



Protocolos

The Pharmaceutical Letter

Lib. V; Pr. 1
Periodicidad quincenal

Junio de 2005

PROTOCOLO PARA EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES CON DEPRESIÓN

INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad grave y con una elevada prevalencia que, a menudo, se presenta de forma crónica y recurrente. Es también una enfermedad poco diagnosticada y, por lo tanto, poco tratada. La falta de conocimiento de los mecanismos fisiológicos que desencadenan una depresión están poco claros aunque se suele relacionar con los insuficiencia funcional de los mediadores cerebrales responsables de la neurotransmisión, principalmente serotonina, noradrenalina y dopamina.

TIPOS DE DEPRESIÓN Y CLASIFICACIONES

Clasificación de las depresiones primarias según la asociación Americana de Psiquiatría (APA, 2002) en el sistema DSM-IV en:

- **Depresión mayor** (episodio único o recurrente): Existen diferentes subtipos según la gravedad, y la presencia de síntomas melancólicos y/o síntomas psicóticos se manifiesta de forma cíclica pudiendo darse una recuperación total o parcial entre los diferentes episodios.
- **Distimia**: Se trata de una depresión crónica de, al menos, 2 años de evolución, de intensidad leve o moderada y de curso fluctuante. Hay que distinguirlo de un episodio de depresión mayor no resuelto convenientemente ya que, algunos pacientes, a lo largo de la evolución de su distimia, pueden presentar episodios de depresión mayor simultáneamente (depresión doble).
- **Depresión no especificable** o moderada: Es una categoría residual que no cumple los criterios de una depresión mayor, una distimia o un trastorno bipolar. Suelen ser pacientes con una respuesta patológica a las situaciones o estados estresantes. Los trastornos adaptativos se suelen incluir dentro de este grupo.
- **Depresión post-parto**: Es aquella depresión que ocurre en las mujeres entre 4-6 semanas posteriores al parto. Por cada 1000 nacidos vivos se producen de 100-150 casos de depresión post-parto.

Los **trastornos adaptativos** mencionados anteriormente aparecen asociados a un cambio biográfico significativo o a un acontecimiento vital estresante como puede ser la muerte seres queridos, emigración, separación, etc. Se trata de un estado de malestar subjetivo junto a alteraciones emocionales y existe una relación temporal clara que no suele durar más de 6 meses.

ETIOLOGIA

La etiología de la depresión es desconocida, no obstante, parece deberse a una compleja interacción entre factores estresantes, factores genéticos y cambios bioquímicos cerebrales. Los factores estresantes no incluyen una diferenciación entre endógena o reactiva ya que éste criterio ha quedado obsoleto.

Existen otras posibles causas secundarias que pueden causar depresión como algunos medicamentos, abuso de drogas (Pharm Letter 2004: VI; 122), otras condiciones psiquiátricas o la demencia. Las personas mayores pueden presentar unos síntomas atípicos como ansiedad, pérdida de memoria, etc que requerirán, habitualmente, un diagnóstico diferencial entre depresión y demencia.

Los síntomas de los trastornos adaptativos son como los de una depresión pero su evolución suele ser favorable, sin tratamiento farmacológico, en un periodo inferior a 6 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente, dos tercios de la población adulta experimentan un episodio depresivo a lo largo de su vida que puede influir en sus actividades.

El riesgo de depresión mayor es superior en las mujeres (10-25%) que en los hombres (5-12%) en las muestras de población general. El riesgo incrementa si existe historia familiar de depresión.

Las tasas más altas de prevalencia se sitúan entre los 25-42 años y las más bajas entre la población mayor de 65 años.

Hasta un 25% de pacientes con enfermedades crónicas (diabetes, infarto de miocardio, infarto cerebral, carcinomas) desarrollan un episodio depresivo mayor durante su enfermedad y, a menudo, se olvida de diagnosticar, sobretodo en ancianos. La depresión mayor sin tratamiento, con frecuencia, es la causa de dificultades intelectuales y cognitivas en los ancianos.

Un 10% de los pacientes diagnosticados en Atención Primaria son derivados al especialista y sólo un 1/1000 requieren ingreso hospitalario.

El suicidio puede presentarse en un 15% de los casos y las tasas de mortalidad llegan a cuadruplicarse entre la población mayor de 55 años de edad. Las mujeres tienen más tentativas de suicidio respecto a los hombres, pero éstos logran suicidarse más.

2.OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Los objetivos terapéuticos en el tratamiento de la depresión son la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada a esta enfermedad mejorando el estado de ánimo, el funcionamiento social y ocupacional y la calidad de vida del paciente. El tratamiento debe procurar también la prevención de las recurrencias siempre teniendo en cuenta la incidencia de efectos secundarios.

En la decisión terapéutica se debe tener en cuenta el grado de gravedad, la preferencia del paciente y la disponibilidad o no de diferentes herramientas terapéuticas (terapias cognitivas, etc).

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS (Pharm Letter 2004: VI; 41-48)

Los fármacos antidepresivos pueden ser útiles y estan indicados en el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos. En la siguiente tabla se presentan los fármacos antidepresivos utilizados en otros trastornos psiquiátricos.

Trastorno psiquiatrico	Farmaco
Trastorno de ansiedad generalizada	paroxetina y venlafaxina
Crisis de pánico aisladas	fluvoxamina, paroxetina y citalopram
Trastornos fóbicos (fobia social:	paroxetina y venlafaxina
Trastornos obsesivo-compulsivos	ISRS y clomipramina
Trastornos de somatización y alimentarios	fluoxetina

Un caso a parte es el bupropion ya que es un antidepresivo que únicamente está indicado en el abandono del hábito tabáquico.

Otros trastornos en los que pueden ser eficaces los antidepresivos son la enuresis nocturna, el dolor crónico, la fibromialgia, en la profilaxis de la migraña, en la cefalea tensional, en el síndrome premenstrual, en la eyaculación precoz, en los trastornos cutáneos (urticaria crónica y prurito), en la úlcera péptica y en tinnitus.

No existen diferencias clínicas significativas, en términos de eficacia, entre los antidepresivos tricíclicos/heterocíclicos y los ISRS. Actualmente se consideran los ISRS de primera línea puesto que presentan, en general, menos efectos adversos (sobre todo de tipo anticolinérgico), menor alteración del ritmo y conducción cardíaca y son menos tóxicos en sobredosis.

La venlafaxina, la mirtazapina y la reboxetina suelen considerarse antidepresivos de segunda línea aunque la venlafaxina a dosis bajas (75 mg día) actúa como un ISRS.

La trazodona suele utilizarse como hipnótico-sedante en gente mayor cuando las benzodiazepinas están contraindicadas, ya que no presenta efectos adversos anticolinérgicos.

Los inhibidores de la MAO son actualmente antidepresivos reservados para casos muy especiales.

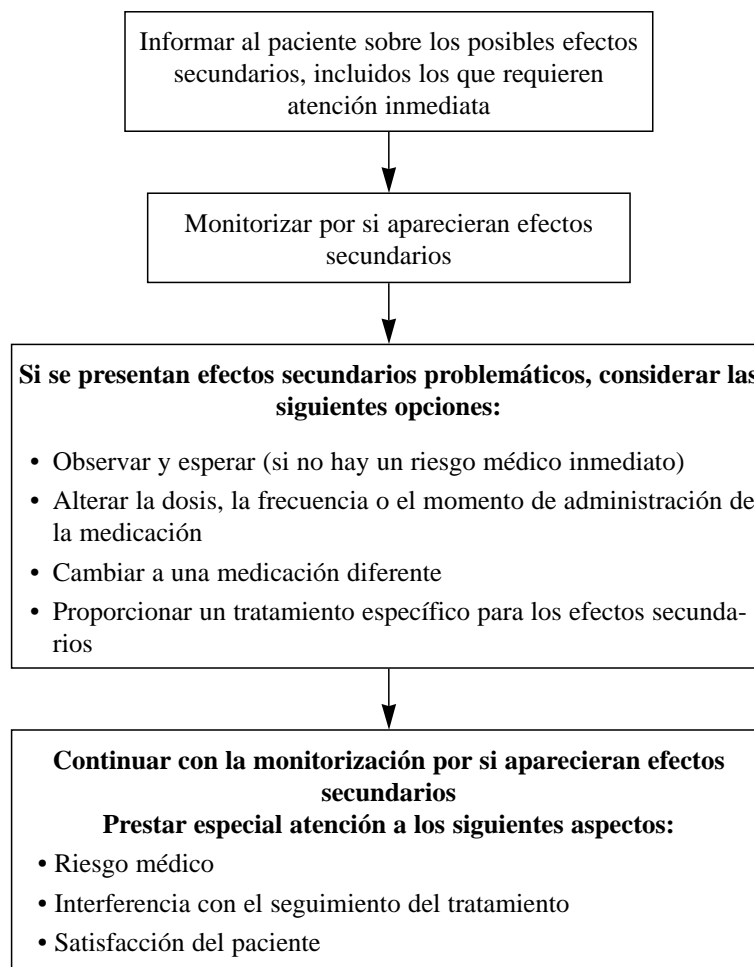
Existen pocas diferencias entre los diferentes ISRS aunque existen ciertas diferencias en su acción sedativa o agitada y en algunos efectos adversos (Pharm Letter 2004; VI: 45).

La hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) es una planta medicinal cuyo mecanismo de acción es también la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina.

Existe evidencia de su eficacia en las depresiones leves y moderadas y su efectividad parece similar a dosis bajas de ATC. En monoterapia, el perfil de efectos adversos del hipérico es mejor que el del resto de antidepresivos aunque se han descrito algunos casos, muy raros pero peligrosos, de fotosensibilidad.

El problema principal de la hierba de San Juan es que interacciona de forma significativa con fármacos como los anticoagulantes orales, anticonvulsivantes, triptanes, anticonceptivos orales y antirretrovirales. También puede presentar problemas la combinación con otros antidepresivos como los ISRS.

Figura 1: Control de los efectos secundarios de la medicación.



ELECCIÓN DE UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO

La efectividad de las medicaciones antidepresivas suele ser similar para las diferentes clases de medicaciones y para los fármacos que hay dentro de cada clase. Por lo tanto, la selección inicial de una medicación antidepresiva se basará, en gran medida, en los efectos secundarios previstos, en la seguridad o tolerabilidad de esos efectos secundarios para cada paciente concreto, en las preferencias del paciente, en la cantidad y la calidad de los datos clínicos de los que se dispone, y en su coste.

Teniendo en cuenta estas consideraciones es probable que las siguientes medicaciones sean adecuadas para la mayoría de pacientes: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), desipramina, nortriptilina, bupropión y venlafaxina. En general, como ya se ha mencionado anteriormente, se debe restringir el uso de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) a casos especiales como pacientes que no responden a otros tratamientos, debido a sus posibles efectos secundarios graves y a la necesidad de establecer restricciones en la dieta. Los pacientes con trastorno depresivo mayor que presentan características atípicas constituyen un grupo para el cual diversos estudios sugieren que los inhibidores de la IMAO pueden resultar especialmente efectivos. No obstante, en la práctica clínica muchos psiquiatras empiezan con ISRS en este tipo de pacientes debido a su mejor perfil de efectos adversos.

Puesta en práctica

Cuando la farmacoterapia forma parte del plan de tratamiento, debe integrarse en la atención psiquiátrica y en cualquier otro tratamiento que se esté llevando a cabo (p. ej., psicoterapia). Una vez se ha seleccionado una medicación antidepresiva, puede iniciarse con la dosis inicial indicada en cada caso (Pharm Letter 2004: VI; 44). El aumento gradual de las dosis hasta llegar a dosis terapéuticas completas, normalmente, puede conseguirse a lo largo de la(s) primera(s) semana(s) de tratamiento, pero puede variar en función de la aparición de efectos secundarios, de la edad del paciente y de la presencia de enfermedades comórbidas. Los pacientes que han empezado a tomar una medicación antidepresiva requieren monitorización precisa para evaluar su respuesta a la farmacoterapia, la aparición de efectos secundarios, situación clínica y seguridad.

Algunos de los factores que se deben tener en cuenta para determinar la frecuencia de la monitorización del paciente son la gravedad de la enfermedad, la cooperación del paciente con el tratamiento, la disponibilidad de apoyo social y la presencia de problemas médicos generales comórbidos. Las visitas también deberían tener la frecuencia necesaria para monitorizar y controlar el riesgo de suicidio y para fomentar el cumplimiento del tratamiento. En la práctica, la frecuencia de la monitorización durante la fase inicial de la farmacoterapia puede variar desde una vez por semana en casos rutinarios hasta varias veces por semana en casos más complejos.

Ausencia de respuesta

Si no se observa, al menos, una mejoría moderada después de 6-8 semanas de farmacoterapia, se debería evaluar de nuevo el régimen de tratamiento. Tras cualquier cambio en el tratamiento es necesario seguir monitorizando atentamente al paciente. Si no se produce, al menos, una mejoría moderada de los síntomas del trastorno depresivo mayor después de otras 6-8 semanas de tratamiento, el psiquiatra debería realizar otra revisión. En la figura 3 se presenta un algoritmo que señala la secuencia de los pasos que se deben seguir para los pacientes que no responden de forma completa al tratamiento.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON DEPRESIÓN

En el seguimiento farmacoterapéutico de la depresión es importante tener en cuenta que éste, conlleva un período de tiempo hasta que el paciente comienza a notar una mejora. El fármaco antidepresivo elegido debe conocerse y debe transmitirse el tiempo de reacción al tratamiento que debe esperar el paciente cuando éste inicia el tratamiento antidepresivo.

En el tratamiento de la depresión hay que hacer un especial incapié en la formación e información sobre la patología y su tratamiento, tanto para el paciente como para su familia ya que, la falta de interés es parte de la enfermedad. Por otra parte, es importante remarcar ésto para evitar que ni el enfermo, ni su familia sufran una situación de stress y para no forzar al enfermo a realizar actividades hasta que no empieza a mejorar con el tratamiento.

El tratamiento antidepresivo que empieza a hacer el efecto deseado antes, no lo hace hasta al cabo de unos 15 días aproximadamente por lo que puede contemplarse el uso de un tratamiento ansiolítico al inicio del tratamiento para paliar los síntomas de la enfermedad.

A menudo puede darse el abandono del tratamiento por la aparición de efectos adversos y, por ello, es importante prevenirlo. El paciente debe saber que efectos secundarios pueden aparecer durante su tratamiento, que esos efectos

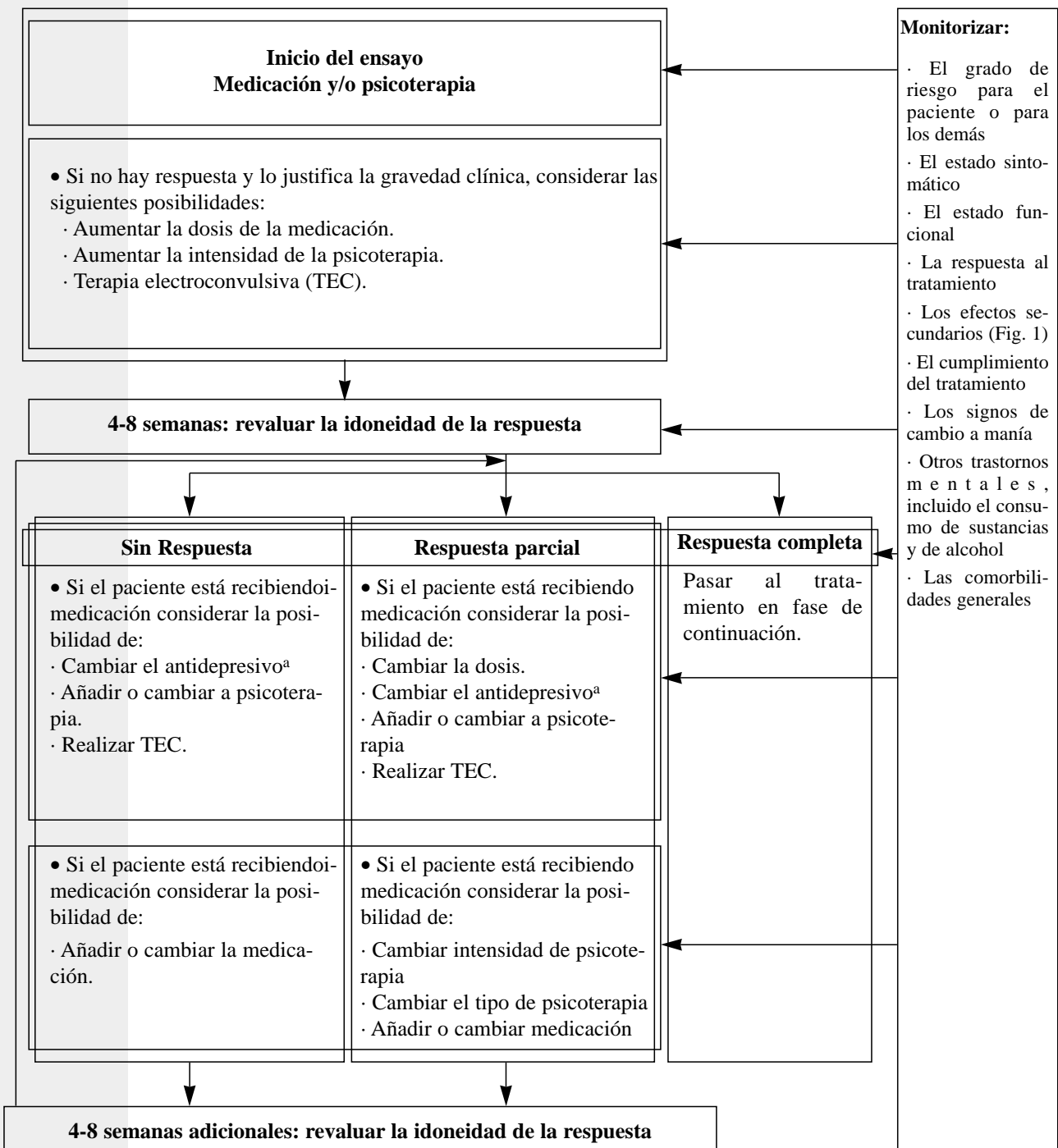
suelen aparecer al principio del tratamiento pero que mejorarán con el tiempo y, finalmente, que es de vital importancia mantener el cumplimiento del tratamiento para poder obtener el resultado esperado.

Hay que tener siempre presente que existe un riesgo de autolisis del paciente.

Si al cabo de 3-4 semanas no existe respuesta terapéutica positiva al tratamiento, según el caso deberá valorarse y replantearse:

- El diagnóstico
- El cumplimiento terapéutico
- La pauta terapéutica
- Otros factores asociados (enfermedades crónicas, problemas sociales-familiares, etc).

Figura 2: Tratamiento del trastorno depresivo mayor en fase aguda



^a Elegir otro antidepresivo de la misma clase. Si dos ensayos previos con medicación de la misma clase han resultado inefectivos, elegir un antidepresivo de una clase diferente.

Resistencia al tratamiento o ausencia de respuesta

Se define como resistencia al tratamiento cuando no ha habido una respuesta a éste después de un periodo de 6 semanas con un ISRS, teniendo en cuenta que como mínimo se ha mantenido un periodo de 4 semanas de tratamiento con la dosificación tolerada y segura más alta posible.

Duración del tratamiento

Una vez superado el primer episodio de depresión mayor, el tratamiento debe mantenerse un mínimo de 6 meses después de la desaparición de los síntomas. En caso que existan síntomas residuales, con recaídas frecuentes o en pacientes de edad avanzada, puede requerirse un tratamiento más largo o indefinido.

El tratamiento de mantenimiento reduce el riesgo de recurrencias y está indicado en pacientes con:

- 3 o más episodios en los últimos 5 años.
- Más de 5 episodios en total
- Con factores de riesgo persistentes
- El primer episodio en mayores de 50 años.

Finalización del tratamiento

Al final del tratamiento antidepressivo, la retirada de la medicación debe realizarse de forma progresiva para evitar fenómenos rebote. La probabilidad de efecto rebote se relaciona inversamente con la semivida de eliminación de cada fármaco, por lo que será frecuente con paroxetina y mínima con fluoxetina.

UTILIZACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN SITUACIONES ESPECIALES

Independientemente de los criterios generales de selección del tratamiento antidepressivo, existen determinados casos como durante el embarazo y la lactancia, en pacientes pediátricos o en pacientes ancianos, en los que se puede ver afectada la elección del tratamiento antidepressivo.

Embarazo y lactancia

En principio se prefiere una aproximación mediante tratamiento no farmacológico y, cuando sea necesaria una terapia farmacológica, es importante considerar el riesgo que puede representar para el feto. Actualmente todos los antidepressivos tienen la clasificación C de la FDA (fármacos cuyos estudios realizados en animales han demostrado efectos adversos sobre el feto, pero no existen estudios realizados en mujeres o fármacos de los cuales no se dispone de estudios ni en mujeres ni en animales).

Los estudios disponibles no evidencian una relación clara causa-efecto del consumo de antidepressivos, ya sean tricíclicos o ISRS, con un aumento del riesgo de muerte intrauterina ni de defectos congénitos mayores. Sin embargo, en un estudio se observó que el consumo de fluoxetina durante el embarazo se asocia a un menor peso de los recién nacidos así como con un menor incremento del peso de la madre durante el mismo. Se han descrito algunos casos de síndrome de retirada en niños cuyas madres tomaron antidepressivos tricíclicos o ISRS al final del embarazo.

Es importante recordar que, durante el embarazo, las dosis requeridas para mantener la efectividad de los antidepressivos suelen ser mayores debido a los cambios fisiológicos que se producen.

En cuanto al periodo de lactancia, todos los antidepressivos pasan a la leche materna, por lo que su consumo durante este periodo podría ocasionar problemas al recién nacido.

Niños y adolescentes

En relación a la depresión infantil, existen varios mitos como que se trata de un fenómeno inusual o que los niños no se suicidan cuando algunos autores consideran la elevada incidencia de suicidios en estas edades como un problema de salud pública. Por otra parte, la sintomatología de la depresión en niños y adolescentes es similar a la que manifiestan los adultos.

Los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes se presentan en un 15-20% de esta población y pueden manifestarse con ansiedad, depresión, abuso de sustancias y trastornos de conducta. La depresión es la enfermedad mental más prevalente entre la adolescencia.

En junio de 2004, la Agencia Española del Medicamento emitió una alerta donde concluía que los datos disponibles hasta la fecha daban una relación beneficio/riesgo desfavorable sobre el uso de los ISRS en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Los datos de los ensayos clínicos no revelan eficacia y, sin embargo, sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida.

Ancianos

La depresión en ancianos no suele diagnosticarse correctamente o no se trata adecuadamente. A menudo el diagnóstico es erróneo por la existencia de otras enfermedades como la demencia. Además, en éstos pacientes, la manifestación de los síntomas como la pérdida de apetito, alteraciones cognitivas, insomnio, pérdida de energía y pérdida de interés, suelen pasar desapercibidas o no son tan manifiestas como en otras edades.

El diagnóstico en este grupo de edad debe realizarse de forma especial atendiendo a un posible inicio de demencia, la presencia de ideas delirantes o de enfermedades orgánicas secundarias y las alteraciones del estado de ánimo que pueden inducir otros fármacos.

Es importante mantener un estricto control sobre el cumplimiento ya que, a menudo, puede ser deficiente debido a una mayor gravedad de los efectos adversos, un apoyo familiar inadecuado, la presencia de otra enfermedad que dificulte la dosificación del antidepresivo o situaciones de abuso de alcohol.

Hay que remarcar la necesidad de educar al paciente y a su familia sobre la depresión y su tratamiento así como del riesgo de muerte por suicidio.

En General, se prefieren los ISRS por su menor frecuencia de efectos adversos anticolinérgicos y menores interacciones farmacológicas ya que suele tratarse de pacientes polimedcados. Debe evitarse el empleo de ATC, sobre todo de amitriptilina, especialmente en ancianos con prostatismo, glaucoma o con déficit cognitivo.

El tratamiento de la depresión en pacientes ancianos requiere un periodo más largo de tiempo debiendo mantenerse durante 9-12 meses tras la recuperación.

Otras situaciones especiales a tener en cuenta en el tratamiento de la depresión son los pacientes con insomnio ya que en éstos casos es preferible la administración nocturna de antidepresivos que pueden producir somnolencia como fluvoxamina, paroxetina, amitriptilina, clorimipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, mianserina, mirtazapina o trazodona. El citalopram o fluoxetina no son recomendables ya que pueden producir insomnio en un 15-20% de los pacientes.

Ante depresivos de elección en otras situaciones especiales

Clomipramina: Es el fármaco de elección en pacientes compulsivos siempre que no existan contraindicaciones.

Fluoxetina: Es una elección eficaz en pacientes poco cumplidores debido a su semivida de eliminación tan larga. También es el fármaco de elección en pacientes con bulimia y en pacientes obesos ya que suele producir pérdida de apetito, al contrario que los ATC y la mirtazapina que tienden a causar un aumento de peso.

Los ISRS (a excepción de citalopram y posiblemente escitalopram) son los fármacos de elección en caso de riesgo de suicidio ya que son más seguros si se produce una sobredosis. La letalidad con mirtazapina también es inferior a otros antidepresivos como los ATC.

BIBLIOGRAFIA

1. Prodigy Guidance: Depression. Department of Health 1998-2004. National Health Service. Disponible en: www.prodigy.nhs.uk. Consultada 20/10/2004.
2. Travé Rodríguez AL, Reneses Sacristán A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002;26:1-8.
3. Martínez Larrea A. Nuevos antidepresivos en el tratamiento de los trastornos afectivos. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra* 2004;12:10.
4. Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilsenan A, Eckert GJ, Dolor R et al. Similar effectiveness of Paroxetine, Fluoxetine and Sertraline in Primary Care. *JAMA* 2001;286:2947-2955
5. CADIME. Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en Atención Primaria. Monografías nº 16. *Boletín terapéutico andaluz*. 1999.
6. Mourilhe P, Stokes P. Risks and benefits of SSRI in the treatment of depression. *Drug safety* 1998;18:57-82
7. ANALES Sis San Navarra 2002, Vol. 25, Suplemento 3



Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

DICAF, S.L.

Miquel Aguiló (FCC) • Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Salvador Benito (Intensivista) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • José Ángel Expósito (FCH) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • M.^a Rosa Güell (Neumólogo) • Gemma Guinovart (Pediatra) • Sara Herrero (Farmacéutica y Podóloga) • Eduard Hidalgo (FCH) • Cristina de Irala Indart (FCH) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangues (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • Rita Moreira (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • Gema Rodríguez Trigo (Neumóloga) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Ángel Sanz Ganda (Consultor de Farmacoeconomía) • Pablo Torrebadella (Medicina y Cirugía) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista) • (FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Martí, 44 – 08024 BARCELONA

Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L. C/. Martí, 44 - 08024 BARCELONA ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439 Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999
--