

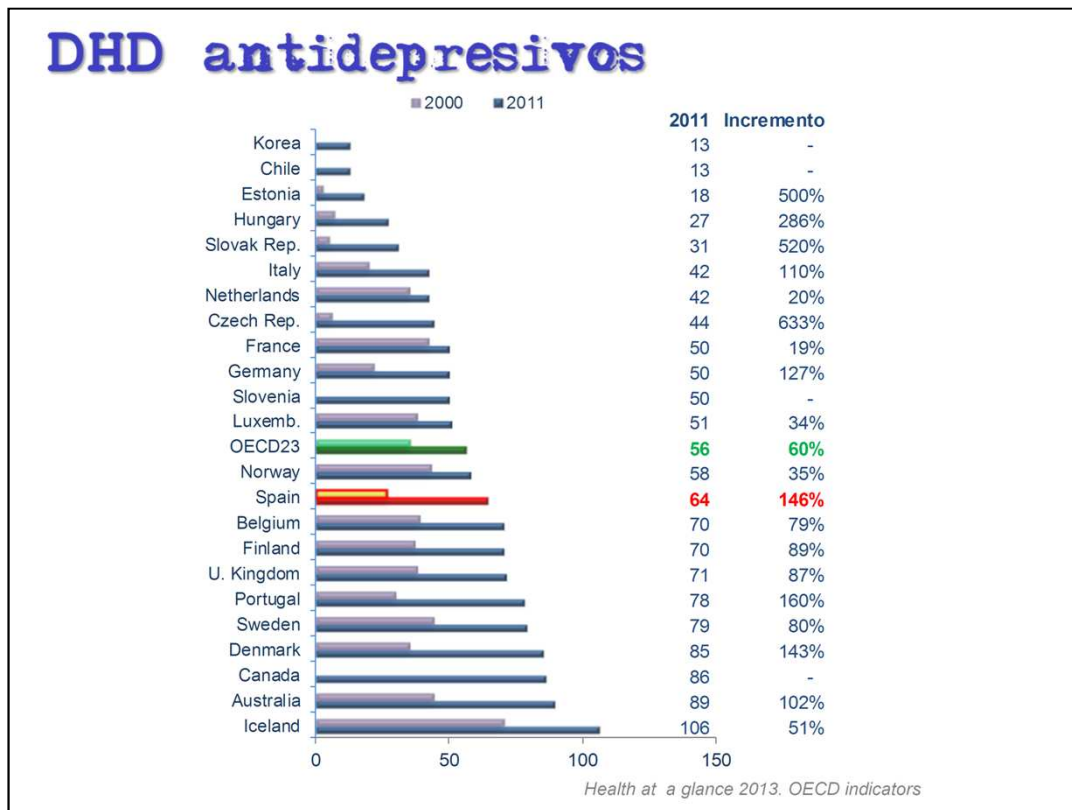
Claves

en el **tratamiento**
farmacológico *de la*
DEPRESIÓN

Belén Calabozo Freile
Dirección Técnica de farmacia
Mayo 2104

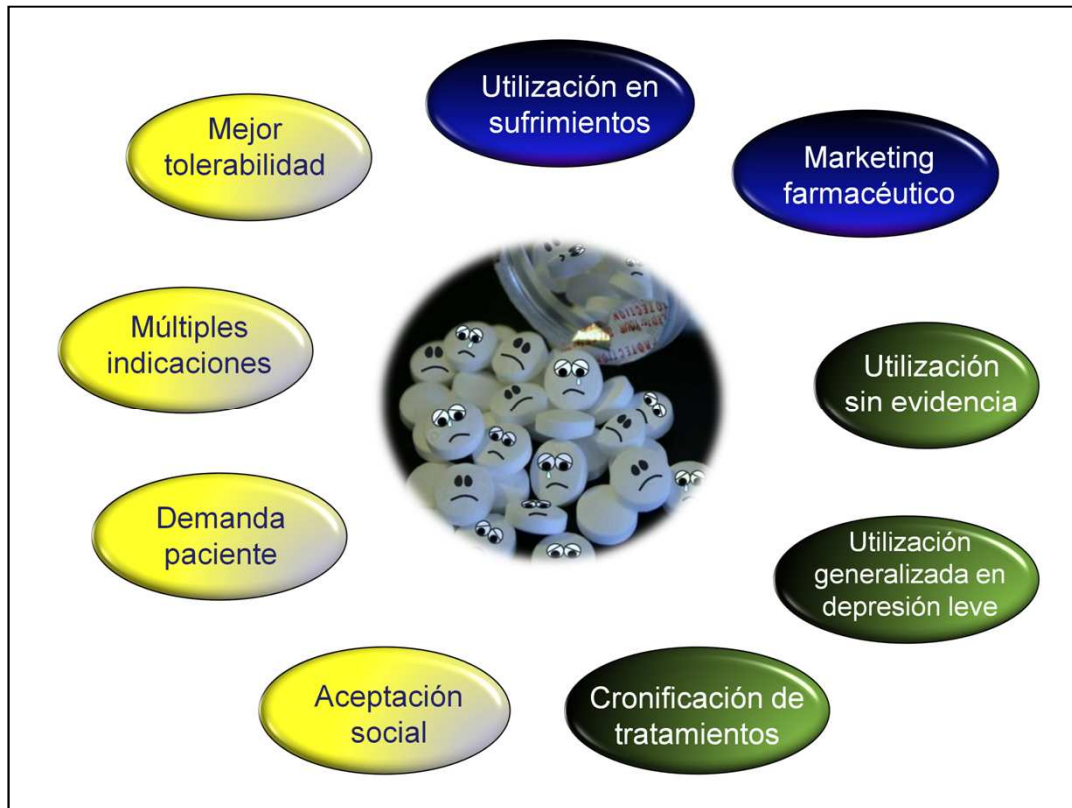


El consumo de antidepresivos está por las nubes. En los últimos años estamos asistiendo a un aumento sin precedentes hasta tal punto que en España **son el cuarto grupo terapéutico** más prescrito, por detrás de los IBP, estatinas y antiagregantes, con un importe en SNS de 500 millones de € y de 28 millones en nuestra comunidad.



Según el último informe de la OCDE en el que se compara el consumo de antidepressivos en DHD, entre el año 2000 y el 2011 se observa un aumento generalizado en los 24 países analizados. Sin embargo, existen marcadas diferencias no solo en el consumo global sino, también, en como ha sido su evolución a lo largo de los últimos años.

España muestra un aumento acusado. ha pasado de ocupar la posición 14ª en el año 2000 a la posición 10ª en 2011 y a situarse por encima de la media de la OCDE.



Numeras causas han llevado a esta situación desde la multitud de indicaciones de los antidepresivos, la demanda del paciente así como las promociones de la industria tanto entre los profesionales como entre las asociaciones de pacientes y no solo de sus medicamentos sino también de nuevos diagnósticos en los que poder utilizarlos. Ej. Fobia social o dependencias, entre otras.

También tiene importancia su amplia utilización, sin evidencia que lo sustente, en trastornos no mentales como la fatiga crónica, la incontinencia urinaria o los síntomas músculo esqueléticos, etc. Su utilización generalizada en depresión leve, así como la cronificación de los tratamientos.

Quizás entre todas las causas, la más relevante es la utilización de los antidepresivos para todo, como válvula de escape para combatir situaciones naturales de la vida (duelo, tristeza) que antes se afrontaban de otra forma y en las que otras medidas de autocuidado podrían ser más acertadas.



Este hecho de medicalizar situaciones de la vida es algo conocido y denunciado por todos los profesionales implicados. Es habitual ver en prensa noticias del tipo:

Matar la tristeza a cañonazos

Medicalización de la tristeza la culpa del elevado consumo de antidepresivos, según los médicos de atención primaria

Desmedicalización del duelo

pastillas para el dolor de la vida.

¿ Son eficaces **los antidepresivos** en depresión?

Datos publicados

- 50 - 60% respuesta a antidepresivos
- 30 - 50% respuesta a placebo (Ej. agomelatina 46%)



Datos no publicados

- *New Eng Med* (Turner, 2008) ↓ respuesta en un 32%
- *BMJ* (Eiding, 2012) reboxetina
- Canadian Medical Association (Barbui, 2008) paroxetina

Sobre la utilización de los antidepresivos para tratar la depresión, la primera cuestión que debemos plantearnos es si son eficaces.

Existe un amplio consenso en que la depresión moderada y en mayor medida, la grave, mejora con los antidepresivos lo que no está claro es la magnitud de su efecto. Según datos procedentes de estudios publicados se ha estimado que entre el 50-60% de los pacientes con depresión responden a los antidepresivos. Hay que tener en cuenta, que en estos pacientes la respuesta a placebo puede ser del orden del 30%, o incluso del 50% en algunos casos. Ej. En el estudio de agomelatina hasta un 46% de los pacientes mostraron respuesta a placebo.

A raíz de algunos metaanálisis que han analizado los datos procedentes de estudios no publicados se ha sugerido que el efecto de los antidepresivos podría estar sobrestimado, ya que los resultados demuestran que la tasa de respuesta en los estudios no publicados es mucho más baja. Según una publicación del [New England Journal of Medicine](#) la tasa respuesta en los estudios no publicados fue un 32% menor.

Un comportamiento similar se han visto cuando se han analizado estudios no publicados de paroxetina y reboxetina.

¿y en depresión leve?

Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis *The British Journal of Psychiatry*, 2011

Corrado Barbui, Andrea Cipriani, Vikram Patel, José L. Ayuso-Mateos and Mark van Ommeren

Antidepressant Drug Effects and Depression Severity
A Patient-Level Meta-analysis *JAMA*, 2010

Jay C. Fournier, MA

Robert L. DeRubeis, PhD

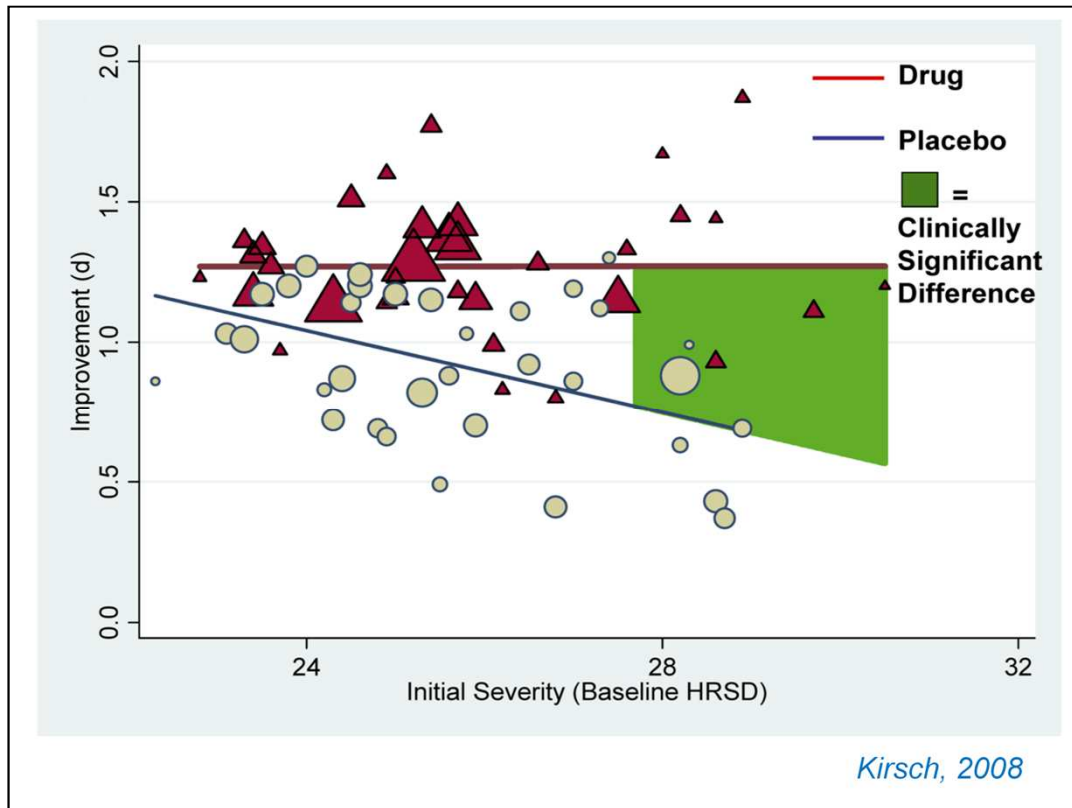
Context Antidepressant medications for depressive disorder, but there is

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration *Plos Medicine*, 2008

Irving Kirsch^{1*}, Brett J. Deacon², Tania B. Huedo-Medina³, Alan Scoboria⁴, Thomas J. Moore⁵, Blair T. Johnson³

1 Department of Psychology, University of Hull, Hull, United Kingdom, 2 University of Wyoming, Laramie, Wyoming, United States of America, 3 Center for Health

Con respecto al tratamiento farmacológico de pacientes con depresión leve varios metaánálisis, realizados por grupos prestigio, han encontrado que el beneficio obtenido es similar al que se logra con placebo.



En este gráfico que corresponde al metaanálisis realizado por Irving kirst se aprecia muy bien como la eficacia de los antidepresivos es mayor a mayor gravedad de la depresión.

Este trabajo incluye 35 ensayos y 5.133 pacientes. Los triángulos representan la respuesta a los antidepresivos y los círculos la respuesta a placebo. La línea roja representa la respuesta media a los antidepresivos y la azul la respuesta media a placebo. La diferencia entre ambas líneas es el efecto de los antidepresivos, se observa que esta diferencia es mayor a mayor gravedad de la depresión. La significación clínica representada en verde, se alcanza en los pacientes más deprimidos, con una puntuación en la escala Hamilton de 28.

Hay que señalar que alcanzar diferencias de efecto significativa clínicamente se debe fundamentalmente a una reducción del efecto placebo en los pacientes más graves y no a un mayor efecto del antidepresivo. La justificación de Kirsch al respecto es que los pacientes más graves suelen ser recurrentes por lo que no son tan sensibles al efecto placebo. Lo cierto es que el efecto placebo en la depresión es muy importante y no se sabe a que se debe.

A raíz de este metanálisis, debido a que solo el 18% de los estudios incluidos alcanzó significación estadística y a que el tamaño del efecto era muy pequeño

(2 puntos en la escala Hamilton) se ha cuestionado la eficacia clínica de los antidepresivos.



El análisis de la evidencia es fundamental para hacer recomendaciones, sin embargo hay que tener en cuenta que no todos los ensayos clínicos realizados con antidepresivos son de buena calidad. Es importante conocer los puntos débiles de estos ensayos para poder ser críticos cuando leamos un estudio.

Entre las limitaciones más habituales están el sesgo de publicación, el sesgo de selección, la medición de resultados y el efecto placebo que en la depresión es tan relevante.



De modo generalizado, la información de las revistas científicas no representa la totalidad de la evidencia investigadora existente. No todos los estudios se publican, existe una tendencia clara a publicar estudios con resultados estadísticamente significativos o clínicamente relevante. La mayoría de las veces el promotor del estudio es la industria farmacéutica y por su interés descarta la publicación de resultados negativos, y también, los propios editores de las revistas habitualmente dan preferencia a trabajos de tamaño muestral grande y con resultados que aporten aspectos diferenciadores a la práctica estándar.

Según un trabajo del New England of Medicine un 94% de los estudios publicados presentaban resultados positivos mientras que en los estudios registrados por la FDA esto solo ocurría en el 51%.

Sesgo de selección



DSM-5
Sobredimensiona algunos trastornos
Umbral diagnóstico más bajos

Pacientes incluidos en los EC

- Sin comorbilidades
- Depresión leve-moderada

Pacientes graves pocos datos

Hay una importante diferencia entre los pacientes incluidos en los estudios ahora y hace años cuando se estudiaban los antidepresivos tricíclicos. En la actualidad los pacientes son menos graves, probablemente de ahí derive el gran número de estudios con resultados negativos.

Los criterios de diagnóstico recogidos en los sistemas psicométricos cada vez son más amplios, es decir permiten captar más pacientes. La última versión, el DSM 5 ha sido duramente criticada por sobredimensionar algunos trastornos así como situar los umbrales diagnósticos más bajos para muchos trastornos ya existentes.

Además, habitualmente los EC se nutren de pacientes sin comorbilidades ni cronicidades muy diferentes a los de la práctica habitual por lo que la validez externa de muchos de estos estudios es cuestionable.

Los enfermos más graves no suelen ser incluidos en los estudios por lo que no se dispone de datos.

Medición de resultados

Duración corta



Respuesta fase aguda



Variables poco representativas



La mayoría de los estudios son de corta duración (6-12 semanas) y solo evalúan la respuesta en la fase aguda. Los resultados se suelen expresar como el porcentaje de pacientes que presentan una disminución en la intensidad de los síntomas del 50% respecto del valor basal, muy pocos estudios evalúan la prevención de recaídas o la recurrencia, ya que requieren periodos de estudio más largos (6 meses) y pacientes más graves.

Efecto placebo

Puede alcanzar
hasta el 50%



El efecto placebo en depresión es muy relevante, mientras que en otras patologías se sitúa alrededor del 10-15% y en la depresión puede llegar al 50%. Se ha observado que en los ensayos de hace años con antidepresivos tricíclicos el efecto conseguido con el placebo solía ser más pequeño, probablemente porque los pacientes incluidos como ya se ha comentado solían estar más enfermos.

En resumen, la evidencia

- 🚧 **Limitaciones de los estudios** que dificultan la correcta interpretación de los resultados
- 🚧 En trastornos depresivos **leve-moderados** el beneficio en comparación con placebo es nulo o muy pequeño
- 🚧 El **beneficio** de los antidepresivos es mayor a mayor gravedad del trastorno
- 🚧 Las **guías** (Nice, Ministerio, OMS, Sacyl) recomiendan:
 - En depresión leve no utilizar de entrada antidepresivos. Estrategias psicoterapéuticas y autocuidado más beneficios
 - En depresión moderada-grave antidepresivos +/- psicoterapia

En base a la evidencia podemos afirmar que los EC presentan limitaciones que dificultan la correcta interpretación de los resultados. Los estudios con antidepresivos mayoritariamente son patrocinados por la industria. Es necesario acudir a fuentes distintas, ajenas a esta para tener información más completa sobre la seguridad y eficacia de los antidepresivos. Para mejorar esta situación es indudable la necesidad de estudios naturalísticos que incluyan pacientes no representados en los ensayos clínicos y que permitan valorar la efectividad de los tratamientos.

Elegir un antidepresivo

Curr Psychiatry Rep (2012) 14:360–369
DOI 10.1007/s11920-012-0283-x

PSYCHIATRY IN PRIMARY CARE (BN GAYNES, SECTION EDITOR)

How Should Primary Care Doctors Select Which Antidepressants to Administer?

Gerald Gartlehner · Kylie Thaler · Seth Richard A. Hansen

1. EFICACIA
2. SEGURIDAD
3. TOLERABILIDAD
4. COSTE

Good evidence indicates that for MDD, the efficacy of second-generation antidepressants does not differ substantially when treating adults. Evidence also does not support the selection of one second-generation antidepressant over another for specific accompanying symptoms. For other depressive disorders, such as dysthymia or subsyndromal depression, the underlying evidence remains insufficient to draw inferences about the benefits of second-generation antidepressants.

Despite these conclusions, many questions remain. Given the fact that almost two in five patients do not respond to initial treatment, an important future research agenda item is to focus on making the initial treatment strategy more effective.

Una vez que se ha decidido iniciar tratamiento con antidepresivos, ¿cuál elegimos?

La selección de antidepresivo se deberá hacer atendiendo a la eficacia, seguridad, tolerabilidad y coste en este orden.

Eficacia comparada

Metaanálisis

Cipriani (The Lancet, 2009)

117 estudios
12 antidepresivos
sertralina mejor opción

Gartlehner (Ann Inter Med, 2011)

234 estudios
13 antidepresivos
No recomienda ningún antidepresivo concreto

Guías de práctica clínica



Nice, 2013 Reboxetina inferior a los ISRS (fluoxetina, paroxetina y citalopram)
(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/66184/66184.pdf>)

No existen diferencias sustanciales de eficacia entre los distintos antidepresivos. Esta afirmación se apoya en los resultados de varios metaanálisis comparativos. Los más relevantes son el de Cipriani y el de Gartleher.

El de Cipriani incluyó 117 estudios y 25.000 pacientes y que comparó 12 antidepresivos de nueva generación. Si bien las diferencias de eficacia no eran muy grandes, la conclusión del estudio fue que sertralina por su eficacia, aceptabilidad y coste era la mejor opción como tratamiento de inicio.

En el otro metaanálisis se concluye que en base a la eficacia no se puede recomendar ningún antidepresivo en concreto.

Dado que no hay diferencias de eficacia relevantes las guías de práctica clínica hacen sus recomendaciones basándose en la seguridad y tolerabilidad. Existe un amplio consenso en considerar los ISRS como tratamiento de inicio, ya que aunque no son más eficaces que los ADT presentan menos efectos secundarios, baja letalidad por sobredosis y fácil manejo.

El resto de antidepresivos como los tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) son tratamientos de segunda línea que deben ser reservados para los pacientes que no responden a los ISRS o no los toleran.

El Nice en su última actualización de 2013 mantiene esta misma recomendación, pero ha decidido incorporar una nueva evidencia para ayudar a la selección que consiste en considerar la eficacia de reboxetina inferior a fluoxetina, paroxetina y citalopram, según los resultados derivados de una revisión sistemática reciente.

¿Son inocuos los antidepresivos?

Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants

John Read^{a,*}, Claire Cartwright^b, Kerry Gibson^b

ARTICLE INFO

Article history:
Received 15 October 2013
Received in revised form
21 January 2014
Accepted 27 January 2014
Available online 3 February 2014

Keywords:
Antidepressants
Depression
Adverse effects

ABSTRACT

In the context of rapidly increasing antidepressant use internationally, and recent reviews raising concerns about efficacy and adverse effects, this study aimed to survey the largest sample of AD recipients to date. An online questionnaire about experiences with, and beliefs about, antidepressants was completed by 1829 adults who had been prescribed antidepressants in the last five years (53% were first prescribed them between 2000 and 2009, and 52% reported taking them for more than three years). Eight of the 20 adverse effects studied were reported by over half the participants; **most frequently Sexual Difficulties (62%) and Feeling Emotionally Numb (60%). Percentages for other effects included: Feeling Not Like Myself – 52%, Reduction In Positive Feelings – 42%, Caring Less About Others – 39%, Suicidality – 39% and Withdrawal Effects – 55%. Total Adverse Effect scores were related to younger age, lower education and income, and type of antidepressant, but not to level of depression prior to taking antidepressants. The adverse effects of antidepressants may be more frequent than previously reported, and include emotional and interpersonal effects.**

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Frequency (and 'severe' percentages) of eight adverse effects by drug type.

	Paroxetine	Venlafaxine	Citalopram	Fluoxetine	Tricyclics
Feeling emotionally numb	69% (13%)	67% (13%)	54% (9%)	49% (10%)	49% (12%)
Feeling not like myself	57% (11%)	59% (15%)	43% (8%)	39% (7%)	48% (14%)
Reduction in positive feelings	46% (7%)	50% (4%)	20% (3%)	28% (4%)	39% (11%)
Caring less about others	41% (4%)	41% (3%)	32% (1%)	31% (5%)	32% (8%)
Sexual difficulties	70% (13%)	63% (17%)	55% (11%)	54% (12%)	56% (8%)
Failure to reach orgasm	65% (15%)	57% (23%)	55% (15%)	50% (13%)	41% (14%)
Suicidality	29% (7%)	37% (4%)	26% (1%)	33% (5%)	32% (5%)
Withdrawal effects	76% (47%)	70% (41%)	47% (15%)	35% (12%)	51% (27%)

Con respecto a la seguridad de los antidepresivos hay que tener en cuenta que están lejos de ser inofensivos y deben prescribirse siempre valorando beneficios y riesgos.

Los efectos adversos de tipo físico son ampliamente conocidos, sin embargo muchos de tipo emocional son ignorados, hasta tal punto que ni siquiera están recogidos en las fichas técnicas de los medicamentos.

Este artículo reciente que analiza los efectos adversos emocionales e interpersonales informados por los propios pacientes mediante un cuestionario describe que los más frecuentes fueron las dificultades sexuales (62%) y sentirse emocionalmente indiferente (60%); otros son: sentirse "no como yo mismo" (52%), reducción en sentimientos positivos (42%), preocuparse menos acerca de otros (39%), ideas de suicidio (39%) y efectos de retirada (55%).

Entre los medicamentos analizados, en general este tipo de efectos adversos fueron más frecuentes para paroxetina y venlafaxina incluso más que para los tricíclicos.



PRINCIPIO ACTIVO	EFEECTO ANTICOLINÉRGICO	SEDACIÓN	INSOMNIO/ AGITACIÓN	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	AUMENTO DE PESO	DISFUNCIÓN SEXUAL	EFECTOS ADVERSOS ESPECÍFICOS
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA								
Citalopram	-	-	+	-	++	-	++	Prolongación intervalo QT*
Escitalopram	-	-	+	-	++	-	++	Prolongación intervalo QT**
Fluoxetina	-	-	+	-	++	-	++	
Fluvoxamina	-	+	+	-	++	-	++	
Paroxetina	-	+	+	+	++	+	++	
Sertralina	-	-	+	-	++	-	++	
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y SEROTONINA								
Desvenlafaxina	-	-	+	-	++ (inicialmente) + (tras una semana)	-	++	Hipercolesterolemia
Duloxetina	-	+	+	-	++	-	++	Hepatopatía. Síndrome Steven Jhonson Hiperglucemia en diabéticos
Venlafaxina	-	-	+	-	++ (lib. inmediata) + (lib. prolongada)	-	++	Hipercolesterolemia
OTROS ANTIDEPRESIVOS								
Bupropión	-	-	+	-	++	-	+	Convulsiones Hipertensión
Mianserina	-	++	-	-	-	-	+	Discrasia sanguínea
Mirtazapina	-	++	+	+	+	++		Erupciones exantemáticas Mialgia

++ : relativamente común o fuerte; + : se puede producir o moderadamente fuerte; - : ausentes o poco frecuentes/ débil.
 Fuente: Fichas técnicas de medicamentos. AEMPS; ¹⁰Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión en Atención Primaria 2011; UpToDate, 2014.
 * Ver nota informativa AEMPS 19/2011 ** Ver nota informativa AEMPS 23/2011.

Nice 2013 duloxetina y venlafaxina tasa de abandonos por efectos adversos superior a los ISRS (Schueler, 2011)

Si bien, normalmente los ISRS son mejor tolerados que los ADT no son tan seguros como se ha promocionado. Como ya llevan muchos años utilizándose se ha mejorado el conocimiento sobre su perfil de seguridad y se han detectando efectos adversos nada despreciables como son la hemorragia digestiva alta, la hiponatremia, la disfunción sexual, el posible aumento del riesgo de suicidio, alteraciones del ritmo cardíaco y aumento del riesgo de fractura.

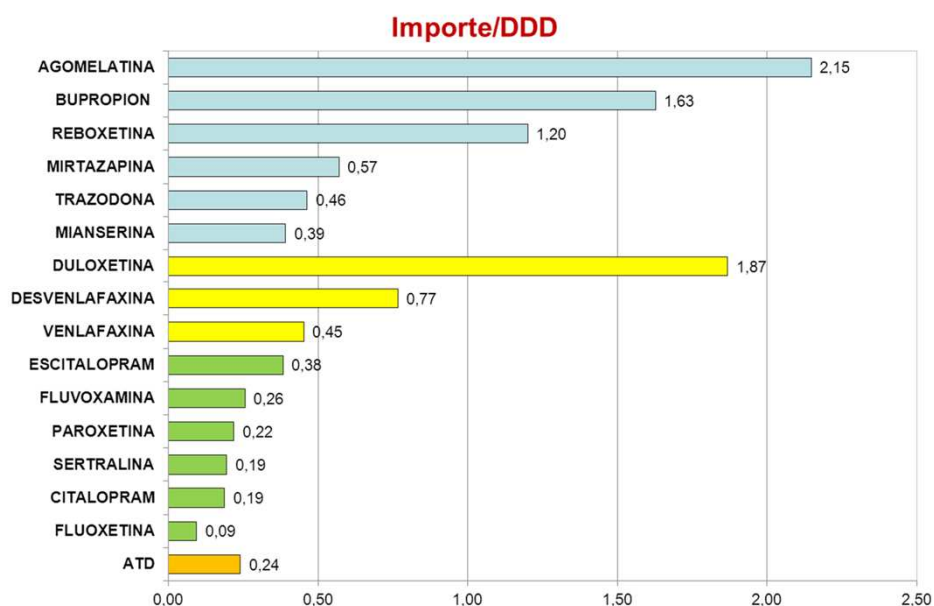
Dentro de los ISRS aunque todos tienen un perfil de seguridad similar existen efectos adversos concretos que pueden hacer que los pacientes toleren mejor un fármaco que otro, algunos de los cuales están recogidos en esta tabla. Por ejemplo por el hecho de que paroxetina y fluvoxamina son más sedantes, citalopram y escitalopram pueden alargar el intervalo QT, etc.

Respecto a los ISRSN de acción dual, tienen efectos adversos similares a los ISRS debido a su acción serotoninérgica, pero además tienen efectos derivados de la acción noradrenérgica, sobre todo a dosis altas. Elevan la presión arterial y duloxetina se ha asociado con hepatopatía e hiperglucemia en diabéticos.

La última revisión del NICE 2013 ha decidido incorporar a sus recomendaciones una nueva evidencia al respecto ya que se ha visto en una revisión que la tasa de abandonos por efectos adversos es mayor con duloxetina y venlafaxina que

con los ISRS.

Coste



Hay que señalar que las diferencias de coste entre los distintos antidepresivos son sustanciales. En esta tabla se recoge el coste medio por DDD. Se puede observar que los que presentan una relación coste-eficacia más favorable son paroxetina, sertralina, citalopram y fluoxetina., de ahí que estos cuatro estén marcados como eficientes (punto verde) en Medora.

Hay que señalar que el precio de los medicamento afecta directamente a los pacientes y en determinados grupos de población puede condicionar la adherencia a los tratamientos.

En resumen, la selección

- ISRS son de elección en el inicio de tratamiento
- No existen diferencias de eficacia clínicamente relevantes entre los distintos ISRS
- La selección del ISRS se basará en el perfil de reacciones adversas, de interacciones y en el coste
- Los ISRS recomendados por su eficacia, seguridad y perfil de interacciones son: sertralina, citalopram, fluoxetina y paroxetina

En resumen sobre la selección de antidepresivos tenemos que:

Seguimiento

Inicio de acción lento

Duración

- 6 meses → en primer episodio
- 12 meses → en segundo episodio
- 24 meses → >dos episodios previos
- Indefinidamente → >3 episodios previos

Adherencia

	15 días	6 meses
Recuento de comprimidos	49%	47%
Morisky-Green	33%	29%

Párraga Martínez I, Aten Primaria, 2014)

Con respecto al seguimiento hay que tener en cuenta que el comienzo de acción suele ser lento, depende del fármaco y del paciente y en algunos casos puede tardar hasta 4 semanas en alcanzar concentraciones de fármaco estables.

El objetivo del tratamiento es evitar las recaídas, por lo que aunque en unas semanas se observe que el paciente remite los síntomas y recupere la capacidad funcional no hay que suspender el tratamiento. En general, la duración recomendada es:

- 6 meses en el primer episodio.
- 12 meses en segundos episodios.
- 24 meses cuando ya han ocurrido dos episodios previos.
- Indefinidamente si ya han ocurrido 3 episodios.

Un aspecto vital en el seguimiento es valorar la adherencia, el incumplimiento es muy habitual entre estos paciente. Un trabajo reciente que analiza la adherencia en consultas de atención primaria y salud mental de Castilla la Mancha ha encontrado que tras 15 días de tratamiento el incumplimiento fue de 49% estimado por el recuento de comprimidos y del 33% estimado mediante el cuestionario de morisky-green. A los 6 meses el cumplimiento fue de 47 y 29 respectivamente.

Los factores condicionantes de esta falta de adherencia son principalmente las características sociodemográficas, el coste de los tratamientos y la frecuentación de las consultas.

Resistencia al tratamiento

1º Revisar la adherencia

2º Revisar diagnóstico

3º Estrategias farmacológicas en AP

Optimización ↑ Dosis

Sustitución

1. por otro ISRS
2. por venlafaxina $D > 150 \text{ mg}$

Combinación

- ISRS (o venlafaxina) + mianserina
- ISRS (o venlafaxina) + mirtazapina
- ISRS + bupropión



Se considera resistencia al tratamiento cuando no hay respuesta o ésta es incompleta tras utilizar el fármaco a dosis y tiempo adecuados.

Antes de realizar cualquier cambio se debe reevaluar el diagnóstico y valorar la adherencia al tratamiento.

Pueden emplearse las siguientes estrategias, aunque ninguna de ellas ha demostrado superioridad sobre el resto.

Optimización: consiste en llegar hasta la dosis máxima autorizada siempre que no haya efectos secundarios importantes, puede ser beneficioso en pacientes en los que se ha observado una respuesta parcial.

Sustitución: cambio a otro antidepresivo, sustituir por otro ISRS diferente. La evidencia sobre cambiar de antidepresivo es más robusta que la de aumentar la dosis. Si no hay respuesta cambiar a venlafaxina a dosis superiores a 150 mg/día para que su efecto sea dual serotoninérgico y noradrenérgico.

Combinación: Asociar dos antidepresivos, con diferente mecanismo de acción. Es más eficaz que la estrategia de sustitución en casos de respuesta parcial. Pueden recomendarse:

ISRS (o venlafaxina) + mianserina

ISRS (o venlafaxina) + mirtazapina

ISRS + bupropión

Cronificación de los tratamientos

Tardive dysphoria: The role of long term antidepressant use in inducing chronic depression[☆]

Rif S. El-Mallakh*, Yonglin Gao, R. Jeannie Roberts

Mood Disorders Research Program, The University of Louisville Depression Center, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 30 May 2010
Accepted 12 January 2011

ABSTRACT

Background: Treatment-resistant and chronic depression appear to be increasing. The recent identification of antidepressant tachyphylaxis, the loss of antidepressant efficacy over time, is only a partial explanation. This is an emerging evidence that, in some individuals, persistent use of antidepressants may be prodepressant.

Methods: A literature search of PubMed utilizing the terms: antidepressant tachyphylaxis, treatment-resistant depression, chronic depression, and antidepressant tolerance was performed, and relevant articles were used.

Results: Depressed patients who ultimately become treatment resistant frequently have had a positive initial response to antidepressants and invariably have received these agents for prolonged time periods at high doses. Parallels between this course and tardive dyskinesia are noted. It is proposed that neuroplastic processes related to dendritic arborization may underlie the treatment resistant depression that occurs in the setting of chronic antidepressant use. Since the prodepressant effect is seen after prolonged antidepressant use, the term tardive dysphoria is proposed.

Conclusions: Tardive dysphoria, needs to be considered in studies of treatment resistant depression, and should be examined in blinded, randomized antidepressant discontinuation trials.

© 2011 Published by Elsevier Ltd.

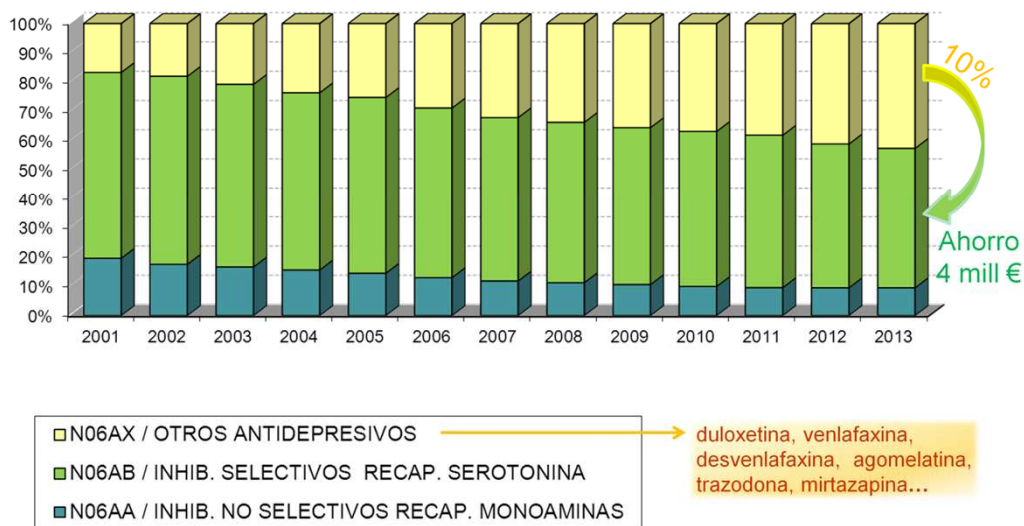
Un grave problema es la cronificación de los tratamientos tenemos muchas personas en tratamiento con antidepresivos durante años sin que exista ninguna evidencia que apoye esta práctica.

Por otra parte, hay indicios de que en algunos individuos el uso persistente de antidepresivos puede ser pro-depresivo, es decir inducen justo el efecto contrario. Se ha sugerido que por el mecanismo de compensación, el tratamiento a largo plazo con ISRS provoca que el organismo reduzca la producción de serotonina y tenga menos receptores disponibles.

Asimismo, se ha visto que la tasa de recaídas es menor en pacientes naive, que nunca han tomado antidepresivos que en los que ya habían sido tratados y se les había retirado (25 vs 45)

En definitiva, como ocurre con muchos medicamentos es probable que la cronificación de los antidepresivos produzca más daños que beneficios.

Consumo de antidepresivos por subgrupo terapéutico (envases)



Los ISRS son los antidepresivos recomendados como primera opción no solo en los trastornos depresivos sino también en otros trastornos que requieren el uso de estos fármacos como la ansiedad generalizada. Sin embargo, si analizamos el patrón de prescripción en Castilla y León se pone de manifiesto que en los últimos años el consumo de ISRS (subgrupo N06AB) se ha reducido, siendo desplazado por el subgrupo (N06AX) que incluyen los ISRSN -recomendados en segunda línea- y moléculas nuevas de menor experiencia de uso y mayor coste -recomendadas en tercera o cuarta línea de tratamiento- como agomelatina, bupropión, etc.

Trasladar un 10% de estas prescripciones de otros antidepresivos a ISRS supondría un ahorro para Sacyl de 4 millones de €.

Estrategias GRS

Módulo de formación

Trastornos de espectro depresivo

Indicadores de prescripción

- DHD ajes antidepresivos
- %ANTIDEP selección o Eficiencia

Nº DDD de fluoxetina + citalopram + paroxetina + sertralina

Eficiencia

Eficientes	No Eficientes
CITALOPRAM	DESVENLAFAXINA
FLUOXETINA	DULOXETINA
PAROXETINA	VENLAFAXINA
SERTRALINA	

Nº DDD de N06AB + N06AX

Guía Sacyl (actualización 2013)



Guía "Utilización racional de antidepresivos" Valladolid Este

Publicaciones



Mejorar el tratamiento de los trastornos depresivos es una tarea de todos los profesionales y no nos olvidemos de los propios pacientes a lo que hay que educar y concienciar. Desde la Gerencia Regional de Salud en los últimos años se han venido realizando diferentes estrategias para fomentar la utilización racional de los antidepresivos. Así hasta la fecha se ha realizado:

Un módulo de formación (editado en 2013)

Se han establecido indicadores de prescripción uno para medir el consumo en de DHD antidepresivos y otro que valora la calidad de la prescripción de los 4 pa de elección (fluoxetina, citalopram, paroxetina y sertralina) frente al total de ISRS y NO6AX

Estos mismos principios activos se han marcado en verde en Medora para ayudar a la prescripción. En naranja se han marcado los no eficientes que son desvenlafaxina, duloxetina y venlafaxina.

Se ha actualizado el capítulo de depresión y de generalidades de los antidepresivos en la guía Sacyl

El área de Valladolid este ha elaborado una guía de utilización racional de

antidepresivos

Y por último, se ha elaborado algunas publicaciones

<http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es>



Toda esta información se puede encontrar en el nuevo Portal del Medicamento

Conclusiones

- La eficacia de los antidepresivos es mayor a mayor gravedad del trastorno depresivo
- En depresión leve su eficacia es similar a placebo. De entrada no se recomienda tratamiento con antidepresivos
- Los ISRS son el tratamiento de inicio recomendado

Reflexiones

- La eficacia de los antidepresivos presenta muchas incertidumbres
- Los antidepresivos no son inocuos
- Se debería valorar el beneficio antes de iniciar el tratamiento

Retos

Desprescribir, evitar la cronicidad de los tratamientos

Libros interesantes

- **Hablando claro. Una introducción a los fármacos psiquiátricos.** Joanna Momgrieff
- **La invención de trastornos mentales.** Héctor González Pardo y Marino Pérez Álvarez
- **The emperor's new drugs. Exploding the antidepressant Myth.** Irving Kirsch

