en las que proporcionar estrategias psicoterapéuticas (como el entrenamiento en resolución de problemas) o habilidades de autocuidado podría ser más adecuado³.

En nuestro medio, el tratamiento más frecuente de la depresión es el farmacológico³. El consumo de antidepresivos en España se ha triplicado entre 2000 y 2013⁴. En Euskadi, según datos de 2016, la prescripción de AD aumenta notablemente con la edad y en mujeres, alcanzando al 21% de las mujeres y al 9% de los hombres mayores de 65 años (Figura 1). Con frecuencia la prescripción de AD se produce por falta de otras alternativas, insuficiente accesibilidad a terapias psicológicas y falta de tiempo^{3,5}.

Figura 1. **Población en tratamiento con antidepresivos (todas las indicaciones) por sexo y tramos de edad en la CAPV en 2016**



El objetivo de este INFAC es realizar una actualización del tratamiento de la depresión, enfocada a atención primaria.

DIAGNÓSTICO

La entrevista clínica es el procedimiento esencial para el diagnóstico de la depresión. Debido a la existencia de diferentes factores que pueden afectar al desarrollo, curso y gravedad de la depresión, se recomienda evaluar las siguientes áreas^{1,6}:

- Características del episodio: duración, número e intensidad de los síntomas y comorbilidad
- Evaluación psicosocial (apoyo social y relaciones interpersonales)
- Grado de disfunción y/o discapacidad asociada
- Riesgo de suicidio
- Respuesta a tratamientos previos

Los trastornos depresivos se consideran enmarcados en un *continuum* de gravedad, y el médico, en su toma de decisiones clínicas, debe diferenciar aquellos trastornos con mayor significación clínica, que requerirían un abordaje terapéutico específico, de la sintomatología depresiva, más próxima a reacciones emocionales no patológicas o a los rasgos de carácter².

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la depresión es conseguir la remisión de los síntomas y la restauración de la funcionalidad basal del paciente, así como prevenir las recaídas⁷.

El tratamiento debería ser integral y abarcar todas las intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales y farmacológicas que puedan mejorar el bienestar y capacidad funcional del paciente, incluyendo la atención a las comorbilidades y monitorización regular del estado mental y físico. Se recomienda que su abordaje se realice siguiendo un modelo de atención escalonado y de colaboración entre atención primaria y salud mental, de forma que las intervenciones y tratamientos se vayan intensificando según el estado y la evolución del paciente¹ (Figura 2).

Figura 2. **Modelo escalonado en el manejo de la depresión¹**



La selección inicial de la modalidad y el ámbito de tratamiento se deberían realizar en función de los hallazgos clínicos y de otros factores como la historia previa, la disponibilidad de los tratamientos, las preferencias de los pacientes y la capacidad de apoyo y contención del entorno¹.

“ Se recomienda informar al paciente estrategias psicoterapéuticas y educar en habilidades de autocuidado ”

Se recomienda ofrecer apoyo al paciente y a su familia para el desarrollo de estrategias de afrontamiento e informar sobre la existencia de asociaciones para pacientes que puedan ser de ayuda y sobre los recursos con los que pueda contar¹. (Ver enlaces de Información para pacientes, familiares y allegados).

Aunque la psicoterapia requiere una formación reglada, hay ciertas pautas generales que deberían ser aplicadas desde atención primaria³:

- Iniciar, desarrollar y mantener una adecuada relación terapéutica: cercanía en el trato⁵, empatía y soporte emocional.
- Proporcionar al paciente estrategias psicoterapéuticas y educar en habilidades de autocuidado: técnicas de relajación, entrenamiento en resolución de problemas, ayuda para establecer objetivos y planes de vida, promoción de la actividad física, información sobre la higiene del sueño.
- Fomentar la participación del paciente en su tratamiento.

Terapia psicológica

En pacientes con síntomas depresivos subumbrales persistentes y en la depresión leve a moderada, se recomienda considerar las terapias psicológicas de baja intensidad, fundamentalmente las basadas en los principios de la terapia cognitivo-conductual (TCC): individual, grupal o por ordenador. Otras opciones incluyen un programa estructurado de actividad física, con la ayuda de un profesional sanitario entrenado^{1,6}.

Las intervenciones psicológicas de alta intensidad generalmente están reservadas para personas con depresión moderada a grave. Los abordajes recomendados son la TCC, que se considera de elección, o la terapia interpersonal^{1,6}.

Una ventaja de la psicoterapia es que sus beneficios tienden a mantenerse en el tiempo, a diferencia del efecto del tratamiento farmacológico, que a menudo se pierde al finalizarlo⁷.

Terapia farmacológica

De forma general no se recomienda el empleo de fármacos en depresión leve ni en pacientes con síntomas depresivos subumbrales, porque la relación riesgo beneficio es poco favorable. Sin embargo, se debe considerar en las siguientes situaciones^{1,6}:

- Los síntomas subumbrales están presentes durante al menos 2 años
- La depresión persiste después de otras intervenciones de eficacia probada, idealmente terapia psicológica basada en los principios de la TCC
- Antecedentes de depresión moderada o grave
- Depresión leve que puede complicar el manejo de la comorbilidad

“ En general, no se recomienda el uso de fármacos en depresión leve ”

El empleo de fármacos AD mejora la depresión moderada y grave, por lo que se considera un tratamiento de primera línea¹. Sin embargo, es importante tener en cuenta que alrededor de un 37% de pacientes con depresión mayor no responde al tratamiento con AD tras 6-12 semanas y un 53% no alcanza la remisión⁸.

Para los pacientes con depresión crónica y/o recurrente se recomienda el tratamiento combinado de fármacos y TCC¹.

Psicoterapia y fármacos antidepresivos: evidencia de su eficacia

Antidepresivos vs. Placebo. Los antidepresivos de segunda generación* son modestamente más eficaces que el placebo en la mejora de los síntomas de la depresión mayor (2-4 puntos en escalas como el Hamilton Rating Scale, que va de 0 a 52) y en conseguir la remisión, 43 % vs. 29%⁷.

Esta pequeña magnitud del beneficio frente al placebo podría explicarse por varias razones: en los ensayos clínicos los pacientes del grupo placebo acuden a consulta médica y reciben consejo médico de forma regular; el placebo podría aumentar las expectativas de mejora de los pacientes⁷. Además, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos más recientes tienden a presentar depresión más leve³.

Por otro lado, el beneficio podría ser aún menor, ya que diversos metaanálisis sobrestiman el efecto de los AD, debido a la publicación selectiva de los ensayos con resultados favorables y a la descripción sesgada de los mismos^{3,7}. Un estudio que comparó los ensayos publicados con todos los registrados por la FDA (publicados y no publicados), encontró que el 94% de los publicados tenía resultados positivos mientras, entre los registrados, esto solo ocurría en el 51%⁹.

Recientemente, Ioannidis¹⁰ señalaba la investigación sobre AD como un claro exponente de investigación redundante y sesgada, que convierte los metaanálisis en instrumentos de marketing. Entre 2007 y 2014 se publicaron 185 metaanálisis sobre AD; el 79% firmados por autores con conflictos de interés con la industria farmacéutica (29% eran empleados de la misma). Solo el 31% de los metaanálisis incluía alguna valoración negativa sobre la eficacia o seguridad de los AD en sus resúmenes, siendo 22 veces menos frecuente en aquellos firmados por empleados de la industria.

Antidepresivos vs. Psicoterapia. Los AD y la TCC muestran una eficacia similar en el tratamiento inicial de la depresión mayor, en la respuesta, en la remisión a los 6-12 meses, y en el cambio en la escala de Hamilton, sin diferencias significativas en las tasas de discontinuación global¹¹.

* Incluye los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y otros antidepresivos con mecanismos relacionados; excluye los tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

SELECCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

Antes de iniciar un tratamiento antidepresivo con fármacos, el profesional sanitario debe informar adecuadamente al paciente de los beneficios que se espera alcanzar, el posible retraso del efecto terapéutico, los efectos secundarios y la duración del tratamiento. Hay un tiempo de latencia hasta el comienzo del efecto terapéutico que puede ser de 2 a 4 semanas. En general, cuanto más graves son los síntomas más beneficio se puede esperar del tratamiento farmacológico¹.

La eficacia de los distintos AD es similar, por lo que la selección inicial debería basarse principalmente en el perfil de efectos secundarios y su tolerabilidad (Tabla 1), la respuesta previa al tratamiento, el perfil de síntomas, las interacciones (Tabla 2), la comorbilidad (Tabla 3), las preferencias del paciente y los costes^{1,6,8}.

Eficacia y seguridad comparativas

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los AD con mayor evidencia y con mejor balance beneficio-riesgo, por lo que deben considerarse de primera elección. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN o "duales") y otros AD nuevos no han demostrado ser más eficaces ni más seguros que los ISRS, por lo que su uso debería reservarse para pacientes que no responden a los ISRS o no los toleran^{1,6,8}. Los AD tricíclicos (ATC), dado su perfil de efectos adversos, sólo están indicados en depresión grave y/o resistente cuando otros AD no son eficaces o no se toleran^{1,6}.

De promedio, el 63% de los pacientes tratados con AD experimentan al menos un efecto adverso, aunque existen algunas diferencias en su incidencia, que pueden guiar la selección del AD (Tabla 1). Las náuseas y vómitos son la causa más frecuente de discontinuación del tratamiento⁸.

• ISRS

Entre los ISRS, citalopram, escitalopram y sertralina tienen menor potencial de interacciones, si bien citalopram y escitalopram prolongan el intervalo QT y es necesario limitar su dosis en personas mayores^{1,12}. Sertralina tiene pocas interacciones y se considera el AD de elección en pacientes con patología cardíaca. Paroxetina es tan eficaz como duloxetina en el tratamiento de depresión con dolor⁸. Paroxetina, debido a su corta duración de acción, tiene mayor riesgo de síntomas de discontinuación, lo que puede dificultar su retirada^{6,12}.



Los ISRS son los fármacos de elección



• IRSN

Los IRSN tienen un perfil de efectos adversos similar a los ISRS, pero a dosis elevadas pueden ser más cardiopélicos (hipertensión, prolongación del intervalo QT), debido a su acción noradrenérgica. Venlafaxina se asocia a mayor riesgo de muerte en caso de sobredosis, por lo que no se recomienda su uso rutinario en atención primaria⁶. Desvenlafaxina, un metabolito activo de la venlafaxina, carece de estudios comparativos frente a venlafaxina y su coste es superior³.

La frecuencia de discontinuación por efectos adversos es mayor con duloxetina y venlafaxina en comparación con la mayoría de los ISRS^{6,8}.

• Otros antidepresivos

Trazodona y mirtazapina poseen un pronunciado efecto sedante^{1,6,12}.

Agomelatina no debe iniciarse en personas mayores de 75 años. Puede producir hepatitis, pancreatitis, ideación suicida, agresividad y síndrome de Stevens-Johnson^{12,13}.

Bupropión ha sido relacionado con efectos neuropsiquiátricos, reacciones alérgicas severas y defectos congénitos^{12,13}.

Vortioxetina es un AD con evidencia limitada y un perfil de seguridad similar a ISRS e IRSN, pero con mayor incidencia de náuseas y un coste superior¹⁴.

Tianeptina es un ATC no autorizado en gran parte del área anglosajona y que en otros países se ha retirado de la comercialización¹⁵. Puede producir hepatitis, reacciones cutáneas graves y tiene alto potencial de adicción^{13,15}.

Tabla 1. **Efectos adversos de los antidepresivos** Adaptado de 1, 3, 6, 12, 16 y fichas técnicas

	Sedación	Insomnio/ agitación	Toxicidad gastroin- testinal	Efectos anticoli- nérgicos	Hipo- tensión ortostá- tica	Disfun- ción sexual	Aumen- to de peso	Letalidad en sobredosis	Efectos adversos específicos y otras considera- ciones
ATC (antidepresivos tricíclicos) *									
Amitriptilina	++	-	-	++	++	+	++	Alta	Arritmias. Contraindicado en postinfarto de miocardio
ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)									
Citalopram	+	+	+	-	-	++	-	Baja	Prolongación QT, Dmáx en ancianos y en IH: 20mg/día
Escitalopram	-	-	+	-	-	+	-	ND	Prolongación QT, Dmáx en ancianos y en IH: 10mg/día
Fluoxetina	+	+	+	-	-	++	-	Baja	Efecto anorexígeno y pérdida de peso
Fluvoxamina	++	-	++	+	+	++	-	Baja	ISRS con mayor potencial de interacciones
Paroxetina	+	-	+	+	+	++	+	Baja	Mayor incidencia de sudoración, sedación y síntomas de discontinuación que otros ISRS
Sertralina	+	-	++	+	+	++	-	Baja	Mayor incidencia de diarrea que otros ISRS
IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o "duales")									
Venlafaxina	+	-	++	+	+	++	-	Moderada	Hipercolesterolemia Dosis más altas: arritmias y aumento de la presión arterial Más riesgo de síntomas de retirada
Desvenlafaxina	-	-	++/+	+	+	+	+	ND	Hipercolesterolemia Dosis más altas: arritmias y aumento de la presión arterial
Duloxetina	-	+	++	-	-	++	-	Moderada	Hepatopatía, S. Stevens-Johnson Hiperglucemia en diabéticos Dosis más altas: arritmias y aumento de la presión arterial
Otros									
Mianserina	++	-	-	-	-	-	-	Baja	Discrasia sanguínea
Mirtazapina	++	-	-	-	-	-	++	Baja	Erupciones exantemáticas Mialgia
Agomelatina	-	-	-	-	-	-	-	ND	No indicado en mayores de 75 años. Hepatotoxicidad S. Stevens-Johnson. Comportamiento agresivo
Bupropión	-	+	+	-	-	-	-	Moderada	Estimulación del sistema nervioso central (insomnio, cefalea, temblor, disminución apetito, convulsiones) Hipertensión
Trazodona	++	-	-	+	+	-	+	Baja	Somnolencia y sedación Contraindicado en infarto reciente
Reboxetina	-	+	-	+	-	+/-	-	Baja	Insomnio, vértigo, estreñimiento, hipopotasemia No recomendado en ancianos (pocos datos)
Maprotilina	++	-	-	++	-	+	++	Alta	Arritmias. Contraindicado en: postinfarto, epilepsia

-: raramente; +: ocasionalmente; ++: frecuentemente; ND: no disponible. IH: insuficiencia hepática. Dmáx: dosis máxima.

* Entre los antidepresivos tricíclicos se incluye sólo amitriptilina, ya que el consumo del resto de principios activos es bajo.

No se incluyen vortioxetina ni tianeptina, debido a la escasa información comparativa existente frente a otros antidepresivos.

Los antidepresivos pueden dar lugar a interacciones farmacocinéticas, sobre todo por la inhibición del citocromo P450 (CYP). También pueden provocar interacciones farmacodinámicas, como el efecto serotoninérgico aditivo y la prolongación del intervalo QT^{1,6}.

En la Tabla 2 se muestran algunas de las interacciones de relevancia clínica más frecuentes. No se incluyen las interacciones específicas de los ATC y de los IMAO.

Tabla 2. **Interacciones de los antidepresivos** Adaptado de 1, 12, 16, 17 y fichas técnicas

Fármaco	Antidepresivo	Efecto/ Recomendaciones
- AINE - Antiagregantes - Anticoagulantes orales	ISRS IRSN	Aumento del riesgo de sangrado Si uso conjunto, añadir gastroprotector (IBP)
- Warfarina y acenocumarol	ISRS IRSN ATC	Alteración del INR (monitorizar)
Medicamentos con efecto serotoninérgico: - Triptanes - Tramadol - Antieméticos antagonistas 5-HT ₃ - Ciclobenzaprina - Linezolid - Hipérico (o "Hypericum")	ISRS IRSN IMAO ATC	Utilizar con precaución Considerar mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina
- IMAO-B (selegilina, rasagilina)		Evitar uso conjunto Considerar trazodona, mianserina o reboxetina
- Atomoxetina	Paroxetina, fluoxetina	Pueden aumentar los niveles de atomoxetina y el riesgo de alargar el QT. Considerar un ISRS diferente
- Antipsicóticos	Paroxetina, fluoxetina	Pueden aumentar los niveles de los antipsicóticos, potenciando su acción
- Betabloqueantes (carvedilol, metoprolol, propranolol)	Paroxetina, fluoxetina	Pueden aumentar los niveles de los betabloqueantes. Considerar citalopram, escitalopram o sertralina
- Tamoxifeno	Paroxetina, fluoxetina, duloxetina	Inhiben el metabolismo de tamoxifeno a su forma activa Evitar uso conjunto. Considerar citalopram, escitalopram o sertralina
Medicamentos que alargan el QT	Citalopram, escitalopram (y en menor medida venlafaxina)	Precaución con el uso concomitante de antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, flecainida y otros), antipsicóticos, macrólidos, fluorquinolonas, donepezilo INFAC QT 2013

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. ATC: antidepresivos tricíclicos. IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Individualización del tratamiento

Tabla 3. Individualización del tratamiento en situaciones especiales o comorbilidad

Adaptado de 1, 6, 12 y fichas técnicas

	Fármacos recomendados	Precauciones
Situaciones especiales		
Adolescentes	Fluoxetina	Considerar el consejo del especialista. En menores de 25 años, el uso de AD se asocia a aumento de ideación suicida
Ancianos	Sertralina. Individualizar según comorbilidad	Iniciar con la dosis más baja posible En el caso de utilizar citalopram o escitalopram, no superar las dosis máximas de 20 mg/día y 10 mg/día respectivamente No utilizar agomelatina en mayores de 75 años No se recomiendan los AD con efectos anticolinérgicos (ATC, otros)
Embarazo	Citalopram, sertralina	Evitar paroxetina. Valorar el balance riesgo-beneficio del AD
Lactancia	Paroxetina o sertralina	
Condiciones clínicas/ comorbilidad		
Cardiopatía	Sertralina, fluoxetina	Sertralina se considera de elección después de un infarto de miocardio; comenzar al menos 2 semanas después Citalopram y escitalopram pueden prolongar el intervalo QT, por lo que debe evitarse su asociación con fármacos con este mismo efecto IRSN a dosis más altas pueden exacerbar el riesgo de arritmias cardíacas y aumentar la presión arterial Evitar ATC Trazodona: no utilizar en infarto reciente
Demencia	Sertralina, citalopram. Si insomnio: trazodona, mirtazapina	Evitar AD con efectos anticolinérgicos (ATC) y agomelatina
Disfunción sexual	Mirtazapina, reboxetina, bupropión	ISRS, venlafaxina y duloxetina inducen trastornos sexuales con más frecuencia. Reducir dosis o cambiar de AD o utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa
Epilepsia	Fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina	Bupropión está contraindicado Los AD pueden disminuir el umbral convulsivo, siendo el riesgo más elevado con ATC y bupropión que con ISRS, duloxetina, mirtazapina y venlafaxina Se recomienda un estrecho seguimiento del paciente. Interrumpir el tratamiento si aparecen convulsiones o aumenta su frecuencia
Glaucoma	ISRS	Evitar AD con efectos anticolinérgicos (ATC, otros) ISRS y IRSN: precaución en glaucoma de ángulo estrecho
Hipertensión	ISRS	Preferiblemente no utilizar AD duales (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina). Evitar bupropión.
Hiponatremia	Mianserina, mirtazapina, duloxetina, venlafaxina	Todos los AD, excepto mianserina, se asocian a hiponatremia; el efecto es más marcado con ISRS, pero puede darse con ATC, trazodona y con menor frecuencia, con duloxetina, venlafaxina y mirtazapina. Generalmente revierte al suspender el fármaco
Hiperplasia prostática	Fluoxetina, sertralina, citalopram	Evitar AD con efectos anticolinérgicos (ATC)
Insuficiencia renal	Fluoxetina, sertralina, trazodona	Paroxetina, citalopram, venlafaxina y desvenlafaxina requieren ajuste de dosis si FG <30 ml/min; mirtazapina si FG <40 ml/min Duloxetina: no utilizar si FG <30 ml/min Bupropión: dosis recomendada 150 mg/24 h
Insuficiencia hepática	Paroxetina (reducir la dosis al límite inferior del rango de dosificación) Si requiere IRSN: desvenlafaxina (no requiere ajuste en IH)	Agomelatina y duloxetina contraindicadas Mianserina, trazodona y ATC: contraindicados en IH grave ISRS: utilizar dosis más bajas al comienzo y durante el tratamiento, sobre todo en IH grave. No superar los 20 mg/día de citalopram y 10 mg/día de escitalopram Venlafaxina y mirtazapina: reducir la dosis un 50% Bupropión: utilizar a dosis de 150 mg/24 h en IH leve-moderada
Insomnio Ansiedad	Fluvoxamina, trazodona, mirtazapina Paroxetina, escitalopram	Evitar bupropión. Elegir antidepresivos con efecto sedante Se puede considerar añadir una benzodiazepina, durante no más de 2-3 semanas (riesgo de dependencia)
Obesidad	Fluoxetina, bupropión	Evitar ATC y mirtazapina Paroxetina: mayor incremento de peso que otros ISRS
Parkinson	Sertralina, bupropión	Precaución con los ISRS, especialmente con paroxetina y fluoxetina, por posible agravamiento de efectos extrapiramidales

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. ATC: antidepresivos tricíclicos. AD: antidepresivos. FG: filtrado glomerular. IH: insuficiencia hepática.

SEGUIMIENTO

Se recomienda establecer un plan de seguimiento estructurado e individualizado. La frecuencia de la evaluación y monitorización de síntomas variará en función de la gravedad del cuadro, comorbilidad asociada, cooperación con el tratamiento, apoyo social y frecuencia y gravedad de los efectos secundarios del tratamiento prescrito¹.

Más del 60% de la mejoría tiene lugar en las primeras 2 semanas de tratamiento, aunque se requieren habitualmente 4 semanas para observar el efecto completo (más en ancianos). Se recomienda evaluar la respuesta inicial al tratamiento a los 15 días; a los 8 días en el caso de depresión grave y en menores de 30 años, y antes si hay riesgo de suicidio.

La mejoría precoz es un predictor sensible de la posible remisión⁷.

¿QUÉ HACER SI EL PACIENTE NO RESPONDE?

Ante un paciente que no mejora con el tratamiento antidepresivo inicial, se recomienda^{1,6}:

- Revisar el diagnóstico
- Verificar la adherencia al tratamiento
- Valorar la existencia de conciencia de enfermedad, motivación al cambio y existencia de posible comorbilidad

En pacientes con respuesta parcial tras la tercera o cuarta semana, se recomienda^{1,6}:

- Esperar la evolución clínica hasta la octava semana
- Aumentar la dosis del fármaco hasta la dosis máxima terapéutica

Si a la tercera o cuarta semana de tratamiento el paciente no mejora, se podría seguir cualquiera de las siguientes estrategias^{1,6}:

- **Cambio de antidepresivo.** En general, la utilización de un único AD en lugar de combinar fármacos se asocia a menor riesgo de efectos adversos. Inicialmente se recomienda valorar un ISRS diferente como opción preferente, o bien otro AD de nueva generación bien tolerado. Como siguiente opción, puede utilizarse un AD de distinta clase farmacológica (y con más efectos secundarios), como venlafaxina o ATC.
- **Combinación de antidepresivos.** Se recomienda seleccionar aquellos fármacos de los que exista información sobre su seguridad en uso combinado y monitorizar cuidadosamente los efectos adversos. La combinación de ISRS (o venlafaxina) con mirtazapina o mianserina podría ser una opción recomendable. Otra posible combinación es un ISRS con bupropión.
- **Potenciación con litio o antipsicóticos,** en el ámbito de la atención especializada.

La decisión sobre la derivación a la Red de Salud Mental se debe realizar siguiendo criterios de gravedad¹:

- Riesgo de suicidio o heteroagresividad
- Episodio depresivo grave
- Sospecha de bipolaridad
- Depresión moderada de alta recurrencia
- Episodios depresivos prolongados
- Abuso de sustancias
- Negación del trastorno
- Dos o más intentos fallidos de tratamiento
- Cuando el cuadro plantea dudas diagnósticas o terapéuticas

“

Se debe informar al paciente del retraso del efecto terapéutico de los antidepresivos

”

DURACIÓN Y FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

El riesgo de recurrencia en la depresión mayor es alto; la mitad de los pacientes tienen un nuevo episodio después de sufrir el primero, el 70% después de dos y hasta el 90% después de tres³. En general, los pacientes que abandonan el tratamiento antidepresivo tienen mayor riesgo de recurrencia que los que continúan con él; sin embargo, el beneficio de prolongar el tratamiento va disminuyendo con el tiempo¹. De hecho, un reciente estudio poblacional realizado en el Reino Unido¹⁸ muestra una tendencia a una duración cada vez mayor de

los tratamientos antidepresivos. Los autores concluyen que, si bien el tratamiento de larga duración con AD puede ser apropiado en pacientes concretos, los beneficios y riesgos de generalizar su uso prolongado son poco conocidos, e insisten en la importancia de revisar regularmente la necesidad de tratamiento.

Se recomienda mantener el tratamiento con fármacos antidepresivos durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio, valorando la posibilidad de prolongarlo teniendo en cuenta el número de episodios previos, la presencia de síntomas residuales, la comorbilidad o la existencia de dificultades psicosociales^{1,6}. La duración recomendada en función del número de recaídas es³:

- 6 meses tras la remisión del primer episodio
- 12 meses tras la remisión, en segundos episodios
- 24 meses tras la remisión, a partir del tercer episodio
- Valorar su continuación más allá de 24 meses en pacientes con tres o más episodios

La dosis del fármaco empleado durante la fase de mantenimiento debe ser similar a aquella con la que se consiguió la remisión^{1,6}.

Debe considerarse la finalización del tratamiento antidepresivo en las siguientes situaciones¹²:

- No es efectivo (ver apartado anterior “¿Qué hacer si el paciente no responde?”)
- Aparecen efectos adversos que obligan a la interrupción del tratamiento (hiponatremia, alargamiento del QT, etc.) o son inaceptables para el paciente (náuseas, temblor, disfunción sexual)
- Se producen cambios en el estado de salud o enfermedades que precisan una medicación concomitante que interfiere con el tratamiento

La finalización de un tratamiento antidepresivo debe realizarse reduciendo la dosis de forma gradual, normalmente en un periodo de 4 semanas, aunque algunas personas necesitarán periodos más prolongados, particularmente con fármacos de vida media corta como paroxetina o venlafaxina¹.

La interrupción abrupta de AD puede originar un síndrome de discontinuación cuyos síntomas se conocen con las siglas FINISH¹²:

F	(flu-like): síntomas pseudogripales (fatiga, letargia, mialgia, escalofríos)
I	nsomnio
N	áuseas
I	nestabilidad (mareos, vértigo, ataxia)
S	ensoriales, trastornos (parestesia, sensaciones de descarga eléctrica)
H	iperactivación (inquietud, agitación, ansiedad)

ALGORITMO DE TRATAMIENTO

- [Algoritmo de tratamiento de la depresión mayor en el adulto \(GuiaSalud\)](#)

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

- [Información sobre Depresión en Osasun Eskola](#)
- [Guías de Autoayuda para la Depresión y los Trastornos de Ansiedad \(SAS\)](#)
- [Información para pacientes, familiares y allegados. Guía Depresión del SNC](#)

AGRADECIMIENTOS: agradecemos a Alvaro Iruin y Andrea Gabilondo (Red de Salud Mental de Gipuzkoa) y a Laura Balagué (centro de salud de Iztietia) por su colaboración en la redacción de este boletín.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avaliat 2013/06. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf
2. Ezquiaga E, García A, Huerta R, Pico A. Tasas de prevalencia de depresión en atención primaria en relación con las características metodológicas de los estudios. Med Clin (Barc). 2011;137:612-5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-tasas-prevalencia-depresion-atencion-primaria-S0025775310007402>
3. Trastornos de espectro depresivo: menos medicamentos y más cuidados. Sacylite. 2014;1:1-8. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/publicaciones/sacylite>
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. Informe de utilización de medicamentos U/AD/V1/14/01/2015. 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>.
5. Calderón C, Retolaza A, Payo J, Bacigalupe A, Zallo E, Atxutegi I, et al. Perspectivas de los pacientes diagnosticados de depresión y atendidos por médicos de familia y psiquiatras. Aten Primaria. 2012;44:595-602. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575484>
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline on the treatment and management of depression in adults. CG90, 2009 (Updated edition). 2016. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg90
7. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on november, 2016) Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment>
8. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. AHRQ No. 12-EHC012-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2011. Publicación. Disponible en: https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/210/863/CER46_Antidepressants-update_20111206.pdf
9. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008;358:252-260. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa065779>
10. Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. Milbank Q. 2016;94:485-514. [PMCID: PMC5020151](https://doi.org/10.1215/0013774X-2016-001)
11. Amick, H. R., Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Forneris, C., Asher, G. N., Morgan, L. C., et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015;351:h6019. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/351/bmj.h6019.full.pdf>
12. Depresión: ISRS frente a antidepresivos posteriores de 2ª generación. Boletín Terapéutico Andaluz (BTA). 2016;31(2): 11-20. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA_31_2.pdf
13. Drugs to avoid 2016. Rev Prescrire. 2016;36:138-146.
14. Vortioxetina. Nuevo medicamento a examen. Nº 239/2016. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjuntos/V/vortioxetina/Vortioxetina_ficha.pdf
15. Tianeptina. Nuevo medicamento a examen. Nº 234/2016. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjuntos/T/tianeptina/Tianeptina_ficha.pdf
16. Hirsch M., Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accedido en diciembre 2016). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects>
17. Hansten PD, Horn JR. Drug interactions: analysis and management. St Louis: Facts and Comparisons; 2014.
18. Mars B, Heron J, Kessler D, Davies NM, Martin RM, Thomas KH, et al. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995–2011. Soc Psychiatry Epidemiol. 2016;1-8.

Fecha de revisión bibliográfica: diciembre 2016

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloqueigui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

⚠️ Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales