

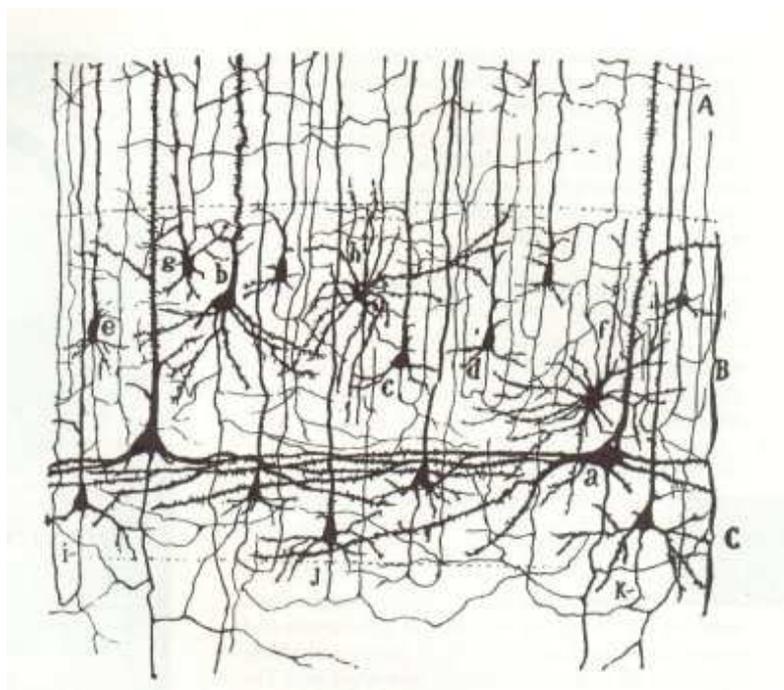
CUADERNOS DE SALUD MENTAL DEL 12 N° 13 (2016)

UNIDAD DOCENTE MULTIPROFESIONAL DE SALUD MENTAL

Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental

Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**Documento del AGCPSM sobre
MANEJO CLINICO Y USO EFICIENTE DE
ANTIDEPRESIVOS EN ATENCION
ESPECIALIZADA**



Luis Agüera Ortiz (coordinador),
Pilar Cano Cano, Pedro Holgado Madera,
Carmen García Muñoz, Jorge López Alvarez,
Marta Marín Mayor, Elena Soria García-Rosell y
L. Santiago Vega González



**Hospital Universitario
12 de Octubre**

Coordinador "Cuadernos de Salud Mental del 12":

Dr. L. Santiago Vega González (santiago.vega@salud.madrid.org)

Area de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid (España)

Web oficial: <http://www.madrid.org/hospital12deoctubre/psiquiatria>

Publicación sin fines comerciales: material de uso exclusivamente docente.

Advertencia: La medicina y la psicología clínica son áreas en constante evolución. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplíen nuestro conocimiento se requieren modificaciones en las indicaciones terapéuticas, en especial en lo que atañe a los tratamientos farmacológicos. Aunque los autores han revisado la última evidencia científica al respecto de los tratamientos que aquí se mencionan se recomienda al lector profano consultar con un especialista médico en lo referente a los tratamientos farmacológicos y al lector profesional de la medicina o psicología revisar las últimas guía clínicas y prospectos oficiales en relación con los tratamientos y, en especial, los fármacos aquí comentados. Esta recomendación cobra especial importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Diciembre 2016

Documento del AGCPSM sobre MANEJO CLINICO Y USO EFICIENTE DE ANTIDEPRESIVOS EN ATENCION ESPECIALIZADA

Autores

Grupo de trabajo para la elaboración del Documento del AGCPSM sobre manejo clínico y uso eficiente de antidepresivos en Atención Especializada:

Pilar Cano Cano
Pedro Holgado Madera
Carmen García Muñoz
Jorge López Álvarez
Marta Marín Mayor
Elena Soria García-Rosell
L. Santiago Vega González

Coordinador:

Luis Agüera Ortiz

INDICE

Autores	2
Aviso importante acerca de este documento	5
Introducción	6
Sección A. Aspectos generales del manejo de los fármacos antidepresivos	
Elección del fármaco antidepresivo	7
Inicio y evaluación de la respuesta al tratamiento	7
Resistencia al tratamiento	8
Sección B. Manejo de los fármacos antidepresivos en los trastornos depresivos	
Tratamiento del trastorno depresivo mayor (episodio único o recurrente)	9
Tratamiento de las fases depresivas del trastorno bipolar	10
Tratamiento del trastorno ciclotímico	10
Tratamiento de la distimia	11
Tratamiento de la depresión delirante	11
Sección C. Manejo de los fármacos antidepresivos en otras entidades clínicas	
Tratamiento de los trastornos de ansiedad (con o sin depresión comórbida)	
Trastorno de ansiedad generalizada	13
Trastorno de pánico	14
Fobia social	15
Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (con o sin depresión comórbida)	16
Tratamiento del trastorno por estrés postraumático	17
Tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria (con o sin depresión comórbida)	
Anorexia nerviosa	18
Bulimia nerviosa	19
Trastorno por atracón	20
Tratamiento de los trastornos adictivos	21
Tratamiento de los trastornos que cursan con impulsividad	
Trastorno límite de la personalidad	22
Juego patológico	22
Tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia	22
Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad del adulto	23
Sección D. Manejo de los fármacos antidepresivos en distintas situaciones médicas	
Manejo de fármacos antidepresivos en enfermedades renales	24
Manejo de fármacos antidepresivos en enfermedades hepáticas	24
Manejo de fármacos antidepresivos en enfermedades infecciosas (VIH, Virus de la Hepatitis)	25
Manejo de fármacos antidepresivos en patología neurológica	
Demencias	26
Enfermedad de Parkinson	27
Accidente cerebrovascular	28
Otras enfermedades neurológicas	28

Manejo de fármacos antidepresivos en patología oncológica	29
Manejo de fármacos antidepresivos en patología endocrino-metabólica	
Hipotiroidismo	30
Hiponatremia y Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH	30
Diabetes Mellitus	31
Osteoporosis	31
Manejo de fármacos antidepresivos en patología cardiovascular	
Seguridad y eficacia	31
Hipertensión arterial	32
Arritmias	32
Manejo de fármacos antidepresivos en los cuadros de dolor	33
Manejo de fármacos antidepresivos en disfunción de la esfera sexual	34
Antidepresivos y riesgo de hemorragia	35
Sección E. Manejo de los antidepresivos en poblaciones especiales	
Antidepresivos en embarazo y lactancia	
Embarazo	36
Lactancia	37
Antidepresivos en la edad geriátrica	38
Bibliografía general	39
Anexo I. Coste-efectividad de los fármacos antidepresivos	53
Anexo II. Nuevas moléculas en el tratamiento de la depresión	
Tianeptina	55
Vortioxetina	56
Anexo III. Análisis del coste de los fármacos antidepresivos	58

AVISO IMPORTANTE ACERCA DE ESTE DOCUMENTO

El presente documento es el fruto de la labor de un grupo de trabajo de profesionales de los Servicios de Psiquiatría y de Farmacia del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Su objetivo principal es contribuir al uso racional de los medicamentos antidepresivos y ayudar a su prescripción en un amplio espectro de situaciones que van desde la clínica cotidiana a situaciones complejas o comprometidas, como las que se atienden en un servicio especializado. Su contenido se basa en una amplia revisión de la literatura existente hasta el momento de su redacción y fue realizado con el objetivo de que fuera difundido entre los profesionales de nuestro Hospital.

Este documento NO es una Guía de Práctica Clínica ni constituye una Guía Terapéutica que se haya necesariamente de seguir por parte de los profesionales de ambos servicios o por otros. Se trata de una revisión que puede ayudar al médico en la prescripción, como apoyo a la selección de unas moléculas sobre otras, pero que no sustituye a la decisión individual que el profesional haya de tomar en cada caso particular, que puede coincidir o no con el contenido de este documento.

Por todo ello los autores declinan toda responsabilidad sobre el uso que se haga del presente documento, aunque esperan que sea de utilidad tanto a los psiquiatras de nuestra Área de Gestión Clínica y Salud Mental como a los de otros ámbitos sanitarios.

Madrid a 20 de Noviembre de 2016

INTRODUCCION

La atención a los trastornos afectivos conforma una parte importante del trabajo en Psiquiatría. Los antidepresivos suponen un pilar fundamental en la atención a estos trastornos, junto a otros en los que estos fármacos también están indicados o pueden ser de utilidad.

Las situaciones en las que el clínico especialista ha de hacer recurso a estos medicamentos son múltiples y con frecuencia complejas. Este documento nace con la voluntad de ayudar en la toma de decisiones respecto al tratamiento con antidepresivos en la mayoría de las mismas. Ha sido elaborado por un grupo de trabajo formado por psiquiatras del Area de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario 12 de Octubre y revisado y consensuado por el resto de profesionales de los distintos dispositivos que conforman esta Área. En él se aborda el uso de antidepresivos en todas las posibles indicaciones de los mismos y se revisan los criterios de selección en situaciones complejas o de comorbilidad, así como en las poblaciones especiales referidas a embarazo, lactancia y personas de edad avanzada. No se aborda el uso de antidepresivos en la infancia y adolescencia, porque será objeto de un documento separado.

Se concluye con información respecto al coste y coste-efectividad de las diferentes moléculas y una revisión de las dos más recientes y su posible lugar en la terapéutica.

Se ha diseñado como un documento abierto, con la intención de que sea revisado y actualizado regularmente y la confianza de que pueda ser de ayuda en la correcta y eficiente prescripción de los fármacos antidepresivos.

Sección A

Aspectos generales del manejo de los fármacos antidepresivos

- ***Elección del fármaco antidepresivo***

Al afrontar el tratamiento de un trastorno afectivo y si nos centramos en los recursos psicofarmacológicos disponibles coincidiremos en afirmar que el antecedente de respuesta favorable a un fármaco antidepresivo es el mejor predictor de respuesta. Igualmente debemos considerar la existencia de antecedentes de respuesta a un determinado fármaco por parte de familiares que hayan presentado trastornos depresivos.

La selección del tratamiento antidepresivo requiere valorar las condiciones médicas asociadas en el paciente y una cuidadosa evaluación del perfil de efectos adversos y posibles interacciones medicamentosas, en especial cuando se trata de ancianos o pacientes que padecen algún tipo de patología orgánica que pudiese contraindicar el uso de determinados fármacos. En los antidepresivos tricíclicos destacaremos sus efectos anticolinérgicos y una mayor cardiotoxicidad mientras que los ISRS presentan un perfil de efectos secundarios más favorable y un menor riesgo vital en caso de sobredosis. En este contexto, la sobredosis con venlafaxina se asocia con un mayor riesgo de muerte que con ISRS, aunque el mayor riesgo se registra con los antidepresivos tricíclicos.

Por tanto, la selección del antidepresivo se realizará, teniendo en cuenta básicamente factores como la edad del paciente, antecedentes de buena respuesta o diferencias en la incidencia de determinadas reacciones adversas, así como el coste a igualdad de efectividad (NICE, 2004).

- ***Inicio y evaluación de la respuesta al tratamiento***

En ausencia de mejoría temprana pasadas de 2 a 4 semanas de la administración de un fármaco antidepresivo, se recomienda considerar un cambio en el esquema terapéutico. Este puede consistir en el aumento de la dosis del antidepresivo, el reemplazo de una sustancia por otra o la potenciación con un agente farmacológico u otra estrategia terapéutica complementaria, como la psicoterapia.

Una vez que el paciente ha conseguido una remisión completa, un tratamiento de continuación durante un mínimo de 4 meses (entre unas 16 a 20 semanas según las directrices de la APA) reduce de forma importante el riesgo de recaída. Si se decide suspender el tratamiento, la dosis del fármaco debe ser reducida de forma gradual para evitar tanto un posible síndrome de discontinuación como una reaparición de los síntomas depresivos si vemos que nuestra decisión ha sido prematura.

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es prevenir la aparición de recidivas ya que entre un 50 y un 85% de los pacientes que han sufrido un episodio depresivo mayor volverá a padecer al menos otro episodio.

Se recomienda que tras un episodio depresivo inicial o cuando existen antecedentes de episodios más distanciados (más de 5 años) el tratamiento se mantendrá entre 6 y 12 meses; si los episodios están separados por menos de tres años, la terapia se prolongará entre 3 y 5 años; en los casos de recidivas frecuentes, el tratamiento puede ser indefinido (GPC del SNS, 2008).

- **Resistencia al tratamiento**

Se considera resistencia al tratamiento cuando no hay respuesta o ésta es incompleta tras utilizar el fármaco a dosis plena y durante un tiempo adecuado (Fava, 2003). El grado de intensidad de dicha resistencia, y por lo tanto la estrategia a seguir, dependerá de factores como la respuesta al tratamiento tanto en episodios previos como en el actual, de la presencia de factores de riesgo, del perfil de síntomas y de la gravedad del cuadro. Antes de realizar cualquier cambio de fármaco se debe considerar la posibilidad de un error en el diagnóstico y valorar siempre la adherencia al tratamiento (Crown, 2002).

Si no objetivamos respuesta en un plazo de 6 a 8 semanas, se pueden plantear varias posibilidades como incremento de dosis, cambio a otro antidepresivo, combinación de antidepresivos y potenciación con otro agente farmacológico (Holtzheimer, 2010).

Así, cuando se ha producido una respuesta parcial se puede recurrir a un ajuste en la dosis del antidepresivo (optimización) hasta llegar a la dosis máxima autorizada. En caso de ausencia de mejoría, abordaríamos un cambio de medicamento (sustitución) optando por un cambio a un antidepresivo con diferente mecanismo de acción. Según la guía de la Federación Mundial de sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP, 2013), no hay evidencias decisivas respecto a la eficacia o rapidez de acción de un antidepresivo sobre otro. Con estrategias de cambio a otro antidepresivo de igual clase farmacológica el 40-70% de pacientes que no respondieron a un ISRS responden a otro, mientras que respecto a los tricíclicos sólo del 9-27% responde a otro tricíclico. Con el cambio a otro antidepresivo de otra clase farmacológica aproximadamente el 50% responden a este cambio, y en caso de no respuesta a tricíclicos, se recomienda cambio a IMAO (Thorlund et al, 2015).

Otra opción válida consiste en la asociación del antidepresivo inicial con un segundo antidepresivo de diferente perfil de acción (combinación) como añadir un fármaco noradrenérgico al tratamiento con un serotoninérgico o combinar un ISRS con un tricíclico. Esta opción es más eficaz que la estrategia de sustitución en casos de respuesta parcial. Recomendaciones válidas: ISRS o Venlafaxina más Mianserina o Mirtazapina; y ISRS más Reboxetina o Bupropion. La adición de agomelatina es también una opción posible.

En casos de depresión resistente (McIntyre, 2014), se puede proceder a las diferentes estrategias de potenciación disponibles como añadir Litio (opción más recomendable), hormona tiroidea Triyodotironina en dosis de 25 a 20 mg/día (similar al Litio, mejor tolerabilidad por sus efectos adversos, aunque debe ser empleada con precaución en pacientes con patología cardiovascular y en su asociación con antidepresivos tricíclicos), antipsicóticos de segunda generación (Quetiapina o Aripiprazol)(Spielmans et al, 2014), anticomiciales (Lamotrigina) o psicoestimulantes (Dexanfetamina, Metilfenidato, Metilamfetamina, Pemolina y Modafinilo). Se considera el Litio como la posibilidad coadyuvante que ofrece las mayores posibilidades de respuesta, en un plazo que oscila entre varios días y tres semanas. Respecto a los psicoestimulantes hay pruebas de que a corto plazo reducen los síntomas de la depresión de manera estadísticamente significativa, aunque su importancia clínica no es clara (Candy et al, 2008).

Sección B

Manejo de los fármacos antidepresivos en los trastornos depresivos

- ***Tratamiento del trastorno depresivo mayor (episodio único o recurrente)***

Es de vital importancia realizar un buen diagnóstico diferencial con la depresión bipolar, puesto que el tratamiento sería diferente. En el caso de la Depresión Unipolar, la elección del antidepresivo debe ser en función de las características del paciente. Hay que tener en cuenta los efectos secundarios, la situación somática del paciente, su estilo de vida y su temperamento.

Es conveniente conocer la historia farmacológica de los familiares de primer grado del paciente, ya que suelen ser los antidepresivos a los que mejor responde el paciente. También hay que reseñar los tratamientos previos, con el fin de predecir la respuesta en el episodio actual.

Antes de retirar un antidepresivo por ineficacia, nos debemos asegurar de que el paciente ha entendido la posología prescrita, que la está cumplimentando correctamente, que las dosis son terapéuticas y que han transcurrido al menos 3 o 4 semanas desde el inicio de las dosis óptimas de tratamiento.

En pacientes adultos sanos sin ninguna complicación, y que presentan una depresión de leve a moderada, se suele comenzar con un ISRS. Dado que este perfil de paciente corresponde más a Atención Primaria, es frecuente que en Especializada se comience por un fármaco no ISRS. Tras 4 a 6 semanas de tratamiento se reevalúa al paciente y si hay una remisión total del cuadro se mantiene el tratamiento durante al menos 6 meses posteriores a la recuperación completa.

En caso de depresiones graves, la controversia sobre el tratamiento de inicio con antidepresivos de acción dual no está del todo resuelta. Hay autores que propugnan de entrada el uso de con antidepresivos tricíclicos (Vallejo y cols., 2005).

En el caso de que solo haya habido una recuperación parcial se pueden seguir las pautas sugeridas en la sección de depresión resistente, especialmente las estrategias de optimización, sustitución o combinación.

No ha habido ninguna prueba concluyente sobre los tratamientos combinados que indique la mayor eficacia de unos u otros (Golberg, 2015).

Hay que tener en cuenta que algunos antidepresivos pueden agudizar la ansiedad en el paciente y en estos casos se debe añadir una benzodiacepina durante unos días hasta que se reduzcan los efectos adversos y comiencen los efectos terapéuticos.

Se debe advertir al paciente de los efectos de la discontinuidad del tratamiento, como son las recaídas del episodio depresivo, así como de la necesidad de mantenerlo al menos durante 6 u 8 meses.

Se debe mantener un tratamiento profiláctico durante 5 años, cuando los intervalos entre los episodios depresivos están separados por menos de dos años y medio.

El tratamiento profiláctico debe ser considerado también cuando los episodios depresivos previos han sido graves, ha habido una ideación o intento autolítico significativo o ha habido un deterioro de la funcionalidad psicosocial severo.

En varios estudios se ha sugerido el mantenimiento de tratamiento antidepresivo de forma indefinida en casos de depresión crónica. Cuando se suspende el tratamiento, los antidepresivos se deben reducir de forma gradual, con el fin de evitar en síndrome de retirada.

• **Tratamiento de las fases depresivas del trastorno bipolar**

El papel de los antidepresivos en la Depresión Bipolar (DB) sigue siendo una de las áreas más controvertidas de la psiquiatría.

Un reciente meta-análisis encuentra una clara eficacia del tratamiento con antidepresivos en la Depresión Bipolar al compararlos con placebo.

Dada la facilidad de viraje hacia la manía las Guías clínicas (CANMAT-2013) recomiendan lo siguiente:

- Los ISRS y el Bupropion podrían ser utilizados como primera línea de tratamiento, asociándolos a moduladores del estado de ánimo, para el tratamiento a corto plazo en la fase aguda de la DB. El objetivo es retirar los antidepresivos en 6 u 8 semanas tras la remisión completa del episodio depresivo.
- Evitar el uso de antidepresivos tricíclicos y Venlafaxina, puesto que están asociados al riesgo de viraje hacia la manía.
- Los antidepresivos no deben usarse en los episodios mixtos ni en los pacientes que son cicladores rápidos.
- No se recomienda el uso de antidepresivos en monoterapia en la DB. Estos deben ir asociados a algún eutimizante, como tratamiento de primera línea de un primer episodio o un episodio aislado de DB.
- Puede ocurrir que un paciente bipolar con un episodio depresivo no responda a los antidepresivos habituales, en esos casos suele ser eficaz la Lamotrigina o la Ziprasidona a dosis bajas, o incluso TEC.

• **Tratamiento del trastorno ciclotímico**

Es este tipo de trastorno del espectro bipolar está, contraindicado el uso de antidepresivos, ya que provocan viraje hacia la manía o hipomanía y además aumentan la frecuencia de episodios.

Son casos en los que los tratamientos psicofarmacológicos están en la línea de los estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos atípicos (Parker, 2012).

Solo en el caso de asociarse una depresión franca al trastorno ciclotímico, se puede asociar tratamiento antidepresivo pero con gran cautela, dada la facilidad que tienen estos pacientes a virar hacia la manía o hipomanía (Perugi y Popovic, 2010).

Asimismo es necesario hacer un buen DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL en aquellos casos en los que predomina la irritabilidad y la hiperactividad, con respecto a los trastornos límite de personalidad (TLP) y las distimias, que parecen no responder a diversas psicoterapias y tratamientos psicofarmacológicos, ya que podríamos estar ante Episodios Mixtos de TB, en los que precisamente el tratamiento antidepresivo está empeorando y perpetuando la sintomatología.

- **Tratamiento de la distimia**

Si bien en 2008 un controvertido metaanálisis cuestionó la superioridad del tratamiento con antidepresivos sobre placebo en los pacientes con depresiones leves y moderadas (Kirsch et al., 2008), en la actualidad sigue sin poder concluirse de manera fehaciente si la cronicidad y severidad de una depresión influyen en la eficacia del tratamiento antidepresivo. De hecho, en un reciente metaanálisis se ha concluido que el tratamiento farmacológico es más eficaz que la psicoterapia en el manejo de los Trastornos Distímicos (TD) (Cuijpers et al., 2013).

Además, en los últimos años, se han publicado metaanálisis y guías clínicas como las de la *American Psychiatric Association* (APA, 2010) y la *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2009) en los que se recoge que tanto los antidepresivos tricíclicos (ADT) como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) serían alternativas terapéuticas eficaces en el tratamiento de los TD y otros cuadros depresivos crónicos, siendo significativamente superiores a placebo en términos de respuesta y remisión, no habiéndose encontrado diferencias significativas entre ADT e ISRS. Sin embargo, en términos de tolerabilidad, algunos metaanálisis y guías clínicas (NICE, 2009) señalan que los ISRS son mejor tolerados entre los pacientes que padecen cuadros depresivos subumbrales, incluyendo los TD, en comparación con los ADT, y se asocian a menores tasas de abandono.

Ningún antidepresivo específico ha demostrado mayor eficacia que otro en el tratamiento de los TD (Silva de Lima et al., 2003; Gartlehner et al., 2007; van Wolff et al., 2013). De los ensayos clínicos que se han publicado hasta la fecha, entre los ADT se han estudiado Clomipramina, Imipramina, Desiparmina y Diotiepina, mientras que entre los ISRS se han estudiado Paroxetina, Fluoxetina, Sertralina y Escitalopram. También se ha explorado Trazodona y, recientemente, Duloxetina (Hellerstein et al., 2012).

- **Tratamiento de la depresión delirante**

Numerosos estudios han encontrado que los antidepresivos tricíclicos (ADT) y, posiblemente los ISRS, son menos efectivos entre los individuos que padecen una depresión con síntomas psicóticos, en comparación con los individuos deprimidos sin síntomas psicóticos (Nelson, 2012).

En líneas generales, la mayoría de las guías clínicas recomiendan la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico como tratamiento de primera línea en la depresión unipolar con síntomas psicóticos, si bien existe un alto grado de heterogeneidad con respecto al manejo farmacológico de esta entidad (Rothschild, 2013; Leadholm et al, 2013).

Aunque una antigua revisión de la Cochrane concluyó que si bien el empleo de antipsicóticos en monoterapia no era una estrategia terapéutica apropiada, tanto la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico, como la administración de un antidepresivo en monoterapia, añadiendo un antipsicótico en aquellos pacientes que no experimentan respuesta, eran estrategias terapéuticas adecuadas, dado que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de intervención, la publicación de nuevos ensayos clínicos ha llevado a una revisión actualizada, que arroja nuevas conclusiones.

La revisión de la Cochrane de 2009 encuentra que la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico es más eficaz en términos de respuesta, en comparación con placebo, con el uso de antidepresivos en monoterapia y con el uso de antipsicóticos en monoterapia (Wijkstra et al, 2015).

Estos resultados han sido replicados en otro reciente metaanálisis, en el que además se concluye, a partir de un subanálisis, que mientras que la adición de un antipsicótico de primera generación (APG) a un ADT no aporta ningún beneficio sobre la administración de un ADT en monoterapia, añadir un antipsicótico de segunda generación (ASG) a un antidepresivo (no ADT) sí demostró ser más eficaz que el uso de un antidepresivo en monoterapia (Farahani et al, 2012).

Con respecto a qué tipo de combinaciones resultarían más eficaces en el tratamiento de la depresión psicótica, los resultados no son concluyentes y las recomendaciones realizadas en las guías clínicas muy heterogéneas, lo que no permite arrojar conclusiones específicas. Entre las combinaciones que han sido estudiadas en los ensayos clínicos con fármacos más antiguos nos encontramos con: Amitriptilina y Haloperidol, y Nortriptilina o Amitriptilina y Perfenacina. Entre las combinaciones que han sido estudiadas en los ensayos clínicos con fármacos más modernos nos encontramos con: Venlafaxina y Quetiapina, y Sertralina o Fluoxetina y Olanzapina. Se recomienda que, por prudencia, se mantenga el tratamiento farmacológico en los individuos con depresión psicótica. Esto está bien establecido en el caso del antidepresivo, pero se desconoce si es recomendable mantener el tratamiento con antipsicótico una vez el individuo ha respondido a un tratamiento de combinación (Rothschild, 2013).

Sección C

Manejo de los fármacos antidepresivos en otras entidades clínicas

- **Tratamiento de los trastornos de ansiedad (con o sin depresión comórbida)**
 - **Trastorno de ansiedad generalizado (TAG)**

Las benzodiazepinas pueden ser útiles a corto plazo (2-6 semanas), en reagudizaciones o, al inicio del tratamiento. Hay que reevaluar periódicamente la indicación y no deben utilizarse durante periodos prolongados, pues aumenta el riesgo de tolerancia y dependencia. Además, no son eficaces en determinadas situaciones como la depresión que frecuentemente acompaña al TAG.

Los resultados de una clásica revisión sistemática han mostrado una eficacia comparable entre algunos antidepresivos (Imipramina, Trazodona, Paroxetina) y las benzodiazepinas, como tratamiento de corta duración (4-8 semanas) del TAG (Casacalenda y Boulenguer, 1998). No obstante, los antidepresivos 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 comórbidas que suelen presentar los pacientes con TAG (Balwin et al, 2013 a).

Por tanto, la evidencia disponible plantea la utilización de antidepresivos como tratamiento más recomendable en TAG. Los ISRS que han demostrado en ensayos randomizados su eficacia en el TAG son Paroxetina, Sertralina, Citalopram y Escitalopram, y entre los antidepresivos duales, Venlafaxina y Duloxetina (Bystrytsky, 2014). Los antidepresivos que tienen autorizada oficialmente esta indicación son Paroxetina, Escitalopram, Venlafaxina y Duloxetina, por lo que se recomiendan como tratamientos de primera línea en el trastorno de ansiedad generalizada.

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 (Aragüés et al, 2004). Podría ser útil en pacientes con historia de abuso de fármacos o sustancias tóxicas, aunque en los últimos años Pregabalina y Gabapentina han demostrado también su utilidad en el tratamiento del TAG en personas con riesgo de abuso o dependencia de benzodiazepinas (Bystrisky, 2014). Pregabalina, a dosis entre 50 y 600 mg/d ha sido aprobada en Europa para el tratamiento del TAG, tanto para el tratamiento a corto como a largo plazo (Baldwin et al, 2013 b).

Sin embargo, no hay evidencia que justifique el empleo de neurolépticos en el trastorno de ansiedad generalizada (Bystrisky, 2014).

Selección del tratamiento: se recomiendan de elección Paroxetina Escitalopram, Venlafaxina o Duloxetina, pues son los únicos antidepresivos autorizados en TAG. Paroxetina es la opción más aconsejable pues presenta una relación coste/eficacia más favorable. Debe iniciarse el tratamiento por dosis bajas (p.e. Paroxetina 5-10 mg/d) para tratar de evitar la agitación inicial que no raramente aparece con dosis de 20 mg/d, pudiendo asociar las primeras semanas alguna benzodiazepina hasta que el ISRS va haciendo efecto al cabo de 4 semanas.

Alternativas: empleo de benzodiazepinas, con precaución en cuanto a la duración en el tiempo de tratamiento, para evitar riesgo de dependencia y tolerancia. Imipramina ha demostrado su eficacia en TAG, incluso en pacientes sin depresión ni trastorno de pánico comórbido (Kapczinski, 2003). Aunque Imipramina y Trazodona no tienen la indicación aprobada para TAG, existen ensayos clínicos en los que han demostrado ser eficaces en estos pacientes.

Las benzodiacepinas como Diazepam, Clorazepato u otras, 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 como alternativa a las benzodiacepinas medicamentos como Buspirona, Pregabalina o Gabapentina (Montgomery, 2010).

Bystrisky ha revisado recientemente (2014) los estudios que comparan la eficacia de la terapia cognitivo-conductual (TCC) sola frente a diversas medicaciones empleadas en este trastorno, concluyendo que la combinación de TCC y benzodiacepinas y/o ISRS es superior a cada tratamiento aislado y cada uno de ellos superior al placebo.

Duración: los estudios de prevención de recaídas realizados en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada de moderada a grave aconsejan el tratamiento a largo plazo, pudiendo ser aconsejable el tratamiento indefinido en casos graves o disfuncionales (Bystrisky, 2014).

○ **Trastorno de pánico**

En los episodios de crisis de pánico no deben emplearse los ISRS ya que su efecto tarda en aparecer y pueden aumentar la ansiedad y las conductas de evitación fóbica (Aragüés et al, 2004).

Sin embargo, en pacientes con un trastorno de pánico establecido se realiza un tratamiento de mantenimiento. En este caso es de elección el empleo de antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos y los ISRS han presentado una eficacia superior a placebo (Roy-Byrne, 2015). En general, las dosis a las que se emplean son las mismas que las empleadas en depresión, aunque algunos pacientes pueden precisar dosis superiores. Se recomienda siempre comenzar con dosis bajas, las cuales se irán aumentando progresivamente, debido a que los pacientes con trastorno de pánico suelen ser muy sensibles a los efectos ansiógenos iniciales de los antidepresivos.

Entre los antidepresivos tricíclicos, varios ensayos randomizados han demostrado mayor eficacia de Imipramina y Clomipramina frente a placebo para reducir la frecuencia de los ataques de pánico. Sus efectos frente a la ansiedad anticipatoria y las conductas de evitación fóbica son más variables y menos robustas (Roy-Byrne, 2015). Imipramina se iniciaría con 10 mg al día, aumentando hasta 25 mg/d en la primera semana y otros 25 mg semanalmente hasta alcanzar los 100 mg/d. Si no hay respuesta después de 2 a 4 semanas con esta dosis puede subirse gradualmente hasta 200 mg/d.

Venlafaxina Retard también ha demostrado su eficacia en el trastorno de pánico (Pollack et al, 2007; Bradwejn, 2005).

La respuesta al tratamiento con ISRS se produce normalmente al cabo de entre 2 y 4 semanas, pero en ocasiones la respuesta clínica no aparece antes de entre 8 y 12 semanas para algunos pacientes. Los ensayos clínicos han demostrado que los efectos terapéuticos, particularmente en relación con la reducción de la ansiedad anticipatoria y las conductas de evitación fóbica, pueden continuar incrementándose en muchos pacientes después del periodo inicial de tratamiento de 6-12 meses. Si en este tiempo no hay respuesta, hay que valorar el cambio del fármaco antidepresivo o la combinación con psicoterapia (cuando ésta no haya sido empleada como primera opción).

Durante las primeras semanas, puede considerarse la asociación de benzodiacepinas debido al aumento inicial de la ansiedad que los ISRS pueden originar. El tratamiento debe mantenerse a largo plazo (mínimo 1 año después de haber alcanzado el control sintomatológico). Los pacientes con formas de trastorno de pánico más graves, comorbilidad en el eje I o II, síntomas residuales y/o con estresores psicosociales persistentes deberían recibir tratamiento durante un periodo más largo, de hasta 2 años o más. Como en toda situación clínica en la que el tratamiento con antidepresivos sea prolongado, la suspensión de los mismos debe realizarse de forma gradual.

Selección del tratamiento: para las crisis de pánico se recomienda el empleo de benzodiazepinas de inicio de acción rápido como Alprazolam. También han demostrado su efectividad en el trastorno de pánico Clonazepam, Lorazepam y Diazepam (Steinet al, 2009).

Como tratamiento de mantenimiento la elección, según Aragüés et al (2004) es: Paroxetina (inicio: 5-10 mg/d, subiendo lentamente en 2-6 semanas hasta 20-40 mg/d), Sertralina (inicio: 25 mg/d, subiendo lentamente hasta 100-200 mg/d) o Citalopram (10 mg/d). Otros autores señalan los ya citados más Escitalopram (inicio: 5 mg/d, hasta 10-20 mg/d) y Venlafaxina Retard (inicio: 37.5mg/d, hasta 75-150 mg/d) (Roy-Byrne, 2015). Posibles alternativas son Clomipramina e Imipramina.

Se puede asociar al inicio del tratamiento una benzodiazepina, considerando las siguientes precauciones: ser estricto en la dosificación, mantenerla el menor tiempo posible y retirarla de forma gradual.

La combinación de terapia cognitivo-conductual (TCC) y antidepresivos ha demostrado mayor eficacia frente a TCC en monoterapia o antidepresivos en monoterapia para el tratamiento del trastorno de pánico. La TCC y los antidepresivos son igual de efectivos en este trastorno. Diversos autores recomiendan como tratamiento inicial una de las dos opciones o una combinación de ambas en función de las preferencias del paciente y de la disponibilidad de las distintas opciones terapéuticas (Roy-Byrnes, 2015).

○ **Fobia social**

El tratamiento farmacológico recomendado lo constituyen betabloqueantes, benzodiazepinas e ISRS (Stein, 2014). El papel de los IMAOs es controvertido, pues la eficacia de Moclobemida es dudosa y Fenelzina, aunque es eficaz, no está disponible en España actualmente con facilidad. Los antidepresivos tricíclicos y Buspirona no son eficaces y los estudios realizados con los nuevos antidepresivos son muy limitados.

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

Los ISRS o, aunque menos estudiada, Venlafaxina (Stein, 2014), constituyen el tratamiento de elección en aquellos casos de fobia social generalizada (Stein, 2014). 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 mantenimiento. 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 semanas.

Las benzodiazepinas pueden ser útiles sobre todo en pacientes con síntomas severos que requieren una rápida resolución de los mismos. La más estudiada y eficaz en este trastorno es Clonazepam. También, pueden emplearse Alprazolam o Bromazepam. Las benzodiazepinas no deben emplearse durante más de 1 semana y es preferible su administración puntual, cuando sea necesario.

El tratamiento de la fobia social generalizada debe mantenerse durante 6-8 semanas antes de valorar la eficacia o realizar cambios. En ocasiones se consigue la respuesta terapéutica completa tras más de 16 semanas de tratamiento con antidepresivos (Stein, 2015). Si no hay respuesta, se recomienda cambiar a otro fármaco. Si hay respuesta parcial, se debe aumentarlas dosis y si el tratamiento es eficaz, se aconseja mantenerlo un mínimo de 12 meses.

Selección del tratamiento:

- Fobia social no generalizada: Propranolol (20 a 60 mg, que pueden ser administrados entre 30 y 60 minutos antes de la situación ansiógena). Pueden administrarse puntualmente benzodiazepinas (Alprazolam, Clonazepam o Bromazepam).

- Fobia social generalizada: Paroxetina (inicio: 10-20 mg/d; si no responde después de 6 semanas puede incrementarse la dosis hasta un máximo de 60mg/d) (Stein, 2015), es el ISRS más estudiado en esta indicación. Como alternativa puede emplearse Escitalopram. Ambos, junto a Sertralina, son los únicos ISRS autorizados en fobia social. Se recomienda (Stein, 2015) como tratamiento inicial de la fobia social generalizada la farmacoterapia con antidepresivos o TCC, en función de las preferencias del paciente y de la disponibilidad de las distintas opciones terapéuticas.
- Fobia social resistente: Fenelzina (inicio: 15 mg/d una o dos veces al día, ascendiendo hasta 60 o 90 mg/d y manteniendo como mínimo 6 semanas hasta ver el inicio de la respuesta y un tiempo mayor para alcanzar la máxima respuesta terapéutica). La asociación de Clonazepam (inicio: 0.5 mg/d y ajustar según precise hasta 3-4 mg/d) (Stein, 2015) al ISRS puede ser de utilidad para casos con respuesta parcial al ISRS en monoterapia.

○ **Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (con o sin depresión comórbida)**

Clomipramina y los ISRS han demostrado ampliamente su eficacia en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), con una eficacia similar en el control de los síntomas tanto en presencia como en ausencia de síntomas depresivos comórbidos (Simpson, 2015; Fineberg et al, 2013).

Los ISRS, en comparación con Clomipramina, tienen una mejor aceptabilidad y tolerabilidad en conjunto, motivo principal por el cual la mayor parte de guías y expertos los recomiendan de primera elección en el tratamiento del TOC. No existen diferencias en eficacia entre los distintos ISRS. Por lo tanto, la selección del ISRS debería tener en cuenta otros factores como potenciales interacciones farmacológicas, perfil de efectos secundarios, comorbilidad u otros.

Venlafaxina acumula hasta el momento una evidencia más débil pero prometedora de su efectividad en TOC, debido a su mecanismo de acción y a su mejor tolerabilidad que los antidepresivos tricíclicos (Simpson, 2015; Dell Osso et al, 2006).

Las dosis recomendadas para los fármacos antidepresivos con efecto antiobsesivo demostrado son superiores a las empleadas en el tratamiento de la depresión o la ansiedad. Las dosis sugeridas en el marco psiquiátrico especializado son las siguientes: Fluoxetina 40 - 80 mg/día, Fluvoxamina 200 -300 mg/día, Paroxetina 40 – 60 mg/día, Sertralina 200 mg/día, Citalopram hasta 40 mg/día (menos de 20 mg/día en mayores de 65 años por el riesgo de prolongación del intervalo QT) y Escitalopram 20-40 mg/día (10 mg/día en mayores de 65 años), Clomipramina 100-250 mg/día y Venlafaxina 225-350mg/día (Koran et al, 2007; Ninan et al, 2006). Mientras que dosis menores pueden ser eficaces, las dosis superiores – a pesar de una peor tolerabilidad –son las que producen una mejor eficacia antiobsesiva (Fineberg et al, 2013).

Las dosis de inicio deben ser bajas para facilitar la tolerabilidad del fármaco y ser incrementadas cada una o dos semanas hasta alcanzar las dosis sugeridas antes mencionadas. El periodo de latencia para valorar la respuesta a la medicación puede prolongarse hasta las 10 ó 12 semanas, periodo mayor al que debemos contemplar cuando evaluamos el efecto sobre la depresión o la ansiedad de estos fármacos. Si en este tiempo no hay respuesta, hay que valorar el cambio a otro antidepresivo.

Cuando el tratamiento farmacológico ha sido efectivo debe administrarse durante un periodo mínimo de 1 a 2 años una vez alcanzada la remisión (Koran et al, 2007; Fontenelle et al, 2007).

A partir de los limitados datos disponibles, la mayoría de los expertos recomiendan resistirse a la reducción de dosis y continuar con la dosis efectiva para una prevención óptima de recaídas. Cuando individualizadamente se opte por la reducción de dosis tras un suficiente tiempo de mejoría, la suspensión de los fármacos debe efectuarse de forma gradual (p.e. reducir del 10 al 25 % cada 1 ó 2 meses) (Stein, 2002). En ciertos casos, mantener la medicación de por vida puede ser la mejor opción hasta que podamos disponer de factores claros de predicción de recaída (Fineberg et al, 2013).

Selección del tratamiento: diversas revisiones sistemáticas recientes siguen recomendando los ISRS como los anti obsesivos de primera elección por su buena tolerabilidad comparados con los antidepresivos tricíclicos (Simpson, 2015). Entre ellos, Fluvoxamina es el fármaco más recomendable para el manejo en Atención Primaria pues presenta una relación coste-eficacia más favorable (Aragüés et al, 2004).

Si un ensayo adecuado en tiempo y dosis alcanzada con un ISRS no provoca una suficiente respuesta terapéutica antiobsesiva se debe cambiar primero a otro fármaco ISRS, Clomipramina o Venlafaxina (Simpson, 2015). Sin embargo, en algunas ocasiones puede ser conveniente persistir durante un periodo más largo con un ISRS determinado, incluso en pacientes que muestran pocos signos de mejoría, dado que puede darse una respuesta retrasada después de 6 meses o más (Fineberg et al, 2013),

En el caso del TOC resistente una actualización revisa diversas pautas de optimización alcanzando el rango superior de dosis del fármaco antidepresivo o asociando un antipsicótico atípico (Risperidona 0.5 – 3 mg/d, Quetiapina, Olanzapina u otro antipsicótico atípico) al tratamiento antidepresivo. La eficacia de nuevos antipsicóticos como Aripiprazol a dosis de 10-15 mg/d en asociación con ISRS o Clomipramina en el TOC es prometedora (Simpson, 2015). Otra revisión (Fineberg, 2013) recoge otras opciones en casos de TOC resistente: Clomipramina intravenosa, combinación de ISRS y Clomipramina, asociación de Mirtazapina e ISRS o asociación con antipsicóticos. Otras dos buenas revisiones sobre farmacoterapia en TOC resistente son las de Fontenelle et al (2007) y Pizarro et al (2014).

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 coexistente (Simpson, 2015). La terapia cognitivo-conductual tiene un papel muy relevante en el abordaje del TOC.

○ **Tratamiento del trastorno por estrés postraumático**

La medicación parece efectiva en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT) a corto plazo, existiendo mayor evidencia de eficacia para los ISRS y la Venlafaxina (Ipser y Stein, 2013).

Para el control de los síntomas puede ser preciso administrar más de una clase de psicofármacos, teniendo determinados antidepresivos un papel predominante. Así, ISRS como Paroxetina, son eficaces tanto para los síntomas nucleares del SEPT como para los síntomas de ansiedad o depresión comórbidos y algunos autores y guías terapéuticas revisados recientemente (Stein,2014) los consideran de primera elección. El tratamiento debería iniciarse lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico de TEPT. Deberían administrarse un mínimo de 6-12 semanas antes de valorar un cambio de tratamiento. Se recomienda mantener el fármaco ISRS al menos durante un año cuando éste es efectivo. La limitada evidencia (Ipser y Stein, 2013) sugiere que el tratamiento con ISRS podría ser beneficioso a largo plazo. Los antidepresivos tricíclicos no aportan ventajas en eficacia frente a los ISRS (Langa et al, 2000). Se puede contemplar el empleo de otros antidepresivos si otros síntomas son predominantes. Así, si predomina el insomnio pueden emplearse Trazodona o Mirtazapina (Stein,2014).

Las benzodiacepinas no parecen efectivas como tratamiento farmacológico específico del TEPT, pero pueden ser de utilidad para tratar síntomas de ansiedad aguda e hiperactivación (*hiperarousal*). Dada la alta prevalencia de abuso de sustancias comórbido en pacientes con TEPT, se debe evitar suministrar benzodiacepinas en pacientes con historia de abuso de sustancias.

Selección del tratamiento: la elección inicial es un ISRS, iniciando el tratamiento a dosis bajas (p.e. Paroxetina 5-10 mg/día) e incrementando la dosis lentamente. Aunque no hay una clara evidencia de una correlación dosis-respuesta de los ISRS en el TEPT, la revisión de la práctica clínica (Stein, 2014) muestra como recomendable tratar de alcanzar las dosis mayores del rango terapéutico del ISRS empleado siempre que la

tolerabilidad lo permita y durante un tiempo mínimo de 6 a 8 semanas, antes que dar el ensayo terapéutico por fracasado.

Existen otras alternativas. Así, algunos estudios randomizados demuestran la efectividad de Venlafaxina Retard para reducir los síntomas del TEPT. Aunque hay muy pocos estudios controlados, si la respuesta a un ISRS o a Venlafaxina es insuficiente hay alguna evidencia de que una pauta de potenciación con un antipsicótico atípico (Risperidona u Olanzapina a dosis bajas) puede ser efectiva en algunos pacientes en combinación con el antidepresivo o ansiolítico. Otras pautas alternativas en el TEPT refractario pueden ser la potenciación con un fármaco estabilizador del ánimo, cambiar aun ISRS diferente o administrar otros psicofármacos (Stein, 2014). Algunos bloqueantes adrenérgicos (Propranolol, Clonidina, Prazosin...), solos o asociados a un ISRS o a un antidepresivo dual, 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 furia (Stein,2014).

Por último, no hay que olvidar que la psicoterapia siempre debe ser valorada en el plan terapéutico de un paciente con trastorno por estrés postraumático.

- ***Tratamiento de los Trastornos de la Conducta Alimentaria (con o sin depresión comórbida)***

- **Anorexia nerviosa**

Los dos motivos por los que se ha planteado el uso de antidepresivos en el tratamiento de la anorexia nerviosa son: 1) la hipotética disfunción de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos implicados en la patofisiología de la anorexia nerviosa, y 2) el solapamiento y comorbilidad de la anorexia nerviosa con trastornos de ansiedad, trastornos depresivos y trastorno obsesivo-compulsivo (Aigner et al., 2011).

Debido a la escasez de estudios con rigor metodológico que evalúan la eficacia de la farmacoterapia como una estrategia de primera línea en el tratamiento de la anorexia nerviosa en individuos con infra y/o normopeso, no existe actualmente ningún medicamento que esté aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su tratamiento. En esta enfermedad, las estrategias farmacológicas se han centrado en reducir la ansiedad y mejorar los síntomas afectivos asociados con frecuencia a esta enfermedad, lo que podría facilitar la renutrición de los individuos con anorexia, potenciando su sensación de hambre o induciendo un incremento en el peso, muchas veces en el contexto de los efectos secundarios de los psicofármacos. Sin embargo, no existe ningún agente farmacológico en la actualidad que trate específicamente los síntomas cardinales de la anorexia nerviosa (distorsión de la imagen corporal, perfeccionismo extremo, pensamientos obsesivos y ansiedad anticipatoria en relación a la comida) (Powers et al., 2008).

Los estudios realizados en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) extremadamente bajo sugieren que éstos responderían de una manera muy pobre a los efectos antiobsesivos, ansiolíticos y antidepresivos de los ISRS, lo que podría estar relacionado con el estado de hiposerotoninergia a nivel del sistema nervioso central secundaria a la desnutrición y consecuencia de un aporte de triptófano deficitario en la dieta (Powers et al., 2008; Hay et al., 2012). Los ISRS (Fluoxetina, Citalopram y Sertralina) no han demostrado ser agentes eficaces en la restauración del peso durante la fase aguda del tratamiento y los resultados con respecto a su eficacia en el mantenimiento del peso y la prevención de recaídas, también son inconcluyentes (Sebaaly et al., 2013; Mitchell et al., 2013).

El uso de ISRS debería limitarse a aquellos individuos que han restaurado su peso y que presentan depresión, ansiedad, o síntomas obsesivo-compulsivos comórbidos, siempre como un tratamiento adyuvante de la psicoterapia y de un programa de rehabilitación nutricional (Powers et al., 2008; Aigner et al., 2011). Debido a que los individuos con desnutrición son mucho más propensos a presentar efectos secundarios asociados a la

medicación, se recomienda empezar por dosis bajas e ir aumentando paulatinamente estas dosis. De esta manera, se evitan efectos secundarios como las náuseas y la diarrea, frecuentemente asociados al uso de ISRS y que pueden retrasar la ganancia ponderal y facilitar conductas alimentarias desadaptativas (Powers et al., 2008).

Con respecto al empleo de antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina y Clomipramina), existe una limitada evidencia sobre sus efectos beneficiosos en anorexia nerviosa y, en individuos con bajo peso, están asociados a un riesgo incrementado de hipotensión y arritmias cardíacas (sobre todo alargamiento del intervalo QTc), motivo por el cual se recomienda restringir su uso en anorexia nerviosa (Powers et al., 2008; Hay et al., 2012; Flament et al., 2012). No existen estudios que apoyen el uso de Venlafaxina. Bupropion está contraindicado en estos pacientes porque incrementa el riesgo de convulsiones (Powers et al., 2008). Aunque Mirtazapina se asocia a ganancia ponderal, no se recomienda en este grupo poblacional ya que se asocia a neutropenia y estos individuos ya tienen un riesgo incrementado de padecer trastornos hematológicos (Powers et al., 2008).

○ **Bulimia nerviosa**

A diferencia de lo que sucede con la anorexia nerviosa, numerosos fármacos como los antidepresivos tricíclicos, IMAOs, ISRS y los antidepresivos duales han demostrado mayor eficacia con respecto a placebo en el tratamiento de la bulimia nerviosa. La eficacia de los antidepresivos se ha asociado a dos efectos concurrentes: 1) contribuyen a la reducción de los síntomas cardinales de la bulimia nerviosa (atracones y vómitos), y 2) mejoran el estado anímico y reducen la ansiedad que frecuentemente acompaña a esta enfermedad (Powers et al., 2008; Aigner et al., 2011; et al., 2012).

La eficacia del tratamiento antidepresivo en bulimia nerviosa parece ser independiente de sus efectos sobre el humor y está probablemente más relacionado con la potenciación de los mecanismos implicados en la sensación de saciedad y la reducción de los episodios de atracón (Hay et al., 2012). En la actualidad, los ISRS (Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina y Citalopram, de mayor a menor grado de evidencia) constituyen los fármacos de primera elección en su tratamiento (Aigner et al., 2011). Las dosis de los ISRS efectivas son generalmente más elevadas que las que se utilizan para el tratamiento de los cuadros depresivos (Powers et al., 2008). De hecho, Fluoxetina es la única medicación que ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la bulimia nerviosa, a dosis de 60 mg/día (Hay et al., 2012). Administrada durante al menos durante 6 semanas ha demostrado ser eficaz en la reducción de los de la frecuencia de los episodios de atracón y en los episodios de vómitos (Jackson et al., 2010). La respuesta precoz a Fluoxetina (reducción de más del 60% de la frecuencia de episodios de atracón y vómitos dentro de las tres primeras semanas) predice la respuesta al tratamiento (Hay et al., 2012).

A pesar de que la eficacia de los antidepresivos ha quedado demostrada en múltiples ensayos clínicos, habiéndose descrito una reducción de hasta un 70% de las conductas bulímicas, las tasas de recaídas con estos fármacos son muy elevadas, y hasta un tercio de los pacientes sufren una recaída, siendo las tasas de abstinencia menores de un 20%. Por dicho motivo, se recomienda mantener este tratamiento durante al menos 9 meses y un año, y acompañar el tratamiento antidepresivo de una intervención psicossocial (Powers et al., 2008).

A pesar de que los antidepresivos tricíclicos (Imipramina, Desipramina y Amitriptilina, de mayor a menor grado de evidencia) tienen estudios en los que han demostrado ser más eficaces que placebo, tanto en la mejoría de las conductas bulímicas, como en la reducción de los síntomas depresivos, estos fármacos no son de primera línea debido a que se asocian a más efectos secundarios indeseados y tienen un mayor potencial de letalidad (Flament et al., 2012). A esto se añade que los individuos con conductas purgativas pueden presentar alteraciones hidroelectrolíticas y de manera secundaria pueden ser más susceptibles a los efectos secundarios cardíacos de los antidepresivos tricíclicos.

Lo mismo sucede con los IMAOs (Fenelcina, Isocarboxazida, Brofaromina y Moclobemida, de mayor a menor grado de evidencia), que cuentan con estudios que avalan su eficacia, pero no se recomiendan como fármacos de primera línea, ya que requieren unas restricciones dietéticas que pueden ser problemáticas en individuos con poca capacidad de autocontrol con la alimentación, lo que les puede colocar en riesgo de tener una crisis hipertensiva (Powers et al., 2008; Flament et al., 2012). Aunque Bupropion se ha asociado con una reducción de los episodios de atracón y de las conductas purgativas, está contraindicado en los individuos con bulimia nerviosa dado que se asocia con un mayor riesgo de convulsiones (Hay et al., 2012; Mitchell et al., 2013).

Hay menos estudios, con resultados inconclusos y menores niveles de evidencia con otros fármacos antidepresivos: Duloxetina, Reboxetina, Trazodona y Mianserina (Mitchell et al., 2013).

○ **Trastorno por atracón**

Existen dos objetivos en el tratamiento: 1) reducir los episodios de atracón, y 2) ayudar al paciente en la reducción de peso. Hay buena evidencia de que los antidepresivos, administrados a dosis superiores de las empleadas para el tratamiento de la depresión, son eficaces con respecto a la mejoría con respecto a la reducción en el número de episodios de atracón en el corto plazo. Sin embargo, no se asocian con una significativa pérdida de peso en el largo plazo.

Varios meta-análisis encuentran que las tasas de remisión de los episodios de atracón eran significativamente superiores en el grupo de antidepresivos en comparación con placebo, en el corto plazo, pero a largo plazo no se observó superioridad del antidepresivo sobre placebo (Stephano et al., 2008). Los antidepresivos también se asociaron a una mejoría en los síntomas depresivos en comparación con placebo, aunque no fue posible concluir si este hallazgo era debido a la mejoría en el trastorno de la alimentación o consecuencia del efecto antidepresivo de la medicación. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas con respecto a cambios en el peso corporal entre antidepresivo y placebo (Stephano et al., 2008; Hay et al., 2012).

Los ISRS (Citalopram, Escitalopram, Sertralina, Fluvoxamina y Fluoxetina, de mayor a menor grado de evidencia) son los fármacos que suelen emplearse como primera línea de tratamiento. Sertralina y Escitalopram se han asociado a pérdida de peso en estos individuos y Escitalopram se asoció a pérdida de peso, y Citalopram con una mejoría en los síntomas depresivos. Los resultados de Fluoxetina y Fluvoxamina son más inconcluyentes (Aigner et al., 2011).

Aunque hay buena evidencia con respecto a la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (Desipramina e Imipramina) en el tratamiento del trastorno por atracón, no se recomienda su uso como fármacos de primera línea (Flament et al., 2012).

Venlafaxina solo ha sido evaluado en un estudio no controlado donde se asoció a una disminución de la frecuencia y severidad de los episodios de atracón, aunque su eficacia en relación a la pérdida de peso es más limitada (Hay et al., 2012). Con respecto a Duloxetina (60-120 mg/día), se ha publicado un reciente estudio en el que se asoció con una mejoría en la clínica depresiva y los episodios de atracón, y a una reducción del IMC en individuos con trastorno por atracón y depresión comórbida (Mitchell et al., 2013). Recientemente, Bupropion también ha demostrado ser eficaz en la promoción de la pérdida de peso, sin incrementar riesgo de convulsiones (en anorexia nerviosa y bulimia nerviosa está contraindicado por ese motivo), si bien no fue superior a placebo con respecto a la reducción de la frecuencia de los episodios de atracón (Ramacciotti et al., 2013).

- ***Tratamiento de los trastornos adictivos***

En el STAR*D un 29,4% de los pacientes tenían un trastorno por uso de sustancias (TUS) comórbido (Davis, 2006). Esa comorbilidad origina mayor gravedad de la depresión, así como tasas de respuesta y remisión menores. El consumo de tóxicos puede inducir depresión y además ser causa de pseudoresistencia a antidepresivos. Cuando existe una comorbilidad entre un cuadro depresivo y un TUS ambos trastornos necesitan tratamiento, dado que no es probable la remisión sin abstinencia.

La combinación de psicofármacos con psicoterapia puede mejorar tanto los síntomas depresivos como el uso de sustancias. El empleo concomitante de fármacos específicos para el manejo de TUS debe contemplarse a pesar de la baja evidencia de su eficacia combinados con antidepresivos (Witte, 2012), presentando gran frecuencia de uso y buenos resultados referidos en la práctica habitual. Los antidepresivos pueden emplearse para tratar TUS en ausencia de trastornos depresivos o de ansiedad.

A pesar de los frecuentes resultados favorables al empleo de los ISRS en depresión y TUS comórbidos en estudios con menor nivel de evidencia, al menos en dos meta-análisis de ensayos clínicos no se demuestra o está en duda esa eficacia (Iovieno, 2011; Torrens, 2005). Un meta-análisis encuentra eficacia de otros antidepresivos distintos a los ISRS en pacientes con depresión y dependencia alcohólica (Iovieno, 2011). Otro meta-análisis acerca del tratamiento de TUS con antidepresivos sólo refiere eficacia en tabaquismo, con o sin depresión comórbida (Bupropion y Nortriptilina) (Torrens, 2005). En la dependencia al alcohol sin depresión no parece eficaz dar antidepresivos (Torrens, 2005) y en la dependencia a cocaína aún debe de ser clarificado (Raby, 2014; Torrens, 2005). Otro meta-análisis no encuentra eficacia de los antidepresivos en la depresión con dependencia a opiáceos comórbida (Pedrelli, 2011). Hay ensayos clínicos con resultados positivos con antidepresivos tricíclicos o Bupropion para tratar la dependencia a cocaína comórbida con depresión (Rounsaville, 2004).

- ***Tratamiento de los trastornos que cursan con impulsividad***

- **Trastorno límite de personalidad**

Los resultados con respecto al uso de los antidepresivos en el trastorno límite de personalidad (TLP) son inconcluyentes. Con respecto a los IMAOs existen varios ensayos con Tranilcipromina y Fenelcina en los que se indica que podrían ser de utilidad en el tratamiento del TLP, ejerciendo su principal efecto sobre los síntomas de depresión atípica, la ira y hostilidad, y la impulsividad. Estos efectos parecen ser independientes de la acción antidepressiva de estos agentes (Bellino et al., 2008).

A diferencia de los IMAOs, el efecto de los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Desipramina e Imipramina) en el tratamiento del TLP es modesto. A esto se añade que su alta toxicidad y potencial letalidad en sobredosis apoyan el uso de otro tipo de antidepresivos en los individuos con este trastorno (Bellino et al., 2008).

Los ISRS (especialmente Fluoxetina y Fluvoxamina, recientemente Sertralina) son los antidepresivos que se utiliza de manera preferente en el tratamiento del TLP. Estos fármacos han demostrado ser eficaces, sobre todo en lo referente a los síntomas de inestabilidad emocional (depresión, ansiedad e ira), especialmente si existe un trastorno afectivo concomitante, pero también en lo que concierne al descontrol impulsivo (heteroagresividad verbal y hacia objetos) y la severidad global de la enfermedad. Además, los ISRS son mejor tolerados mejor que los antidepresivos tricíclicos y los IMAOs (Bellino et al., 2008).

Mianserina no ha demostrado eficacia en el tratamiento, pero Duloxetina ha demostrado ser eficaz y bien tolerada.

Los distintos meta-análisis realizados hasta la fecha sobre la farmacoterapia en este trastorno arrojan resultados dispares con respecto a la eficacia de los antidepresivos como grupo, aunque en general tienden a concluir que el efecto de los antidepresivos en TLP es modesto (Lieb et al., 2010). En uno de ellos se ha señalado que los antidepresivos podrían ser eficaces (aunque el efecto es pequeño o moderado) en la reducción de la inestabilidad emocional y la ira, aunque no en otros síntomas cardinales del trastorno (impulsividad, agresividad, inestabilidad en las relaciones interpersonales, la suicidabilidad y el funcionamiento global) (Mercer et al., 2009).

Sin embargo, en una revisión sistemática Cochrane, no se pudo demostrar la efectividad de los antidepresivos como grupo en el tratamiento del TLP, a diferencia de lo que sucedía con los estabilizadores del ánimo, antipsicóticos de segunda generación y los ácidos grasos omega 3 (Stoffers et al., 2014). En esta revisión solo Amitriptilina demostró eficacia en tratamiento de los síntomas afectivos asociados al TLP, no siendo eficaces ISRS, IMAOs y Mianserina (Stoffers et al., 2010; Lieb et al., 2010). Por dicho motivo, en estos estudios se recomienda que los antidepresivos en el TLP se empleen cuando exista un trastorno depresivo mayor o alguna otra comorbilidad psiquiátrica (Stoffers et al., 2015).

○ **Juego patológico**

Los estudios que se han realizado hasta la fecha con respecto al uso de antidepresivos en el tratamiento del juego patológico han arrojado resultados inconcluyentes. La mayoría de los estudios se han realizado con ISRS dado que se ha señalado que el juego patológico se caracteriza por una disfunción serotoninérgica y porque se ha descrito que los ISRS tienen propiedades antiimpulsivas (Pallesen et al., 2007). Se ha estudiado Paroxetina, Fluvoxamina, Sertralina y Escitalopram (Lupi et al., 2014). Escitalopram demostró superioridad con respecto a placebo en el tratamiento de jugadores patológicos con ansiedad comórbida. Por el contrario, con el resto de los ISRS no se ha logrado describir una eficacia significativamente superior con respecto a placebo (Achab et al., 2011; Lupi et al., 2014). Los estudios tampoco apoyarían el uso de Bupropion (Achab et al., 2011).

Los meta-análisis que se han realizado incluyendo distintos agentes farmacológicos, entre ellos los antidepresivos, muestran resultados contradictorios (Grant et al., 2012). En uno se apunta a que el empleo de psicofármacos como parte del tratamiento del juego patológico sería eficaz, sin que haya un agente farmacológico (antagonistas opioides, estabilizadores del ánimo o antidepresivos) claramente superior con respecto a otro (Pallesen et al., 2007). En otro se concluye que existe una escasa evidencia como para apoyar el uso de tratamiento psicofarmacológico en el juego patológico, encontrando en el caso de los antidepresivos un efecto pequeño y no significativo, y sin que haya diferencias entre ninguno de los antidepresivos estudiados (Bartley et al., 2013).

● **Tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia**

Los síntomas negativos son frecuentes en pacientes con esquizofrenia, suelen ser difíciles de abordar con los fármacos antipsicóticos y en su tratamiento a menudo se incluye el uso de diversos fármacos adicionales como los antidepresivos (Rummel, 2006).

Las pruebas a favor de la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de los síntomas negativos son muy moderadas y la mayor parte de los estudios se han realizado con antipsicóticos de primera generación. Nunca deben administrarse en forma de monoterapia sino en combinación con antipsicóticos, y sin olvidar la posibilidad de interacciones (Singh, 2010).

Imipramina en combinación con antipsicóticos se asoció con mejoría de la depresión y de los síntomas negativos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sido ampliamente investigados por la

supuesta participación de la serotonina en la fisiopatología de la esquizofrenia. En un estudio comparativo, Fluvoxamina fue de mayor utilidad que Maprotilina. Añadir 20 mg diarios de Fluoxetina se acompañó de una reducción significativa de la puntuación de la escala BPRS respecto del placebo en pacientes medicados con un antipsicótico de depósito, mientras que añadir Citalopram o Sertralina no se asoció con una mayor eficacia. En cambio, existe evidencia de que la Mirtazapina por sus efectos antagonistas sobre los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ y por acción agonista indirecta sobre los 5-HT_{1A}, parece incrementar los efectos antipsicóticos de Haloperidol y reducir las manifestaciones extrapiramidales (Möller, 2003).

En resumen, el tratamiento antidepresivo complementario es una estrategia clínica frecuente para los síntomas negativos persistentes. La combinación de antipsicóticos y antidepresivos puede ser eficaz para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia, pero actualmente la cantidad de información es demasiado limitada para permitir establecer una conclusión firme.

- ***Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad del adulto (TDAH)***

El único antidepresivo que ha demostrado eficacia en el TDAH según las últimas revisiones bibliográficas ha sido el Bupropion. En un metanálisis se observó su mayor eficacia con respecto a placebo pero menor que los psicoestimulantes (Moriyama, 2013). Concluyen que puede ser una buena alternativa en el tratamiento del TDAH del adulto.

La Atomoxetina es un fármaco emparentado con los antidepresivos con indicación en TDAH, pero que no aparece en esta guía por no estar clasificado oficialmente como antidepresivo.

Sección D

Manejo de los fármacos antidepresivos en distintas situaciones médicas

- ***Manejo de fármacos antidepresivos en enfermedades renales***

Se recomienda que los ISRS sean la primera elección, ya que la excreción urinaria en la mayoría de ellos es insignificante (aunque los metabolitos sí son eliminados por vía renal). Como norma general no precisan ajuste de dosis, salvo en la insuficiencia renal (IR) grave, siendo necesaria en estos casos la reducción de la dosis. Con esta indicación, son fármacos seguros Fluoxetina, Fluvoxamina, Citalopram y Escitalopram. Con Sertralina existen resultados contradictorios, algunos opinan que no es necesario el ajuste, mientras que otros recomiendan aumentar la dosis cuidadosamente en la IR moderada y considerar reducir la dosis en la grave. No obstante, Sertralina es un fármaco usado con frecuencia para la prevención de la hipotensión arterial durante la diálisis. Con Paroxetina se recomienda reducir la dosis de inicio a la mitad.

Se ha objetivado un aclaramiento renal marcadamente reducido con Venlafaxina (se recomienda disminuir la dosis a la mitad en insuficiencia renal grave), Bupropion (importante no sobrepasar la dosis de 150mg/día) y Reboxetina. Desvenlafaxina solo requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal grave. Para Mirtazapina y Trazodona los datos son controvertidos, por lo que se recomienda usar con precaución y evitar en la IR avanzada. Duloxetina está contraindicada en insuficiencia renal grave

Respecto a los antidepresivos tricíclicos, algunos autores señalan que deberían evitarse o al menos monitorizarse cuidadosamente, por acumulación de sus metabolitos hidroxilados y la consecuente toxicidad, así como por los efectos adversos anticolinérgicos y cardiovasculares; si bien en una revisión del año 2012, se indica que no sería necesario el ajuste de dosis para Amitriptilina ni para Nortriptilina en ningún caso.

La dosis de medicación en todo caso, no debería aumentarse en intervalos menores a 1 ó 2 semanas, y sólo si es tolerada. (Nagler 2012, Hedayati2012)

- ***Manejo de fármacos antidepresivos en enfermedades hepáticas***

Alrededor del 30% de los pacientes cirróticos tienen síntomas depresivos. Los afectados de Virus de Hepatitis C (VHC) son particularmente propensos a la depresión, en particular aquellos tratados con Interferón Alfa (con unas tasas de depresión mayor del 15-45%, por lo que se propone tratar de manera inmediata cuando aparecen síntomas depresivos). Respecto a los pacientes sometidos a trasplante hepático, más del 40% presentan síntomas de depresión tras el mismo. También se reportan, aunque en menor medida, síntomas depresivos en pacientes con Virus de Hepatitis B (VHB) y otras afectaciones hepáticas asociadas o no al alcohol (Mullish, 2014)

Los antidepresivos ISRS se han propuesto como seguros en pacientes con daño hepático. Paroxetina, Sertralina, Fluoxetina, Citalopram y Escitalopram se han descrito como opciones efectivas en pacientes con triple terapia antirretroviral y con Interferón Alfa, siendo los dos últimos (Citalopram y Escitalopram) recomendados de primera elección por baja interacción con el sistema del citocromo CYP 450 (Sarkar, 2014). Algunos estudios concluyen que se debe contraindicar Sertralina en caso de disfunción hepática severa.

No es requerido modificar la dosis de inicio de estos fármacos, aunque sí es necesaria una dosis de mantenimiento menor de la habitual (por la vida media más prolongada y reducción del aclaramiento en

pacientes hepatópatas). Se debe tener especial precaución con la administración concomitante de fármacos antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos, ya que se incrementa el riesgo de hemorragia.

Venlafaxina presenta una baja interacción medicamentosa y baja unión a proteínas, pero los casos de hepatotoxicidad descritos sugieren la necesidad de vigilancia estrecha, no sobrepasar los 150mg/día y evitar en daño hepático severo. Con Desvenlafaxina se recomienda una dosis de 50mg/día en casos moderados-severos (no sobrepasar los 100mg/día) pero no requiere ajuste de dosis en los casos más leves. Duloxetina y Agomelatina no están recomendadas en casos de insuficiencia hepática (Mauri, 2014), estando Duloxetina contraindicada en ficha técnica en estos pacientes.

Bupropion puede ayudar a aliviar la fatiga, deterioro cognitivo y retardo psicomotor asociado a la terapia con Interferón Alfa. Se debe utilizar una dosis de inicio menor (alrededor del 50%) y se recomienda evitar en estadios graves de cirrosis. No existen apenas estudios con Trazodona ni Reboxetina, por lo que se recomienda estrecha vigilancia (si fuera necesario tratar con Reboxetina se recomienda iniciar con 2mg/día, y no sobrepasar los 400mg/día de Trazodona). Mirtazapina puede requerir reducción de dosis en insuficiencia hepática moderada y tener especial precaución si es administrada junto con ISRS por riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico.

Más problemáticos resultan los antidepresivos tricíclicos. Con estos fármacos se consensua que las dosis de inicio no excedan del 50% de la dosis estándar inicial y que el ajuste posterior se valore en función de la eficacia y los efectos adversos.

En pacientes trasplantados hay que tener especial cuidado con las interacciones entre los antidepresivos y los medicamentos inmunosupresores, sobre todo entre Fluoxetina y Paroxetina con Ciclosporina, Tacrolimus y Rapamicina.

- ***Manejo de fármacos antidepresivos en enfermedad infecciosas (VIH, Virus de la hepatitis)***

Los pacientes con VIH presentan una prevalencia más alta de depresión que la población general, estimándose que aparece en más de un 37% de los afectados. Se propone como factor de riesgo para peor pronóstico del VIH, sobre todo por la peor adherencia observada en los pacientes deprimidos al tratamiento antirretroviral. La decisión del antidepresivo a utilizar depende de las posibles interacciones medicamentosas. Las principales se muestran en la Tabla 1 (Hill,2013).

Los ISRS serían de elección por su nivel de tolerancia, en concreto Sertralina, Citalopram y Escitalopram por su escasa acción con el sistema del citocromo CYP450. Habría que prestar especial atención a la posible disminución de peso con Fluoxetina (podría llevar falsamente a la idea de progresión de la infección o complicaciones de la terapia). No es recomendable Paroxetina en pacientes con alteraciones neurocognitivas significativas y habría que evitar la discontinuación abrupta al poder recordar un cuadro gripal si aparece un síndrome de discontinuación.

Los antidepresivos duales, con acción noradrenérgica y serotoninérgica, son una alternativa eficaz en la depresión y en el dolor crónico en pacientes con VIH. Venlafaxina no debe ser discontinuada de forma abrupta y Duloxetina debe administrarse con precaución en los pacientes con daño hepático o co-infección con VHC.

Bupropion es especialmente útil en casos de fatigabilidad marcada, pero está contraindicado en patología intracraneal potencialmente inductora de convulsiones y antecedentes de epilepsia. También se desaconseja en trastornos alimentarios o desbalances hidroelectrolíticos. Mirtazapina puede ser útil en pacientes con síndrome de emaciación asociado. Los antidepresivos tricíclicos no se recomiendan por sus

propiedades anticolinérgicas y su uso ha de reservarse en aquellos pacientes VIH asintomáticos. En caso de usarse son preferibles Nortriptilina o Desipramina. (Wolff, 2010).

Tabla 1. Principales interacciones entre antidepresivos y antirretrovirales

Antidepressant	Antiretroviral	Mechanism	Potential Effect	Strength of Evidence/Recommendation
Fluoxetine	Protease inhibitors	Fluoxetine metabolized by CYP2D6, 2C9, 2C19, 3A4	Increased fluoxetine levels, potential for serotonin syndrome	Case reports of serotonin syndrome in patients taking fluoxetine and ritonavir; consider dose reduction of fluoxetine or close monitoring
		Inhibition of CYP2D6	Increased ritonavir levels	No studies conducted; likely minimal clinical significance
Fluoxetine	Nevirapine	Induction of CYP3A4	Decreased fluoxetine levels	Close monitoring required; may require increase in fluoxetine dose
Paroxetine	Fosamprenavir/ritonavir	Protein binding displacement	Decreased paroxetine levels	Close monitoring required; may require increase in paroxetine dose
		Inhibition of CYP2D6	Increased ritonavir levels	No studies conducted; likely minimal clinical significance
Sertraline	Protease inhibitors	Inhibition of CYP3A4, 2D6	Increased sertraline levels	No studies conducted; close monitoring required
			Increased ritonavir levels	Likely minimal clinical significance (ritonavir levels)
Sertraline	Nevirapine	Induction of CYP3A4, 2D6, 2C19	Decreased sertraline levels	No studies conducted; close monitoring required
Sertraline	Efavirenz	Induction of CYP3A4, 2D6; mixed induction/inhibition of CYP2C19	Decreased or increased sertraline levels	No studies conducted; close monitoring required
Citalopram	Protease inhibitors	Inhibition of CYP3A4	Likely no effect	No dose adjustment required
Citalopram	Efavirenz	Mixed inhibition/induction of CYP2C19	Potential increase or decrease of citalopram levels	No studies conducted; maximum recommended dose of citalopram with CYP2C19 inhibitors is 20 mg
Escitalopram	Protease inhibitors	Inhibition of CYP3A4	No effect	Studied with ritonavir; no dose adjustment required
Tricyclic antidepressants	Protease inhibitors	Inhibition of CYP3A4, 2D6	Increased tricyclic antidepressant levels	Monitor for toxicity and antidepressant doses; consider alternative agents
Trazodone	Protease inhibitors	Inhibition of CYP3A4	Increased trazodone levels	Well studied; consider alternative agent or use lowest dose of trazodone
Venlafaxine	Protease inhibitors	Inhibition of CYP3A4, 2D6	Increased venlafaxine levels	Close monitoring required
Venlafaxine	Saquinavir	Overlapping toxicity	Potential for QT interval prolongation	Avoid combination
Bupropion	Ritonavir	Induction of CYP2B6	Decreased bupropion levels	Close monitoring required; may require increased bupropion dose
Bupropion	Nelfinavir	Inhibition of CYP2B6	Increased bupropion levels	No studies conducted; close monitoring required
Bupropion	Efavirenz	Induction of CYP2B6	Decreased bupropion levels	Confirmed in healthy volunteers; monitor closely for efficacy of bupropion

Inhibidores de proteasas: Atazanavir (Reyataz®), Darunavir (Prezista®), Fosamprenavir (Telzir®), Indinavir (Crixivan®), Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®), Nelfinavir (Viracept®), Ritonavir (Norvir®), Saquinavir (Invirase®), Tipranavir (Aptivus®).

Inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa: Efavirenz (Sustiva®), Nevirapine (Viramune®).

- **Manejo de fármacos antidepresivos en patología neurológica**

- **Demencias**

Los antidepresivos son empleados para el tratamiento de distintos síntomas psicológicos y comportamentales de las demencias (SPCDs) y no solo para el tratamiento de los síntomas depresivos.

En depresión en la enfermedad de Alzheimer los hallazgos favorables al empleo de antidepresivos como los ISRS o los antidepresivos tricíclicos en estudios con bajo nivel de evidencia sólo se han replicado en estudios doble ciego, controlados con placebo en un estudio con Sertralina (Lyketsos, 2003). Otros ensayos clínicos con Sertralina (Banerjee, 2013; Rosenberg, 2010); Fluoxetina (Petracca, 2001), Venlafaxina (de Vasconcelos, 2007) o

Mirtazapina (Banerjee, 2013) refieren una ausencia de mejoría con respecto a placebo. Es posible que esto se deba a la presencia de un gran efecto placebo o a las mejorías espontáneas de muchos cuadros depresivos en la enfermedad de Alzheimer.

En enfermedad de Alzheimer se han hecho estudios doble ciego, controlados con placebo con antidepresivos que la muestran la eficacia de los antidepresivos frente a otros SPCDs distintos a la depresión, como agitación o psicosis, siendo mejor tolerados los antidepresivos que los antipsicóticos. Así, Citalopram reduce la agitación, pero tiene riesgo de prolongación del intervalo QT a dosis altas (Porteinsson, 2014), Fluvoxamina es eficaz para los SPCDs en general (Teranishi, 2013), y Citalopram (Pollock, 2007; Pollock, 2002) y Escitalopram (Barak, 2011) disminuyen los síntomas conductuales y psicóticos. Sin embargo, Trazodona a 200mg/día no fue mejor que placebo ante la agitación (Teri, 2000), a pesar de estudios previos sin grupo placebo donde se apreciaba mejoría. Un estudio abierto muestra que Citalopram puede mejorar las conductas motoras aberrantes (Scharre, 2003).

En otras enfermedades neurodegenerativas hay poco nivel de evidencia. Se ha visto que Venlafaxina puede mejorar la depresión en la enfermedad de Huntington (Holl, 2010). En demencia por cuerpos de Lewy con SPCDs, un estudio randomizado doble ciego con Citalopram mostró altas tasas de discontinuación del tratamiento y baja efectividad del mismo (Culo, 2010). En demencia frontotemporal, los estudios doble ciego, controlados con placebo, han encontrado que Trazodona es eficaz en síntomas depresivos, irritabilidad, agitación y trastornos del apetito (Lebert, 2004) y que Paroxetina obtiene resultados contradictorios y puede empeorar la cognición (Deakin, 2004; Moretti, 2003). Hay estudios abiertos y series de casos que informan de la eficacia de Fluvoxamina y Clomipramina en el manejo de las conductas compulsivas y estereotipadas de la demencia frontotemporal.

○ **Enfermedad de Parkinson**

En las depresiones leves en la enfermedad de Parkinson las intervenciones no farmacológicas son el tratamiento de elección (Costa, 2012), siendo más útiles los antidepresivos en depresiones de moderadas a graves. Hay poca evidencia del empleo de antidepresivos en esta enfermedad. Un reciente meta-análisis muestra que la evidencia acerca de su eficacia es equívoca en el momento actual, con pequeños y estadísticamente no significativos tamaños del efecto (Price, 2011). Antidepresivos tricíclicos como Nortriptilina y Amitriptilina parecen ser los fármacos antidepresivos más eficaces (Costa, 2012; Menza, 2009). Los antidepresivos tricíclicos son efectivos a dosis bajas y son más rápidos en actuar (Devos, 2008), aunque se toleran peor y tienen mayor probabilidad de abandono (Serrano- Dueñas, 2002). También puede prescribirse Paroxetina (Richard, 2012), Escitalopram, Citalopram, Sertralina, Trazodona, Venlafaxina, Mirtazapina, Duloxetina y Bupropion (Costa, 2012). Bupropion teóricamente parece muy adecuado en la enfermedad de Parkinson, pero no existen datos de eficacia con buen nivel de evidencia. Hay también poca evidencia con Reboxetina o Tianeptina.

Es importante reseñar que estudios randomizados y controlados han mostrado la eficacia antidepresiva en la enfermedad de Parkinson de los agonistas dopaminérgicos Rasagilina (Korchounov, 2012) y Pramipexol (Barone, 2010), postulándose como posible mejor opción ante la sintomatología depresiva que los propios antidepresivos (Barone, 2006).

La mayor ansiedad se relaciona con peor respuesta al tratamiento, necesitando más estudios para valorar tratamientos efectivos (Moonen, 2014), aunque puede mejorar más con Nortriptilina (Menza, 2009) que con ISRS. Tianeptina (Levin, 2006) puede mejorar los síntomas ansiosos y somatomorfos sin incrementar la apatía o inducir parkinsonismo, que son efectos secundarios posibles con los ISRS. Un estudio abierto muestra eficacia de Duloxetina en el dolor central de la enfermedad de Parkinson (Djaldetti, 2007).

Es importante reseñar que los antidepresivos también pueden ser eficaces en formulaciones líquidas en pacientes con problemas deglutorios.

Conviene recordar el riesgo de interacción farmacológica potencialmente fatal del uso conjunto de moléculas con actividad I-MAO B Selegilina y, aunque en menor medida, también Rasagilina) con fármacos antidepresivos que tocan la neurotransmisión serotoninérgica, en especial Fluoxetina y Fluovoxamina, según su ficha técnica, pero puede afectar a todos ellos. (Tarsy , 2015).

○ **Accidente cerebrovascular**

Los ictus, pero también los accidentes isquémicos transitorios, producen depresión con gran frecuencia, aunque estos cuadros suelen estar infradiagnosticados e infratratados. Hay datos meta-analíticos que confirman que en la depresión postictus los antidepresivos son más eficaces que placebo y de que el empleo de antidepresivos en estos procesos tiene un mayor tamaño del efecto que en otros procesos neurológicos (Price, 2011).

Se reconoce un mayor efecto de los antidepresivos tricíclicos sobre los ISRS (Price, 2011; Robinson, 2000). Hay ensayos doble ciego controlados con placebo, que demuestran la eficacia en depresión postictus de Paroxetina (Horvath, 2006), Fluoxetina (Fruehwald, 2003; Wiart, 2000; Robinson, 2000), Nortriptilina (Robinson, 2000; Lipsey, 1984), Trazodona (Reding, 1986); Citalopram (Andersen, 1994); Reboxetina en depresión inhibida (Rampello, 2005); así como una mayor eficacia de Citalopram en depresión ansiosa y de Reboxetina en depresión inhibida (Rampello, 2004). La mejoría de la depresión puede mejorar la irritabilidad y la agresividad. No hay datos o presentan un bajo nivel de evidencia otros antidepresivos como Agomelatina o Bupropion.

La discontinuación del tratamiento con antidepresivos puede precipitar un cuadro de depresión en aquellos pacientes que padecieron un evento cerebrovascular. En ensayos doble ciego controlados con placebo se ha encontrado que Mirtazapina (Niedermaier, 2004), Sertralina (Rasmussen, 2003), Nortriptilina y Fluoxetina (Narushima, 2002) pueden prevenir la depresión postictus.

Nortriptilina, en un estudio doble ciego controlado con placebo (Kimura, 2003), y Duloxetina, parecen controlar mejor la ansiedad que otros antidepresivos tras un ictus. Además de para el abordaje de ansiedad y depresión postictus, hay estudios doble ciego controlados con placebo que demuestran la eficacia de Fluoxetina en la recuperación motora (Chollet, 2011) y funcional (Dam, 1996); Escitalopram (Jorge, 2010) y Paroxetina (Horvath, 2006) en recuperación cognitiva; Citalopram en destreza (Zittel, 2008); de los antidepresivos en general en la función ejecutiva (Narushima, 2007); de Nortriptilina y Fluoxetina en reducir la mortalidad a largo plazo (Jorge, 2003); de Mianserina en insomnio (Palomäki, 2003); de Amitriptilina en dolor central (Leijon, 1989; Lampl, 2002); y de Sertralina (Murray, 2005; Burns, 1999), Fluoxetina (Brown, 1998) y Citalopram (Andersen, 1993) en determinadas características de la labilidad emocional tras un ictus.

Sin embargo, ni los ISRS ni Duloxetina han mejorado la fatiga postictus (Karaiskos, 2012).

Estudios con menor nivel de evidencia plantean la eficacia tras un ictus de Venlafaxina en alexitimia, de Mirtazapina en apnea del sueño y de los ISRS en la recuperación de la identificación de emociones.

○ **Otras enfermedades neurológicas**

Además de en la depresión en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y tras un ictus, hay otros procesos neurológicos que por presentar sintomatología psiquiátrica se pueden beneficiar del tratamiento con antidepresivos. A pesar de su empleo extendido, un reciente metanálisis apenas encontró ensayos clínicos controlados que aportaran un adecuado nivel de evidencia para justificar el empleo de

antidepresivos en estas otras enfermedades neurológicas (Price, 2011). Ese trabajo mostró que para el global de las enfermedades neurológicas los antidepresivos pueden ser eficaces y bien tolerados, pero no fue posible individualizar para cada trastorno particular.

Una revisión Cochrane con datos de 3 ensayos clínicos y 5 estudios de cohortes prospectivos informó de una eficacia muy limitada de los antidepresivos en epilepsia, con un pequeño ensayo con datos favorables a la Venlafaxina (Maguire, 2014). Con menor nivel de evidencia se ha encontrado que los antidepresivos son eficaces y no incrementan las crisis en la epilepsia del lóbulo temporal (Kühn, 2003). No se ha encontrado que Bupropion incremente la tasa de crisis epilépticas (Johnston, 1991), pero los antidepresivos tricíclicos sí incrementarían el riesgo epiléptico (Köster, 2013). En una revisión reciente en castellano se plantea que los antidepresivos de elección en epilepsia son los ISRS y Bupropion (Castaño-Monsalve, 2013), a los que hay que añadir los antidepresivos duales. Sin embargo, hay que recordar que en la ficha técnica de Bupropion sí se recoge un riesgo incrementado de convulsiones, desaconsejándolo en pacientes con epilepsia. Con respecto a las dosis terapéuticas, se plantea que en epilepsia no debe considerarse una falta de eficacia antidepresiva si no se han alcanzado dosis óptimas. Además, los antidepresivos pueden ser efectivos también en la ansiedad en pacientes epilépticos (Mehndiratta, 2013).

En pacientes con esclerosis múltiple una revisión Cochrane (Koch, 2011) sólo encontró dos ensayos controlados con placebo, uno con Desipramina y otro con Paroxetina. Ambos fármacos mostraron una tendencia, no significativa, a la mejora de la depresión, pero tuvieron una alta tasa de abandono y muchos efectos adversos. Un estudio abierto muestra que Duloxetina puede ser bien tolerada, segura y efectiva en reducir depresión y fatiga en esclerosis múltiple (Solaro, 2013). En esta enfermedad el tratamiento de la depresión conlleva una mejoría de los síntomas de fatiga (Mohr, 2003). En los últimos años se está estudiando el papel preventivo de los antidepresivos en la evolución de la esclerosis múltiple. Un estudio de seguimiento a un año, randomizado y controlado, mostró que Escitalopram puede prevenir brotes de esclerosis debidas a situaciones estresantes (Mitsonis, 2010); y un ensayo controlado con placebo, doble ciego, mostró la acción neuroprotectora de Fluoxetina en la esclerosis múltiple progresiva (Cambron, 2014).

• **Manejo de fármacos antidepresivos en patología oncológica**

La depresión sin tratar empeora el pronóstico del cáncer (Torta, 2013). Hay escasa evidencia de buena calidad. Las decisiones clínicas en pacientes con cáncer y depresión se suele basar en la experiencia clínica. No hay datos acerca de la distinta eficacia sobre la depresión de los distintos antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos no muestran mayor eficacia en estos pacientes. Dos ensayos avalan el tratamiento de la depresión oncológica con Mianserina (Carvalho, 2014; Rodin, 2007). Un ensayo doble ciego, controlado con placebo, muestra eficacia de 60mg/día de Duloxetina en neuropatía periférica inducida por quimioterapia (Smith, 2013). En un estudio abierto Mirtazapina parece útil para la caquexia y anorexia debidos al cáncer (Riechelmann, 2010). Además, mejora ansiedad e insomnio en pacientes oncológicos (Cankurtaran, 2008). Paroxetina, Venlafaxina y Citalopram mejoran los síntomas vasomotores. Posiblemente la fatiga mejore menos con ISRS que con otros antidepresivos más activadores.

En estos pacientes se debe observar detenidamente la seguridad y la tolerancia de los antidepresivos y la posibilidad de interacciones farmacológicas. Además hay que tener en cuenta situaciones clínicas frecuentes en los pacientes con cáncer como la fatiga, el insomnio, la caquexia o el dolor.

Muchos antineoplásicos se transforman por el citocromo CYP 3A4. Inhibidores de ese citocromo como Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina y Fluvoxamina pueden provocar pérdida de eficacia o mayor toxicidad (Miguel, 2011). Sin embargo, Escitalopram, Citalopram, Venlafaxina, Desvenlafaxina y Mirtazapina tienen bajo potencial inhibitorio del citocromo CYP 3A4 y un perfil más seguro (Miguel, 2011). El profármaco Tamoxifeno, empleado en tumores de mama, puede perder eficacia por la inhibición potente del CYP 2D6 (Fluoxetina y

Paroxetina y en menor medida Bupropion), provocando recaídas en el cuadro oncológico (Binkhorst, 2013). Existe un estudio específico con desvenlafaxina para evaluar la interacción con Tamoxifeno/endoxifeno donde se demostró que esté antidepresivo, al no tener actividad ni ser metabolizado por CYP2D6, no afecta a la farmacocinética de tamoxifeno ni de sus metabolitos cuando se administran conjuntamente (Nichols 2014)

El uso de Tramadol se contraindica combinado con Fluoxetina por el riesgo de crisis epilépticas y de síndrome serotoninérgico. Ese mismo riesgo con Tramadol lo presentan los antidepresivos tricíclicos.

Entre los fármacos antieméticos, Granisetron y Palonosetrón son los que no presentan interacciones significativas con los antidepresivos habituales (Saylor, 2011).

El tratamiento combinado con intervenciones psicosociales parece más caro pero es más coste efectivo para abordar depresión y calidad de vida (Walker, 2009).

- **Manejo de fármacos antidepresivos en Antidepresivos en patología endocrino-metabólica**

- **Hipotiroidismo**

Los pacientes depresivos tienen una mayor frecuencia de hipotiroidismo y los pacientes con hipotiroidismo tienen una mayor frecuencia de cuadros depresivos (Duntas, 2013), e incluso presentan mayor morbilidad psiquiátrica y mayor consumo de antidepresivos antes del diagnóstico de hipotiroidismo (Thvilum, 2014).

A pesar de que hay varios casos publicados de hipotiroidismo inducido por el consumo de ISRS, se recomienda que sean monitorizados más estrechamente los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos por una mayor frecuencia de disfunción tiroidea, mientras que esa monitorización debe hacerse para los otros antidepresivos cuando haya un riesgo sobreañadido de disfunción tiroidea (Bou Khalil, 2011). Un estudio prospectivo controlado en pacientes con hipotiroidismo controlado con Levotiroxina mostró la seguridad del tratamiento con ISRS (de Carvalho, 2009).

No se han encontrado estudios comparativos de la eficacia de distintos antidepresivos en presencia de hipotiroidismo, pero una función tiroidea basal con TSH en rangos de normalidad, puede ser necesaria para una respuesta óptima a los ISRS (Gitlin, 2004). Un estudio prospectivo hipotetizó que en presencia de valores de TSH elevados la eficacia podría ser mayor con antidepresivos tricíclicos (Corruble, 2004). Un análisis ad hoc de los pacientes de los ensayos clínicos de desvenlafaxina para evaluar la eficacia y seguridad en dos poblaciones específicas (pacientes con niveles de TSH por debajo o por encima de la media y pacientes con o sin Síndrome metabólico) mostró que desvenlafaxina es igual de eficaz en estas poblaciones (McIntyre 2016).

- **Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH)**

Hay publicados multitud de casos únicos y series de casos que informan de la acción desencadenante de hiponatremia y SSIADH reversibles por el tratamiento con IMAOs, antidepresivos tricíclicos, ISRS y antidepresivos duales. Reboxetina se ha asociado con hiponatremia sin SSIADH. En un extenso estudio alemán de seguridad de los antidepresivos se encontró que la hiponatremia, probablemente en el contexto de un SSIADH, ocurre con fármacos que inhiben de forma intensa la recaptación de serotonina, por lo que debe controlarse cuando se dan dosis altas y en individuos vulnerables (Degner, 2004). Se estima que la hiponatremia afecta hasta al 9% de los ancianos que toman antidepresivos, siendo factores de riesgo la hiponatremia previa, el peso inferior a 60Kg y la presencia de psicosis (Mannesse, 2013), así como el empleo de otros medicamentos que originen hiponatremia.

El SSIADH y la hiponatremia pueden provocar la aparición de crisis epilépticas y de mielinolisis pontina y extrapontina. En publicaciones aisladas se ha encontrado que Mirtazapina puede ser una alternativa terapéutica que no induzca SSIADH (Jagsch, 2007; Mogi, 2012), y de hecho, algún trabajo extenso no encontró ningún caso de hiponatremia significativa con este fármaco (Degner, 2004).

○ **Diabetes Mellitus**

Tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como con diabetes mellitus tipo 2 la presencia de depresión es un factor de riesgo para un peor control glucémico, incrementando también la mortalidad.

Un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo a 6 meses, empleando Sertralina a dosis de 100mg/día no encontró diferencias en los parámetros psiquiátricos y somáticos en pacientes con depresión y diabetes mellitus tipo 1 (Komorousova, 2010). Esos resultados plantean la duda acerca de si los antidepresivos son mejores que placebo o son los cuidados no farmacológicos que reciben los pacientes con diabetes y depresión los que realmente mejoran el control glucémico. Los resultados son diferentes en estudios no controlados con placebo. Así, un estudio randomizado sin grupo placebo de 12 semanas de duración encontró que tanto Fluoxetina como Citalopram mejoran el control glucémico, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos de tratamiento (Khazaie, 2011). Otro estudio randomizado en controles sanos y en pacientes con depresión mayor, recibiendo bien Venlafaxina, bien Fluoxetina, durante 6 semanas, mostró que los antidepresivos pueden influir en la secreción de insulina, reconociéndose la necesidad de realizar más estudios al respecto (Chang, 2013). Un estudio abierto mostró que Escitalopram es efectivo en depresión y en el control glucémico (Gehlawat, 2013). Otro estudio abierto observacional de 4 meses de duración mostró que Agomelatina podía ser mejor que Sertralina para controlar la sintomatología ansiosa y depresiva y los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Karaiskos, 2013).

○ **Osteoporosis**

Es conocida desde hace tiempo la relación existente entre el consumo de antidepresivos y el agravamiento de la osteoporosis, lo que sumado al mayor riesgo de caídas que presentan los pacientes que consumen psicofármacos, hacen más vulnerable a los pacientes que toman estos medicamentos a padecer fracturas óseas. Así, un estudio prospectivo randomizado de cohortes comunitario a 10 años encontró que el empleo de ISRS y antidepresivos duales se asoció con HR=1,88 de riesgo de fractura ósea (Moura, 2014). En una reciente revisión sistemática se concluye que podría ser la presencia de depresión la que se asocia con osteoporosis y no el empleo de antidepresivos, pero existe una evidencia insuficiente a favor o en contra de los efectos óseos de los ISRS, por lo que se sigue recomendando mantener las precauciones previas con respecto al empleo de antidepresivos (Gebara, 2014).

● **Manejo de fármacos antidepresivos en patología cardiovascular**

○ **Seguridad y eficacia**

La relación entre depresión y patología cardiovascular es un evento frecuente. Existen evidencias clínicas y marcadores bioquímicos y genéticos que demuestran la existencia de una relación entre los trastornos mentales y la patología cardiovascular, siendo una comorbilidad frecuente, especialmente en los trastornos del ánimo. Según estudios actuales los factores psicológicos ocupan el tercer puesto en la lista de factores de riesgo

para contraer una enfermedad cardiovascular, tan solo por detrás de la razón entre apolipoproteína B/A1 y del tabaquismo (Frasure-Smith, 1995; Kendler, 2009; Myers, 2004; Rudisch, 2003; Taylor, 2010).

La prescripción de antidepresivos en pacientes con patología cardiovascular es muy frecuente, habiendo aumentado dicho uso en las dos últimas décadas, algo que se relaciona directamente con la síntesis de nuevos antidepresivos que presentan un mejor perfil de efectos adversos y un menor riesgo cardiovascular. Concretamente los ISRS han demostrado en diversos estudios haber presentado una frecuencia de efectos adversos similar en la población con patología cardiovascular y sin ella, lo que permite un uso seguro en dichos pacientes (Alonso, 2004; Delisle, 2011; Dowlati, 2010; Glassman, 2002; Mazza, 2010; O'Connor, 2010; Olfson, 2009; Taylor, 2008; Thombs, 2008). Por ello, los ISRS son el grupo de antidepresivos más recomendado para ser utilizado en pacientes con patología cardiovascular.

A la hora de tratar con antidepresivos a un paciente con patología cardiovascular o factores de riesgo de la misma, se debe tener en cuenta la relación entre la eficacia y el riesgo de reacciones adversas. De esta manera, los antidepresivos tricíclicos, a pesar de tener una alta eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo, presentan una alta tasa de efectos adversos y una cardiotoxicidad demostrada, por lo que se desaconseja su uso en pacientes con patología cardíaca (Glassman, 1993; Murray, 2000). Por otra parte, Mirtazapina, Venlafaxina, Sertralina y Escitalopram, han demostrado presentar la mejor eficacia en el tratamiento de pacientes con depresión, siendo Sertralina y Escitalopram los antidepresivos mejor tolerados (Cipriani, 2009). Además, Sertralina ha demostrado aumentar la calidad de vida en pacientes con patología cardiovascular y depresión, y se ha observado un potencial beneficio en el uso de dicho fármaco sobre la propia patología cardiovascular en estos pacientes (Parissis, 2007).

Además de esto, en diversos estudios se ha demostrado que el tratamiento con antidepresivos puede mejorar el perfil cardiovascular. Esto se debe a que los ISRS han demostrado capacidad de reducir o revertir alteraciones en la activación plaquetaria, la arterioesclerosis, los moduladores inflamatorios y el desarrollo de la enfermedad cardíaca (Gehi, 2005; Hannestad, 2008; Kubera, 2005; Lanza, 2007; Narita, 2006; Tsao, 2006; Whooley, 2007).

○ **Hipertensión arterial**

En cuanto a la hipertensión arterial, no se ha observado un efecto de aumento de la tensión arterial con el uso de ISRS, incluso algunos estudios han observado una mejoría del perfil tensional con el uso de estos fármacos (Fu, 2015). Sin embargo, los fármacos con un efecto noradrenérgico, especialmente Venlafaxina, han demostrado tener un efecto hipertensivo en algunos pacientes (Grossman, 2015; Kivrak, 2014). Una recomendación práctica al introducir un antidepresivo noradrenérgico o al incrementar la dosis de Venlafaxina por encima de 150mg/día (ya que se estima que a partir de esa dosis se incrementa su acción noradrenérgica) es la monitorización previa y posterior al cambio farmacológico, retirando el fármaco o disminuyendo la dosis si se produce un incremento significativo de la tensión arterial.

○ **Arritmias**

Se debe contemplar el posible efecto de los antidepresivos sobre la duración del intervalo QT. Se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos presentan un riesgo elevado de prolongar el intervalo QT e incluso de producir arritmias cardíacas (Funai, 2014). Por otra parte, diversos estudios han demostrado que el riesgo de prolongar el intervalo QT con el uso de ISRS, Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina, Mirtazapina, y Bupropion es escaso, siendo las situaciones de mayor riesgo de prolongación del intervalo QT las intoxicaciones por sobredosis de Venlafaxina y Bupropion (Jasiak, 2014).

• **Manejo de fármacos antidepresivos en los cuadros de dolor**

Los antidepresivos pueden modular la percepción del dolor, habiéndose posicionado como fármacos de uso común en el tratamiento de diversos dolores crónicos. Los antidepresivos que presentan más evidencia como moduladores del dolor son aquellos que tienen una acción noradrenérgica, siendo los más usados en el tratamiento del dolor crónico los antidepresivos tricíclicos, Venlafaxina y Duloxetina.

Otros antidepresivos que han demostrado ser útiles en el tratamiento del dolor crónico, como los ISRS, Bupropion, Reboxetina y Agomelatina, pero su uso clínico es más limitado que el de los anteriores y la evidencia científica disponible sobre ellos es menor.

En el manejo clínico habitual, si bien es cierto que los antidepresivos pueden funcionar en monoterapia como moduladores del dolor, es muy frecuente que se usen como coadyuvantes de analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos o los opioides.

A nivel práctico, se puede distinguir diferentes entidades que cursan con dolor crónico y que el uso de antidepresivos mejora su cuadro algíco:

- **Migraña:** El antidepresivo más usado en pacientes migrañosos es Amitriptilina, la cual ha demostrado una utilidad en la prevención de episodios de migraña, disminuyendo tanto la frecuencia de recurrencia de los mismos como la intensidad de los episodios migrañosos (Couch, 2011; Hepp, 2014; Láinez, 2009; Misra, 2013; Silberstein, 2015). Como segunda opción más utilizada, Venlafaxina también ha demostrado su utilidad en la prevención de episodios migrañosos (Adelman, 2000; Bulut, 2004; Ozyalcin, 2005; Salviz, 2015).
- **Neuropatía diabética:** Principalmente los antidepresivos que se han mostrado útiles en el tratamiento de la neuropatía diabética han sido los antidepresivos duales y los antidepresivos tricíclicos, siendo el que más eficacia ha demostrado Venlafaxina, seguido de Duloxetina (con esta indicación en su ficha técnica) y por último Amitriptilina. No obstante los anticomiciales como Gabapentina o Pregabalina han mostrado mejores resultados que los antidepresivos (Rudroju et al., 2013)
- **Fibromialgia:** Existen una cantidad considerable de estudios sobre el efecto de los antidepresivos para el control del dolor en la fibromialgia. Los resultados son controvertidos, pero de forma general, se admite que los antidepresivos son moderadamente útiles en el tratamiento del dolor producido por la fibromialgia. Los antidepresivos que han mostrado mayor efecto modulador del dolor en la fibromialgia han sido los antidepresivos tricíclicos (Häuser, 2009; Nüesch, 2013).
- **Dolor torácico de tipo mecánico:** Venlafaxina e Imipramina han demostrado una fuerte evidencia en la reducción del dolor torácico de tipo mecánico (Cannon, 1994; Cox, 1998; Lee, 2010), sin embargo los ISRS no han presentado una clara evidencia de reducir dicho dolor (Doraiswamy, 2006; Varia, 2000; Zheng, 2006).
- **Dolor crónico de espalda:** Duloxetina es el antidepresivo que más evidencia presenta (Skljarevski, 2009; Skljarevski, 2010a y 2010b).
- **Dolor psicósomático:** Los antidepresivos tricíclicos han demostrado tener una utilidad en el tratamiento del dolor psicósomático, especialmente Amitriptilina, que ha demostrado en varios estudios realizar una reducción moderada del dolor (Fishbain, 1998).

La conclusión es que los antidepresivos son útiles en el tratamiento del dolor crónico, especialmente en el dolor neuropático, la migraña y la fibromialgia, aunque pueden usarse de forma efectiva para otras entidades clínicas que cursan con dolor crónico. En cuanto a la efectividad de los antidepresivos existe una mayor evidencia científica para los antidepresivos tricíclicos, especialmente Amitriptilina, y para Venlafaxina y Duloxetina, los cuales han demostrado ser eficaces y seguros como moduladores del dolor.

- **Manejo de fármacos antidepresivos en disfunción en la esfera sexual**

Los antidepresivos con acción serotoninérgica se asocian frecuentemente con la aparición de disfunción sexual en pacientes sexualmente activos, afectando más del 70% de los pacientes (Serreti y Chiesa, 2009). Los problemas más frecuentes son el retraso del orgasmo y, sobre todo, la disminución del deseo sexual, aunque puede pasar inadvertido si no se explora sistemáticamente.

Los varones con eyaculación precoz se benefician del retraso (Giuliano y Hellstrom, 2008) y no suelen quejarse inicialmente de disfunción sexual. Sin embargo, más adelante lo hacen cuando comienzan a notar un descenso del deseo. La aparición de anorgasmia/anejaculación suele ser mal tolerada fundamentalmente por los varones, comprometiendo el cumplimiento de la medicación antidepresiva causante de dicha sintomatología.

Los antidepresivos no serotoninérgicos provocan escasos adversos en la esfera sexual en comparación con placebo: Bupropion, Agomelatina, Mirtazapina y Moclobemida (Serreti y Chiesa, 2009; Gartlehner et al, 2011).

En pacientes que consideren importante conservar su función sexual deberíamos comenzar con antidepresivos con baja incidencia de disfunción sexual como primera opción: Bupropion, Agomelatina o Mirtazapina. Esos fármacos podrían ser considerados como primera elección en población sexualmente activa y muy sensible al deterioro de su función sexual, por el riesgo de abandono del tratamiento antidepresivo por este efecto secundario, en especial al mejorar su ánimo depresivo. El uso de otros fármacos como Trazodona, Mianserina, Maprotilina y Reboxetina, aunque tienen poca capacidad para provocar disfunción sexual, poseen otros efectos adversos que hay que valorar cuidadosamente como el posible incremento de peso, la somnolencia y los efectos anticolinérgicos a medio y largo plazo.

Las distintas posibilidades de manejo de la disfunción sexual secundaria a antidepresivos incluyen la espera de la remisión espontánea (frecuentemente utilizada pero muy poco eficaz), la reducción de dosis del fármaco causante de dicha disfunción, el cambio por otro fármaco con menor perfil de afectación de la función sexual como los arriba mencionados, la interrupción del antidepresivo por periodos cortos o vacaciones “de fin de semana” (con el riesgo que esto supone de recaída depresiva y/o síntomas de abstinencia) o el empleo de “antídotos” o tratamiento coadyuvante como Sildenafil, Tadalafil y similares (Montejo, 2013).

El cambio de fármaco antidepresivo por otro antidepresivo de perfil no serotoninérgico es el procedimiento más útil si se toman precauciones para evitar el síndrome de discontinuación. Entre los antidepresivos no serotoninérgicos el Bupropion es el antidepresivo más utilizado por su amplia experiencia clínica. La frecuencia de disfunción sexual es similar al placebo e incluso puede mejorar la función sexual previa a la toma del fármaco mediante el incremento del deseo sexual. Es útil al combinarlo con un ISRS para combatir la disfunción sexual cuando no sea posible la sustitución del ISRS.

Tampoco Agomelatina provoca disfunción sexual al compararlo con ISRS, Venlafaxina y placebo, si bien hay que seguir las pautas de farmacovigilancia recomendadas por posible afectación de la función hepática.

Aunque la frecuencia real de disfunción sexual encontrada con Mirtazapina (25%) resulta ligeramente mayor que las cifras que aparecen en su ficha médica, los trastornos orgásmicos y la disfunción eréctil son claramente menores que con ISRS y con antidepresivos duales, aunque pueden aparecer incremento de peso y somnolencia tras el cambio, observándose que muchas mujeres parecen especialmente sensibles ante dicho incremento ponderal, con baja tolerancia a este acontecimiento adverso.

Montejo revisa recientemente nuevos antidepresivos que podrían ser posibles alternativas para evitar o tratar la disfunción secundaria a antidepresivos, como son Desvenlafaxina, Vortioxetina u otros (Montejo et al, 2015).

• **Antidepresivos y riesgo de hemorragia**

Aunque algunos antidepresivos, principalmente los ISRS, se han relacionado con aumento del riesgo de diversos tipos de hemorragias, múltiples meta-análisis de estudios observacionales sugieren que los ISRS se asocian principalmente con un aumento del riesgo elevado de hemorragia digestiva alta (HDA), siendo el riesgo absoluto bajo. Los estudios aconsejan tener en cuenta este riesgo en pacientes con antecedentes de HDA o que estén en tratamiento crónico con AINES y/o antiagregantes plaquetarios (el riesgo de HDA es mayor cuando se asocian estos factores). Se recomienda en estos casos optar por otro subgrupo de antidepresivos o asociar a los ISRS inhibidores de la bomba de protones (IBP), principalmente omeprazol. En estos momentos no existen guías ni consensos al respecto, recomendando valorar cada caso de forma individual. Algunos estudios no han encontrado aumento del riesgo de HDA con venlafaxina ni con fluvoxamina. Alternativas válidas a los ISRS serían otros antidepresivos como el bupropion o la mirtazapina (Hoirisch-Clapauch,S. 2014; Jiang,H J 2015, Hackam, D G. 2012)

Tabla 2. Recomendación de uso de antidepresivos con otros fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva alta

	AINEs	COXib	ACOs (antiagregantes)	AAS
ISRS	D	C	C	C
IRSN	C	C	C	C
Bupropion	A	A	A	A
Mirtazapina	A	A	A	A
ADT	C	C	C	C
Atomoxetina	A	A	A	A

Tabla según recomendaciones recogidas en Lexicomp®

A: No contraindicaciones

C: Monitorizar

D: Considerar modificar el tratamiento

Sección E

Manejo de los fármacos antidepresivos en poblaciones especiales

- **Antidepresivos en embarazo y lactancia**

- **Embarazo**

Previo a la elección de los antidepresivos durante el embarazo y la lactancia en la mujer, se considera importante tener en cuenta algunos principios generales de prescripción durante el periodo perinatal (Howard, 2014; Stein, 2014):

- No asumir que siempre es mejor evitar o no tratar con psicofármacos. Son numerosos los estudios que revelan complicaciones en los bebés de madres con depresión o excesivo estrés que no han sido tratadas (como bajo peso al nacer, disminución del perímetro cefálico...)
- Usar la menor dosis efectiva, pero evitar tratar con dosis infraterapéuticas.
- Usar tratamientos efectivos para la madre y con el menor riesgo conocido para el feto.
- Prescribir el menor número de fármacos posible.
- Documentar en la historia clínica todas las decisiones. Involucrar a la madre y al padre o familiares en todas las decisiones si existe la posibilidad.

Resulta complicado valorar las diferencias entre los antidepresivos durante el embarazo debido a la ausencia de estudios amplios, doble ciego, que a menudo son sesgados.

La mayoría de los hallazgos de posibles efectos en el feto tras el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo, no se han confirmado en los meta-análisis más recientes. Por ejemplo el riesgo de aborto espontáneo con antidepresivos inicialmente descrito no se ha confirmado ni el riesgo de muerte perinatal tardía. Tampoco se ha demostrado la teratogénesis con los ISRS. Sí se han asociado los antidepresivos con una menor edad gestacional al nacer, parto prematuro o leve demora en la adquisición de los hitos del desarrollo, pero es difícil saber si la relación es directa, y en algunos casos se ha demostrado no significativa. Paroxetina parece asociarse con mayor riesgo de malformaciones cardíacas en el primer trimestre del embarazo, pero el riesgo es mucho más bajo de lo que inicialmente se pensó. También se ha objetivado con Fluoxetina (Myles, 2013), aunque por otro lado Fluoxetina es el ISRS sobre el que más resultados se conocen y muchos autores lo recomiendan como de elección. Hay autores que plantean como demasiado simplista la recomendación “evitar Fluoxetina y Paroxetina en el primer trimestre”.

Sertralina y Escitalopram parecen ser seguros, y dado que Sertralina podría ser el fármaco de elección durante la lactancia, parece una buena opción elegir éste si se prevé la necesidad de continuar con el mismo tras el parto. Estudios realizados con Fluvoxamina, Citalopram, Venlafaxina, Trazodona, Mirtazapina y Nefazodona, no han encontrado asociación con riesgo de malformaciones mayores.

En una breve comunicación del 2005 se destacó una prevalencia mayor a la esperada de anomalías neonatales cardíacas de embarazadas tratadas con Bupropion, por lo que es un fármaco que se recomienda evitar.

Sí parece más evidente el riesgo aumentado del síndrome de maladaptación neonatal tras la exposición al ISRS durante el embarazo (que conlleva síntomas de mayor irritabilidad y llanto durante los primeros días de vida). Estos síntomas son transitorios y leves, por lo que no justifica la retirada del antidepresivo en las últimas semanas del embarazo ante el riesgo de recaída materna.

Algunos estudios (Robinson, 2015) recomiendan que las decisiones acerca del empleo de antidepresivos durante el embarazo deben estar basados en el análisis de riesgo-beneficio, fundamentado en la mejor evidencia de los riesgos de tratar o no tratar la depresión materna. El análisis de las consecuencias negativas derivadas del no tratamiento de la depresión moderada o grave durante el embarazo lleva a algunos autores (Pariente, 2015) a afirmar que los antidepresivos probablemente seguirán siendo la opción principal para la depresión moderada o grave en el embarazo, donde la opción de no tratar no es más segura.

En la prescripción de fármacos durante el embarazo se recomienda el uso de la página web: <http://womensmentalhealth.org/>.

○ **Lactancia**

La exposición al antidepresivo en el bebé a través de la leche materna es de 5 a 10 veces menor que la exposición en el útero. Se considera que la mayoría de los antidepresivos son seguros durante la lactancia (Burt, 2001). Una revisión reporta dosis relativas bajas en leche materna para Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Duloxetina, Reboxetina, y Mirtazapina (Berje, 2011) y otra revisión más reciente añade Nortriptilina (Weissman, 2004). Dosis mayores de fármaco se han detectado con Citalopram y Venlafaxina. Existen resultados contradictorios con el Bupropion.

En estudios de seguimiento a largo plazo, no se han observado problemas en niños que lactaron cuando sus madres tomaban antidepresivos tricíclicos, exceptuando Doxepina, que se desaconseja por sus potenciales efectos tóxicos en el lactante. También se desaconseja Nefadona por riesgo de letargia y daño hepático.

Sertralina parece ser un fármaco de los más seguros y algunos autores lo consideran de elección. También serían de elección Paroxetina y los antidepresivos tricíclicos Nortriptilina e Imipramina, ya que existen suficientes pruebas científicas de que la cantidad de fármaco que llega a la leche es muy baja o indetectable (Olza, 2011). También Fluvoxamina parece ser segura.

Sin embargo algunos autores concluyen que si una mujer estaba exitosamente tratada para la depresión durante el embarazo, el mismo tratamiento debería ser usado en el post-parto, porque retirarlo o cambiar de antidepresivo puede conllevar a una recaída.

Una vez elegido el fármaco, se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de dosis habitual y realizar un incremento paulatino de la dosis, intentando mantener siempre la mínima posible. El hallazgo más consistente encontrado como efecto de los antidepresivos durante este periodo es el retraso en el inicio de la lactogénesis en algunas mujeres, por lo que es importante informar, valorar y ofrecer un apoyo especial en estos casos.

En la prescripción de fármacos durante la lactancia se recomienda el uso de la página web: www.e-lactancia.org/.

- **Antidepresivos en la edad geriátrica**

En población anciana no hay evidencia acerca de una menor eficacia del tratamiento antidepresivo, por lo que no se sustenta el nihilismo terapéutico.

En ancianos con trastornos de ansiedad o depresión una mejor tolerancia requiere inicio a dosis bajas, pero eso no implica que no se puedan llegar a alcanzar dosis máximas para conseguir el efecto esperado. No hay diferencias en la efectividad entre las diferentes clases de antidepresivos, pero hay diferencias en el perfil de efectos adversos (Álamo, 2014). Si varios tratamientos no han sido efectivos hay que seguir la máxima “Menos es más” y reducir el tratamiento.

Argumentos de seguridad, como el que una mayor carga de anticolinérgicos se asocia con mayor riesgo de demencia (Gray, 2015) o que el desbalance serotoninérgico-colinérgico puede inducir más clínica psicótica (Cancelli, 2004); o de eficacia, como el que una revisión sistemática de estudios doble ciego controlados con placebo concluye que otros antidepresivos no son más eficaces que los ISRS en ancianos (Mukai, 2009), o que un ensayo randomizado no encuentra diferencias entre Sertralina y Nortriptilina en depresión mayor con o sin síntomas melancólicos (Sneed, 2014), postergan el empleo de antidepresivos tricíclicos a los casos más resistentes a otros antidepresivos.

El tratamiento de elección de depresión en ancianos serán ISRS o antidepresivos duales. De hecho, un reciente meta-análisis de 15 ensayos randomizados controlados mostró evidencia de la eficacia de Sertralina, Paroxetina y Duloxetina en esta cohorte de edad (Thorlund, 2015).

En dos circunstancias clínicas frecuentes en la población anciana como son la presencia de patología vascular y la presencia de dolor es probable una mayor eficacia del tratamiento con antidepresivos duales. La (discutida) depresión vascular cuenta entre sus criterios la presencia de resistencia a un tratamiento con antidepresivos convencionales. En concordancia con esto, un estudio reciente no randomizado y prospectivo con Sertralina encontró peor respuesta a mayor gravedad de las lesiones en la sustancia blanca (Sheline, 2010). En la presencia concomitante de depresión con cuadros dolorosos varios estudios inciden en la mejoría en ambos procesos con antidepresivos de perfil dual.

Con respecto a las nuevas moléculas antidepresivas en el mercado español, un estudio randomizado encontró superioridad de Fluoxetina sobre Tianeptina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en ancianos (Guelfi, 1999). Sobre, Vortioxetina, se hipotetiza eficacia y buen perfil de seguridad en la depresión vascular (Carta, 2015), pero no hay evidencia al respecto.

Bibliografía General

- Achab S, Khazaal Y. Curr Pharm Des. Psychopharmacological treatment in pathological gambling: a critical review. 2011;17(14):1389-95.
- Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S; WFSBP Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. World J Biol Psychiatry. 2011 Sep;12(6):400-43.
- Álamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit análisis of antidepressant drug treatment in the elderly. Psychogeriatrics. 2014 Dec;14(4):261-8. doi:10.1111/psyg.12057. Review.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. (2004). Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (420), 55-64.
- Andersen G, Vestergaard K, Riis JO. Citalopram for post-stroke pathological crying. Lancet. 1993 Oct 2;342(8875):837-9.
- Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke. 1994 Jun;25(6):1099-104.
- APA Practice Guideline Development Process. Arlington, VA (US): The American Psychiatric Association (APA). Disponible en: <http://www.psych.org>
- Aragüés M^a, Fernández I, Jiménez-Arriero MA, Llorente P, Pereira M, Villasante F. Recomendaciones para el manejo de los trastornos depresivos y de ansiedad en atención primaria. Recomendaciones terapéuticas en salud mental. Comunidad de Madrid [internet]. 2004; 2. Disponible en:
http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Publicaciones_FA&cid=1354533433870&idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&idPagina=1343068184449&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&pid=1109265444699&site=ComunidadMadrid&sm=1343069714637
- Baldwin DA, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013 b:9 883–892.
- Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Farmacoterapia basada en la evidencia del trastorno de ansiedad generalizada. En: Stein DJ, Lerer B, Sthal SM, editores. Psicofarmacología esencial basada en la evidencia. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2013 a. p. 110-127.
- Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial--multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. Health Technol Assess. 2013 Feb;17(7):1-166. doi: 10.3310/hta17070.
- Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. Int Psychogeriatr. 2011 Nov;23(9):1515-9. doi: 10.1017/S1041610211000743. Epub 2011 Apr 15.
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2010 Jun;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X. Epub 2010 May 7.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. J Neurol. 2006 May;253(5):601-7. Epub 2006 Apr 20.

- Bartley CA, Bloch MH. Meta-analysis: pharmacological treatment of pathological gambling. *Expert Rev Neurother.* 2013 Aug;13(8):887-94.
- Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs.* 2008;22(8):671-92.
- Bellino S, Rinaldi C, Bozzatello P, Bogetto F. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: a systematic review for publication purpose. *Curr Med Chem.* 2011;18(22):3322-9.
- Berje JO, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Curr Womens Health Rev* 2011; 7: 28-34.
- Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herk-Sukel MP, Bannink M, Jager A, Wiemer EA, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jun;139(3):923-9. doi: 10.1007/s10549-013-2585-z. Epub 2013 Jun 13.
- Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, Liebowitz MR. Farmacoterapia basada en la evidencia del trastorno de ansiedad social. En: Stein DJ, Lerer B, Sthal SM. *Psicofarmacología esencial basada en la evidencia.* 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2013. p. 90-109.
- Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol.* 2011 Nov-Dec;34(6):248-55. doi: 10.1097/WNF.0b013e31823429a7. Review.
- Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: Flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187:352. Disponible en: <http://bjp.rcpsych.org/content/187/4/352.long>.
- Brown KW, Sloan RL, Pentland B. Fluoxetine as a treatment for post-stroke emotionalism. *Acta Psychiatr Scand.* 1998 Dec;98(6):455-8.
- Burns A, Russell E, Stratton-Powell H, Tyrrell P, O'Neill P, Baldwin R. Sertralina in stroke associated lability of mood. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999 Aug;14(8):681-5.
- Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7):1001-9.
- Bystrytsky A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. En: UpToDate. Stein MB y Herman R (ed). Updated: Oct 09, 2014 [Fecha de acceso: 21 de julio de 2015]. UpToDate Waltham. <http://uptodate.com.papi.h12o.es/>
- Cambron M, Mostert J, Haentjens P, D'Hooghe M, Nagels G, Willekens B, et al. Fluoxetine in progressive multiple sclerosis (FLUOX-PMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Jan 25;15:37. doi: 10.1186/1745-6215-15-37.
- Cancelli I, Marconi G, Balestrieri M. Factors associated with complex visual hallucinations during antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 577-584.
- Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression.
- Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Care Cancer.* 2008 Nov;16(11):1291-8. doi: 10.1007/s00520-008-0425-1. Epub 2008 Feb 26.
- Carta MG, Pala AN, Finco G, Musu M, Moro MF. Depression and cerebrovascular disease: could vortioxetina represent a valid treatment option? *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015 Feb 27;11:144-9. doi:10.2174/1745017901511010144.eCollection 2015.
- Carvalho AF, Hyphantis T, Sales PM, Soeiro-de-Souza MG, Macêdo DS, Cha DS, et al. Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials. *Cancer Treat Rev.* 2014 Apr;40(3):349-55. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.009. Epub 2013 Sep 14. Review.
- 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. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773222>.

- Castaño-Monsalve B. [Antidepressants in epilepsy]. *Rev Neurol*. 2013 Aug 1;57(3):117-22. Review.
- Chang HH, Chi MH, Lee IH, Tsai HC, Gean PW, Yang YK, et al. The change of insulin levels after six weeks antidepressant use in drug-naïve major depressive patients. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):295-9. doi:10.1016/j.jad.2013.04.008. Epub 2013 May 9.
- Chollet F, Tardy J, Albuquer JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2001 Feb;10(2):123-30. doi:10.1016/S1474-4422(10)70314-8. Epub 2011 Jan 7. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2001 Mar;10(3):205.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., ... Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 373(9665), 746-758.
- Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2): Oxford, Update Software Ltd.
- Corruble E, Berlin I, Lemoine A, Hardy P. Should major depression with 'high normal' thyroid-stimulating hormone be treated preferentially with tricyclics? *Neuropsychobiology*. 2004;50(2):144-6.
- Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Aug;70(8):617-20. Review.
- Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, Russell JM. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):963-71.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*. 2013 Jun;12(2):137-48.
- Culo S, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: a randomized controlled-trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Oct- Dec;24(4):360-4. doi:10.1097/WAD.0b013e3181e6a4d7.
- Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 1996 Jul;27(7):1211-4.
- Davis LL, Frazier E, Husain MM, Warden D, Trivedi M, Fava M, et al. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR*D cohort. *Am J Addict*. 2006 Jul-Aug;15(4):278-85.
- de Carvalho GA, Bahls SC, Boeving A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid*. 2009 Jul;19(7):691- 7. doi:10.1089/thy.2008.0261.
- de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, de Souza Neto JJ, Mendes Brega R, et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):36-41. Epub 2007 May 10.
- Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Apr;172(4):400-8. Epub 2003 Dec 10.
- Degner D, Grohmann R, Kropp S, Rüther E, Bender S, Engel RR, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Mar;37 Suppl 1:S39-45.
- Delisle, V. C., Arthurs, E., Ziegelstein, R. C., & Thombs, B. D. (2011). A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in acute coronary syndrome: cause for concern. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(12), 1730-1731; author reply 1732-1733.

Dell Osso B, Nestdat G, Allen A, Hollander E. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a critical review. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67:600-610. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2006/v67n04/v67n0411.aspx>.

Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):850-7. doi: 10.1002/mds.21966. Disponible en: <https://www.dovepress.com/pregabalin-for-the-treatment-of-generalized-anxiety-disorder-an-update-peer-reviewed-article-NDT>

Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007 Jul-Aug;30(4):201-5.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W. L., Reim, E. K., & Lanctôt, K.L. (2010). Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 55(2), 91-99.

Duntas LH, Maillis A. Hypothyroidism and depression: salient aspects of pathogenesis and management. *Minerva Endocrinol*. 2013 Dec;38(4):365-77. Review.

Fan W, Lv Y, Ying G, Li W, Zhou J. Pilot study of amitriptyline in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a 1-year follow-up. *Pain Med*. 2014 Oct;15(10):1803-10. doi: 10.1111/pme.12517. Epub 2014 Aug 26.

Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr; 73(4):486-96.

Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53:649-659.

Fineberg NA, Brown A, Pampaloni I. Farmacoterapia basada en la evidencia del trastorno obsesivo compulsivo. En: Stein DJ, Lerer B, Sthal SM. *Psicofarmacología esencial basada en la evidencia*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2013. p. 128-170.

Flament MF, Bissada H, Spettigue W. Evidence-based pharmacotherapy of eating disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Mar;15(2):189-207.

Fontenelle LF, Nascimento AL, Mendlowicz MV, Shavitt RG, Versiani M. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Opinion on Pharmacotherapy*. 2007; 8,5: 563-583. Disponible en: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.8.5.563?journalCode=ie_op20

Frasere-Smith, N., Lespérance, F., & Talajic, M. (1995). Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 91(4), 999-1005.

Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression—a three month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol*. 2003 Mar;250(3):347-51.

Fu, W., Ma, L., Zhao, X., Li, Y., Zhu, H., Yang, W., Liu, H. (2015). Antidepressant medication can improve hypertension in elderly patients with depression. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 22(12), 1911-1915.

Funai, Y., Funao, T., Ikenaga, K., Takahashi, R., Hase, I., & Nishikawa, K. (2014). Use of tricyclic antidepressants as analgesic adjuvants results in nonhazardous prolongation of the QTc interval. *Osaka City Medical Journal*, 60(1), 11-19.

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, Mager U, Gaynes BN, Thieda P, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfefer U, Lohr KN. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec.

Gartlehner H, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder. An updated meta-analysis. *Ann Int Med* 2011; 155: 772-85. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1033198>.

Gebara MA, Shea ML, Lipsey KL, Teitelbaum SL, Civitelli R, Müller DJ, et al. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Aug;62(8):1434-41. doi: 10.1111/jgs.12945. Epub 2014 Jul 15. Review.

Gehi, A., Haas, D., Pipkin, S., & Whooley, M. A. (2005). Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(21), 2508-2513.

Gehlawat P, Gupta R, Rajput R, Gahlan D, Gehlawat VK. Diabetes with comorbid depression: role of SSRI in better glycemic control. *Asian J Psychiatr.* 2013 Oct;6(5):364-8. doi: 10.1016/j.ajp.2013.03.007. Epub 2013 May 8.

Gitlin M, Altshuler LL, Frye MA, Suri R, Huynh EL, Fairbanks L, et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci.* 2004 Sep;29(5):383-6.

Giuliano F, Hellstrom WJG. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *Br J Urol Int* 2008; 20: 668-75. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2008.07719.x/full> .

Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., ... Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 288(6), 701-709.

Glassman, A. H., Roose, S. P., & Bigger, J. T. (1993). The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *JAMA*, 269(20), 2673-2675.

Golberg JF, Freeman MP, Balon R, Citrome L, Thase ME, Kane JM, et al. The American Society of Clinical Psychopharmacology Survey of Psychopharmacologists' Practice Patterns for the treatment of Mood Disorders. *Depress Anxiety.* 2015 Aug;32(8): 605-613.

Grant JE, Odlaug BL, Schreiber LR. Pharmacological treatments in pathological gambling. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Feb;77(2):375-81.

Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015 Mar;175(3):401-7. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663.

Grossman, A., Messerli, F. H., & Grossman, E. (2015). Drug induced hypertension -An unappreciated cause of secondary hypertension. *European Journal of Pharmacology*, 763(Pt A), 15-22.

Guías de práctica clínica del SNS. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto. 2008. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/depresion/completa/bibliografia.html>

Guelfi JD, Bouhassira M, Bonett-Perrin E, Lancrenon S. [The study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice]. *Encephale.* 1999 May-Jun;25(3):265-70.

Hackam, D G ; , Mrkobrada, M . Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage A meta-analysis. *Neurology* 79 October 30, 2012

Hannestad, J. (2008). Regarding «depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the heart and soul study». *Biological Psychiatry*, 63(3), e27.

Hay PJ, Claudino AM. Clinical psychopharmacology of eating disorders: a research update. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012 Mar;15(2):209-22.

Hedayati SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2012 Feb;81(3):247-55.

Hellerstein DJ, Stewart JW, McGrath PJ, Deliyannides DA, Batchelder ST, Black SR, Withers A, O'Shea D, Chen Y. A randomized controlled trial of duloxetine versus placebo in the treatment of nonmajor chronic depression. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jul; 73(7):984-91.

Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother.* 2013 Jan;47(1):75-89.

Hoirisch-Clapauch, S. et al. Are the antiplatelet and profibrinolytic properties of selective serotonin-reuptake inhibitors relevant to their brain effects? *Thrombosis Research* 134 (2014) 11–16

Holl AK, Wilkinson L, Painold A, Holl EM, Bonelli RM. Combating depression in Huntington's disease: effective antidepressive treatment with venlafaxine XR. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010 Jan;25(1):46-50. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283348018.

Holtzheimer P.E. Advances in the Management of Treatment-Resistant Depression. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2010 Fall; 8(4): 488–500. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423609/>

Horváth S, Karányi Z, Harcos P, Nagy Z, Németh G, Andor G. [Clinical effectiveness and safety of paroxetine in post-stroke depression: results from a phase 4, open label, multicenter clinical trial with 26 weeks of follow-up]. *Orv Hetil.* 2006 Dec 17;147(50):2397-404. Hungarian.

Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet.* 2014 Nov 15;384(9956):1775-88.

Iovieno N, Tedeschini E, Bentley KH, Evins AE, Papakostas GI. Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry.* 2011 Aug;72(8):1144-51. doi: 10.4088/JCP.10m06217. Epub 2011 Apr 19.

Ipser JC, Stein DJ. Farmacoterapia basada en la evidencia del trastorno de estrés postraumático. En: Stein DJ, Lerer B, Sthal SM. *Psicofarmacología esencial basada en la evidencia.* 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2013. P. 171-189.

Jackson CW1, Cates M, Lorenz R. Pharmacotherapy of eating disorders. *Nutr Clin Pract.* 2010 Apr;25(2):143-59.

Jagsch C, Marksteiner J, Seiringer E, Windhager E. Successful mirtazapine treatment of an 81-year-old patient with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pharmacopsychiatry.* 2007 May;40(3):129-31.

Jasiak, N. M., & Bostwick, J. R. (2014). Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *The Annals of Pharmacotherapy, 48*(12), 1620-1628.

Jiang, H J, et al. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:42–50

Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, Davidson J, Khayrallah MA, Feighner JP, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry.* 1991 Nov;52(11):450-6.

Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry.* 2003 Oct;160(10):1823-9.

Jorge RE, Acion L, Moser D, Adams HP Jr, Robinson RG. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Feb;67(2):187-196. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.185.

Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD003592. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003592/abstract;jsessionid=F4D296ABDA20EDE781243127630C4484.f04t04_y_enhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804478.

Karaïskos D, Tzavellas E, Spengos K, Vassilopoulou S, Paparrigopoulos T. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012 Summer;24(3):349-353. doi:10.1176/appi.neuropsych.11110325.

Karaïskos D, Tzavellas E, Ilias I, Liappas I, Paparrigopoulos T. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2013 Mar;67(3):257-60. doi: 10.1111/ijcp.12112.

Kendler, K. S., Gardner, C. O., Fiske, A., & Gatz, M. (2009). Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Archives of General Psychiatry, 66*(8), 857-863.

Khazaie H, Rahimi M, Tatari F, Rezaei M, Najafi F, Tahmasian M. Treatment of depression in type 2 diabetes with Fluoxetine or Citalopram? *Neurosciences (Riyadh).* 2011 Jan;16(1):42-5.

Kimura M, Tateno A, Robinson RG. Treatment of poststroke generalized anxiety disorder comorbid with poststroke depression: merged analysis of nortriptyline trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 May-Jun;11(3):320-7.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008 Feb; 5(2):e45.

Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De Keyser J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD007295. doi: 10.1002/14651858.CD007295.pub2.Review.

Komorousova J, Beran J, Rusavy Z, Jankovec Z. Glycemic control improvement through treatment of depression using antidepressant drugs in patients with diabetes mellitus type 1. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31(6):801-6.

Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simposn HB, American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849776>.

Korchounov A, Winter Y, Rössy W. Combined beneficial effect of rasagiline on motor function and depression in de novo PD. *Clin Neuropharmacol*. 2012 May-Jun;35(3):121-4. doi: 10.1097/WNF.0b013e31823b1da8.

Köster M, Grohmann R, Engel RR, Nitsche MA, Rütger E, Degner D. Seizures during antidepressant treatment in psychiatric inpatients--results from the transnational pharmacovigilance project "Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie" (AMSP) 1993-2008. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Nov;230(2):191-201. doi: 10.1007/s00213-013-3281-8. Epub 2013 Sep 26.

Kubera, M., Maes, M., Kenis, G., Kim, Y.-K., & Lasoň, W. (2005). Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Psychiatry Research*, 134(3), 251- 258.

Kühn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4(6):674-9.

Kývrak, Y., Güvenç, T. S., Akbulut, N., Yađcý, I., Cýđpar, G., Gündüz, S., & Balcý, B. (2014). Accelerated hypertension after venlafaxine usage. *Case Reports in Psychiatry*, 2014, 659715.

Lampl C, Yazdi K, Röper C. Amytriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):3030-2.

Lange JT, Lange CL, Cabaltica RBG. Primary care treatment of post-traumatic stress disorder. *Am Fam Physician* 2000;62:1035-40.

Lanza, G. A., Pitocco, D., Navarese, E. P., Sestito, A., Sgueglia, G. A., Manto, A., Crea, F. (2007). Association between cardiac autonomic dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients: effect of beta-blockade. *European Heart Journal*, 28(7), 814-820.

Leadholm AK, Rothschild AJ, Nolen WA, Bech P, Munk-Jørgensen P, Ostergaard SD. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? *J Affect Disord*. 2013 Feb 20;145(2):214- 20.

Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):355-9.

Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain- - a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989 Jan;36(1):27-36.

Levin OS.[Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2006;106(3):20-5. Russian.

Lieb K, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2010 Jan;196(1):4-12.

Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet*. 1984 Feb 11;1(8372):297-300.

Lupi M, Martinotti G, Acciavatti T, Pettoruso M, Brunetti M, Santacroce R, Cinosi E, Di Iorio G1, Di Nicola M, Di Giannantonio M. Pharmacological treatments in gambling disorder: a qualitative review. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:537306.

Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jul;60(7):737-46.

Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 3;12:CD010682. doi: 10.1002/14651858.CD010682.pub2. Review.

Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas.* 2013 Dec;76(4):357-63. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.010. Epub 2013 Sep 7.

Mauri MC, Fiorentini A, Paletta S, Altamura AC. Pharmacokinetics of antidepressants in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Dec;53(12):1069-81.

Mazza M., Lotrionte M., Biondi-Zoccai G., Abbate A., Sheiban I., & Romagnoli E. (2010). Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(12), 1785-1792.

McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, O'Melia AM. Current pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Oct;13(14):2015-26.

McIntyre RS, Filteau MH, Martin L. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence and algorithmic approach. *J Affect Disord.* 156:1-7, 2014.

McIntyre RS, Fayyad R, Mackell JA, Boucher M. Effect of metabolic syndrome and thyroid hormone on efficacy of desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in major depressive disorder, *Current Medical Research and Opinion* 2016; , DOI:10.1185/03007995.2015.1136603

Mehndiratta P, Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review. *Epilepsy Behav.* 2013 Jul;28(1):36-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.03.029. Epub 2013 May 4. Review.

Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009 Mar 10;72(10):886-92. doi:10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3. Epub 2008 Dec 17.

Mercer D, Douglass AB, Links PS. Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord.* 2009 Apr;23(2):156-74.

Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in psycho-oncology: antidepressants and antineoplastics. *Pharmacology.* 2011;88(5-6):333-9. doi: 10.1159/000334738. Epub 2011 Nov 26. Review.

Mitchell JE, Roerig J, Steffen K. Biological therapies for eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2013 Jul;46(5):470-7.

Mitsonis CI, Zervas IM, Potagas CM, Mitropoulos PA, Dimopoulos NP, Sfagos CA, et al. Effects of escitalopram on stress-related relapses in women with multiple sclerosis: an open-label, randomized, controlled, one-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Feb;20(2):123-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.10.004.

Mogi T, Yoshino A, Ikemoto G, Nomura S. Mirtazapine as an alternative for selective-serotonin-reuptake-inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Feb;66(1):80. doi: 10.1111/j.1440-1819.2011.02297.x. No abstract available.

Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med.* 2003 Jul-Aug;65(4):542-7.

Möller H.J. Management of the Negative Symptoms of Schizophrenia. *New Treatment Options. CNS Drugs* 17(11):793-823, 2003

Montejo AL, Majadas S. Disfunción sexual por antidepresivos. ¿Qué se puede hacer?. Curso rápido online de resolución de dudas clínicas sobre la depresión. Mass+Lilly, 2013. En: http://massformacionmedica.com/formacion/capsula01/capsules1_print.pdf

Montejo AL, Montejo L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry*. 2015; 28: 418-423. Disponible en: http://journals.lww.com/co-psychiatry/Abstract/2015/11000/Sexual_side_effects_of_antidepressant_and.4.aspx .

Montgomery SA. Manual del trastorno de ansiedad generalizada. Springer Healthcare, 2010.

Moonen AJ, Wijers A, Leentjens AF, Christine CW, Factor SA, Juncos J, et al. Severity of depression and anxiety are predictors of response to antidepressant treatment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jun;20(6):644-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.025. Epub 2014 Mar 18.

Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol*. 2003;49(1):13-9.

Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD—a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr*. 2013 Dec;18(6):296-306.

Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1473-81. doi: 10.1007/s00198-014-2649-x. Epub 2014 Feb 25.

Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. *Clin Ther*. 2009 May;31(5):945-61. doi:10.1016/j.clinthera.2009.05.016. Review.

Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, Dhar A. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(8):880-92.

Murray, J. B. (2000). Cardiac disorders and antidepressant medications. *The Journal of Psychology*, 134(2), 162-168.

Murray V, von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Ludnmark J, et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jun;66(8):708-16.

Myers, V., Gerber, Y., Benyamini, Y., Goldbourt, U., & Drory, Y. (2012). Post-myocardial infarction depression: increased hospital admissions and reduced adoption of secondary prevention measures—a longitudinal study. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(1), 5-10.

Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013 Nov;47(11):1002-12.

Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3736-45.

Narita, K., Murata, T., Takahashi, T., Kosaka, H., Omata, N., & Wada, Y. (2006). Plasma levels of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in patients with remitted major depression receiving long-term maintenance antidepressant therapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(6), 1159-1162.

Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 2002 May;190(5):296-303.

Narushima K, Paradiso S, Moser DJ, Jorge R, Robinson RG. Effect of antidepressant therapy on executive function after stroke. *Br J Psychiatry*. 2007 Mar;190:260-5.

National Institute for Clinical Excellence, NICE: Depression: management of depression in primary and secondary care: National Clinical Practice Guideline number 23, 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg023fullguideline.pdf>

Nelson EB. Psychotic depression--beyond the antidepressant/antipsychotic combination. *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Dec;14(6):619-23.

Nichols AI, Lubaczewski S, Liang Y, Matschke K, Braley G, Ramey T. An Open-Label, 2-Period Sequential Drug Interaction Study To Evaluate the Effect of a 100-mg Dose of Desvenlafaxine on the Pharmacokinetics of Tamoxifen When Coadministered in Healthy Postmenopausal Female Subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;52(10):830-41.

Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry.* 2004 Dec;65(12):1619-23.

Ninan PT, Koran LM, Kiev A, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:15. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2006/v67n01/v67n0103.aspx>.

O'Connor, C. M., Jiang, W., Kuchibhatla, M., Silva, S. G., Cuffe, M. S., Callwood, D. D., ... SADHART-CHF Investigators. (2010). Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(9), 692-699.

Olfson, M., & Marcus, S. C. (2009). National patterns in antidepressant medication treatment. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 848-856.

Olza I, Serrano E, Muñoz C. Lactancia para psiquiatras: recomendaciones sobre el empleo de psicofármacos en madres lactantes. *Archivos de Psiquiatría.* 2011;74:2.

Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Laberg JC, Skutle A, Iversen E, Støylene IJ, Kvale G, Holsten F. Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Aug;27(4):357-64.

Palomäki H, Berg A, Merinnee E, Kaste M, Lönnqvist R, Lehtihalmes M, Et Al. Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserine. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):56-52.

Pariante CM. Depression and Antidepressants in Pregnancy: Molecular and Psychosocial Mechanisms Affecting Offspring's Physical And Mental Health. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Jan; 40(1):246-247.

Parissis, J., Fountoulaki, K., Paraskevaidis, I., & Kremastinos, D. T. (2007). Sertraline for the treatment of depression in coronary artery disease and heart failure. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8(10), 1529-1537.

Parker G, McCraw S, Fletcher K. Cyclothymia. *Depress Anxiety.* 2012 Jun;29(6):487-494.

Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Oct;31(5):582-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e31822c0adf.

Pinto G, Popovic D. Practical management of Bipolar Disorders. New York: Cambridge University Press; 2010:139.

Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo- controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2001 Jun;13(2):233-40.

Pizarro M, Fontenelle LF, Paravidino DC, Yücel M, Miguel EC, De Menezes GB. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder. *Opinion on Pharmacotherapy.* 2014; 15:10: 1391-1401. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.2014.914493?journalCo de=ieop20>

Pollack MH, Lepola U, Koponen H, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007; 24:1. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.20218/abstract>.

Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov;15(11):942-52. Epub 2007 Sep 10.

Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):460-5.

Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):682-91. doi: 10.1001/jama.2014.93.

Powers PS, Bruty H. Pharmacotherapy for eating disorders and obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009 Jan;18(1):175-87.

Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Aug;82(8):914-23. doi: 10.1136/jnnp.2010.230862. Epub 2011 May 10. Review.

Raby WN, Rubin EA, Garawi F, Cheng W, Mason E, Sanfilippo L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of depressed cocaine-dependent patients. *Am J Addict*. 2014 Jan-Feb;23(1):68-75. doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12065.x. Epub 2013 Jun 26.

Ramacciotti CE, Coli E, Marazziti D, Segura-García C, Brambilla F, Piccinni A, Dell'osso L. Therapeutic options for binge eating disorder. *Eat Weight Disord*. 2013 Mar;18(1):3-9.

Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Apr;173(1-2):73-78. Epub 2003 Dec 17.

Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005 May-Jun;40(3):275-85. Epub 2004 Dec 7.

Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2003 May-Jun;44(3):216-21. Erratum in: *Psychosomatics*. 2004 Jan-Feb;45(1):91.

Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol*. 1986 Aug;43(8):763-5.

Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Apr 17;78(16):1229-36. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182516244. Epub 2012 Apr 11.

Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010 Mar;27(2):106-10. doi: 10.1177/1049909109345685. Epub 2009 Sep 23.

Robinson GE. Controversies about the use of antidepressants in pregnancy. *J Nerv Ment Dis*. 2015 Mar;203(3):159-63.

Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):351-9.

Rodin G, Lloyd N, Katz M, Green E, Mackay JA, Wong RK; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The treatment of depression in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2007 Feb;15(2):123-36. Epub 2006 Oct 21. Review.

Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Feb;18(2):136-45. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181c796eb.

Rosengren, A., Hawken, S., Ounpuu, S., Sliwa, K., Zubaid, M., Almahmeed, W. A., ... INTERHEART investigators. (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*, 364(9438), 953-962.

Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *Schizophr Bull*. 2013 Jul;39(4):787-96.

Rounsaville BJ. Treatment of cocaine dependence and depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov 15;56(10):803-9. Review.

Roy-Byrne PP. Pharmacotherapy for panic disorder. En: UpToDate. Stein MB y Herman R (ed). Updated: Jul 13, 2015 [Fecha de acceso: 21 de julio de 2015]. UpToDate Waltham. <http://uptodate.com.papi.h12o.es/>

Rudisch, B., & Nemeroff, C. B. (2003). Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biological Psychiatry*, 54(3), 227-240.

Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2006 Jul 19;3:CD005581

Sarkar S, Schaefer M. Antidepressant pretreatment for the prevention of interferon alfa-associated depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatics*. 2014 May-Jun;55(3):221-34.

Saylor MS, Smetana RF. Potential for drug-drug interactions in treating cancer-related nausea and distress. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 Dec;17(4):403-8. doi: 10.1177/1078155210384301. Epub 2010 Oct 1. Review. Erratum in: *J Oncol Pharm Pract*. 2012 Mar;18(1):159.

Scharre DW, Davis RA, Warner JL, Chang SI, Beversdorf DQ. A pilot open-label trial of citalopram for restless activity and aberrant motor behaviors in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003 Nov-Dec;11(6):687-91.

Sebaaly JC, Cox S, Hughes CM, Kennedy ML, Garris SS. Use of fluoxetine in anorexia nervosa before and after weight restoration. *Ann Pharmacother*. 2013 Sep;47(9):1201-5.

Serrano-Dueñas M. [A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2002 Dec 1-15;35(11):1010-4.

Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 259–66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440080> .

Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RC, MacFall JR, et al. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):277-85. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.204. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Oct;67(10):1043.

Silva de Lima M, Hotopf M. A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD004047.

Simpson HB. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder in adults. En: UpToDate. Stein MB y Herman R (ed). Updated: Jan 21, 2015 [Fecha de acceso: 21 de julio de 2015]. UpToDate Waltham. <http://uptodate.com.papi.h12o.es/>

Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2010;197(3):174-9.

Smith EM, Pang H, Ciriincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359-67. doi: 10.1001/jama.2013.2813.

Sneed JR, Reinlieb ME, Rutherford BR, Miyazaki M, Fitzsimons L, Turret N, et al. Antidepressant treatment of melancholia in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jan;22(1):46-52. doi:10.1016/j.jagp.2013.02.001. Epub 2013 Oct 8.

Solaro C, Bergamaschi R, Rezzani C, Mueller M, Trabucco E, Bargiggia V, et al. Duloxetine is effective in treating depression in multiple sclerosis patients: an open-label multicenter study. *Clin Neuropharmacol*. 2013 Jul-Aug;36(4):114-6. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182996400.

Spielmanns, G.I., Berman, M.I., Linardatos, E., Rosenlicht, N.Z., Perry, A., & Tsai, A.C. (2013). Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. *PLoS Med* 10(3): e1001403. doi:10.1371/journal.pmed.1001403.

Stefano SC, Bacaltchuk J, Blay SL, Appolinário JC. Antidepressants in short-term treatment of binge eating disorder: systematic review and meta-analysis. *Eat Behav*. 2008 Apr;9(2):129-36.

Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, Howard LM, Pariente CM. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1800-19.

Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002; 360:397-405.

Stein MB, Goin M, Pollack M, Roy-Byrne P, Sareen J, Simon NM, Campbell-Sills L. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder: Second edition. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (2):1. Disponible en: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf

Stein MB. Pharmacotherapy for social anxiety disorder. En: UpToDate. Stein MB y Herman R (ed). Updated: Jun 2014 [Fecha de acceso: 21 de julio de 2015]. UpToDate Waltham. <http://uptodate.com.papi.h12o.es/>

Stein MB. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder in adults. En: UpToDate. Roy-Byrne PP y Herman R (ed). Updated: Sep 18, 2014 [Fecha de acceso: 21 de julio de 2015]. UpToDate Waltham. <http://uptodate.com.papi.h12o.es/>

Stoffers J, Völlm BA, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6).

Stoffers JM, Lieb K. Pharmacotherapy for borderline personality disorder--current evidence and recent trends. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Jan; 17(1):534.

Tarsy D, Hurting HI y Dashe JF. Pharmacologic treatment of Parkinson disease. www.uptodate.com Nov 2015

Taylor, D. (2008). Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(6), 434-442.

Taylor, V., McKinnon, M. C., Macdonald, K., Jaswal, G., & Macqueen, G.M. (2010). Adults with mood disorders have an increased risk profile for cardiovascular disease within the first 2 years of treatment. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 55(6), 362-368.

Teranishi M, Kurita M, Nishino S, Takeyoshi K, Numata Y, Sato T, et al. Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a blinded, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):600-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829798d5.

Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1271-8. Erratum in: *Neurology* 2001 Feb 13;56(3):426.

The Maudsley Prescribing Guidelines. 10th Edition. Informa healthcare. Thombs, B. D., de Jonge, P., Coyne, J. C., Whooley, M. A., Frasure-Smith, N., Mitchell, A. J., ... Ziegelstein, R. C. (2008). Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*, 300(18), 2161-2171.

Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative efficacy and safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-norepinephrine Reuptake Inhibitors in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(5):1002-1009.

Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid*. 2014 May;24(5):802-8. doi: 10.1089/thy.2013.0555. Epub 2014 Jan 29.

Torta RG, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. *Drugs*. 2013 Jul;73(11):1131-45. doi: 10.1007/s40265-013-0090-7. Review.

Tsao, C.-W., Lin, Y.-S., Chen, C.-C., Bai, C.-H., & Wu, S.-R. (2006). Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(5), 899-905.

Vallejo J, Gasto C, Catalán, R, Bulbena A, Menchon JM. Predictors of antidepressant treatment outcome in melancholia: psychosocial clinical and biological indicators. *J Affect Dis*. 1991 Mar;21 (3):151-162.

Von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013 Jan 10; 144(1-2):7-15.

Walker J, Cassidy J, Sharpe M; SMaRT Oncology-2 Trialists. The second Symptom Management Research Trial in Oncology (SMaRT Oncology-2): a randomised trial to determine the effectiveness and cost-effectiveness of adding a complex intervention for major depressive disorder to usual care for cancer patients. *Trials*. 2009 Mar 30;10:18. doi: 10.1186/1745-6215-10-18.

Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1066-78.

Whooley, M. A., Caska, C. M., Hendrickson, B. E., Rourke, M. A., Ho, J., & Ali, S. (2007). Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Biological Psychiatry*, 62(4), 314-320.

Wiat L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1829-32.

Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 30;7:

Wolff C, Alvarado R, Wolff M. Prevalencia, factores de riesgo y manejo de la depresión en pacientes con infección por VIH: Revisión de la literatura. *Rev Chil Infect* 2010; 27(1): 65-74

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 334–385.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2015; 16: 76–95.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013 Feb;15(1): 1-44.

Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 May-Jun;22(3):311-4. doi:10.1177/1545968307312173. Epub 2008 Jan 24.

Anexo I. Coste-efectividad de los antidepresivos

Dado que los antidepresivos de segunda generación tienen en gran medida la misma eficacia (Gartlener et al.2011), la elección del tratamiento debe basarse principalmente en características de seguridad (perfil de efectos secundarios, propensión a causar síntomas de retirada, seguridad en caso de sobredosis, interacciones), características del paciente (preferencia del paciente y su experiencia previa con otros tratamientos), y su coste.

La mayoría de estudios que comparan antidepresivos entre sí lo hacen teniendo en cuenta aspectos de eficacia y seguridad (Cipriani et al 2012), y no de costes. Se ha criticado también que la mayoría de información sobre coste- efectividad de antidepresivos procede de ensayos clínicos y por tanto, de poblaciones muy seleccionadas y que pueden no corresponder con las condiciones reales de práctica clínica (Yi-Ju2012).

Escitalopram demostró tener mejor persistencia, una tasa menor de hospitalizaciones y menores costes sanitarios asociados que Citalopram en una población geriátrica (Wu et al. 2008a, 2008b y 2009). Sin embargo, los tres estudios de los que procede esta información han sido financiados por la misma compañía farmacéutica y, por tanto, criticados.

La guía NICE de depresión de 2009 concluye que ni Escitalopram ni ninguno de los antidepresivos llamados de “doble acción” (duales) como por ejemplo Venlafaxina y Duloxetina, se considera que tengan ventaja clínicamente importante frente a otros antidepresivos y recomienda el empleo de los ISRS en su formulación genérica como tratamiento de elección en depresión. Como se dijo en secciones anteriores, esta opinión es aún controvertida, especialmente en la población de apcientes más graves que es la que se atiende en los Servicios de Psiquiatría.

Practicamente no existen estudios de coste-efectividad en depresión resistente o con respuesta parcial. En nuestro país se ha publicado recientemente un estudio en pacientes no respondedores al tratamiento con ISRS que muestra preferencia por determinados fármacos duales (Rejas,2015)

En el caso de trastorno de ansiedad generalizado el tratamiento farmacológico más costo-efectivo en esta condición es Sertralina según la guía NICE de 2011. Esta guía concluye que de los antidepresivos disponibles, existen suficientes datos clínicos de eficacia y una relación beneficio-riesgo aceptable para Escitalopram, Duloxetina, Paroxetina, Sertralina y Venlafaxina Retard (de liberación prolongada). Sin embargo, Sertralina fue el fármaco más costo- efectivo para las personas con trastorno de ansiedad al asociarse con el mayor número de años de vida ganados ajustados por calidad de vida (AVAC) y los costes totales más bajos de todos los tratamientos estudiados, incluyendo el no tratar.

Referencias

Gartlehner G, Hansen R, Morgan L, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants for Treating Major Depressive Disorder. An Updated Meta-analysis. *Ann Intern Med.*2011;155:772-85.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. NICE clinical guideline 90 [Internet]. 2009; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG90#>

Rejas Gutiérrez J, et al. Evaluación económica de la desvenlafaxina en el tratamiento de la depresión mayor en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.08.002>

Yi-JPan, Knapp M, Mc CroneP. Cost-effectiveness comparisons between antidepressant treatments in depression: evidence from database analyses and prospective studies. *Journ Aff Dis* 139(2012)113-25.

Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.*2012;7:CD006534.

Wu, E., Greenberg, P., Yang, E., Yu, A., Ben-Hamadi, R., Erder, M.H., 2008a. Comparison of treatment persistence, hospital utilization and costs among major depressive disorder geriatric patients treated with escitalopram versus other SSRI/SNRI antidepressants. *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 2805–2813.

Wu, E., Greenberg, P.E., Yang, E., Yu, A., Erder, M.H., 2008b. Comparison of escitalopram versus citalopram for the treatment of major depressive disorder in a geriatric population. *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 2587–2595.

Wu, E.Q., Greenberg, P.E., Yang, E., Yu, A.P., Ben-Hamadi, R., Erder, M.H., 2009. Treatment persistence, healthcare utilisation and costs in adult patients with major depressive disorder: a comparison between escitalopram and other SSRI/SNRIs. *J. Med. Econ.* 12, 124–135.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. NICE clinical guideline 113 [Internet]. 2011; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg113>

Anexo II. Nuevas moléculas en el tratamiento de la depresión

• **Tianeptina**

Tianeptina es un nuevo antidepresivo tricíclico autorizado para el tratamiento de la depresión mayor en adultos a dosis habituales de 12,5 mg 3 veces al día. En pacientes mayores de 70 años y pacientes con insuficiencia renal debe reducirse la dosis a 2 veces al día.

Aunque es un antidepresivo tricíclico, también aumenta la recaptación de serotonina en las neuronas de la corteza y el hipocampo, presentando efectos sobre los trastornos somáticos asociados a la depresión y también presenta efecto ansiolítico. No afecta al estado de alerta ni al sistema colinérgico. Ocupa una posición intermedia entre los antidepresivos estimulantes y los antidepresivos sedantes. Los efectos de Tianeptina en el tratamiento de la depresión aparecen entre 7 a 14 días después de comenzar la administración oral.

Tianeptina es un fármaco nuevo en España, pero está disponible en Francia desde 1989. Los ensayos clínicos de Tianeptina tienen más de una década, incluyendo: 8 estudios comparativos frente a ISRS (Fluoxetina, Paroxetina y Sertralina); 6 frente a antidepresivos tricíclicos (Imipramina y Amitriptilina); y 3 frente a otros antidepresivos (Mianserina y Maprotilina). Los ensayos comparativos de Tianeptina frente a ISRS, que son los menos antiguos, no demostraron diferencias de eficacia en cuanto a reducción de síntomas depresivos, según la escala de Hamilton de Depresión o la escala Montgomery- Asberg de Depresión (MADRS), siendo los periodos de seguimiento de 6 semanas a 3 meses. Un meta-análisis, que incluyó 5 de los 8 estudios arriba mencionados, tampoco mostró diferencias de eficacia, según la escala MADRS, en porcentaje de respondedores ni en la impresión clínica global (CGI) tras 6 semanas de tratamiento.

Los ensayos de Tianeptina frente a otros antidepresivos tricíclicos, de diseño similar a los anteriores y una duración máxima de 8 semanas, no mostraron diferencias de eficacia; salvo en un estudio en el que Tianeptina fue inferior a Amitriptilina.

La eficacia en ancianos está basada principalmente en un estudio en el que no se mostraron diferencias entre Tianeptina y Mianserina en pacientes de edad igual o superior a 70 años.

En un estudio en pacientes con depresión asociada a deshabitación alcohólica, no se observó diferencia en eficacia entre Tianeptina y Amitriptilina.

En cuanto a seguridad, las reacciones adversas notificadas por Tianeptina desde su comercialización son poco frecuentes y moderadas, incluso en ancianos. Existen evidencias de menor probabilidad de trastornos sexuales de Tianeptina respecto a los ISRS, si bien habría que verificarlo mediante estudios adicionales. En 2012 se modificó la ficha técnica, a instancias del sistema de farmacovigilancia de Francia, para incluir las siguientes reacciones adversas de frecuencia no conocida: hiponatremia, confusión y alucinaciones, síntomas extrapiramidales, acné y dermatitis ampollosa (en casos excepcionales), aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis (excepcionalmente grave).

La creciente notificación de casos de abuso y dependencia de Tianeptina en Francia provocó que en 2012 se revaluara la relación beneficio/riesgo dictaminándose que, aunque ésta permanecía positiva, se restringían las condiciones de prescripción y dispensación al incluirla en el mismo grupo de los estupefacientes y psicótropos (Listal).

- **Vortioxetina**

Vortioxetina es un nuevo antidepresivo estructuralmente diferente al resto. Pertenece a una nueva clase química, las bisarilsulfanil amidas. Se cree que el mecanismo de acción de la vortioxetina está relacionado con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico (antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, un agonista del receptor 5-HT_{1A}) y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Esto conduciría a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo el de la serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA y los sistemas del glutamato.

La dosis inicial es de 10 mg al día, pudiéndose incrementar hasta un máximo de 20 mg o reducirse a 5 mg. En ancianos debe iniciarse el tratamiento con 5 mg y usar con precaución dosis superiores a 10 mg. No se precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática leve-moderada.

La eficacia a corto plazo (6-8 semanas) de Vortioxetina en episodios de depresión mayor se evaluó en 12 estudios de superioridad frente a placebo.

En un meta-análisis que incluyó 11 estudios en adultos, la Vortioxetina a dosis de 5, 10 y 20 mg/día fue más eficaz que placebo en la disminución de los síntomas según la escala MADRS. Las diferencias versus placebo fueron:

De - 2,3 puntos [- 3,9 a - 0,6] para Vortioxetina 5 mg / día (6 estudios); De - 3,6 puntos [-5,0 a - 2,2] para Vortioxetina 10 mg / día (7 estudios); De - 4,6 puntos [- 6,6 - 2,6] para Vortioxetina a 20 mg / día (5 estudios); La dosis de 15 mg/día no ha mostrado diferencias con placebo.

Un estudio ha demostrado la eficacia de Vortioxetina 5 mg a 8 semanas en la reducción de los síntomas de depresión en sujetos de edad igual o mayor a 65 años.

Los resultados de porcentaje de respondedores también fueron favorables para Vortioxetina con tasas de respuesta de entre 34% y 74%.

Entre los 12 estudios controlados con placebo, tres de los cinco estudios realizados exclusivamente en los EE.UU. fueron negativos. El problema de los estudios negativos concierne a todos los antidepresivos recientes. La causa de esta tendencia se cree que podría ser debida a unas condiciones diferentes en la selección de pacientes y la realización de estudios.

Vortioxetina fue estadísticamente superior a Agomelatina en la reducción de los síntomas según la escala MADRS a las 8 semanas (- 2,16 puntos [IC del 95%: - 3,51 a 0,81]), pero la diferencia observada no se considera clínicamente relevante.

Desgraciadamente, la única comparación directa disponible es frente a Agomelatina, pues los ensayos que incluyeron un comparador activo (Venlafaxina, Duloxetina) no fueron diseñados para comparar formalmente los antidepresivos entre sí. No obstante y de forma general, los resultados fueron numéricamente más favorables a los controles. Venlafaxina redujo -6,42 puntos de la escala MADRS con respecto a placebo, mientras que los grupos de Vortioxetina mostraron una reducción de -5,90 (5mg) y -5,70 (10mg) puntos. De manera similar, en los cuatro estudios en los que se incluyó Duloxetina, los grupos que la recibieron experimentaron mayor reducción en la escala, con independencia de la dosis de Vortioxetina que se evaluara.

Un estudio de prevención de recaídas evaluó el mantenimiento del efecto. En él, y tras 24 semanas de tratamiento, el riesgo de recaídas fue dos veces superior para los pacientes que recibieron placebo que para los que recibieron Vortioxetina (5 mg o 10 mg). Asimismo, el periodo libre de recaída fue mayor en los pacientes tratados con Vortioxetina.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron náuseas. No se observó diferencia entre Vortioxetina y placebo en ocurrencia de prolongación del intervalo QT (0,3% en los

estudios a corto plazo) y el impacto de eventos renales y hepáticos(<1%). Un aumento del riesgo de suicidio no ha sido demostrado en los ensayos clínicos.

El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) del Ministerio de Sanidad considera que Vortioxetina es una alternativa más a los tratamientos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor sin que presente ventaja en cuanto a eficacia y con coste superior a otras alternativas.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de medicamentos. Ficha Técnica Brintellix® (Vortioxetina).

Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf. Última actualización Diciembre 2013. Consultada el 16 de julio de 2015.

Vortioxetine for major depressive disorder. A Systematic Review of the Efficacy and Safety Profile for This Newly Approved Antidepressant -- What Is the Number Needed to Treat, Number Needed to Harm and Likelihood to Be Helped or Harmed? L. Citrome. Int J Clin Pract. 2014;68:60-82.

Informe de Posicionamiento terapéutico de vortioxetina (Brintellix®). Ministerio de Sanidad. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vortioxetina-brintellix.pdf>. Publicado el 22 de julio de 2015. Consultado el 27 de julio de 2015.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de medicamentos. Ficha Técnica Zinosal® (Tianeptina). Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78980/FT_78980.pdf. Última actualización Agosto 2014. Consultada el 27 de julio de 2015.

Informe de evaluación de tianeptina. Commission de la transparence. Haute autorité de Santé (HAS). Publicado el 5 de Diciembre de 2012. Consultada el 16 de Julio de 2015.

Tianeptine: dépendances (encore). Rev Prescrire 2012 ; 32 (339) :25.

Anexo III. Análisis del coste de los antidepresivos

En la Figura 1 se muestra el coste anual del tratamiento con los distintos antidepresivos a dosis máxima y a dosis de mantenimiento. El precio mostrado es el precio de venta al público (P.V.P.) del fármaco que aparece en la base de datos de medicamentos Vademécum en Julio de 2015. Las moléculas marcadas con un asterisco presentan molécula genérica en el mercado. En estos casos se ha cogido el precio de referencia para el grupo de genéricos del principio activo.

Figura 1. Coste anual (P.V.P.) del tratamiento con distintos antidepresivos.

