



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

*Evolución y situación actual del consumo de
antidepresivos en España*

Autores: Sofía Sáez de Montagut López-Sáez

Joaquín Ramírez Márquez

D.N.I.: 53664335E / 44734212V

Convocatoria: Febrero 2016

RESUMEN

La depresión se define como un trastorno prologado del estado de ánimo caracterizado por sentimientos de abatimiento, infelicidad, apatía... pudiendo inhabilitar a la persona que lo sufre para llevar a cabo las actividades de su vida cotidiana. Su incidencia en los países desarrollados se ha visto incrementada considerablemente en los últimos años, convirtiéndose en una de las principales enfermedades incapacitantes en nuestra sociedad.

El incremento de la incidencia en la población, ha producido en España un aumento en el consumo de terapias antidepresivas, y por consiguiente, la aparición de nuevas aplicaciones y moléculas que ayuden a combatir esta enfermedad.

Cronológicamente, los fármacos inicialmente utilizados en primera línea para el tratamiento de la depresión, han ido quedando en desuso, siendo sustituidos por otras moléculas con menos efectos secundarios y mejores resultados.

ABSTRACT

Depression is defined as a prolonged mood disorder characterized by feelings of despair, misery, apathy... which can disable the patient to perform the activities of his daily life. The incidence in developed countries has increased significantly in recent years, becoming a major disabling disease in our society.

The augmentation in the incidence in the population of Spain has produced an increase in the consumption of antidepressant therapies, and thus the emergence of new applications and molecules that help fight this disease.

Chronologically, the drugs initially used in first-line treatment of depression, have been given up, replaced by other molecules with fewer side effects and better results.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La depresión es una enfermedad mental que supone un serio problema en la salud pública, debido a la inhabilitación que produce en los pacientes. Se prevé que en 2020 será la segunda causa más frecuente de discapacidad en nuestro país, después de las enfermedades cardiovasculares. Es una de las enfermedades más importantes en cuanto al coste que supone al sistema sanitario en España y para la sociedad, por el drástico empeoramiento en la calidad de vida de quien lo sufre y de su entorno más

cercano. Su elevado coste, se debe a la combinación de varios factores: su alta prevalencia, el incremento de las incidencias en los países del primer mundo, el elevado consumo de recursos sanitarios que supone y la pérdida asociada a la productividad y empleo.

Este trastorno está caracterizado por un sentimiento de tristeza prolongado y de apatía. Predominan síntomas como la pérdida de ánimo y del humor, falta de interés por las actividades habituales, fatiga, sentimientos de inutilidad, falta de concentración, deseos de muerte, pérdida de peso o apetito, insomnio y agitación o retraso psicomotor acompañados de somatizaciones más o menos pronunciadas.

Estos síntomas forman parte, más o menos intensamente, de los cambios de humor propios de cualquier individuo. Sin embargo, cuando varios de éstos se mantienen presentes de forma constante, estaríamos hablando de enfermedad mental y sería necesaria la introducción de un tratamiento adecuado para combatirla.

La prevalencia global de la depresión es del 7,3%, siendo en África 5,3% y en los países europeos y anglosajones del 10,4%. Se estima que alrededor de un 14,7% de la población padecerá este trastorno a lo largo de su vida. En nuestro país la prevalencia es de 10,5%, convirtiendo a la depresión en la enfermedad mental más común.^{1 2 9 10}

Clasificación ^{1 2}

La identificación y la clasificación de los trastornos depresivos no son fáciles debido a su heterogeneidad. En muchos casos se considera la depresión como un síndrome y no como una enfermedad en sí. Podríamos clasificarla de varias maneras:

- **Reactiva o endógena**, según puedan identificarse o no, respectivamente, las causas desencadenantes.
- **Neurótica o psicótica**, haciendo referencia a la gravedad o grado de incapacitación que produce un cuadro depresivo concreto.
- **Primaria o secundaria**, cuando existen causas desencadenantes o no.
- **Unipolar o bipolar**, cuando existe solamente un síndrome depresivo o si además cursa con episodios de exaltación como manía o hipomanía. La manía puede definirse como el extremo opuesto de la depresión. Está caracterizada por

actitudes exultantes, entusiasmo no relacionado con las circunstancias y confianza excesiva en uno mismo.

Para la clasificación actual de los distintos síndromes depresivos se aceptan las directrices del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (*Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM-V)*) de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana. En éste se distinguen tres subtipos:

1. Trastorno depresivo mayor (unipolar o bipolar)
2. Trastornos ciclotímicos o distímicos
3. Trastornos depresivos atípicos (unipolares o bipolares)

Los más comunes son el trastorno depresivo mayor o grave y el trastorno distímico.

- **La depresión mayor o grave** se caracteriza por una combinación de síntomas que deterioran la capacidad del individuo para realizar actos de su vida cotidiana como trabajar, dormir, comer y disfrutar de actividades que en una situación normal le resultarían agradables. En definitiva, le impide llevar una vida normal. Un episodio de depresión grave puede ocurrir solo una vez pero, por lo general, recurre durante toda la vida.
- **El trastorno distímico** se caracteriza por su larga duración y menor gravedad, ya que no incapacitaría a la persona pero si le impide desarrollar una vida normal o sentirse bien. La persona que lo padece puede sufrir uno o más episodios de depresión grave a lo largo de su vida.
- Dentro de las **depresiones atípicas** entrarían algunas formas de trastorno depresivo con características diferentes de las anteriores:
 - **La depresión psicótica** que ocurre cuando un trastorno depresivo mayor está acompañado por alguna forma de psicosis como por ejemplo ruptura con la realidad, alucinaciones y delirios.
 - La **depresión posparto** es aquella depresión grave diagnosticada en una mujer que acaba de dar a luz, dentro del primer mes posparto. Aproximadamente la sufren de u 10-15% de mujeres después de nacer sus hijos.
 - Otra forma de depresión sería el **trastorno depresivo estacional**, que se da durante los meses de invierno cuando disminuyen las horas de luz solar.

La depresión a menudo coexiste con otras enfermedades. Tales enfermedades pueden presentarse antes de la depresión, causarla, y/o ser una consecuencia de esta.

Existe una estrecha relación entre la *depresión* y el *estado de ansiedad*, y a veces es muy difícil trazar una línea que defina donde termina uno y empieza el otro. La **ansiedad**, el **estrés post-traumático**, el **trastorno obsesivo-compulsivo**, el **pánico** y la **fobia social** acompañan frecuentemente a la depresión. Varios cuadros clínicos de ansiedad son tratados y responden bien con fármacos antidepresivos. Hay que tener en cuenta la existencia de factores comunes, como una especial vulnerabilidad y sensibilidad a elementos estresantes o situaciones traumáticas; que pueden provocar estados de ansiedad que derivan en el desmoronamiento que caracteriza a la depresión.

El abuso o dependencia del alcohol y otras sustancias adictivas también puede coexistir con la depresión, así como condiciones médicas como una enfermedad cardíaca, derrame cerebral, cáncer, SIDA, diabetes o Parkinson. Está demostrado que la relación entre enfermedades médicas graves y la depresión empeora el pronóstico de ambas afecciones e investigaciones han obtenido fuertes evidencias de que al tratar la depresión se puede mejorar satisfactoriamente la evolución de la otra enfermedad concurrente.

Etiología de la depresión ²

No existe una causa única conocida que desencadene los estados depresivos, aunque sí está relacionada con una combinación de factores genéticos y neuroquímicos.

Factores genéticos de la depresión

La depresión es una enfermedad heredable y se considera que el 50% de las depresiones tienen un origen genético, a pesar de no haberse identificado los genes específicos responsables. Como es una enfermedad de origen multifactorial, el análisis genético no presenta gran utilidad a la hora del diagnóstico, pero sí permite confirmar la existencia de factores genéticos que predisponen a la depresión; así como revelar alteraciones bioquímicas cruciales en todos o en algunos subtipos de la enfermedad.

Factores neuroquímicos

Aunque se desconocen con precisión las regiones del cerebro afectadas en la depresión pueden ser deducidas a partir de los síntomas más importantes. El área

afectada puede no ser morfológicamente visible, sino que puede tener un componente funcional. Los estudios se han centrado en los sistemas neuronales más implicados en la depresión: a) los que ayudan al procesamiento y la regulación de las emociones. b) los sistemas de gratificación y recompensa.

El estudio de la depresión se basa sobre todo en el resultado que ofrecen los fármacos antidepresivos. Los primeros antidepresivos demostraron una clara capacidad de incrementar la actividad monoaminérgica cerebral (tanto noradrenérgica como serotoninérgica). Fármacos como la *Reserpina*, que disminuyen la concentración de ambas aminas, podrían deprimir el estado de ánimo. Todo esto dio origen a la hipótesis monoaminérgica de la depresión, todavía vigente.

La teoría monoaminérgica indica que la depresión está relacionada con un descenso en los niveles de tres neurotransmisores a nivel cerebral: serotonina, noradrenalina y dopamina. Por esto, la acción de los fármacos antidepresivos está orientada a aumentar la disponibilidad en la sinapsis de alguno de éstos a través de diferentes mecanismos. La mayor parte de los antidepresivos actúan sobre la recaptación de monoaminas en la sinapsis neuronal. Sin embargo, el efecto antidepresivo no está directamente ligado al aumento del neurotransmisor en sí, sino a la regulación de los receptores postsinápticos a la baja, lo cual explica el retardo hasta la aparición de efectos beneficiosos desde que se inicia el tratamiento, las modificaciones en la expresión génica y el incremento en la síntesis de proteínas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

También se ha demostrado que la activación de factores estresantes y el mantenimiento de éstos contribuyen al estado depresivo. Los sistemas responsables son el sistema hipotálamo-hipofisario CRH-ACHT y la Hormona Concentradora de Melanina.

Se ha descrito un incremento en la actividad glutamatérgica y una reducción de la actividad gabaérgica en un gran número de pacientes con depresión. Además se ha observado un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias.

Terapia antidepresiva

La elección del fármaco a emplear depende, entre otros factores, de la gravedad de la depresión, de los síntomas acompañantes (ansiedad, inhibición, etc.), patología somática y efectos secundarios del antidepresivo.

Antes de comenzar el tratamiento es necesaria la realización de estudios previos: anamnesis somática, exploración física y pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica estándar, sistemático de orina).

Secuencia de administración:

- En un primer episodio depresivo se comienza con una dosis baja del antidepresivo elegido y suele aumentarse progresivamente hasta dosis terapéutica.
- En los 7-10 días siguientes se valoran los efectos secundarios.
- A los 15 días de establecer la dosis terapéutica se valora la respuesta clínica. Si no existe mejoría se continúa subiendo la dosis despacio hasta la respuesta terapéutica o tolerancia.
- El tratamiento debe mantenerse hasta 3-6 meses después de que los síntomas hayan cedido.
- La retirada de la dosis debe hacerse muy lentamente. Cuando se trate de pacientes ancianos o pacientes con alteraciones orgánicas, el inicio debe hacerse con dosis menores y aún más lentamente, tratando de no llegar a las dosis máximas.

Hay que tener en cuenta que el riesgo de suicidio aumenta al inicio de la toma de terapia antidepresiva, por lo que sería recomendable extremar la precaución y mantener una vigilancia del paciente.

Cronología de la terapia antidepresiva

La década de los **50**, marca el comienzo del tratamiento farmacológico para trastornos psicóticos, ansiosos y afectivos. La aparición de los primeros fármacos antidepresivos supuso una revolución en el tratamiento de la depresión. El uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y antidepresivos tricíclicos (ADTs) se mantuvo durante tres décadas hasta la aparición de los primeros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. 3

La *Iproniazida* se considera el primer fármaco antidepresivo de uso masivo. Diseñada inicialmente como tuberculostático, inhibía la enzima monoaminooxidasa (MAO) y se pudo observar que ejercía un efecto euforizante sobre el paciente. Fue retirada a los pocos años por sus efectos secundarios, pero dio paso a fármacos inhibidores de la MAO mucho más potentes como la *Fenelzina* y la *Tranilcipromina*, fármacos ya indicados concretamente en el tratamiento de la depresión. 2

El primer ADT fue la *Imipramina*, compuesto tricíclico inspirado en la estructura de las fenotiazinas y concebido como neuroléptico. Nace de la investigación de agentes antihistamínicos y de la eficacia de la *Clorpromazina* como antipsicótico. Fue el primer representante de este grupo de antidepresivos que bloquean en mayor o menor medida la recaptación de noradrenalina y serotonina. Poco después se desarrolló otro fármaco similar, la *Amitriptilina*, y posteriormente *Clomipamina*, *Nortriptilina*... Durante muchos años los tricíclicos fueron el tratamiento de elección, ya no es así debido a su baja selectividad ya que producen muchos efectos secundarios. 2,3

También en los años **60** empieza a ser utilizada la sal de litio en el tratamiento y prevención de los trastornos bipolares y como coadyuvante en el tratamiento de las depresiones resistentes. 3

En los años **70** aparecen los llamados antidepresivos atípicos, heterocíclicos o de segunda generación los cuales presentaban una mayor selectividad reduciendo el riesgo de efectos secundarios y de potencial toxicidad pero no eran más eficaces que los ADT. Ejemplos de este tipo de antidepresivos heterocíclicos son la *Maprotilina* (inhibidor de la recaptación de noradrenalina), *Mianserina* (bloqueo de autoreceptores alfa 2), *Trazodona* (bloqueo de los receptores de serotonina 2A e inhibidor, menos potente, de la recaptación de serotonina) y otros. 3

Con la confirmación de la hipótesis monoaminérgica en el tratamiento de la depresión y el conocimiento de la implicación de la serotonina y noradrenalina se comenzó a investigar fármacos que actuasen específicamente sobre uno de ellos o ambos.

Así se desarrollaron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en la década de los **80**, los cuales constituyen, en la actualidad, el tratamiento de elección para la terapéutica antidepresiva. 1. El primer ISRS es la *Fluoxetina*, seguido al poco tiempo de la *Fluvoxamina*, *Paroxetina*, *Sertralina* y *Citalopram*.

Posteriormente aparecieron inhibidores reversibles de la MAO (RIMA) como la **Moclobemida** y los inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRND) como el **Bupropion**.

En los 90 toman importancia los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS) llamados por eso también antidepresivos duales como la **Venlafaxina** y más tarde **Duloxetina**. También noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA) como la **Mirtazapina**; inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN) como **Reboxetina** y recientemente un agonista melatoninérgico y dentro de este grupo es característica la **Agomelatina**. 3

Los antidepresivos surgidos en las tres últimas décadas han desplazado a los ADT y los IMAOS, no por un incremento en eficacia, que no ha sido significativa, sino por una disminución en la incidencia de efectos adversos.

Clasificación de los antidepresivos⁴

1. Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas (NA/DA/5HT)
2. Inhibidores selectivos de la recaptación de aminas (5-HT, NA) (ISRS)(IRNA)
3. Inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA)
4. Inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO).
5. Otros fármacos.

Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas (NA/DA/5HT)

➤ **Antidepresivos tricíclicos (ADT)**

Constituyen un grupo de fármacos de acción central, capaces de aumentar la concentración de aminas neurotransmisoras en las sinapsis por diversos mecanismos. Son los antidepresivos más conocidos (y más efectivos) y el patrón con el que se compara la eficacia de otros grupos de antidepresivos. Su inconveniente es que causan muchos efectos secundarios (anticolinérgicos, cardiovasculares...), siendo los más graves los trastornos de la conducción A-V. Están indicados en los trastornos depresivos mayores y cuando otros antidepresivos no son eficaces. Los fármacos más representativos de este grupo son: *Amitriptilina*, *Clomipramina*, *Doxepina*, *Imipramina*, *Nortriptilina*.

➤ **Antidepresivos heterocíclicos**

Son antidepresivos de segunda generación con una tasa de efectos secundarios inferior a la de los tricíclicos; aunque no han demostrado ser más eficaces que éstos. Su uso ha disminuido con la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). . Los fármacos más representativos de este grupo son: *Mianserina*, *Mirtazapina*, *Trazodona*.

Inhibidores selectivos de la recaptación de aminas (5-HT, NA) (ISRS) (IRNA)

Antidepresivos de “tercera generación”; eficaces y con pocos efectos secundarios (baja cardiotoxicidad e hipotensión ortostática, pocos efectos anticolinérgicos, no incrementan el peso, baja letalidad en sobredosis y no potencian los efectos del alcohol). Hoy en día se consideran de primera elección en sus indicaciones. . Los fármacos más representativos de este grupo son: *Fluoxetina*, *Sertralina*, *Paroxetina*, *Fluvoxamina*, *Citalopram*, *Escitalopram*, *Reboxetina*, *Venlafaxina*, *Duloxetina*.

Inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA): *Moclobemida*

Inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO):
Fenelzina, *Nialamida*, *Tranilcipromina*

Otros fármacos antidepresivos: *Agomelatina*, *Oxitriptan*

Nuevas dianas terapéuticas

La existencia de un gran número efectos secundarios en los tratamientos antidepresivos actuales y las depresiones resistentes sufridas por algunos pacientes; han lanzado a los científicos a buscar nuevas dianas terapéuticas que permitan combatir más efectivamente esta enfermedad.

- **Receptor Glucocorticoide:** Investigadores del Instituto de Psiquiatría King's College de Londres, tal y como ha publicado la revista *Molecular Psychiatry*, han demostrado cómo los antidepresivos regulan el receptor de glucocorticoides (GR), una proteína clave en la respuesta al estrés. Todos los tipos de antidepresivos dependen del GR para la neurogénesis, pues entre sus funciones está la de activar genes concretos que convierten células madre inmaduras en neuronas maduras.

Los investigadores han demostrado que los antidepresivos producen más células madre y también aceleran su transformación en neuronas adultas. Además, se demuestra que las hormonas del estrés, que normalmente se encuentran en grandes concentraciones en los pacientes depresivos, ejercen el efecto opuesto. Al aumentar la cantidad de células nuevas en el cerebro humano adulto, los antidepresivos contrarrestan los efectos dañinos de las hormonas del estrés y permiten sobreponerse a anomalías cerebrales que pueden ser causa del decaimiento anímico o la pérdida de memoria característicos de la depresión.

Si se consiguen nuevos antidepresivos que actúen más eficazmente sobre el GR, se podría mejorar ostensiblemente la efectividad de los tratamientos.⁵

- **ARN de interferencia:** Investigadores del CSIC y del Instituto Idibaps, han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas basadas en el tratamiento con ARN de interferencia. Concretamente, en el estudio se ha utilizado un ARN de interferencia para inhibir la síntesis del transportador de serotonina en el interior de la célula y no en la membrana celular, como hacen otros tratamientos antidepresivos.

El estudio ha comparado la eficacia de los antidepresivos convencionales (concretamente la fluoxetina) con un tratamiento en base a un ARN de interferencia para inhibir la síntesis del transportador de serotonina en el interior de la célula. Los resultados de las pruebas apuntan a que, con solo una semana

de tratamiento con ARN, se consigue un efecto antidepresivo igual o superior al obtenido tras cuatro semanas con fármacos.

Todo esto abre un horizonte de posibilidades para combatir la enfermedad desde otros puntos de vista completamente diferentes a los utilizados en tratamientos clásicos. ⁶

OBJETIVO

El objetivo fijado para la realización de esta revisión bibliográfica, ha sido analizar cronológicamente la evolución del consumo de medicamentos antidepresivos en España y su situación actual. Se ha profundizado en la tendencia del consumo de este tipo de productos desde el año 2000 hasta nuestros días.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha recogido información de fuentes documentales de muy diversa etiología. Se ha resumido y seleccionado información relevante que ayudase al acercamiento al objetivo de este estudio:

- **Libros de texto:** “Medimecum 2015”, “Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults” - National Collaborating Centre for Mental Health (UK) - ; Farmacología Humana, Jesús Flórez.
- **Organismos oficiales:** Agencia Española del medicamento (AEMPS); Servicio de Información Comunitario sobre investigación y desarrollo (CORDIS-Unión Europea); National Institutes of Mental Health USA (NIMH).
- **Bases de datos científicas:** NCIB (National Center for Biotechnology Information), Pubmed.

Para la búsqueda de artículos científicos en el servidor Pubmed, se introdujeron las siguientes palabras clave: depresión, España, antidepresivos, tratamiento, depression, antidepressants. En esta búsqueda, como criterios de inclusión fueron seleccionados artículos en los idiomas español e inglés, disponibilidad del artículo, que estuvieran completos a los que se pudiera acceder, con una restricción de fecha de 5 años y en formato PDF. No se hicieron restricciones en cuanto al tipo de estudio.

- **Revistas y demás publicaciones:** Molecular Psychiatry, Nature, Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto (Ministerio de Sanidad), Guía de práctica clínica: tratamiento en atención primaria (Consejería de sanidad- Junta de Andalucía).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro país, la prevalencia-año y prevalencia-vida del episodio depresivo mayor se ha estimado en un 3,9% y 10,5% respectivamente. La prevalencia-vida es mayor en mujeres (14,4%) que en hombres (6,2%). Sin embargo la cifra en España es menor que la prevalencia-vida reportada en Holanda o EEUU que arroja cifras superiores al 10% en hombres y 20% en mujeres.

Como fuente bibliográfica que mejor represente la situación del consumo de antidepresivos en España, hemos seleccionado un estudio realizado durante los años 2000-2013 por la Agencia Española del Medicamento y el Ministerio de Sanidad. Ha sido publicado en Enero del año 2015.⁷

Los subgrupos de medicamentos que fueron analizados durante el estudio son los siguientes:

- Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (**Antidepresivos tricíclicos**)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**ISRS**)
- Inhibidores de la aminooxidasa no selectivos (**IMAO NS**)
- Inhibidores de la monoaminoxidasa A (**IMAO A**)
- Otros antidepresivos

Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre Estudios de Utilización de Medicamentos, los consumos de las especialidades farmacéuticas se expresaron en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos.

El cálculo de las DHD a partir del número de envases dispensados se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\text{DHD} = \frac{\text{UV} \times \text{FF} \times \text{C} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

UV= Unidades de envase vendidas

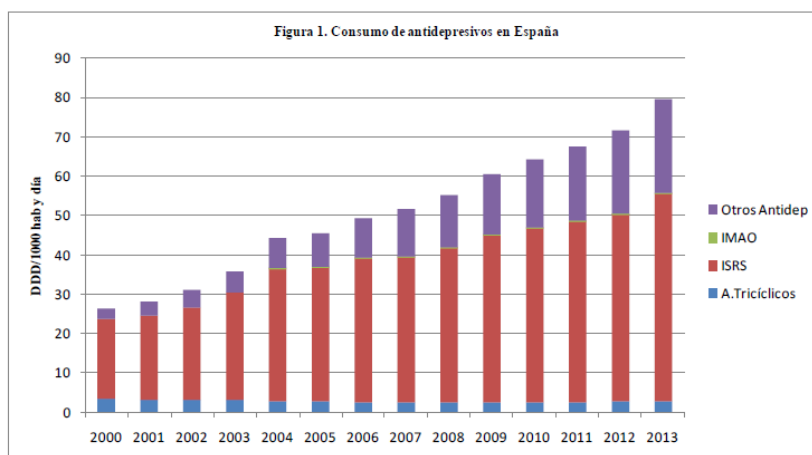
FF= Número de formas farmacéuticas por envase

C= Cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica

Una utilización de 20 DHD en un año determinado puede ser interpretada como si cada día de dicho año un promedio de 20 de cada 1.000 habitantes hubiesen recibido una DDD del medicamento.

Hay que tener en cuenta que el valor de las DDD no es estático y está sometido a continuas revisiones. Estos cambios sólo afectan a algunos de los principios activos. Del mismo modo, los resultados están influenciados por el dato de población que se escoja para realizar los cálculos de la DHD (padrón o estimación intercensal).⁸

Las conclusiones del estudio determinaron que el consumo de antidepresivos en España ha pasado de 26,5 DHD en el año 2000 a 79,5 DHD en el año 2013, representando un incremento de 200%. Los ISRS y el grupo de “otros antidepresivos” han sido los antidepresivos más consumidos durante el estudio y su consumo representa, respectivamente, el 70,4% y 29,7% del consumo total de antidepresivos en 2013



➤ **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

Los ISRS han mostrado un incremento acentuado (159,3%) pasando de 20,4 DHD en el año 2000 a 52,9 DHD en el año 2013.

El *Escitalopram*, enantiómero del *Citalopram* y autorizado en indicaciones similares a éste, ha sido el ISRS que más ha aumentado, pasando de 1,3 DHD en el año 2004 a 15,30 DHD en el año 2013, y explica en gran medida, el incremento del consumo de los ISRS en los últimos años. El consumo de *Escitalopram* ha ido aumentando de manera constante durante todo el estudio, salvo una pequeña una disminución en su consumo en el año 2012.

Este descenso coincide con la publicación⁹, a finales del 2011, de una nota informativa de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la que se informaba sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG asociado con el uso de dosis altas de *Escitalopram*, y la reducción de la dosis máxima recomendada para el tratamiento de los pacientes mayores de 65 años. Sin embargo *Citalopram* incrementó su consumo en 2012 un 4,5% respecto al año anterior, pese a que la asociación de las dosis altas con la prolongación del intervalo QT del ECG había supuesto –al igual que *Escitalopram*– una reducción en la dosis máxima recomendada en Ficha Técnica.

En el año 2005, debido a una nota informativa¹⁰ de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de ISRS y otros antidepresivos en niños y adolescentes; se produjo una disminución en el consumo de todos los antidepresivos de este grupo.

Los antidepresivos incluidos en la nota fueron los siguientes: *Citalopram*, *Duloxetina*, *Escitalopram*, *Fluoxetina*, *Fluvoxamina*, *Paroxetina*, *Sertralina*, *Mianserina*, *Mirtazapina*, *Reboxetina* y *Venlafaxina*.

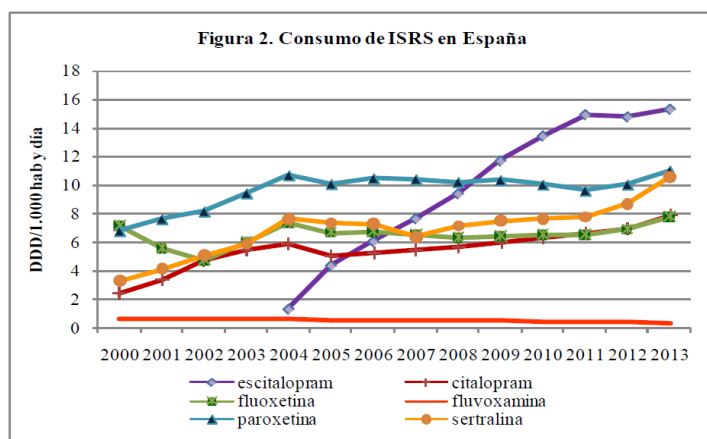
Las conclusiones que arrojaba la nota fueron las siguientes:

- Se ha observado durante diferentes ensayos clínicos controlados, que la tendencia a sufrir un **comportamiento suicida** (intento de suicidio e ideación suicida) y de **hostilidad** (fundamentalmente comportamiento agresivo) ocurre con mayor frecuencia en el grupo de niños y adolescentes tratados con estos antidepresivos que en el grupo de los que recibieron placebo.

- Estos antidepresivos no deben de utilizarse en niños y adolescentes, excepto en las indicaciones terapéuticas específicamente autorizadas para cada antidepresivo en dicho grupo de pacientes.
- En los casos aislados en los que, basado en una necesidad clínica individual, el médico tomase la decisión, de establecer un tratamiento para la depresión o ansiedad en niños o adolescentes con estos antidepresivos, deberá de **realizarse un seguimiento estrecho** ante la posible aparición de comportamiento suicida, autolesión u hostilidad, especialmente durante el comienzo del tratamiento.
- El tratamiento no debe de interrumpirse por el paciente o los familiares sin consultar antes con el médico, debido al riesgo de aparición de síntomas de retirada (entre ellos alteraciones del sueño, ansiedad y sensación de mareo). Cuando se interrumpa el tratamiento, la dosis debe de reducirse de forma paulatina durante varias semanas o meses.

Tras la publicación de la nota, se produjo un descenso en el consumo en el año 2005 respecto del 2004:

- *Citalopram* 14,2%
- *Fluoxetina* 9%
- *Fluvoxamina* 6,4%
- *Paroxetina* 5,7%
- *Sertralina* 3,6%

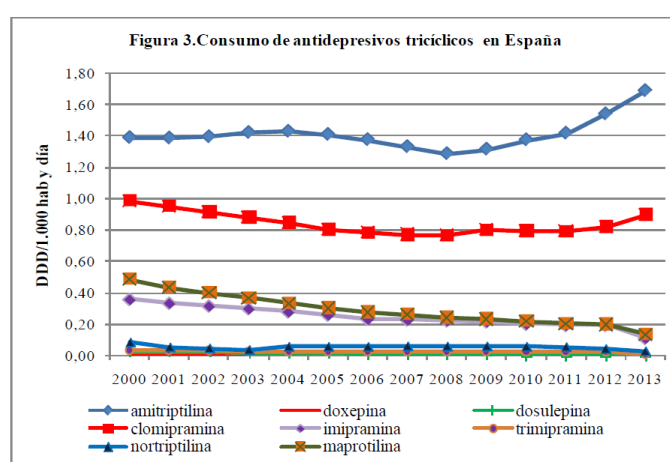


En la actualidad sólo *Fluoxetina* está autorizado para ser indicado en niños y adolescentes con depresión moderada que no responden a psicoterapia.⁷

➤ Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Durante el periodo de estudio, el consumo de ADT disminuyó un 14,7%, pasando de 3,4 DHD en el año 2000 a 2,9 DHD en 2013. El principio activo más utilizado de este grupo fue la *Amitriptilina*, siendo el consumo de este fármaco estable y con pocas fluctuaciones durante el periodo de estudio.

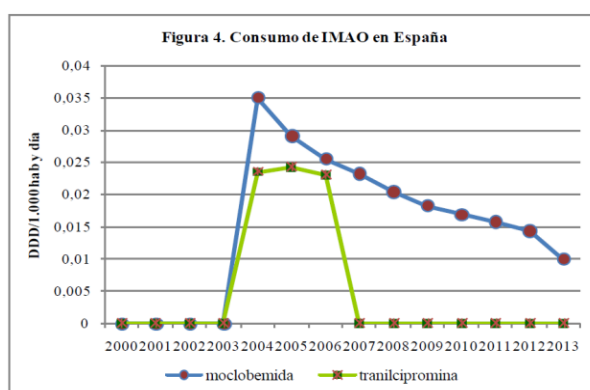
La explicación de que este fármaco sea más utilizado que otros representantes de su grupo terapéutico, es que está indicado para la depresión y el dolor neuropático. Esta última indicación es la que posiblemente marque la diferencia en cuanto a su consumo.



➤ IMAO

El consumo de IMAO en nuestro país, ha sido en comparación con otros grupos terapéuticos de antidepresivos, meramente anecdótico; y su uso ha ido decayendo progresivamente. En la actualidad son una alternativa de segunda línea, indicado en pacientes con depresiones resistentes a otros principios activos.

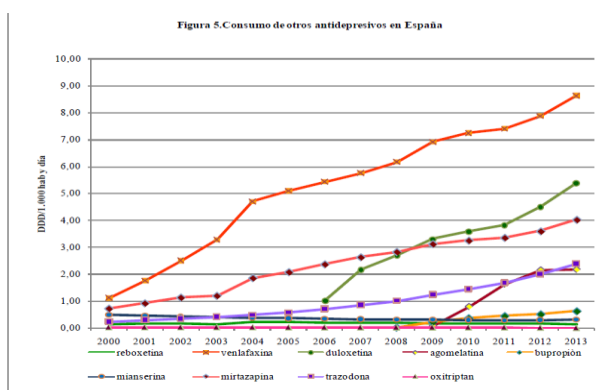
Los principales principios activos estudiados en este grupo han sido: *Moclobemida* y *Tranilcipromina*.



➤ Otros antidepresivos

Este grupo, que incluye diversos principios activos con diferentes indicaciones terapéuticas, ha visto aumentado considerablemente su consumo de 2,7 DHD en el año 2000 a 23,6 en el año 2013.

- **Venlafaxina:** antidepresivo indicado también como ansiolítico. Aumentó considerablemente su consumo, de 1,1 DHD en 2000 a 8,6 en 2013.
- **Duloxetina:** es un antidepresivo con variadas indicaciones: como el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, el tratamiento del dolor asociado a neuropatía periférica diabética y el tratamiento, en mujeres, de la incontinencia urinaria de esfuerzo de moderada a grave... Su consumo se ha incrementado de 1,0 DHD en el año 2006 a 5,3 DHD en el año 2013.
- **Mirtazapina:** aumentó su consumo de 0,72 en el año 2000 a 4,02 en 2013.
- **Trazodona:** a pesar de llevar comercializado más de 40 años, ha venido registrando un aumento de su consumo de 0,23 en el 2000 a 2,39 en 2013.
- **Agomelatina:** está indicado en personas adultas para los trastornos de depresión mayor. Aumentó su consumo a pesar de la hepatotoxicidad que presenta.



CONCLUSIONES

Se ha observado y concluido que el uso de fármacos como terapia antidepresiva ha ido aumentando considerablemente en nuestro país. Este aumento podría explicarse por un incremento en el número de trastornos del estado del ánimo y por una mayor y mejor detección de éstos. Se ha reducido el estigma por parte de la sociedad frente a este tipo de trastornos mentales y la población afectada se encuentra más abierta a

buscar ayuda profesional. La percepción general sobre la depresión y sus consecuencias se ha normalizado considerablemente en la sociedad actual.

También cabe destacar que se ha producido una extensión de las indicaciones terapéuticas autorizadas para estos principios activos (fobias, trastornos alimenticios, terapia antitabáquica...), que explicarían parte del aumento en el consumo de estos productos.

Respecto a la evolución en los fármacos indicados como terapia de primera línea, se ha ido buscando reducir los efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes; manteniendo la eficacia antidepressiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Antidepressivos, Revisión* – Juana Benedí, Carmen Romero - Farmacia Profesional Vol. 19, Núm. 10, Noviembre 2005.
2. FLÓREZ, Jesús. *Farmacología Humana*; Juan Antonio Armijo, África Mediavilla, (Directores asociados). 6ª edición, Barcelona, España: Elsevier España, 2014. ISBN: 978-84-458-2316-3.
3. *Psicofarmacología de la depresión*. Antonio J. Sánchez. Psiquiatra USM Pere Bonfill de Valencia. CM de Psicobioquímica, 2013; 2: 37 - 51.
4. MEDIMECUM Guía de terapia farmacológica 2015 – Springer Healthcare
5. *The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?* Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. – 2010/03
6. Molecular Psychiatry advance online publication 23 June 2015 - *Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration*. A Ferrés, M Galofré, F Pilar-Cuéllar, R Vidal, V Paz, E Ruiz-Bronchal, L Campa, Á Pazos, J R Caso, J C Leza, G Alvarado, A Montefeltro, E M Valdizán, F Artigas and A Bortolozzi
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Enero 2015. *Utilización de medicamentos antidepressivos en España durante el periodo 2000-2013*. INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/AD/V1/14012015
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metodología utilizada. Última actualización: 15/07/2009

9. Economic evaluation of desvenlafaxine in the treatment of major **Rejas**
Gutiérrez J¹, Blanca Tamayo M², Gascón Barrachina J³, Armada Peláez B⁴. Rev
Psiquiatr Salud Ment. 2015 Oct 13.
10. Trends in the dispensation of antidepressant drugs over the past decade (2000–
2010) in Andalusia, Spain M. C. González-Lopez • C. M. Rodríguez-Lopez •
T. Parroñ-Carreño • J. D. Luna • E. Del Pozo. Published online: 20 December
2014