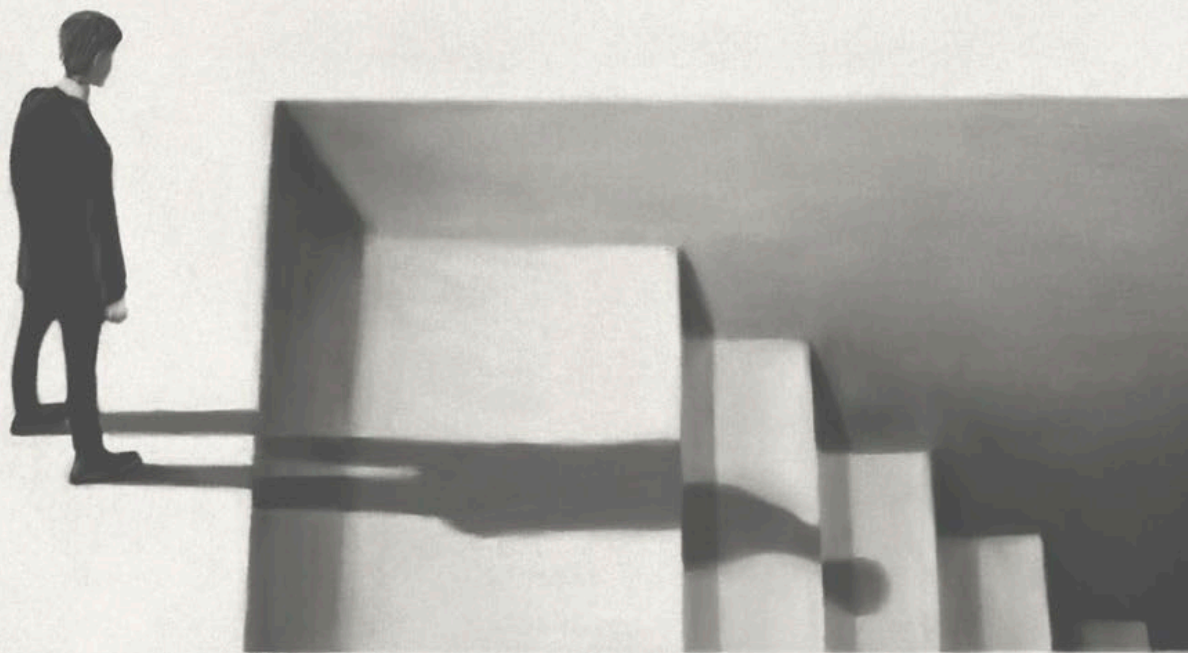


# Depresión

Punto Farmacológico



## SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción. Definición y aspectos clínicos

- Diagnóstico y etiopatogenia

III. Epidemiología

IV. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico
- Tratamiento no farmacológico
- Tratamiento de grupos especiales de la población

V. El papel asistencial del farmacéutico

VII. Bibliografía

## JUSTIFICACIÓN

El trastorno depresivo mayor, que comúnmente se denomina de forma genérica como *depresión*, es un problema de salud mental que afecta de manera global a la persona que lo padece y puede llegar a resultar discapacitante. Debido al severo impacto que esta enfermedad provoca tanto a nivel individual como social, el día 13 de enero se celebra el **Día Mundial de la Lucha contra la Depresión**.

Se trata de uno de los problemas de salud mental más prevalentes, afectando a aproximadamente el 4% de la población, y es más frecuente entre las mujeres, con una proporción de entre dos y tres casos por cada caso en hombres. Su prevalencia tiende a aumentar con la edad hasta alcanzar un pico alrededor de los 65 años, para entonces comenzar a descender.

Además, en los últimos años, la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19 ha provocado un aumento en la incidencia de la depresión, tal y como han podido constatar organismos oficiales como el Instituto Nacional de Estadística.

Actualmente se asume que no existe una causa única del trastorno depresivo mayor, sino que se trata de una enfermedad en la que concurren una serie de factores ambientales y biológicos. No obstante, se conoce la implicación de diversos neurotransmisores, como la serotonina y la noradrenalina, que se consideran implicados directamente en la etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, la afectación de estos factores biológicos, aunque puede predisponer a una persona a padecer depresión, no se considera condición suficiente para causar la enfermedad. Generalmente, se puede identificar al menos un factor desencadenante relacionado con la experiencia vital del individuo, como situaciones continuadas de estrés y ansiedad o una situación socioeconómica precaria.

La depresión se caracteriza por una serie de síntomas, entre los que predominan la tristeza, el pesimismo y la anhedonia o incapacidad para sentir placer, alegría o interés en situaciones que habitualmente producían estos

sentimientos. Estas manifestaciones, unidas a la dificultad para la concentración, las alteraciones del sueño (tanto insomnio nocturno como fatiga o somnolencia durante el día) o los sentimientos de culpa, impactan en el desempeño cotidiano de la persona en el ámbito familiar, social y laboral.

Las manifestaciones más extremas de estos síntomas son la ideación suicida y el intento de suicidio. Desgraciadamente, el suicidio es la principal causa externa de muerte en España y su relación con el trastorno depresivo mayor está bien documentada.

En este sentido, desde el Ministerio de Sanidad se ha implementado la Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud, que contempla entre sus líneas estratégicas la promoción de la salud mental y la prevención, detección precoz y atención a la conducta suicida.

En línea con estos objetivos de promoción de la salud mental y de fomento de la conciencia social respecto a esta enfermedad, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, mediante este Punto Farmacológico, se une a la celebración del Día Mundial de la Lucha contra la Depresión. En el presente informe se detallan las principales características del trastorno depresivo mayor, haciendo especial énfasis en su farmacoterapia, que muy recientemente ha conocido interesantes novedades, y en el importante papel asistencial que el farmacéutico puede ejercer como profesional sanitario.

## INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS

La depresión es un trastorno de salud mental caracterizado por una serie de síntomas afectivos, cognitivos y somáticos que impactan negativamente en la calidad de vida de la persona que la padece. A pesar de que con el término *depresión* comúnmente nos referimos al trastorno depresivo mayor, la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) elaborada por la Asociación Americana de Psiquiatría (AAP) encuadra el trastorno depresivo mayor dentro del grupo de **trastornos depresivos**, que se distinguen en función de su duración, presentación temporal o según la causa que se sospecha que ha desencadenado el trastorno. Así, podemos distinguir:

- Trastorno depresivo mayor (TDM): constituye el trastorno clásico de este grupo y será al que nos referiremos de manera más extendida en esta revisión. Se deben presentar al menos cinco de los síntomas incluidos en el apartado A de la **Tabla 1**, que recoge los criterios de diagnóstico del TDM de acuerdo al DSM-5.

- Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo: se caracteriza por irritabilidad persistente y accesos de cólera con manifestaciones verbales o conductuales que resultan desproporcionadas con la situación.

- Trastorno depresivo persistente o distimia: se presenta un ánimo deprimido durante al menos dos años, o al menos un año en niños y adolescentes. Se diferencia del TDM principalmente en la duración de los síntomas.

- Trastorno disfórico premenstrual: se produce de manera consistente (en la mayor parte

de los ciclos) un estado de decaimiento o disforia emocional con ansiedad en la fase premenstrual del ciclo, que remite al inicio de la menstruación o pocos días después.

- Trastorno depresivo inducido por una sustancia o un medicamento: los síntomas son los propios del TDM pero su aparición puede asociarse al consumo de una sustancia con creta, como una droga de abuso o un medicamento, por lo que en el diagnóstico es fundamental la asociación temporal entre el consumo y el momento de aparición de los síntomas.

- Trastorno depresivo debido a otra afección médica: se considera como criterio diagnóstico la presencia de una afección médica cuyos efectos fisiológicos puedan relacionarse con el desencadenamiento de un trastorno depresivo. Deberá evaluarse la asociación temporal entre ambos procesos y la existencia de datos científicos que corroboren o apoyen una posible conexión entre ellos.

- Otros trastornos depresivos especificados o no especificados: se refiere a casos en los que, a pesar de presentarse los síntomas característicos de un trastorno depresivo, no se cumplen los criterios diagnósticos de ningún trastorno concreto. La diferencia entre los trastornos especificados y no especificados se ubica en la referencia -o ausencia de ella- que el clínico realiza en el diagnóstico para motivar la no inclusión en ninguna de las categorías anteriores. Entre estos motivos puede mencionarse una duración corta del episodio o la presencia de síntomas insuficientes.

A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo periodo de 2 semanas. Representan un cambio respecto a la anterior: por lo menos uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer. (Nota: no incluir los síntomas que son claramente atribuibles a otra condición médica).

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste, vacío, sin esperanza) o la observación realizada por otros (por ejemplo, parece lloroso). (Nota: en los niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable).

2. Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día,

casi cada día (según refiere el propio sujeto u observador).

3. Pérdida de peso significativa sin hacer dieta o ganancia de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: en niños hay que valorar el fracaso para obtener la ganancia de peso esperada).

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no solo remordimiento o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en las áreas sociales, ocupacionales u otras importantes del funcionamiento.

C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra enfermedad médica.

D. La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno del espectro esquizofrénico especificados y no especificados y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maniaco o de hipomanía (Nota: esta exclusión no es aplicable si todos los episodios maniacos o la hipomanía han sido inducidos por sustancias o son atribuibles a los efectos fisiológicos de otra enfermedad médica).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor según DSM-5. Tomada de (Santana Florida *et al.*, 2019).

El **trastorno bipolar**, en el que se produce una clínica afectiva caracterizada por dos polos opuestos (por un lado depresión, y por otro, una exaltación excesiva del ánimo, también llamada manía o, en casos en los que no se produzca una alteración importante del funcionamiento social o laboral o que no requiera de hospitalización, hipomanía), se considera un trastorno diferenciado y no se encuadra dentro de los trastornos depresivos, a pesar de que el cuadro depresivo del trastorno bipolar cumple los mismos criterios de diagnóstico que el TDM.

### Diagnóstico y etiopatogenia

Se estima que en torno al 30-50% de los casos de depresión quedan sin detectar en el ámbito sanitario, aunque los casos no detectados suelen ser aquellos con una sintomatología más leve. No obstante, existen herramientas que permiten llevar a cabo en pocos minutos un cribado con el objetivo de detectar un caso de depresión. Estas herramientas suelen consistir en un cuestionario más o menos breve,

pensado para ser realizado en el marco de una consulta médica especializada. Uno de los más extendidos es el *Brief Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), que consta de nueve ítems y se puede realizar en menos de cinco minutos. Este tipo de cuestionarios también pueden ser útiles en el seguimiento de los pacientes tras la instauración del tratamiento. Por ahora, no se dispone de biomarcadores que permitan establecer un diagnóstico precoz de manera precisa (Kennis *et al.*, 2020).

Al igual que ha ocurrido con otros problemas de salud mental, la **pandemia** ocasionada por el SARS-CoV-2 y las medidas de restricción tomadas por los distintos gobiernos con el objetivo de contener la propagación del virus han supuesto, a su vez, un incremento del número de personas que manifiestan sentirse deprimidos o que han perdido el interés por hacer cosas (INE, 2021). Además, la gravedad de la situación sanitaria ha conllevado una mayor dificultad para acceder a los servicios de salud mental y de prevención del suicidio.

A pesar de que factores relacionados con la vida de los pacientes afectados por depresión pueden contribuir a la aparición de la enfermedad y algunos de ellos parecen encontrarse prácticamente a nivel universal, como un bajo nivel socioeconómico o problemas de pareja (Kessler *et al.*, 2013), existen diferencias interindividuales en la **predisposición** a padecerla, por lo que se asume que existen factores de naturaleza biológica que aumentan la susceptibilidad. No obstante, la causa concreta de la depresión no se conoce, pero se estipula que se produce una desregulación relacionada con varias vías de neurotransmisores, a lo que se unen factores genéticos y una afectación de la neuroplasticidad, lo que produce una disfunción que afecta de manera global al individuo.

Actualmente se acepta que no hay un único neurotransmisor implicado en la fisiopatología de la depresión, pero históricamente se le ha concedido una especial relevancia a la **neurotransmisión monoaminérgica**, concretamente a la serotonina, a la noradrenalina y, en menor medida, a la dopamina.

De acuerdo a la hipótesis monoaminérgica, la depresión estaría causada por una disminución en la concentración de serotonina y noradrenalina, principalmente, basándose en una reducción de los metabolitos detectables de estos neurotransmisores y en determinadas anomalías genéticas (por ejemplo, en el gen *SLC6A4*, que codifica para el **transportador SERT** de serotonina). Esto afectaría a la capacidad de estos neurotransmisores para realizar sinapsis, de modo que el tratamiento de la depresión debería orientarse a incrementar su disponibilidad -especialmente de serotonina y de noradrenalina- para actuar en la hendidura sináptica. Estos hechos motivaron el uso de los primeros fármacos antidepresivos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos, que describiremos de forma detallada posteriormente, pero cuya efectividad antidepresiva se ha relacionado con su capacidad para inhibir la degradación o la recaptación de estas monoaminas.

En los últimos tiempos ha cobrado interés el posible rol del **glutamato** en esta enfermedad. El descubrimiento del rápido efecto antide-

presivo que ejerce la ketamina, un antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, ha permitido hipotetizar que este neurotransmisor podría, de manera indirecta, contribuir a aumentar la plasticidad neuronal por estímulo de los receptores AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico).

Por otro lado, se ha observado con frecuencia un aumento de los niveles de cortisol en los pacientes con depresión. En este sentido, la exposición a situaciones que generan un alto grado de estrés durante la infancia y la adolescencia, etapas clave en el neurodesarrollo, se asocian con niveles elevados de cortisol de forma crónica y una mayor tendencia a padecer depresión (Saveanu *et al.*, 2012). La administración continuada de antidepresivos, con independencia del tipo concreto de fármaco, puede estimular una regulación al alza de CREB (factor de transcripción que se une al elemento de respuesta al AMPc). Este estímulo, que tarda un tiempo en manifestarse (lo que podría explicar el periodo de latencia necesario para ejercer el efecto antidepresivo, exceptuando el caso de la ketamina y la esketamina), provoca una disminución de la expresión de ARNm de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y un aumento en la expresión de receptores de glucocorticoides en neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, lo cual también regula a la baja la acción de CRH por retroalimentación negativa.

Además, glucocorticoides como el cortisol, determinados aminoácidos excitatorios como el glutamato y citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 o el TNF- $\alpha$ , se oponen al papel promotor de la **neuroplasticidad** del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF<sup>1</sup>), que se relaciona con el crecimiento axonal, la plasticidad sináptica, la supervivencia neuronal y la conexión de las redes neuronales. No obstante, las funciones fisiológicas del BDNF son complejas y el efecto sobre la depresión parece estar relacionado con la actividad de esta proteína en el hipocampo

---

<sup>1</sup> El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) es una proteína de señalización que promueve la supervivencia y diferenciación durante el desarrollo neuronal a nivel del sistema nervioso central y periférico. También se relaciona con la plasticidad y la regulación de la excitabilidad neuronal.

(Dean *et al.*, 2017; Rana *et al.*, 2020). Esta actividad parece estar regulada al menos parcialmente por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activadas (NF- $\kappa$ B), un complejo de proteínas con múltiples funciones, pero cuyo papel en la depresión no está todavía claro (Caviedes *et al.*, 2017). La presencia de un tono proinflamatorio se ha relacionado con una alteración del equilibrio entre linfocitos Th1 y Th2 a favor de los primeros, más vinculados a la secreción de citocinas proinflamatorias. Se ha propuesto una acción anti-Th1 de los fármacos antidepresivos que restablecería el equilibrio entre ambos tipos de linfocitos T.

El papel de la **microbiota intestinal** en la etiopatogenia de la depresión no está del todo claro. Cada vez más estudios encuentran asociación entre un incremento en la presencia de determinados microorganismos (especialmente bacterianos) y el TDM, pero no se puede afirmar con exactitud si son los cambios en la microbiota los que predisponen a la depresión o si durante la depresión se produce una alteración en la composición de la microbiota intestinal. Se ha propuesto que la capacidad de algunos géneros de bacterias de producir butirato, como *Faecalibacterium*, *Coprococcus* o *Dialister* se puede correlacionar con un mejor estado de ánimo, y que en pacientes con depresión la presencia de estos microorganismos se encuentra muy reducida respecto a las personas sin depresión (Valles-Colomer *et al.*, 2019). Otros estudios han identificado determinados géneros y especies bacterianas que se encuentran con mayor presencia en pacientes con depresión (Radjabzadeh *et al.*, 2022), por ejemplo *Eggertella*, *Sellimonas*, *Lachnoclostridium* o *Hungateella*, e incluso se ha podido observar que estos resultados son consistentes al diferenciar entre grupos étnicos (Bosch *et al.*, 2022), puesto que, a pesar de que la microbiota puede presentar diferencias a nivel interindividual, a nivel de grupos étnicos se pueden identificar determinados patrones característicos relacionados con pautas culturales y alimentarias.

Se asume que la variable **genética**, aunque no es imprescindible ni parece condición sufi-

ciente en la aparición de la depresión mayor, desempeña un papel, especialmente en los casos más graves, y supone un factor de vulnerabilidad a padecerla ante determinados desencadenantes como el estrés. El riesgo es mayor en los parientes de primer grado y, de hecho, estos responden generalmente al mismo antidepresivo (Cuéllar, 2017).

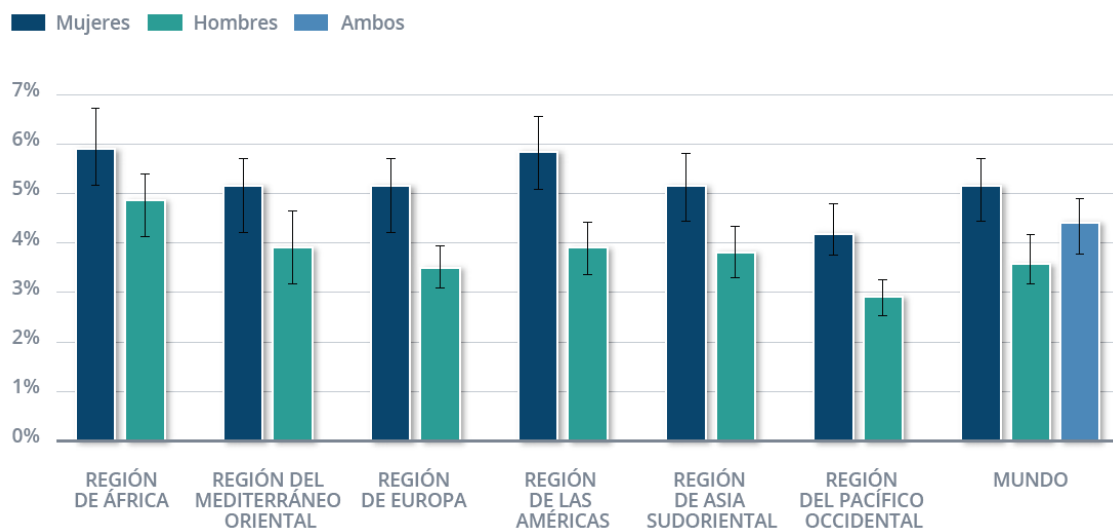
## EPIDEMIOLOGÍA

La depresión es uno de los problemas de salud mental más prevalentes entre la población. Según los datos de la Secretaría General de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad (SGIS, 2021), la prevalencia anual de la enfermedad en España se sitúa alrededor del 4%, con una tendencia a aumentar con la edad. **Afecta de manera predominante a las mujeres**, con una proporción de entre 2 y 3 casos por cada caso en hombres.

Uno de los aspectos epidemiológicos más relevantes de la depresión es que afecta de manera global a la persona, tanto a nivel individual como en su desempeño familiar, social y laboral. De acuerdo a lo datos de la Encuesta Nacional de Salud realizada en el año 2017, se estima que solo un 17% de las personas con

un cuadro depresivo mayor se encuentra trabajando, mientras que un 22% está desempleado. Debido a la mayor afectación en personas de mayor edad, un 34% de estos pacientes se encontraba jubilado o prejubilado (Navío Acosta *et al.*, 2020).

A nivel internacional, se estima que alrededor de 300 millones de personas padecían depresión en 2015, representando aproximadamente un 4% de la población mundial (OPS, 2017), un dato de prevalencia que, por tanto, es similar al hallado en España. Los datos de distribución por sexo y edad referidos en este informe están también en consonancia con los datos disponibles para España (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Prevalencia de los trastornos depresivos (porcentaje de la población), por Región de la OMS. Tomada de (OPS, 2017).



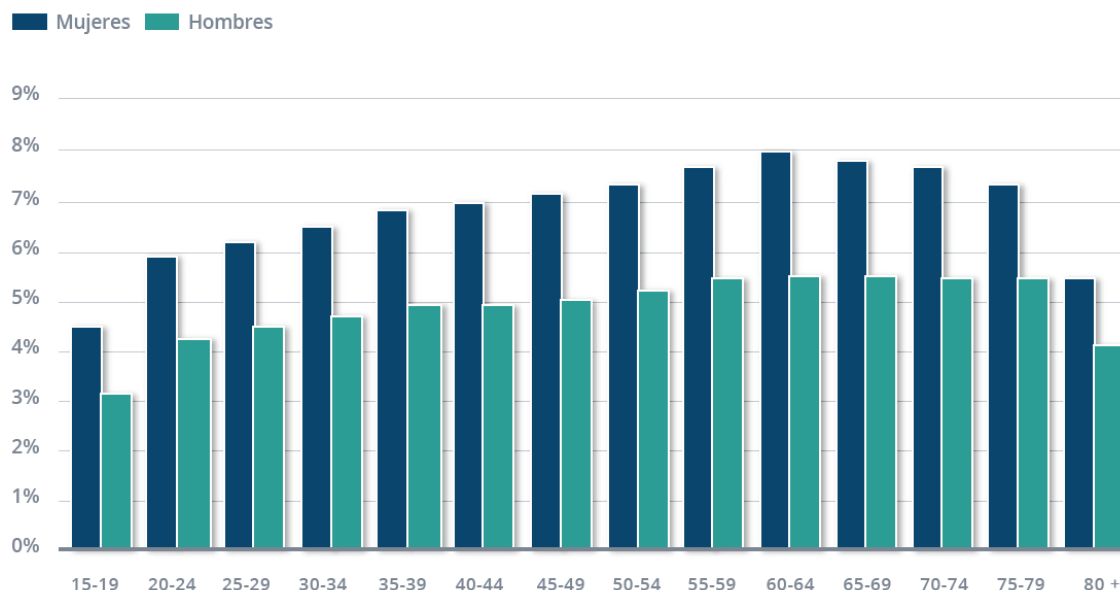


Figura 2. Prevalencia mundial de los trastornos depresivos (porcentaje de la población), por edad y sexo. Tomada de (OPS, 2017).

Desde 2020, la crisis sanitaria provocada por la COVID-19 ha agravado los problemas de salud mental y las capacidades de atención por parte de los sistemas sanitarios. En España, el Instituto Nacional de Estadística ha realizado una encuesta entre julio de 2019 y julio de 2020 con el objetivo de analizar el cambio en distintos parámetros de salud mental que se ha producido en la población española como consecuencia de la pandemia.

Los datos de esta encuesta reflejan varios aspectos interesantes: a pesar de que se agravaron determinados indicadores relacionados con la preocupación, como los problemas para dormir, en los datos recogidos durante la pandemia se observa una menor prevalencia de personas que reportan sentirse cansadas o con problemas para concentrarse. Sí se observa consistencia de los datos en la pérdida del interés o la alegría por hacer cosas, tanto diferenciando por grupos de edad como por sexo, probablemente como consecuencia del largo periodo de confinamiento, que alteró de manera significativa las posibilidades de realizar actividades de ocio y entretenimiento. Estos indicadores muestran una mayor afectación para las mujeres (Figura 3).

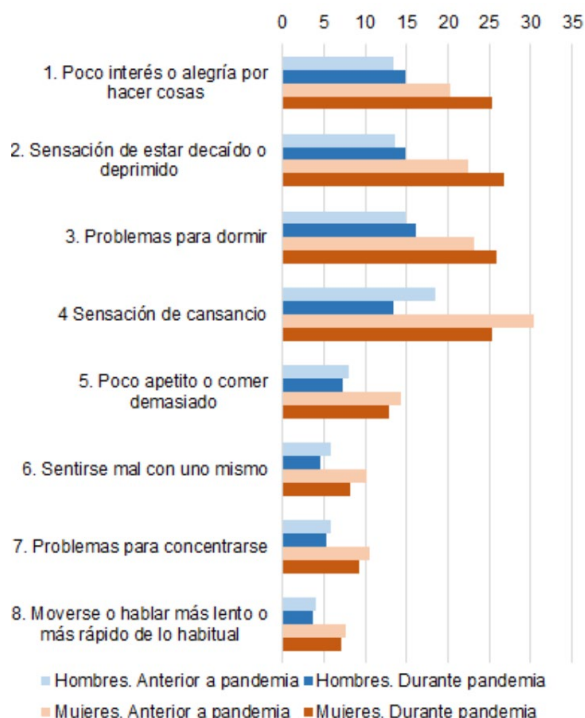
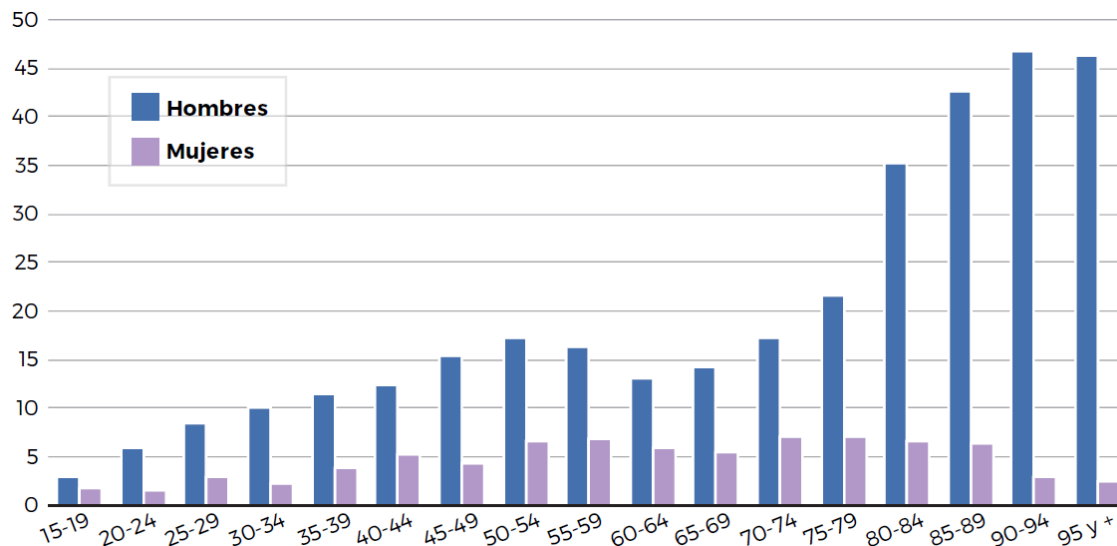


Figura 3. Indicadores de salud mental antes y durante la pandemia (hasta julio de 2020) en hombres y en mujeres. 2019-2020. Tomada de (INE, web).

La asociación entre la depresión y la ideación suicida está bien documentada y se dispone de datos que estiman que hasta dos tercios de los pacientes deprimidos llegan a tener ideación suicida y aproximadamente un 10% llega a intentarlo seriamente, con una tasa de mortalidad por suicidio ajustada por edad y sexo

en las personas que padecen depresión 21 veces mayor que en la población general. A pesar de que el trastorno depresivo mayor es

más frecuente en mujeres, la tasa de mortalidad por suicidio es notablemente superior en hombres (Figura 4).



**Figura 4.** Tasa de mortalidad por suicidio en 2017 por cada 100.000 habitantes en España por grupos de edad según datos del INE. Tomada de (Navío Acosta *et al.*, 2020).

En cuanto a los datos de **consumo de antidepresivos**, los datos más actualizados disponibles en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios son los referidos al año 2013. Los fármacos antidepresivos más usados en el año 2013 fueron, con diferencia, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), con 52,99 DDD/1000 habitantes y día<sup>2</sup> o DHD, es decir, el 67% del total de antidepresivos consumidos en España. Los antidepresivos tricíclicos (ADT) presentaron una DHD de tan solo 2,90, lo que supone menos del 4% de los medicamentos con indicación en el TDM consumidos en ese año. De hecho, entre los 10 fármacos antidepresivos más consumidos en el año 2013, ninguno pertenecía al grupo de los ADT (Tabla 2) mientras que todos los ISRS, a excepción de la fluvoxamina, se encuentran entre los más consumidos. Sin embargo, algunos fármacos de reciente introducción en el mercado no aparecen en esa tabla, como esketamina (in-

troducida en el mercado en 2022) o vortioxetina y tianeptina, comercializadas por primera vez en el año 2014.

Un aspecto curioso que puede observarse es que a lo largo de los años no se va produciendo un trasvase en cuanto respecta al consumo de los distintos fármacos, sino que todos experimentan un crecimiento en su consumo. De hecho, el consumo de antidepresivos en España ha crecido alrededor de un 200% entre 2000 y 2013.

<sup>2</sup> La dosis diaria definida por 1000 habitantes y día (DDD/1000 habitantes y día) es una medida del consumo de medicamentos que resulta de especial utilidad para medicamentos que se consumen de forma crónica y a diario. También se denomina DHD.

	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Escitalopram</b>	11,69	13,43	14,92	14,76	15,30
<b>Paroxetina</b>	10,33	10,02	9,61	10,03	11,00
<b>Sertralina</b>	7,55	7,67	7,83	8,71	10,63
<b>Venlafaxina</b>	6,90	7,24	7,40	7,87	8,63
<b>Citalopram</b>	6,00	6,29	6,61	6,91	7,88
<b>Fluoxetina</b>	6,50	6,55	6,59	6,95	7,84
<b>Duloxetina</b>	3,31	3,59	3,81	4,50	5,39
<b>Mirtazapina</b>	3,12	3,25	3,35	3,59	4,02
<b>Trazodona</b>	1,24	1,44	1,67	2,00	2,39
<b>Agomelatina</b>	0,06	0,79	1,62	2,15	2,17

**Tabla 2.** Fármacos más antidepresivos más consumidos en España. Datos expresados en DHD. Adaptada de (AEMPS, 2015).

## TRATAMIENTO

Dado que en la etiopatogenia de la enfermedad se asume la importancia del déficit de monoaminas, principalmente de serotonina y noradrenalina, los esfuerzos de la terapia farmacológica se han encaminado a intentar incrementar la concentración de estos neurotransmisores. No obstante, en los últimos años han surgido **nuevos fármacos** cuyo mecanismo de acción es diferente, como es el caso de la agomelatina, un agonista de los receptores MT1 y MT2 de la melatonina o de la esketamina, que antagoniza los receptores NMDA de glutamato.

Se debe tener en cuenta que la respuesta a placebo o la remisión espontánea de los síntomas es elevada en los primeros dos o tres meses, pero la eficacia de los fármacos anti-depresivos también disminuye cuando el cuadro depresivo se mantiene sin tratar durante 3-6 meses. Por este motivo, resulta complejo encontrar un equilibrio entre evitar

el tratamiento en casos que pueden resolverse sin necesidad de éste y tratar aquellos que pueden persistir.

Tras la finalización del tratamiento, más de la mitad de los pacientes presenta síntomas residuales, para lo cual puede resultar de utilidad establecer tratamientos basados en la combinación de varios antidepresivos con un mecanismo de acción complementario, o empezar el tratamiento con dosis más elevadas.

Además, la combinación del tratamiento farmacológico con psicoterapia, especialmente con terapia cognitiva, tiene una efectividad superior a cada uno de los tratamientos por separado, excepto en el caso de los niños, en los que no existen pruebas suficientes de que esta combinación sea superior al tratamiento farmacológico solo.

En la elección del fármaco se deben tener en cuenta tanto el perfil farmacológico como las

características del paciente. Por ejemplo, si la depresión cursa con excesiva somnolencia convendrá evitar determinados antidepresivos que tienen un efecto marcadamente sedante; por otro lado, en un paciente con comorbilidades de naturaleza cardiaca resultará

adecuado optar por fármacos con bajo riesgo de producir efectos adversos a este nivel.

Establecido el diagnóstico, existen distintos modelos de atención a la depresión. Los que cuentan con más pruebas son el **modelo escalonado** y la **atención colaborativa**.



Figura 5. Modelo escalonado en el manejo de la depresión. Tomada de (MSSSI, 2014).

El modelo escalonado (Figura 5) consiste en adaptar el grado de intervención al estado y la evolución del paciente, de modo que implica un seguimiento estrecho y requiere de cierta coordinación entre distintos niveles de la atención sanitaria. Por su parte, el modelo de atención colaborativa potencia el papel de los profesionales de enfermería, en el marco de los servicios de atención primaria, como gestores de los casos y coordinadores de la atención, otorgándoles un papel en el seguimiento clínico y en la evaluación de la adherencia al tratamiento.

A la hora de instaurar el tratamiento, algunas guías internacionales, como la NICE (2022) recomiendan establecer una comunicación con el paciente con el objetivo de conocer sus preferencias sobre el inicio del tratamiento y respecto a los resultados que cabe esperar. Esto es especialmente importante puesto que todos los tratamientos farmacológicos que están indicados en primera línea tardan unas semanas en comenzar a hacer efecto.

También puede ser recomendable involucrar a la familia o a las personas más cercanas del entorno social del paciente o, si los hubiera, a sus cuidadores, con los objetivos de favorecer

la adherencia al tratamiento y de reforzar las recomendaciones adoptadas en el marco de la consulta clínica.

Se debe establecer un plan de seguimiento que incluya visitas iniciales a las dos o cuatro semanas desde la instauración de la terapia farmacológica, de modo que se pueda evaluar la respuesta inicial, los posibles efectos secundarios o, en su caso, la aparición de ideación suicida, que se ha documentado con mayor frecuencia al inicio del tratamiento. En pacientes considerados de alto riesgo de suicidio puede ser recomendable establecer una mayor frecuencia de visitas y realizar la primera tras una semana de tratamiento.

El paciente debe ser consciente de las razones que motivan el tratamiento, cuál es el medicamento escogido y la dosis inicial, así como la posibilidad de titular la dosis y los resultados que cabe esperar en función del tiempo transcurrido.

En el caso de niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico debe tener en cuenta que hay una menor cantidad de investigaciones realizadas sobre este grupo especí-

fico de la población que en adultos y que la respuesta a placebo es más alta. Además, algunos fármacos utilizados en población adulta, como los antidepresivos tricíclicos, no han mostrado suficiente eficacia en niños y adolescentes. Una preocupación recurrente con el uso de fármacos antidepresivos en la población pediátrica es la posibilidad de ideación suicida, que se ha reportado con mayor frecuencia que en el caso de adultos, pero el incremento absoluto de riesgo con el uso de fármacos frente a placebo es bajo (1-2%) y debe tenerse en cuenta también el aumento de riesgo que se produce en la depresión no tratada (NICE, 2019). La Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y Adolescencia, elaborada por el Ministerio de Sanidad (2018) recomienda dejar transcurrir un periodo de 2-4 semanas de observación en caso de depresión leve, pero siempre se recomienda la derivación a la atención especializada si durante el periodo de observación los síntomas empeoran o en aquellos casos en que se presente ideación suicida o conductas autolesivas.

La **evaluación de la eficacia** del tratamiento suele establecerse en función de la variación de la puntuación en diferentes escalas entre el inicio del seguimiento del paciente y el momento de la observación.

Cuando la eficacia se considere insuficiente, se deberán valorar distintas opciones. No existen pruebas suficientes que avalen un aumento de dosis del mismo fármaco cuando no se ha observado una respuesta adecuada. Sin embargo, un cambio de antidepresivo, incluso por otro del mismo grupo, sí puede aumentar la respuesta.

Se puede considerar también la complementación del tratamiento con otros fármacos como quetiapina, aripiprazol, risperidona y litio, que parecen incrementar la tasa de respuesta. El tratamiento con quetiapina ha obtenido resultados favorables y rápidos, especialmente en depresiones resistentes, aunque el mantenimiento de estos efectos en el tiempo y la probable aparición de efectos adversos (como somnolencia y aumento del riesgo cardiovascular) suelen desaconsejar su uso en el TDM.

## Tratamiento farmacológico

En la **Tabla 3** aparecen los fármacos utilizados en España con indicación en el tratamiento de la DM unipolar.

Exceptuando una presentación de clomipramina que, como alternativa a la vía oral, puede administrarse por vía parenteral (intravenosa o intramuscular) y el novedoso caso de la esketamina, de administración intranasal, todos los medicamentos comercializados en España con fármacos indicados en el tratamiento de la DM se administran por vía oral.

### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) suelen considerarse el tratamiento de **primera línea** por presentar buen perfil de eficacia y seguridad, especialmente en comparación con los antidepresivos tricíclicos y con los inhibidores de la monoaminooxidasa. Además de en la depresión, en ocasiones también son usados para tratar trastornos de ansiedad, alimentarios o del sueño.

Los ISRS actúan sobre la serotonina, un neurotransmisor que tiene un papel importante en el estado de ánimo y en la regulación del sueño, entre otras funciones fisiológicas. Cuando una célula nerviosa libera serotonina, ésta se une a determinados receptores en las células nerviosas. Una vez que la serotonina ha cumplido su función, la mayor parte de ella es recaptada por la célula nerviosa, lo que la retira del espacio entre las células nerviosas, también conocido como espacio sináptico o sinapsis. Esta recaptación de serotonina es un proceso clave para regular la cantidad de serotonina disponible en el cerebro.

Los ISRS bloquean la recaptación de serotonina por parte de las células nerviosas al bloquear varios subtipos de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), lo que significa que hay más serotonina disponible en la sinapsis. Esto puede tener un efecto terapéutico en

trastornos que cursan con bajos niveles de serotonina, como el TDM. La acción sobre los receptores 5-HT<sub>1</sub> parece tener un papel central en el efecto antidepressivo. Sin embargo,

también puede ser causa de efectos secundarios, como mareos, sintomatología gastrointestinal y cambios en el apetito y el peso.

<b>IMAO-A</b>	Moclobemida.
<b>Tricíclicos</b>	Imipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina.
<b>Heterocíclicos</b>	Mianserina, maprotilina.
<b>ISRS</b>	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.
<b>IRSN</b>	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina.
<b>Antagonistas NMDA</b>	Esketamina.
<b>Moduladores de la serotonina</b>	Vortioxetina.
<b>Moduladores del glutamato</b>	Tianeptina.
<b>IRDN</b>	Bupropión.
<b>ASIR</b>	Trazodona.
<b>NASSA</b>	Mirtazapina.
<b>IRNA</b>	Reboxetina.
<b>Agonistas melatoninérgicos</b>	Agomelatina.

**Tabla 3.** Clasificación de los fármacos antidepressivos comercializados en España.

IMAO-A: inhibidores de la monoaminoxidasa A; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IRDN: inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina; ASIR: antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e inhibidores débiles de la recaptación de 5-HT; NASSA: antagonistas selectivos de noradrenalina y serotonina; IRNA: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

La mayor parte de estos fármacos presenta un carácter inhibitor de varias enzimas del citocromo P450, especialmente fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina, pero también sertralina y citalopram. Deben evitar asociarse a antiarrítmicos, opioides y betabloqueantes.

La combinación con fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa, como tramadol, moclobemida, selegilina o linezolid, puede conducir a un síndrome serotoninérgico.

En este sentido, la implantación cada vez más amplia de estudios farmacogenéticos podrá permitir en el futuro minimizar las interacciones tanto entre fármacos como entre un gen y el fármaco, redundando en una mayor seguridad para el paciente y en mejores resultados farmacoterapéuticos (Oslin *et al.*, 2022).

Son fármacos habitualmente bien tolerados, con un **perfil de efectos adversos favorable**. Cuando estos aparecen suelen ser leves y transitorios, siendo los más comunes malestar estomacal y náuseas, síntomas anticolinérgicos (paroxetina), temblores por inhibición dopaminérgica en los ganglios basales o

hiponatremia. Habitualmente se administran en una única toma diaria.

Se aconseja retirarlos de manera gradual debido a la posible aparición del **síndrome de discontinuación de ISRS** (Fava *et al.*, 2015), que cursa con síntomas como trastornos gastrointestinales (náuseas, mareos, diarrea, vómitos), sudores, ansiedad o dificultad para dormir.

La administración durante el embarazo deberá ponderar el balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que la administración aumenta la frecuencia de defectos cardíacos congénitos. A pesar de que la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) dejó de usar el etiquetado tradicional<sup>3</sup> de las catego-

<sup>3</sup> Este etiquetado se dividía en seis categorías (A, B, C, D, X y N) en función del riesgo que representaba el consumo de un medicamento en función de los datos disponibles. En 2015 este etiquetado se sustituyó por una ficha resumen de seguridad, aunque no aplica a medicamentos que no requieren de prescripción médica ni a los aprobados antes del 30 de junio de 2001.

rías de riesgo en el embarazo en 2015, estos fármacos se encuadraban en la categoría C<sup>4</sup>.

### Citalopram

En España se encuentra comercializado en forma de comprimidos orales con dosis de 10, 20 y 30 mg (Prisdal®, Seropram®, Citalopram Mabo®, Citalvir®, Citalopram Ratio®, Citalopram Vir Pharma®, Citalopram Pensa® y EFG). Presenta una alta afinidad por el transportador de serotonina (SERT), pero su afinidad por receptores histaminérgicos, colinérgicos o adrenérgicos es muy baja, por lo que su perfil de efectos adversos es en general muy favorable, aunque puede provocar arritmias por aumento del intervalo QT. No se produce tolerancia en tratamientos crónicos. Los efectos adversos asociados al tratamiento suelen ser leves y transitorios. Al suspender el tratamiento, se debe realizar una reducción gradual de la dosis con el objetivo de evitar la aparición de un síndrome de discontinuación. No se recomienda en población pediátrica (<18 años).

### Escitalopram

Es el enantiómero S del citalopram. Se encuentra disponible en España en forma de comprimidos recubiertos y de gotas orales (Ciprallex®, Esertia® y EFG) en dosis de 20 mg/ml y de 10, 15 y 20 mg. Su perfil de eficacia y seguridad es similar al de citalopram (también puede aumentar el intervalo QT). Es uno de los antidepresivos más utilizados en España.

### Fluoxetina

En España solo se comercializa en dosis de 20 mg en medicamentos (Adofen®, Prozac® y EFG) en forma de comprimidos dispersables y de cápsulas. Es el ISRS de vida media más larga y presenta un efecto anorexígeno, probablemente por efecto sobre el neuropéptido

Y, por lo que podría resultar de elección en pacientes obesos (Gutiérrez *et al.*, 2002). Como otros ISRS, fue clasificado como de categoría C de riesgo en el embarazo, y es probablemente uno de los antidepresivos más estudiados a este respecto. Aunque se considera uno de los fármacos antidepresivos más seguros en el embarazo, su larga vida media podría conllevar acumulación en el feto. Puede utilizarse en niños a partir de 8 años en una dosis de 10 mg al día en combinación con terapia psicológica concurrente. Es el único ISRS con **indicación pediátrica**.

### Fluvoxamina

En España está disponible en medicamentos (Dumirox® y EFG) en forma de comprimidos y en dosis de 50 y 100 mg. Actualmente es uno de los ISRS menos utilizados y su perfil de eficacia y seguridad es el propio del grupo, pero presenta un elevado número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibidor del metabolismo hepático.

### Paroxetina

Es uno de los antidepresivos más usados. Está disponible en medicamentos (Seroxat®, Motivan®, Frosinor®, Daparox®, Paroxetina Ratio®, Paroxetina Mabo®, Paroxetina Stada®, Paroxetina Aurovitas® y EFG) en forma de comprimidos de 20, 30 y 40 mg y en gotas orales (33 mg/ml). Presenta muy baja afinidad por los receptores colinérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos. A diferencia de fluoxetina, puede producir aumento de peso (Marks *et al.*, 2008).

### Sertralina

Se encuentra disponible en España en forma de comprimidos y de concentrado para solución oral (Aremis®, Besitran®, Altisben®, Semonic® y EFG), en dosis de 20 mg/ml para el concentrado y de 50, 100 y 200 mg para los comprimidos. Presenta un buen perfil de eficacia y seguridad (especialmente a nivel cardiaco) pero el riesgo de diarrea es mayor que con otros ISRS.

### Antidepresivos tricíclicos

---

<sup>4</sup> La categoría C se aplicaba a fármacos que cuentan con estudios en reproducción animal que han mostrado un efecto adverso sobre el feto o en los que no se ha podido demostrar su inocuidad, mientras que no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluidos en esta categoría solo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

El mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos (ADT) se basa en una competición con las proteínas transportadoras de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Son fármacos cuya estructura química se compone de dos anillos aromáticos separados por

un anillo central no aromático con una cadena lateral (Figura 6). Los ADT difieren entre sí en las características de la cadena lateral y en la presencia de algún sustituyente sobre los anillos aromáticos.

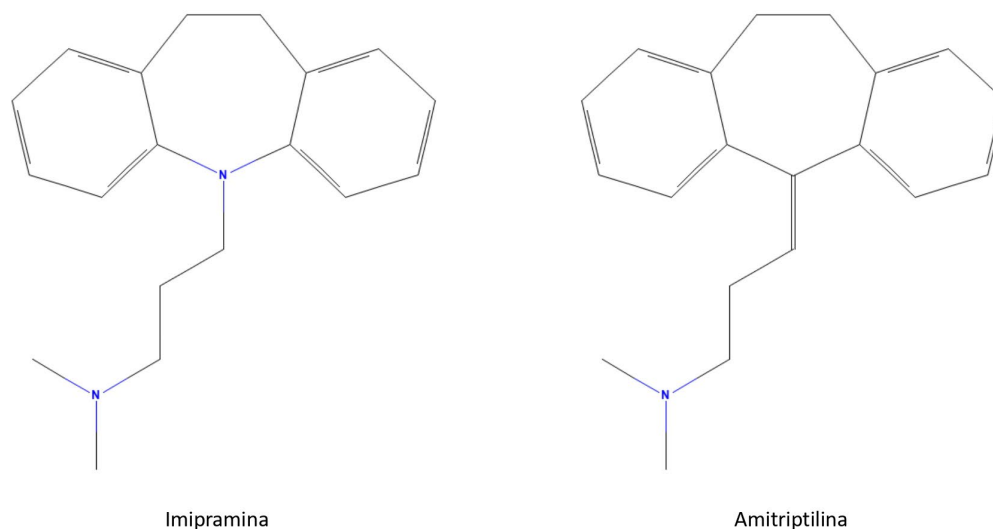


Figura 6. Estructura química de imipramina y amitriptilina.

Respecto a sus características farmacocinéticas, puede destacarse una buena absorción oral, aunque en algunos casos también se pueden administrar parenteralmente como alternativa cuando no es posible o no se recomienda la administración oral. Son drogas lipofílicas que atraviesan bien la barrera hematoencefálica (BHE). Presentan un volumen de distribución muy alto (10-50 veces mayor que el agua corporal), lo que indica una alta afinidad tisular y acumulación en los tejidos. Su degradación hepática produce metabolitos activos por desmetilación, mientras que la desactivación se da por glucuronidación.

Presentan un perfil de seguridad poco favorable, motivo por el que su consumo ha descendido notablemente tras la aparición de fármacos antidepresivos más seguros. Se reservan para casos resistentes a otros tratamientos y, por sus efectos analgésicos, para algunas migrañas y otros tipos de dolor, como el dolor neuropático.

Producen bloqueo de varios receptores (histaminérgicos, colinérgicos, adrenérgicos), por lo cual sus efectos adversos son muy variados. Entre ellos, destacan:

- Efectos anticolinérgicos por bloqueo de receptores muscarínicos, que puede producir sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento o visión borrosa.
- El bloqueo de receptores centrales muscarínicos puede provocar desorientación, delirios y alucinaciones.
- A nivel cardiovascular pueden producir hipotensión postural y taquicardias. Presentan toxicidad aguda sobre el corazón, pudiendo provocar arritmias o muerte súbita por fibrilación ventricular (infrecuente, pero la probabilidad aumenta cuando se usan dosis altas).
- Efectos gastrointestinales: anorexia, intolerancia gastrointestinal.



- Tienen una ventana terapéutica: aunque se aumente la dosis, no aumenta el beneficio pero sí los efectos adversos.

Interaccionan con alcohol, antipsicóticos, antihipertensivos y con otros antidepresivos, principalmente ISRS, ISRN e IMAO, por lo que si se van a introducir ADT se recomienda un periodo de lavado no inferior a 2-3 semanas.

Respecto a su uso en el embarazo, deberá valorarse la posibilidad de alternativas más seguras. Aquellos fármacos para los que hay datos disponibles se han encuadrado generalmente en la clase C de la FDA de riesgo en el embarazo.

### Imipramina

Imipramina (Tofranil®) se comercializa en dosis de 10, 25 y 50 mg y está indicada en adultos con TDM. Fue el primer ADT descubierto y se usó por primera vez en España en 1958. Sin embargo, actualmente se usa poco en la depresión, quedando reservada para casos refractarios a otros tratamientos con mejor perfil de seguridad.

### Amitriptilina

Los medicamentos comercializados en España que contienen amitriptilina (Tryptizol®, Deprelío®) contienen dosis de 10, 25, 50 y 75 mg. Es uno de los antidepresivos tricíclicos más utilizados, aunque se usa fundamentalmente en el tratamiento del **dolor neuropático** y en la **profilaxis de la migraña** debido a que las dosis más bajas usadas para estas indicaciones reducen la frecuencia de los efectos adversos. Presenta un potente efecto anticolinérgico y antihistamínico. Es un inhibidor no selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Presenta también efectos sobre canales de sodio y NMDA que justifican su empleo en el tratamiento del dolor neuropático y en la profilaxis de la migraña.

### Nortriptilina

En España está disponible en medicamentos (Norfenazin®, Paxtibi®) en dosis de 10 y 25 mg. Es el metabolito desmetilado de la ami-

triptilina y presenta un perfil de eficacia y seguridad similar a ésta.

### Clomipramina

Es el único fármaco con indicación en depresión en España del que se dispone de un medicamento de administración parenteral (Anafranil®, 25 mg en solución inyectable y para perfusión en ampollas). Los medicamentos comercializados con clomipramina para administración por vía oral (Anafranil®) están disponibles en dosis de 10, 25 y 75 mg. Su mecanismo de acción y perfil farmacodinámico son los descritos para este grupo.

### Trimipramina

Actualmente solo hay un medicamento comercializado en España con este fármaco (Surmontil®) en una dosis de 25 mg. Se diferencia de otros ADT en que no inhibe la recaptación de noradrenalina. No obstante, sí produce un bloqueo de receptores histamínicos y colinérgicos.

### Doxepina

Está disponible en España en una dosis de 25 mg (Sinequan®). Sus características farmacodinámicas son similares a las de los medicamentos de este grupo, destacando una muy alta afinidad por receptores de histamina H<sub>1</sub> (Shimamura *et al.*, 2011), muy superior a la de los antihistamínicos convencionales usados para las manifestaciones alérgicas, lo que conduce a un fuerte efecto sedante, más pronunciado al inicio del tratamiento.

### Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

El mecanismo de acción que justifica el uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en el TDM es similar al de los antidepresivos tricíclicos, pero son más selectivos, por lo que su tolerabilidad es mucho más aceptable y resultan eficaces produciendo escasos efectos adversos.

Cuando aparecen efectos adversos, los más habituales suelen ser insomnio, disfunción sexual, sequedad de boca y disminución del apetito. En caso de sobredosis pueden produ-

cirse depresión del SNC, convulsiones y trastornos de la conducción cardiaca.

### Duloxetina

Los medicamentos comercializados en España que contienen duloxetina (Cymbalta®, Cymbalta Difarmed®, Cymbalta BCNFarma®, Cymbalta Elam Pharma®, Cymbalta Melyfarma®, Cymbalta Ecofar®, Dulotex®, Oxitril® y EFG) contienen dosis de 30, 60, 90 y 120 mg. Además de en la depresión, se utiliza en el tratamiento del dolor neuropático diabético y en el trastorno de ansiedad generalizada. Se debe usar con precaución en pacientes epilépticos, con cardiopatías y con glaucoma no controlado. Aumenta el riesgo de hemorragias.

### Venlafaxina

Está disponible en España en forma de comprimidos de liberación inmediata (Dobupal®) y en comprimidos y cápsulas de liberación prolongada (Dobupal Retard®, Vandral Retard®, Venlabrain Retard®, Zarelis Retard®, Venlafaxina Retard Vir®, Venlafaxina Retard KRKA®, Venlafaxina Sun®, Zarelis Retard Melyfarma®, Zarelis Retard Difarmed®, Zarelis Retard Ecofar®, Zarelis Retard BCNFarma® y EFG). Además de la recaptación de noradrenalina y de serotonina, también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Puede producir un aumento de la tensión arterial en forma dosis dependiente y puede tener efectos arritmogénicos. Debe usarse con precaución en pacientes epilépticos.

### Desvenlafaxina

Desvenlafaxina es el metabolito O-desmetilado de la venlafaxina. En España, se encuentra comercializado (Enzude®, Pristiq® y EFG) en comprimidos de liberación prolongada. Presenta un perfil farmacodinámico y de seguridad similar al de venlafaxina.

## Otros fármacos antidepressivos

### Esketamina

Tanto por su mecanismo de acción, por la rápida instauración del efecto farmacológico, así como por la vía de administración, consti-

tuye quizá la **novedad** más interesante en el abordaje del TDM en décadas. El único medicamento que contiene esketamina (Spravato®) ha sido comercializado en España en 2022. Se trata del enantiómero S de la ketamina (Figura 7), un anestésico con amplia experiencia de utilización y con potencial de abuso fuera del ámbito clínico. Se administra por vía nasal mediante un pulverizador y está indicado como tratamiento, en combinación con un ISRS o IRSN, en adultos con TDM resistente al tratamiento, que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepressivos en el episodio depresivo moderado o grave actual. Además, se ha aprobado para ser administrado de forma conjunta con terapia antidepressiva oral en pacientes adultos con un episodio de TDM de moderado a grave, como tratamiento agudo a corto plazo, para la rápida reducción de los síntomas depresivos, cuando estos constituyan una emergencia psiquiátrica según criterio clínico. Esketamina es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor NMDA de glutamato. Este antagonismo produce un aumento de la liberación de glutamato que estimula al receptor del AMPA, lo que aumenta la señalización neurotrófica en regiones cerebrales implicadas en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional. Esto conduce a un aumento de la síntesis y secreción de BDNF, a la activación de otras vías de señalización neurotróficas como las mediadas por las cinasas ERK/MAPK y por proteína cinasa B (AKT), a la inhibición de la glucógeno sintasa (GSK-3) y a la activación de genes de plasticidad sináptica. Tales cambios se traducen en la producción de proteínas sinápticas y en sinaptogénesis, y en algunos casos en la restauración de la función sináptica reducida (Fernández-Moriano, 2022). Se caracteriza por presentar un efecto de inicio rápido, que puede notarse incluso en cuestión de pocas horas, frente al periodo de latencia habitual con el resto de tratamientos, que puede tardar semanas en aparecer. Se administra exclusivamente en el ámbito hospitalario bajo supervisión médica debido a su potencial de abuso y al riesgo de hipertensión.

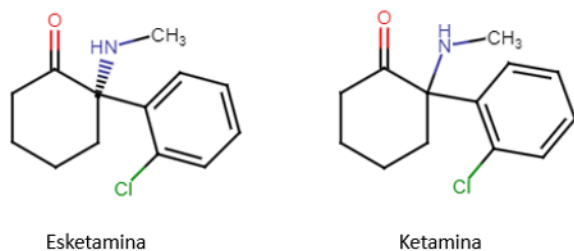


Figura 7. Estructura química de la esketamina.

### Vortioxetina

Se trata de uno de los antidepresivos de más reciente comercialización y está disponible tanto en forma de comprimidos como de gotas orales (Brintellix®). Está indicado en el TDM únicamente en población adulta. A diferencia de lo que ocurre con otros antidepresivos, su administración puede interrumpirse sin necesidad de disminuir gradualmente la dosis porque no provoca síndrome de discontinuación. Actúa inhibiendo la recaptación de serotonina, pero también produce una modulación de los receptores de este neurotransmisor. Es antagonista 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, y 5-HT<sub>1D</sub>, agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1B</sub> y agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Produce un efecto antidepresivo y ansiolítico.

### Tianeptina

Actualmente solo hay un medicamento comercializado con tianeptina (Zinosal®) y parece actuar como inhibidor sobre los receptores de glutamato y aumentando la liberación de BDNF. También se ha descrito un efecto débil de la tianeptina como agonista de los receptores opioides mu (Alamo *et al.*, 2019). Sus efectos antidepresivos aparecen tras entre una y dos semanas de tratamiento, por lo que actúa de manera más rápida que la mayor parte de los antidepresivos. El tratamiento no debe suspenderse de forma brusca porque puede precipitar un síndrome de abstinencia, caracterizado por síntomas como ansiedad, dolor abdominal, mialgias y artralgias. Con su uso se ha descrito la aparición de hiponatremia, probablemente provocada como consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), especialmente en pacientes ancianos.

Es uno de los fármacos antidepresivos de más reciente introducción.

### Mirtazapina

Se encuentra disponible en forma de comprimidos (Rexer®, Afloyan® y EFG) y en comprimidos bucodispersables (Rexer Flas®). Es un antagonista de los receptores presinápticos adrenérgicos alfa-2, lo que produce un aumento de la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. Bloquea los receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Produce un intenso efecto antihistamínico que le confiere marcadas **propiedades sedantes**, por lo que es de especial utilidad en aquellos casos en que el TDM cursa con insomnio. Con frecuencia provoca aumento del apetito y ganancia de peso.

### Trazodona

Se clasifica en un grupo del que es el único miembro (antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e inhibidores débiles de la recaptación de serotonina). En España está comercializado como EFG. Carece de efecto anticolinérgico a las dosis terapéuticas, pero es un potente antihistamínico que produce una intensa sedación. Debe usarse con precaución en pacientes con arritmia.

### Agomelatina

Este fármaco está comercializado en España en medicamentos en forma de comprimidos (Valdoxan®, Valdoxan Difarmed®, Valdoxan Elam Pharma®, Valdoxan Ecofar® y EFG). Es agonista de los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> de la melatonina y antagonista de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> de serotonina. Se utiliza sobre todo en casos de depresión que cursan con trastornos del sueño. Induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina. Tras la retirada brusca no se produce síndrome de abstinencia ni es adictógena. Presenta metabolitos inactivos. Produce con frecuencia aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas). Se recomienda un seguimiento estrecho de la **función hepática** durante el tratamiento con agomelatina, especialmente en pacientes que ya presenten daño hepático o tomen

otros fármacos hepatotóxicos, debido al riesgo de insuficiencia hepática.

### Reboxetina

Los medicamentos que contienen reboxetina (Norebox®, Irenor®) se utilizan poco actualmente debido a que presenta un perfil de efectos adversos menos favorable que otras alternativas. Se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares. Debe evitarse su uso en combinación con otros antidepressivos, IMAO, problemas cardiovasculares, trastornos de la micción y glaucoma de ángulo estrecho. Es el único inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina usado en España.

### Moclobemida

Es el único inhibidor de la isoforma A de la enzima monoaminoxidasa (IMAO-A) comercializado con indicación en TDM en España (Manerix®). Prácticamente no se usa porque su perfil de seguridad e interacciones es claramente desfavorable. Es un inhibidor reversible de esta enzima, que se encuentra en el cerebro y en otros órganos del cuerpo. Moclobemida actúa disminuyendo el metabolismo de la noradrenalina, de la dopamina y de la serotonina al inhibir la MAO, que tiene como función principal oxidar y descomponer estos neurotransmisores. Así, los IMAO permiten que estos neurotransmisores se acumulen en el cerebro, lo que puede tener efectos beneficiosos en la regulación del estado de ánimo y la conducta. Su asociación con alimentos ricos en tiramina (quesos curados, vísceras, alimentos ahumados, vino, chocolate, etc.) puede provocar una crisis hipertensiva, aunque es poco habitual salvo que se consuman cantidades excesivas (del medicamento o del alimento).

### Bupropión

En la actualidad, los medicamentos comercializados en España que contienen bupropión se usan con frecuencia como apoyo en la deshabitación tabáquica (Zyntabac®), aunque también hay otros indicados específicamente en el tratamiento del TDM (Elontril® y EFG). Inhibe de manera selectiva la recaptación de catecolaminas (noradrenalina y dopamina)

pero no afecta a la recaptación de la serotonina. Aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes con un umbral epileptógeno reducido, por lo que debe usarse con precaución en este caso y, en general, no debe sobrepasarse la dosis máxima recomendada (300 mg).

### Antidepressivos heterocíclicos

En este grupo se pueden encuadrar la mianserina (Lantanon®) y la maprotilina (Ludiomil®). Mianserina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina con propiedades sedantes por acción antihistamínica sobre los receptores H<sub>1</sub>. También presenta una acción antiadrenérgica sobre los receptores alfa-1. A las dosis habituales carece de actividad anticolinérgica.

La maprotilina presenta un perfil farmacológico similar al de los ADT. Apenas se usa en la actualidad.

### Tratamiento no farmacológico

Como se ha mencionado previamente, en los pacientes adultos con TDM la combinación de terapia farmacológica y psicoterapia ha mostrado beneficios superiores a cualquiera de ellas por separado, mientras que en el caso de la población pediátrica el beneficio de la psicoterapia no está tan claro.

No obstante, diferenciando entre distintos tipos de psicoterapia no está claro que una resulte más beneficiosa que otra. Por ejemplo, la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión de la Asociación de Psicología Americana (APA, 2019) no establece ninguna recomendación concreta como tratamiento inicial entre las terapias conductual, cognitiva, cognitivo-conductual, la psicoterapia interpersonal, la terapia psicodinámica y la terapia de apoyo. No obstante, sí recomienda como tratamiento combinado con la terapia farmacológica la terapia cognitivo-conductual o la psicoterapia interpersonal.

La **terapia cognitivo-conductual** pretende modificar las conductas disfuncionales y los pensamientos negativos asociados al TDM a través de un enfoque que requiere de una colaboración activa del paciente. Éste debe

practicar tanto en las sesiones como en su vida cotidiana las pautas establecidas partiendo de la base de que la conducta es aprendida y, por lo tanto, puede modificarse a través de la práctica regular de nuevos hábitos, y de que el comportamiento está determinado por la actividad cognitiva, de modo que la intervención a este nivel permitirá mejorar la actitud y el ánimo del paciente.

La **terapia interpersonal**, por su parte, pretende mejorar los síntomas de la depresión centrándose en la resolución de las áreas más problemáticas. A pesar de que se necesita de más estudios, parece que la evidencia científica se inclina a favor de una mayor probabilidad de remisión del TDM cuando se utiliza una combinación de esta terapia con el tratamiento farmacológico frente al empleo de la terapia farmacológica o la psicoterapia por separado (Qaseem *et al.*, 2016).

Por otro lado, la **terapia electroconvulsiva** (TEC) se reserva para casos de TDM severos en los que no han funcionado los tratamientos previos. Ha mostrado ser efectiva a corto plazo e incluso más efectiva que los fármacos en los casos más graves. Es importante que el paciente conozca los riesgos y los posibles beneficios de la TEC y dé su consentimiento informado. Esta terapia deberá usarse únicamente mientras los beneficios superen a los efectos adversos o hasta que se consiga el beneficio clínico deseado. No obstante, una vez conseguida tal mejora, el paciente deberá continuar con tratamiento farmacológico o psicológico con el objetivo de prevenir una recaída.

La estimulación transcraneal directa podría ser efectiva en el tratamiento agudo, pero no todavía faltan estudios de mayor calidad que confirmen el beneficio. La estimulación del nervio vago no ha demostrado eficacia.

La fototerapia como monoterapia en fase aguda ha sido eficaz en depresiones estacionales y, en mucha menor medida, en depresiones no estacionales. En las estacionales ha mostrado eficacia similar a determinados tratamientos farmacológicos, como la fluoxetina, y no farmacológicos, como la terapia cognitivo-conductual.

El empleo de la hierba de San Juan o hipérico es controvertido, puesto que a pesar de que se usa para estados de decaimiento o desánimo, presenta efectos secundarios y, especialmente, numerosas interacciones, entre las que se encuentran algunas con determinados antidepresivos, lo que podría aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico<sup>5</sup>. Además, se debe tener en cuenta que, como ocurre con otros productos a base de plantas, se debe tener en cuenta que la composición raramente está estandarizada.

## Tratamiento de grupos especiales de la población

### Ancianos

Como se ha mencionado, el TDM es más frecuente en personas de mediana y avanzada edad, por lo que se trata de una enfermedad prevalente en este grupo de la población. A este hecho se suma un mayor consumo general de medicamentos debido a la presencia de diversas comorbilidades.

Los medicamentos antidepresivos pueden tener un efecto perjudicial sobre la función cognitiva, que se une al deterioro habitual en la edad avanzada. Este efecto es más marcado en fármacos con efecto anticolinérgico, como los ADT.

Como regla general, se recomienda comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis habitual en adultos y que la dosis de mantenimiento sea la mínima eficaz.

En pacientes polimedcados será más probable la aparición de efectos adversos debido a las interacciones entre los diferentes medicamentos. El riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico es mayor al asociar un ISRS con fármacos de efecto serotoninérgico como linezolid o tramadol.

---

<sup>5</sup> El síndrome serotoninérgico es una reacción potencialmente grave que se puede producir al consumir determinados medicamentos que aumentan el tono serotoninérgico. Los signos y síntomas principales incluyen hipotermia (que puede superar los 41°C), hiperreflexia, temblor, hipertensión, diarrea, midriasis y coma. El tratamiento consiste en la suspensión del tratamiento y en el soporte para el control sintomático.

Algunos ISRS, como la sertralina y el citalopam, son antidepresivos considerados seguros en ancianos. Por el contrario, la agomelatina no se recomienda a pacientes mayores de 75 años y la reboxetina no tiene indicación en la depresión en ancianos.

### Niños y adolescentes

El uso de fármacos antidepresivos en niños y adolescentes ha sido controvertido debido a la asociación con la ideación suicida.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), tras evaluar la relación beneficio-riesgo de los fármacos antidepresivos en este grupo de la población, ha concluido que el único antidepresivo con un balance favorable es la fluoxetina. Por este motivo, está indicada en España en niños de 8 años o más (AEMPS, 2006).

### Embarazo y lactancia

La recomendación general durante el embarazo es evitar la exposición a medicamentos en la medida en que resulte posible, usando únicamente aquellos que sean imprescindibles y en los que la relación beneficio-riesgo sea favorable.

Los ISRS pueden provocar malformaciones cardíacas en el feto, como coartación aórtica, especialmente si se consumen durante el primer trimestre. Además, pueden provocar en el recién nacido un síndrome de discontinuación debido al cese de la exposición.

La venlafaxina se ha asociado a defectos cardíacos, anencefalia y paladar hendido.

El consumo de ADT implica una exposición fetal elevada, con un riesgo alto de síndrome de retirada. No se recomienda el uso de amitriptilina, clomipramina ni imipramina. De ser necesario, se prefiere el uso de nortriptilina por tener un menor efecto anticolinérgico e hipotensor.

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Los profesionales farmacéuticos, y muy especialmente el farmacéutico comunitario, pueden contribuir a mejorar la calidad de vida y a mitigar los efectos del TDM mediante un adecuado asesoramiento al paciente y a su entorno familiar. La depresión es un problema de salud mental que muy mayoritariamente se aborda en el ámbito ambulatorio y, exceptuando la esketamina, de reciente introducción y exclusivamente de uso hospitalario, todos los medicamentos usados en el tratamiento del TDM son dispensables por la farmacia comunitaria.

En este sentido, el farmacéutico se sitúa en una posición asistencial privilegiada para proporcionar al paciente conocimientos, información rigurosa y apoyo con el objetivo de optimizar los resultados de la farmacoterapia y minimizar sus efectos adversos.

Los farmacéuticos tienen un contacto frecuente con el paciente. Se estima que la relación de visitas a la farmacia con respecto a la consulta de medicina de atención primaria es de 7:1. La farmacia es un centro accesible y muy cercano a los pacientes gracias a la existencia de una red de alrededor de 22.000 farmacias. Además, la farmacia se entiende como un espacio con un ambiente más relajado y distendido, que favorece el diálogo y la apertura emocional, garantizando siempre la confidencialidad y el respeto a la intimidad de los pacientes.

Derivado de esto, es frecuente que el farmacéutico establezca una relación más o menos estrecha y de confianza que permite un conocimiento profundo de la persona, de modo que es más fácil conocer el estado anímico, las actividades que realiza, así como detectar cambios en la conducta. Así, el farmacéutico comunitario puede contribuir a la detección precoz del trastorno depresivo y promover el uso racional de los medicamentos anti-depresivos una vez que estos han sido prescritos.

También en relación con la frecuencia de las visitas a la farmacia está la posibilidad de establecer un seguimiento del paciente. El farmacéutico es el profesional sanitario que

de forma más estrecha puede conocer el conjunto de aspectos terapéuticos del paciente: el régimen farmacoterapéutico pautado, la frecuencia con la que el paciente recoge su medicación o incluso si hay medicación que no está tomando. Así, se pueden detectar errores en la interpretación de la pauta posológica, posibles interacciones o una falta de adherencia al tratamiento.

El seguimiento farmacoterapéutico en el marco de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales** es de gran utilidad para evaluar la efectividad de la terapia, así como para detectar posibles efectos adversos producidos por la medicación. De este modo, el papel asistencial del farmacéutico puede abarcar distintas áreas.

## I. Detección precoz

El farmacéutico comunitario puede identificar, a través de una serie de síntomas o de un cambio en determinados hábitos del paciente, un posible estado depresivo o el inicio de éste.

En el marco de una conversación informal el paciente puede manifestar algún evento que pueda ser desencadenante de un trastorno depresivo, siempre teniendo en cuenta que la respuesta de cada persona ante situaciones estresantes o negativas es diferente. No obstante, la observación de cambios en el estado de ánimo, como una mayor irritabilidad o nerviosismo, la manifestación de pensamientos negativos o la pérdida de interés pueden ser indicios del trastorno depresivo, especialmente cuando se mantienen en el tiempo.

En cualquier caso, también es posible que el farmacéutico no conozca la situación personal del paciente pero observe un cambio de hábitos, como la demanda de productos naturales con efecto calmante o sedante, o de productos relacionados con manifestaciones de un estrés excesivo, como aquellos indicados en la caída del cabello, para el dolor de cabeza o incluso para la dermatitis. Estas situaciones pueden dar pie a realizar una intervención breve que oriente al farmacéutico sobre el estado del paciente y sobre la necesidad de derivarlo a una consulta médica.

## II. Educación sanitaria

Ante un paciente con un diagnóstico establecido de TDM, el farmacéutico comunitario puede ejercer una labor asistencial de especial interés, por varios motivos: en primer lugar, porque existe un periodo de latencia entre la instauración de la terapia y la aparición del efecto antidepresivo que requiere de una labor de información sobre el mecanismo de acción del medicamento y sobre el efecto que cabe esperar; además, la concurrencia en el tiempo de una falta inmediata de efecto y de la aparición de efectos adversos puede condicionar negativamente la adherencia al tratamiento prescrito; por otro lado, la visita a la farmacia comunitaria con el objetivo de recoger la medicación prescrita puede alertar al farmacéutico sobre un posible deterioro de la situación del paciente, lo cual es especialmente importante dada la relación conocida entre este trastorno de salud mental y el suicidio.

Así, de acuerdo a datos de Farmaindustria (2016), la **adherencia** al tratamiento de los pacientes con TDM puede ser excepcionalmente baja, descendiendo hasta un porcentaje del 28%. Sin embargo, tal y como puso de manifiesto el informe del Programa ADHIÉ-RETE (2015), elaborado por el CGCOF, tras la intervención del farmacéutico la adherencia puede mejorar en hasta un 75%, lo que redundará en una mayor calidad de vida y reduce los problemas relacionados con los medicamentos.

Un problema adicional relacionado con la pérdida de adherencia es la posibilidad de aparición de un síndrome de discontinuación del tratamiento. Se debe informar al paciente de que, en caso de que el tratamiento no sea efectivo o de que aparezcan efectos adversos, debe ponerlo en conocimiento tanto del farmacéutico, con el objetivo de que le pueda asesorar para mitigar estos efectos, como del prescriptor, para que valore la idoneidad del tratamiento escogido, pero siempre evitando su interrupción brusca. Si esta interrupción se produce, en los días siguientes pueden aparecer síntomas como dolor de cabeza, mareo, inquietud, ansiedad, náuseas o diarrea. No obstante, aunque este síndrome de disconti-

nuación puede presentarse con prácticamente todos los fármacos, el riesgo es mayor con algunos ISRS o IRSN como la paroxetina o la venlafaxina, mientras que es muy bajo con la agomelatina.

Por otra parte, el suicidio es una de las principales causas de muerte en España y está bien documentada su relación con el TDM. En 2021 se produjeron aproximadamente 4000 suicidios en España, lo que representa alrededor de 11 fallecimientos por esta causa cada día.

En cuanto respecta al ámbito de actuación del farmacéutico, en los casos con mayor riesgo de suicidio puede ser recomendable que el paciente tenga un acceso más controlado o restringido a la medicación, puesto que es frecuente que el intento autolítico se produzca mediante la ingesta masiva de medicamentos. Así, si el entorno familiar o el cuidador son accesibles, es conveniente asesorarles sobre la pauta posológica a seguir, tanto de la medicación antidepresiva como de cualquier otro tratamiento prescrito, de modo que el paciente no tenga un acceso directo a los medicamentos. En caso de que esto no sea posible, una opción a ofrecer desde la farmacia comunitaria pueden ser los sistemas personalizados de dispensación (SPD), que pueden prepararse con frecuencia semanal y además de dificultar una administración inadecuada de los medicamentos, favorecerán la frecuencia de las visitas a la farmacia y permitirán establecer un mejor seguimiento farmacoterapéutico.

## III. Optimización de la farmacoterapia

### Minimización de efectos adversos de los medicamentos

#### Gastrointestinales

Son uno de los efectos adversos más comunes en el tratamiento farmacológico del TDM, especialmente en los primeros días o semanas. Las náuseas, los vómitos y la diarrea se relacionan con la actividad serotoninérgica, especialmente con los receptores 5-HT<sub>3</sub>. Es importante que el paciente conozca que, a



pesar de que estos efectos adversos pueden ser muy frecuentes y molestos, en la mayor parte de los casos no son graves y tienden a remitir a las pocas semanas de tratamiento.

El conocimiento por parte del paciente de que se trata de un efecto adverso común y que no reviste gravedad es importante para evitar la pérdida de adherencia al tratamiento, lo que podría condicionar negativamente la eficacia del medicamento y también para evitar la posible aparición de un síndrome de abstinencia o de discontinuación.

Reacciones adversas gastrointestinales demasiado acusadas, por otro lado, pueden comprometer la adecuada absorción del fármaco. También es posible que en ciertos casos el organismo no desarrolle una tolerancia suficiente como para poder continuar el tratamiento, y en tal caso deberá valorarse el ajuste de la dosis o el cambio por otro medicamento. En cualquier caso, el farmacéutico puede recomendar al paciente medidas generales que contribuyan a controlar estos síntomas:

- Hacer comidas menos copiosas y más frecuentes.
- Evitar comidas muy grasas, dado que enlentecen el vaciado gástrico.
- Salvo que la ficha técnica o el prospecto indiquen lo contrario, puede ser recomendable administrar el medicamento con el estómago lleno para evitar un posible efecto perjudicial sobre la mucosa gástrica.
- Teniendo en cuenta que estos síntomas deben ser transitorios y mejorar con el tiempo, si existe un marcado efecto irritativo sobre la mucosa gástrica, el farmacéutico puede recomendar la administración de antihistamínicos anti-H<sub>2</sub> o un inhibidor de la bomba de protones durante un tiempo limitado. En caso de potencial interacción farmacológica, se puede recurrir a plantas como el jengibre, de especial utilidad en caso de náuseas.
- También, salvo que otra pauta haya sido expresamente indicada, en aquellos casos en que el fármaco se administre en una única toma se recomienda que ésta se haga por la

noche, de modo que los efectos adversos queden disimulados por el sueño nocturno.

- La diarrea suele responder bien a antidiarreicos como la loperamida o el racecadotril, pero si ésta persiste probablemente el prescriptor deberá valorar un cambio de tratamiento.

- Las formas de liberación prolongada están disponibles para algunos fármacos y suelen ser mejor toleradas, por lo que podrán ser una opción a valorar por el médico prescriptor.

### Sequedad de boca

Aunque no es habitual con los ISRS, sí puede aparecer con la administración de aquellos fármacos con mayor efecto anticolinérgico, como los ADT. Puede contrarrestarse mediante chicles, caramelos, colutorios o sprays bucales específicamente diseñados para tratar este síntoma. Habitualmente contienen xilitol u otro agente osmótico que favorece la salivación. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los preparados que contienen polioles como el xilitol presentan el riesgo de generar diarrea osmótica si se consumen en cantidades altas.

### Hipotensión ortostática

Es un efecto adverso relacionado con el efecto adrenolítico sobre los receptores alfa-1, frecuente con los ADT.

Se recomienda medir la presión arterial de manera habitual y en los momentos en que aparezca malestar general, dolor de cabeza o mareo. En la farmacia se suele ofrecer el servicio de medida de la presión arterial y el farmacéutico debe conocer el modo de actuar en caso de que exista hipotensión. Es recomendable colocar al paciente en decúbito supino y, si se observa un cuadro presincojal en el que el nivel de consciencia comienza a estar alterado, se puede colocar al paciente acostado con las piernas en alto, por encima de la posición de la cabeza (posición de Trendelenburg).

Para evitar la hipotensión se recomienda una hidratación abundante y la ingesta liberal de sal.

En situaciones de calor, especialmente en el verano, son más frecuentes estos fenómenos por efecto de la vasodilatación provocada por el calor.

Se deberá advertir al paciente sobre la necesidad de evitar las infusiones diuréticas y productos drenantes, que tenderán a agravar la hipotensión. Esta recomendación es importante dado que algunos de los fármacos anti-depresivos producen un aumento del apetito y del peso corporal, lo que puede llevar al paciente a consumir estos productos.

### Disfunción sexual

La pérdida de deseo sexual es a la vez un síntoma de la depresión y un posible efecto adverso común a la mayor parte de los antidepresivos.

Si este síntoma aparece en el paciente de forma discontinua, es decir, en momentos puntuales, se puede recomendar al paciente esperar a momentos en los que los síntomas no estén presentes.

Sin embargo, es habitual que la pérdida de la libido esté presente todo o casi todo el tiempo. En esta situación, en el caso de los hombres el prescriptor puede valorar la introducción de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafil, que permitirá mejorar la calidad de la erección y puede incrementar la libido y mejorar la satisfacción sexual.

En determinados casos se puede valorar, siempre de acuerdo al criterio del prescriptor, la omisión de alguna dosis. En función del antidepresivo concreto, esta omisión puede dar lugar a concentraciones subterapéuticas de fármaco que podrían no afectar al efecto antidepresivo pero que serían suficientes para reducir este efecto adverso. La implementación y el éxito de esta medida depende-

rá de la semivida del fármaco, siendo más problemática con fármacos con una larga vida media.

En caso de que el problema no se resuelva, se podrá valorar un ajuste de dosis o incluso la sustitución por otro fármaco antidepresivo.

### Fotosensibilidad

Es una reacción especialmente común entre los ADT. Se recomienda evitar la exposición directa a luz durante largos periodos de tiempo y abstenerse de utilizar cabinas de bronceado.

Asimismo, se recomienda utilizar fotoprotección de calidad y con factor de protección alto (50 o superior).

Los síntomas más habituales de la fotosensibilidad son prurito, rubor y eritema doloroso que, dependiendo de su gravedad podrán tratarse con lociones post-exposición social (con calamina o alfa-bisabolol, por ejemplo) o incluso requerir de corticoides tópicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Nota informativa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes. 2006. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI\\_2006-04\\_fluoxetina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-04_fluoxetina.pdf)
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>.
- **Alamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, Zaragoza C**. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019; 12(3): 170-86. DOI: 10.1016/j.rpsm.2018.09.002.
- **American Psychological Association (APA)**. APA Clinical Practice Guideline for the treatment of depression across three age cohorts. 2019. Disponible en: <https://www.apa.org/depression-guideline>.
- **Asociación Americana de Psiquiatría (AAP)**. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5ª Ed. Arlington, VA. Asociación Americana de Psiquiatría. 2014.
- **Bosch JA, Nieuwdorp M, Zwinderman AH, Deschasaux M, Radjabzadeh D, Kraaij R et al**. The gut microbiota and depressive symptoms across ethnic groups. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 7129. DOI: 10.1038/s41467-022-34504-1.
- **Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U**. BDNF/NF-κB Signaling in the Neurobiology of Depression. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(21): 3154-63. DOI: 10.2174/138161282366617011141915.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)**. La intervención del farmacéutico mejora notablemente la adherencia a los medicamentos de los pacientes mayores, crónicos, polimedicados e incumplidores. Programa ADHIERETE. (Junio 2015). <http://www.portalfarma.com/Profesionales/consejoinforma/Paginas/Resultados-ADHIERETE.aspx>.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)**. Manual Lumens. Abordaje de la salud mental desde la farmacia comunitaria. 2022. Disponible en: <https://www.farmaceticos.com/farmaceticos/farmacia/campanas/lumens-dar-luz-a-la-salud-mental/>.
- **COVID-19 Mental Disorders Collaborators**. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 398(10312): 1700-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
- **Cuéllar Rodríguez S**. Depresión. *Panorama Actual Med*. 2017; 41(403): 374-403.
- **Dean J, Keshavan M**. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017; 27: 101-11. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.01.025.
- **Díaz García Ó, Dévora Figueroa C, Díez González LM, Fernández del Pozo de Salamanca MB**. Farmacología del sistema nervioso. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019. p. 1-120.
- **Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E**. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2015; 84(2): 72-81. DOI: 10.1159/000370338.
- **Farmaindustria**. Plan de adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento. 2016. Disponible en: <http://www.farmaindustria.es/adherencia/wp-content/uploads/sites/6/2016/11/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf>
- **Fernández Moriano C**. Esketamina (Spravato®, Janssen-Cilag) en trastorno depresivo mayor resistente. *Panorama Actual Med*. 2022; 46(459): 1337-47.
- **Gutiérrez A, Saracibar G, Casis L, Echevarría E, Rodríguez VM, Macarulla MT et al**. Effects of fluoxetine administration on neuropeptide y and orexins in obese Zucker rat hypothalamus. *Obes Res*. 2002; 10(6): 532-40. DOI: 10.1038/oby.2002.72.
- **Instituto Nacional de Estadística (INE)**. La salud mental en la pandemia. 2021. Disponible en: [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INECifrasINE\\_C&cid=1259953225445&p=1254735116567&pagina=ProductosYServicios%2FINECifrasINE\\_C%2FPYSDetalleCifrasINE](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259953225445&p=1254735116567&pagina=ProductosYServicios%2FINECifrasINE_C%2FPYSDetalleCifrasINE).
- **Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C**. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(2): 321-38. DOI: 10.1038/s41380-019-0585-z.
- **Kessler RC, Bromet EJ**. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:119-38. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.
- **Marks DM, Park MH, Ham BJ, Han C, Patkar AA, Masand PS et al**. Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf*. 2008; 7(6): 783-94. DOI: 10.1517/14740330802423168.
- **Ministerio de Sanidad (MS)**. Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2022-2026. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/saludmental/Ministerio\\_Sanidad\\_Estrategia\\_Salud\\_Mental\\_SNS\\_2022\\_2026.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/saludmental/Ministerio_Sanidad_Estrategia_Salud_Mental_SNS_2022_2026.pdf).
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)**. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto. 2014. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avialiat\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avialiat_compl.pdf).
- **National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on Depression, Parenting Practices, and the Healthy Development of Children; England MJ, Sim LJ, editors**. *Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215117/> DOI: 10.17226/12565.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Depression in adults: treatment and management. 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>.
  - **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Depression in children and young people: identification and management. 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134>
  - **Navío Acosta M, Pérez Sola, V (coords.).** Depresión y suicidio 2020. Documento estratégico para la promoción de la Salud Mental. 2020. Wecare-u. Disponible en: <https://fundadeps.org/recursos/depresion-y-suicidio-2020-libro-blanco/>.
  - **Organización de Naciones Unidas (ONU).** Informe de políticas: la COVID-19 y la necesidad de actuar en relación con la salud mental. Disponible en: [https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/policy\\_brief\\_-\\_covid\\_and\\_mental\\_health\\_spanish.pdf](https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/policy_brief_-_covid_and_mental_health_spanish.pdf).
  - **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Mental Health Atlas 2020. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036703>.
  - **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Salud mental y COVID-19: datos iniciales sobre las repercusiones de la pandemia. 2022. Disponible en: [https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental\\_health-2022.1](https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental_health-2022.1).
  - **Organización Panamericana de la Salud (OPS).** Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales. 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34006/PAHONMH17005-spa.pdf>.
  - **Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR et al.** Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 328(2): 151-61. DOI: 10.1001/jama.2022.9805.
  - **Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D.** Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016; 164(5): 350-9. DOI: 10.7326/M15-2570.
  - **Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, Zwinderman AH, Ikram MA, van Meurs JBJ et al.** Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 7128. DOI: 10.1038/s41467-022-34502-3.
  - **Rana T, Behl T, Sehgal A, Srivastava P, Bungau S.** Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *J Mol Neurosci*. 2021; 71(10): 2008-21. DOI: 10.1007/s12031-020-01754-x.
  - **Santana Florida VD, Nistal Franco IM, Cruz Forcade JF, Losada Pérez CP, Del Yerro Álvarez MJ.** Terapéutica de los trastornos del estado de ánimo. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019. p. 247-74.
  - **Saveanu RV, Nemeroff CB.** Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am*. 2012; 35(1): 51-71. DOI: 10.1016/j.psc.2011.12.001.
  - **Shimamura T, Shiroishi M, Weyand S, Tsujimoto H, Winter G, Katritch V et al.** Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin. *Nature*. 2011 Jun 22;475(7354):65-70. DOI: 10.1038/nature10236.
  - **Subdirección General de Información Sanitaria.** Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2. Madrid: Ministerio de Sanidad. 2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud\\_mental\\_datos.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf).
  - **Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY et al.** The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019; 4(4): 623-32. DOI: 10.1038/s41564-018-0337-x.