

GUÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO SOBRE DEPRESIÓN

Autores:

Amalia García – Delgado Morente

Licenciada en Farmacia

Farmacéutica Comunitaria. Sevilla

Miembro del Grupo de Investigación en

Farmacología Experimental y Farmacoterapia (CTS-259). Universidad de Sevilla

Miguel Ángel Gastelurrutia

Licenciado en Farmacia

Farmacéutico Comunitario. Guipúzcoa

Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131).

Universidad de Granada

Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (sefac)

Editora:

Maria José Faus

Doctora en Farmacia

Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular.

Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131).

Universidad de Granada

A pesar de que esta **Guía** incluye en su título el Seguimiento Farmacoterapéutico de un problema de salud concreto, esto no debe entenderse como limitar la Atención Farmacéutica a una enfermedad.

El paciente es uno, y dividirlo en partes, incluso por patologías, no aportará sino una visión mutilada de sus necesidades y aspiraciones en salud.

Esta **Guía** tiene como objetivo facilitar la fase de estudio necesaria para realizar Seguimiento Farmacoterapéutico de un paciente.

La fase de estudio trata de profundizar en los problemas de salud y en los medicamentos que toma el paciente, o sea, un análisis lo más completo posible del Estado de Situación del paciente a una fecha determinada. De dicho Estado de Situación se obtendrán las sospechas de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) que el paciente puede estar sufriendo, y a partir de éstos se realizarán sucesivas intervenciones para intentar resolver los PRM.

Por lo tanto, esta **Guía** lo que pretende es ayudar a que el farmacéutico conozca los aspectos fundamentales de los problemas de salud y de los medicamentos indicados para estos problemas de salud, y así poder realizar intervenciones farmacéuticas de calidad, útiles para los pacientes y que faciliten el trabajo al resto de profesionales sanitarios.

Coordinador de esta edición:

Emilio García Jiménez

Licenciado en Farmacia.

Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131).

Universidad de Granada.

Impresión: Espai Gràfic Anagrafic, S.L.

ISBN: 84-600-9857-5

Depósito Legal: B-8034-03

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	5
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN	6
3. BASES BIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN	7
3.1. FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	7
3.2. HIPÓTESIS DE LOS DOS IMPACTOS	10
3.3. HIPÓTESIS FISIOPATOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN	11
3.3.1. Componente genético	11
3.3.2. Alteraciones de la neurotransmisión	11
3.3.3. Alteraciones endocrinas	12
3.3.4. Estrés social	12
4. SÍNTOMAS GENERALES DE LA DEPRESIÓN	12
5. TIPOS DE DEPRESIÓN	13
6. MEDICACIÓN ANTIDEPRESIVA Y OTROS TRATAMIENTOS	15
6.1. FASES DEL TRATAMIENTO	15
6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN	16
6.3. PSICOTERAPIA	18
6.4. TERAPIA ELECTRO CONVULSIVA (TEC)	18
7. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	18
7.1. NECESIDAD DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES DEPRESIVOS	20
7.2. MEDICIÓN DE LA NECESIDAD DE MEDICACIÓN	22
7.2.1. Indicaciones y utilidades de los principios activos antidepresivos ..	22
7.2.2. Duración de los tratamientos. Supresión de la medicación	23
7.2.3. Adhesión al tratamiento. Cómo ayudar al paciente	24
7.2.4. ¿Están diagnosticados los pacientes depresivos existentes?	24
7.3. MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA MEDICACIÓN	26
7.3.1. Mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos	26
7.3.2. Posología, ventana terapéutica y variabilidad interindividual	31
7.3.3. Interacciones que disminuyen la acción del antidepresivo	32
7.3.4. Posibles escalas a utilizar para controlar la efectividad del tratamiento	33
7.3.5. Otros factores a tener en cuenta sobre la efectividad	34
7.3.6. Estrategias más habituales para el tratamiento de la depresión ...	35
7.3.7. Principios activos potenciadores de la efectividad antidepresiva ...	37

7.4. MEDICIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA MEDICACIÓN	38
7.4.1. Mecanismo de acción y posología de los fármacos antidepresivos .	38
7.4.2. Efectos adversos de los fármacos antidepresivos. Tratamiento	39
7.4.3. Interacciones de los antidepresivos que pueden provocar inseguridad del tratamiento	42
8. USO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS EN POBLACIONES ESPECIALES	44
9. BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS	47

1. INTRODUCCIÓN

Debido al ritmo de vida moderno, la depresión se ha convertido en una patología habitual en los países del primer mundo. Sin embargo no se trata de un estado de ánimo pasajero de tristeza, ni de una señal de debilidad personal o emoción, que pueda alejarse voluntariamente. Tampoco de un defecto del carácter que pueda superarse simplemente con esfuerzo.

El trastorno depresivo es una enfermedad que afecta a todo el cuerpo, al estado de ánimo y a la mente. Afecta a la alimentación, al descanso nocturno, a la opinión de sí mismo y de la vida en general.

La depresión es un estado emocional que casi todas las personas sufren en algún momento de su vida. El problema radica en distinguir cuando esa emoción se debe considerar enfermedad y requiere tratamiento médico. Sin tratamiento los síntomas pueden durar semanas, meses o años, mientras que un tratamiento adecuado puede ayudar al 80% de las personas afectadas. Se trata de un problema de salud que afecta al paciente y a su entorno social, y que requiere de la atención de todo el equipo de salud.

El farmacéutico comunitario, mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico de estos pacientes, puede ayudar en gran medida al cumplimiento del tratamiento y a garantizar la efectividad y seguridad de la medicación.

A pesar de que las sustancias psicotrópicas se vienen utilizando desde la antigüedad, no habían sido estudiadas con detalle, por lo que no resultaban suficientemente efectivas a la vez que producían problemas de seguridad en cuanto a conductas desadaptativas o alteraciones orgánicas. Sin embargo en los últimos cincuenta años esta situación ha cambiado y se han desarrollado fármacos realmente útiles, siendo actualmente cuando la neurociencia está avanzando realmente en el conocimiento del sistema nervioso en general, y de la psicofarmacología más concretamente.

En estos pacientes, el problema del seguimiento de la enfermedad por parte del médico y de la farmacoterapia por parte del farmacéutico, radica en que no se disponen de pruebas de laboratorio ni de marcadores biológicos capaces de medir en qué punto se encuentra la enfermedad, sospechar una crisis o saber si la medicación está ayudando definitivamente al paciente. Así, los trastornos psiquiátricos, tanto en su inicio como en sus recaídas, dependen de factores genéticos, situaciones de estrés, personalidad, apoyo social, influencias ambientales, etc.

El tratamiento de la depresión deberá permitir una remisión parcial o total de los síntomas ligados a la depresión, una mejoría del estado mental y de las relaciones sociales, y una reducción del riesgo de recurrencia y de recaída.

La depresión dispone de tratamientos tanto farmacológicos como psicoterapéuticos, que pueden utilizarse independientemente o combinados y que consiguen ser efectivos, a pesar de que es conocida la tendencia a la cronicidad de este problema de salud. Raramente, en aquellas ocasiones en que no se pueden utilizar los medicamentos antidepressivos o éstos no son suficientemente efectivos, se debe recurrir a la terapia electroconvulsiva (TEC).

2. EPIDEMIOLOGIA DE LA DEPRESIÓN.

Los criterios diagnósticos de la depresión se comenzaron a desarrollar en la década de los ochenta, y continúan en constante evolución tratando de diferenciar una depresión "normal", causada por "un mal día", de un verdadero trastorno del estado de ánimo, considerado ya como una auténtica psicopatía.

Debido a lo reciente de estos criterios diagnósticos, los estudios epidemiológicos sobre la enfermedad depresiva en Estados Unidos, están dando actualmente sus primeros resultados.

La incidencia es del 5-6% de la población, con una prevalencia del 5 al 11% a lo largo de la vida. La probabilidad de que se dé la enfermedad es dos veces mayor en mujeres que en hombres, siendo el pico de comienzo habitual entre 20 y 40 años. Son episodios de larga duración, con el 50% de recurrencias tras un único episodio, e incluso mayor si se han producido varios episodios previos. La morbilidad es similar a la de la angina de pecho o a la de la enfermedad aterosclerótica, y más debilitante socialmente que la diabetes o la artritis. Sólo la tercera parte de los pacientes se encuentran en tratamiento.

Los intentos de suicidio alcanzan al 10% de los pacientes deprimidos. El 15% de las personas gravemente deprimidas terminan suicidándose, y de éstas, el 70% visitan al médico de cabecera unas 6 semanas antes del suicidio.

En Europa, el primer informe relacionado con la epidemiología de los trastornos depresivos lo desarrolla el estudio ODIN, que trata de conocer la prevalencia y los factores de riesgo de la depresión, en zonas urbanas y rurales de distintos puntos de Europa. En él se obtienen los siguientes resultados:

La prevalencia general es del 8,5%, siendo doble la frecuencia en las mujeres que en los hombres. Se establecen tres categorías según las zonas geográficas europeas: (1) Alta prevalencia: zona urbana de Gran Bretaña e Irlanda. (2) Baja prevalencia: zona urbana de España. (3) Media prevalencia: El resto de las zonas geográficas. En general la zona rural tiene una menor prevalencia de depresión que la zona urbana.

Según otros autores, la prevalencia en el curso de la vida llega a ser del 17% y en el caso de la depresión breve recurrente del 11%. Todos los estudios coinciden en que la incidencia es doble en las mujeres, y fácilmente se desarrolla como enfermedad crónica. Hay predicciones de que en el año 2020 será la segunda enfermedad más incapacitante, por detrás de la cardiopatía isquémica.

Los resultados de los estudios epidemiológicos son muy interesantes: la depresión es una enfermedad común, muy poco tratada y que sin embargo puede ser tratada con éxito, que amenaza a la propia vida y en el caso de intento de suicidio puede dejar secuelas importantes; que debilita no solo al paciente, sino también a la familia que supone un gran coste social debido al absentismo laboral, a la pérdida de trabajo o, cuando menos,

al descenso de la productividad; además, origina un alto coste sanitario debido a la duración del tratamiento farmacológico.

En resumen, estos estudios concluyen que una parte importante de la población europea en edad laboral, sufre un trastorno depresivo y podría beneficiarse de una ayuda clínica a corto plazo. Por esa razón los esfuerzos sanitarios se encaminan actualmente a identificar casos de depresión no tratada, a conseguir tratamientos farmacológicos efectivos y a lograr el cumplimiento de la medicación por parte del enfermo. En todos estos puntos, puede el farmacéutico comunitario participar en el equipo de salud, contribuyendo a mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

3. BASES BIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN.

3.1. FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

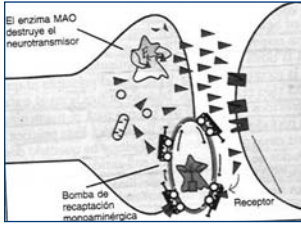
La psicofarmacología actual se basa en la neurotransmisión química. Para entender los trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC) y la acción de los fármacos que tratan de mejorar esos trastornos, es necesario hacer un repaso de la fisiología del SNC y los principios de la neurotransmisión.

El cerebro tiene más de 10^{11} neuronas, aunque lo que determina su tamaño no es el número de neuronas, sino el crecimiento de éstas. Gracias al aumento del número de axones y dendritas, el cerebro llega a ser hasta cuatro veces mayor en el adulto que en el recién nacido. El cerebro culmina su capacidad de desarrollo cuando establece asociaciones entre distintas áreas cerebrales, según lo requiera el entorno, esto es, según la necesidad de adaptación.

El SNC se representa como una serie de neuronas, que se conectan por sus axones. Los impulsos nerviosos que se envían y reciben no saltan directamente de unas neuronas a otras, sino que lo hacen a través de un neurotransmisor que lanza la neurona presináptica y que se une al receptor de la neurona postsináptica. Por tanto el impulso eléctrico se convierte en señal química en la sinapsis, y vuelve a convertirse en impulso eléctrico que desencadena respuestas bioquímicas en la segunda neurona.

Tanto las enzimas como los receptores, son moléculas de proteína que se sintetizan en el núcleo de la neurona y son transportadas hasta el terminal del axón. Las enzimas tienen distintas funciones como la fabricación y destrucción de neurotransmisores. A su vez, los receptores se encargan de capturar y reaccionar con los neurotransmisores de la sinapsis.

Por tanto, la neurotransmisión consiste en el siguiente proceso: el neurotransmisor es almacenado en vesículas en la neurona presináptica. Al llegar un impulso eléctrico el neurotransmisor se dispara, atravesando la sinapsis, buscando y uniéndose en el lugar diana del receptor selectivo que se sitúa en la neurona postsináptica. Esto inicia el proceso que desemboca en un nuevo impulso eléctrico y en sus correspondientes respuestas bioquímicas.



Esquema de la neurotransmisión y de los mecanismos de recaptación y destrucción de neurotransmisores.

Stahl, S. En Psicofarmacología esencial.

Así es como el cerebro hace sus trabajos (pensar, recordar, controlar movimientos...), por medio de las descargas eléctricas de las neuronas cerebrales y la síntesis de distintas sustancias gracias al proceso de neurotransmisión.

Las enfermedades mentales afectan a las distintas fases de la neurotransmisión, y los fármacos que actúan sobre el SNC, incluidos la cafeína, alcohol, drogas de abuso y nicotina, lo hacen sobre los distintos componentes de este proceso.

Por tanto, tres de los elementos más importantes de la neurotransmisión son los neurotransmisores, los receptores y las enzimas:

1. La misión de **los neurotransmisores** es salir “disparado” desde el axón de la neurona presináptica, buscar e impactar en el lugar diana del receptor específico. Actúa como una llave que encaja en la cerradura receptora, para conseguir transmitir el impulso eléctrico. Una vez liberados los neurotransmisores en la sinapsis, pueden seguir distintos caminos:

- Unirse al sitio específico del receptor de la neurona postsináptica.
- Sufrir una recaptación hacia la neurona presináptica por medio de un transportador o “bomba recaptadora”, después de haberse unido a su receptor y haber participado en la neurotransmisión. Este es un sistema de reutilización de los neurotransmisores.
- Reincorporarse a la neurona presináptica al ser degradado, convertido en metabolito inactivo, por una enzima como la monoaminooxidasa (MAO).
- Ser metabolizado, y por tanto destruido, por una enzima como la catecol-O-metiltransferasa (COMT) en la sinapsis.

2. Actualmente se da mucha importancia a la interacción selectiva entre el único sitio de unión del neurotransmisor y **los receptores**, ya que ésta es la forma en que la información es codificada y decodificada. De la misma manera que se ha dicho que es posible que varíen las cantidades de producción de neurotransmisor también puede ocurrir que se modifiquen las tasas de síntesis de receptores, con lo que se consigue modificar la sensibilidad de la sinapsis. Cuando una sinapsis se usa demasiado, es decir cuando hay una hiperactividad por exceso de neurotransmisor, se disminuye la producción de receptor, de manera que al haber menos receptores en los terminales se produce una menor tasa de neurotransmisión. Este efecto se denomina **regulación a la baja** (down regulation). Por el contrario cuando la actividad es insuficiente, por falta de neurotransmisor, se aumenta la sensibilidad de la sinapsis aumentando la síntesis de receptor, de forma que se incrementa la neurotransmisión. Este efecto se denomina **regulación al alza** (up regulation). Estos mecanismos de regulación de la sensibilidad sináptica permiten que cada circuito neuronal cerebral funcione correctamente. Si la sensibilidad de algún cir-

cuito fuera anormalmente alta aparecerían continuamente calambres, convulsiones, trastornos psicóticos y mentales. Esta alteración es la que se sospecha en algunos trastornos mentales como veremos a continuación.

3. Por último la función de **las enzimas** es convertir el precursor del neurotransmisor en la molécula de neurotransmisor activa y una vez que éste ha actuado en el receptor se une a él para destruirlo. Se trata de una unión muy selectiva. La variación en los niveles de enzimas afecta a la cantidad disponible de neurotransmisor y por tanto a la neurotransmisión. Esta posible variación se utiliza en psicofarmacología para controlar la depresión.

Hay muchos neurotransmisores que se liberan a las distintas sinapsis, y hoy ya se conocen varias decenas. Comentamos a continuación los más implicados en los trastornos depresivos:

Acetilcolina (Ach)

Es secretada por neuronas en muchas áreas del cerebro. En general tiene un efecto excitador. Se trata de un neurotransmisor inductor del sueño REM, facilitador de la memoria y que tiene el control neuromuscular del movimiento. Los receptores de Ach disminuyen en la vejez, en la enfermedad de Alzheimer y en pacientes esquizofrénicos, encontrándose aumentados en la depresión y el alcoholismo.

Dopamina

Los receptores del sistema dopaminérgico están en regiones cerebrales que hacen posible el pensamiento, la toma de decisiones, el movimiento corporal, la exaltación del ánimo y la agresividad. Su efecto suele ser inhibitorio. La dopamina disminuye en la vejez, en la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y en la esquizofrenia.

Noradrenalina

La noradrenalina se sintetiza a partir de la dopamina por medio de la dopamina- β -hidroxilasa en las vesículas presinápticas. Participa en el control sueño-vigilia, en la disminución de la agresividad, la buena memoria y aprendizaje, además regula el humor y la conciencia, aumentando el estado de alerta. Se dan niveles alterados de noradrenalina en la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, manía y depresión.

Serotonina

Participa en el control del sueño y vigilia, en la exaltación del ánimo, contribuye a la disminución de la sensibilidad al dolor, a la regulación del apetito y del estado afectivo. Los cambios en los niveles de este neurotransmisor influyen en las patologías relacionadas con el ánimo, la sensibilidad al dolor y el apetito.

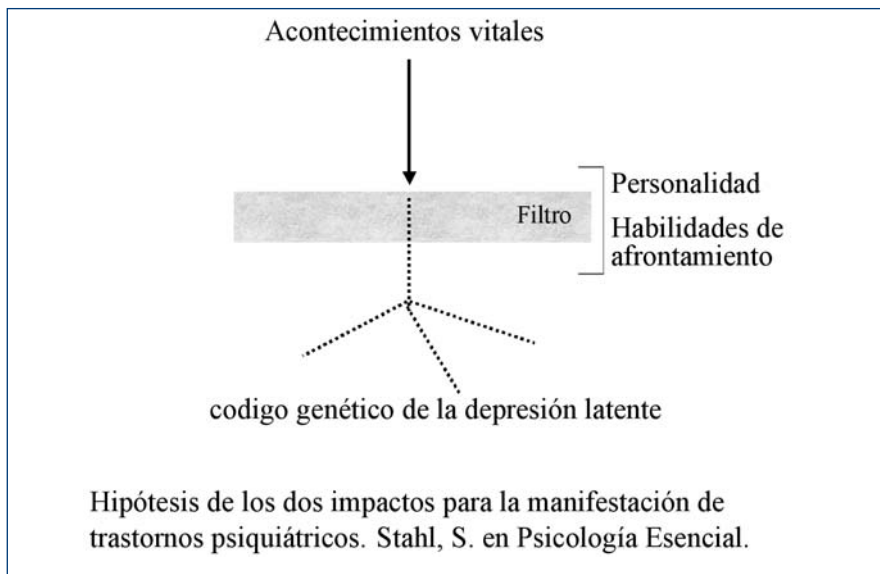
Los receptores y los enzimas son el blanco de las acciones de los fármacos que actúan sobre el SNC. En ocasiones se intenta, modificar la acción del neurotransmisor sobre su receptor, mientras que en otras, se ocupa el receptor directamente para bloquearlo. Sobre los enzimas, se actúa inhibiéndolas de forma reversible o irreversible.

3.2. HIPÓTESIS DE LOS DOS IMPACTOS.

Actualmente se acepta que los trastornos psiquiátricos requieren de la interacción de cuatro elementos:

- Vulnerabilidad genética.
- Situación externa estresante.
- Personalidad, capacidad de afrontar las situaciones, apoyo social.
- Otras influencias ambientales que incluyen enfermedades diversas.

Una buena explicación fisiopatológica de los trastornos psiquiátricos es la “hipótesis de los dos impactos”, que postula que para que estos se manifiesten el paciente debe tener un “primer impacto” de vulnerabilidad genética y un “segundo impacto” de tipo ambiental.



Probablemente ante un genoma muy vulnerable, un pequeño detonante ambiental provocará un trastorno grave, como la esquizofrenia. Sin embargo, en un genoma fuerte, la depresión o la ansiedad pueden permanecer latentes hasta que un elemento externo estresante provoque su manifestación. Esta capacidad de permanecer latente, puede deberse a que la persona haya desarrollado una personalidad con capacidad para la adaptación y para afrontar dificultades, y tenga un buen apoyo social.

Según esta hipótesis la depresión y la ansiedad son difíciles de prevenir, diagnosticar y tratar, porque aunque haya un componente genético que predisponga al individuo, el filtro que supone una personalidad fuerte y la capacidad para afrontar distintas situaciones, junto con el hecho de que estos parámetros puedan ser modificados por la persona, hacen que no se pueda prever a priori si el trastorno se va a manifestar. Así mismo tampoco se dispone de un parámetro que permita medir **objetivamente** una recaída o la efectividad del tratamiento, porque depende de situaciones diarias e individuales del enfermo.

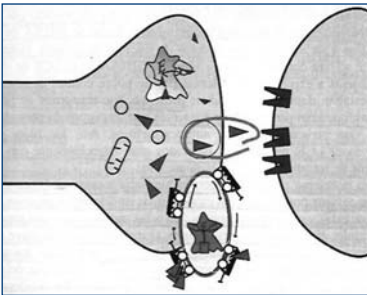
3.3. HIPÓTESIS DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN.

3.3.1. Componente genético

Como ya se ha citado, el componente genético es importante en la etiología del trastorno depresivo. De hecho, distintos estudios llegan a la conclusión de que los niños con un pariente de primer grado con un trastorno afectivo es dos veces más probable que desarrollen la enfermedad que la población general y si tienen dos parientes con trastornos el riesgo aumenta cuatro veces. En cualquier caso no es éste el único factor necesario para que se desarrolle la enfermedad sino que depende de los estresores externos, de la personalidad y de otras enfermedades que puedan precipitarla.

3.3.2. Alteraciones de la neurotransmisión

Al parecer la base fisiopatológica de los trastornos psiquiátricos, consiste en la teoría de la alteración del flujo normal de la neurotransmisión química, que provoca problemas conductuales o motores. Concretamente la depresión se explicó inicialmente sobre la **hipótesis monoaminérgica**, que consideraba el trastorno debido a un déficit de neurotransmisores monoaminérgicos: Noradrenalina (NE), Serotonina (5-HT) y Dopamina (DA). Se basaba en que ciertos fármacos que disminuían la cantidad de estos neurotransmisores podían inducir depresión, y a su vez los pacientes depresivos respondían a fármacos que potenciaban estos neurotransmisores (IMAO, ADT, ISRS). Como consecuencia de la falta de neurotransmisores en la sinapsis se produce una disminución de la neurotransmisión, lo que explicaría los síntomas propios de la depresión como insomnio, pérdida de apetito, pérdida de interés, etc., aunque tras décadas de investigación no parece que este déficit de neurotransmisores sea necesario o suficiente para que se presente un trastorno depresivo.



Representación del estado depresivo, donde el neurotransmisor está agotado en la sinapsis.

Stahl, S. En Psicofarmacología esencial.

Esta hipótesis, además, no da respuesta, ni explica, la actividad de todos los fármacos que actúan sobre los neurotransmisores monoaminérgicos, por lo que posteriormente se ha desarrollado la **hipótesis de los receptores de neurotransmisores** (o hipótesis de desregulación). Considera que el agotamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos, produce una regulación anómala al alza de los receptores postsinápticos como compensación a la falta de neurotransmisores, y es esta situación la que se relaciona con la depresión. Esta teoría, por tanto, entiende que efectivamente hay falta de DA, NA y 5-HT, pero también hay un exceso de receptores, que provoca un mal funcionamiento del sistema

serotoninérgico y catecolinérgico. Según predomine la falta de neurotransmisor presináptico o la sensibilidad de los receptores, se podría hablar de varios subtipos de depresión.

3.3.3. Alteraciones endocrinas

En los pacientes depresivos se dan, generalmente, problemas en el sistema inmune. Estos, no está demostrado que se deba específicamente al trastorno en sí mismo o a otras características de los pacientes, variables según su estado de salud. Además se suele producir una situación de hipercortisolemia que los fármacos antidepressivos revierten a la normalidad. También es habitual una respuesta disminuida o exagerada de la hormona tiroestimulante (TSH) a la hormona tiroidea exógena (TRH), que se correlaciona con la severidad de la depresión.

Todas estas alteraciones tratan de correlacionarse con el trastorno depresivo, para llegar a usarlos como marcadores biológicos del estado del enfermo, pero el desarrollo de estas técnicas aún es incipiente.

3.3.4. Estrés social

Se ha nombrado ya la importancia de los factores estresantes como desencadenantes de los episodios depresivos. El 75% de los pacientes con depresión mayor han sufrido algún suceso estresante importante, como la pérdida de un ser querido, en los meses previos al inicio de la enfermedad. Estos aspectos psicológicos afectan al balance de neurotransmisores; por eso es importante, junto con el tratamiento farmacológico, un tratamiento psicosocial que prevenga recaídas y ayude a la aceptación de la medicación por parte del paciente. (ver Bases biológicas de la depresión. Hipótesis de los dos impactos).

4. SÍNTOMAS GENERALES DE LA DEPRESIÓN.

Los síntomas propios del trastorno depresivo son:

- **Afecto deprimido:** Se presenta en el 100% de los casos; suele ser menor por la tarde. Se define como sentimiento de tristeza o vacío y/o apariencia triste. En niños y adolescentes aparece como ánimo irritable.
- **Insomnio:** Se presenta en el 80-85% de los casos, con despertar temprano porque se adelanta el ciclo de sueño-vigilia.
- **Pérdida de apetito y disfunción sexual:** La serotonina regula el apetito y la noradrenalina el funcionamiento sexual. La falta de estos neurotransmisores provoca los síntomas.
- **Falta de capacidad para experimentar placer y emociones:** Estos pacientes suelen perder el deseo sexual y llegan a perder la habilidad para experimentar emociones normales como el llanto.

- **Alteraciones psicomotoras:** Se presentan tanto en forma de agitación (sensación de ansiedad y nerviosismo) como de retardo (decaimiento, fatiga, lentitud en las respuestas).
- **Alteraciones cognitivas:** Baja autoestima, pesimismo, desesperanza, pensamientos de muerte y suicidio.
- **Trastornos en la memoria reciente:** Se deben a las obsesiones que ocupan la mente unido a la falta de atención propia de la alteración psicomotora.

El médico de atención primaria o el especialista se basan en estos síntomas para diagnosticar la enfermedad. Aunque pueden ayudar los sistemas de clasificación que establecen distintos criterios diagnósticos, siempre se requiere de experiencia y capacidad para detectar los signos propios del trastorno.

Existen hoy día distintas pruebas de laboratorio, que se utilizan en investigación que, en caso de que lleguen a desarrollarse de forma fiable, serán de gran ayuda para el diagnóstico por parte del médico y el seguimiento posterior de la efectividad de la medicación por parte del farmacéutico. Se trata de ensayos como el estudio de alteraciones del sueño, la prueba de supresión con dexametasona, la disminución del 5-HIAA (Ácido 5-hidroxi-indol-acético, metabolito de la Serotonina) en líquido cefalorraquídeo, prueba de estimulación con TRH, etc.

5. TIPOS DE DEPRESIÓN.

Durante los años setenta y ochenta se estableció una clasificación de tipos de depresión según algunas características clínicas, pero ha dejado de utilizarse por no tener utilidad diagnóstica. Esta clasificación incluía la depresión familiar y no familiar, la aguda y la crónica, la endógena y la reactiva, etc. Actualmente se utiliza otra clasificación sin relación con las características biológicas del trastorno. Destacamos a continuación los trastornos más habituales:

- **Trastorno depresivo mayor con características melancólicas.** La clasificación del DSM-IV la define como una depresión mayor unida a características que la convierten en severa y endógena, con marcada agitación, retardo y anorexia. Responde bien a los antidepresivos y no solo a la psicoterapia.
- **Trastorno depresivo mayor estacional.** Los episodios se dan en otoño o invierno y remiten en primavera. Se debe a la falta de exposición solar, no requiriendo de estrés social. Tratamiento: terapia lumínica (luz solar) durante 20 minutos diarios.
- **Depresión geriátrica.** Este tipo va en aumento en los últimos años y es de prevalencia superior que la de la población general. Es de difícil diagnóstico porque el declive general se considera como algo propio de la edad. Se debe a la idea de edad avanzada, junto al hecho de ser una etapa de decepción y pérdidas. Presenta síntomas inespecíficos (el paciente se encuentra mal) y no refiere problemas anímicos frecuente-

mente. Tratamiento: responde bien a antidepresivos, que se mantienen durante largo tiempo. Hay que tener en cuenta la disminución del metabolismo hepático y del aclaramiento renal así como la presencia de enfermedades concomitantes habituales en esta época de la vida.

- **Distimia.** Trastorno depresivo leve pero duradero (más de 2 años) y muy recurrente. Suele comenzar en la adolescencia y se alterna con periodos cortos de bienestar. Presenta los síntomas normales de la depresión sin alteraciones del apetito, sexuales o psicomotores.
- **Trastorno disfórico premenstrual.** Es un trastorno más severo que el síndrome premenstrual. Consiste en síntomas depresivos en la mayoría de los ciclos menstruales, con más síntomas afectivos que somáticos. Tratamiento: cambios dietéticos (evitar cafeína, alcohol, sal. Añadir vitamina B6 y B12), ejercicio, antidepresivos ISRS, benzodiazepinas.
- **Depresión breve recurrente.** Episodios depresivos de corta duración, una vez al mes sin relación con el ciclo menstrual. Tratamiento: antidepresivos ISRS y trifluoperazina junto con psicoterapia.

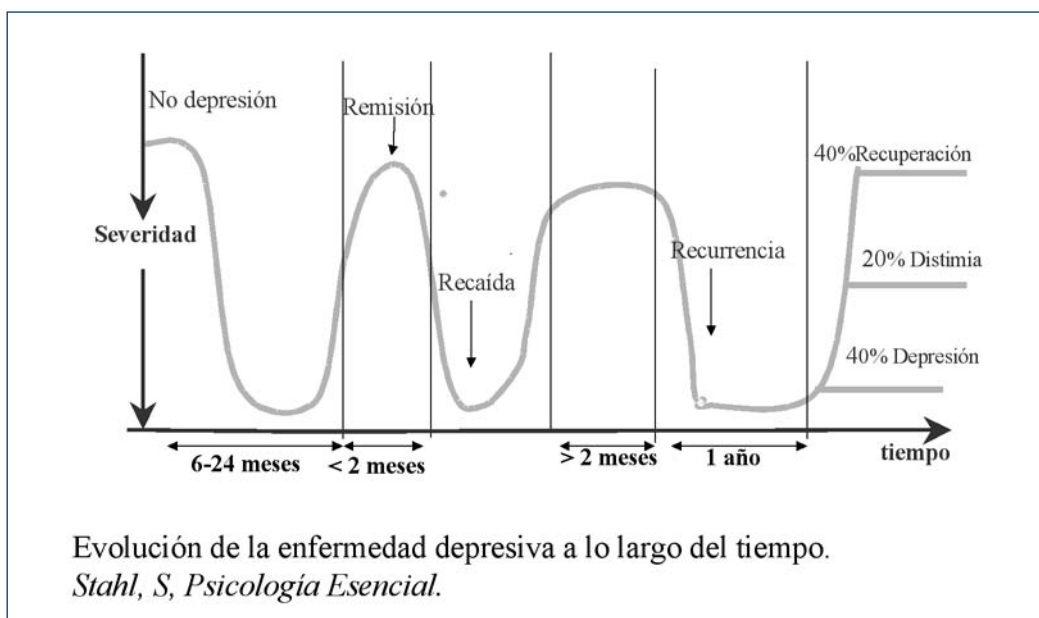
Trastorno Disfórico Premenstrual	Síndrome Premenstrual
Síntomas afectivos predominantes y severos: Irritabilidad, ansiedad, etc.	Síntomas afectivos mucho menos severos.
Síntomas físicos: sensibilidad mamaria, embotamiento.	Síntomas físicos predominantes: sensibilidad mamaria, embotamiento.
Prevalencia: 3-5%	Prevalencia: 20-80%
TDP: Los síntomas se presentan regularmente la semana anterior de la menstruación y desaparecen con la llegada de la menstruación.	

Diferencias en la sintomatología del Trastorno disfórico premenstrual, considerado trastorno psiquiátrico y Síndrome premenstrual, más frecuente y considerado como un trastorno normal de la mujer. Según DSM IV.

6. MEDICACIÓN ANTIDEPRESIVA Y OTROS TRATAMIENTOS.

El tratamiento de la depresión pretende disminuir la morbi-mortalidad debida a este trastorno: suicidio o intento de suicidio, accidentes debido a la pérdida de atención, fracasos en los estudios, pérdidas de trabajo y los costes derivados como problemas familiares, absentismo laboral o disminución en la productividad, costes sanitarios, etc.

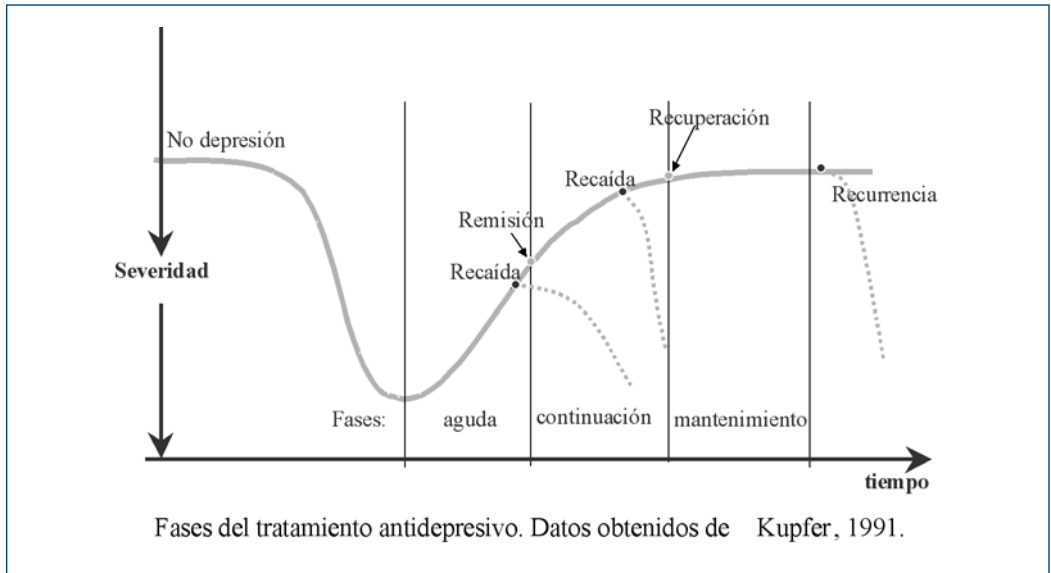
Diversos estudios concluyen que los episodios de depresión no tratados duran de 6 a 24 meses, y solo se alarga más de 2 años en el 5-10% de los casos. Sin embargo el tratamiento permite acelerar la recuperación y evitar las recaídas y recurrencias, evitando que se convierta en un problema crónico.



El tratamiento de la depresión puede realizarse con tratamiento farmacológico, psicoterapia, una combinación de medicación y psicoterapia y con terapia electro convulsiva.

6.1. FASES DEL TRATAMIENTO.

Durante el primer episodio depresivo el médico suele prescribir un fármaco antidepresivo. Sólo los casos muy leves se solucionan con psicoterapia y sin medicación. En la **fase aguda** el objetivo es eliminar todos los síntomas del episodio; dura varias semanas, hasta que hay una respuesta clínica positiva importante con una mejoría del 50% de los síntomas. En la **fase de continuación**, si el paciente consigue la recuperación (4-9 meses sin sintomatología) el médico podría tratar de interrumpir la medicación, aunque puede tomar la decisión de realizar una **fase de mantenimiento**, para evitar las recurrencias. Ésta puede durar desde un año a toda la vida, dependiendo de las probabilidades de nuevos episodios, y en este caso se suelen prescribir antidepresivos solos o asociados a psicoterapia. En el caso de **episodios refractarios** al tratamiento, se utilizan antidepresivos asociados a otros fármacos como estrategia de potenciación o terapia electro convulsiva.



6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN.

Para el tratamiento de la depresión se utiliza un grupo de medicamentos muy heterogéneo, que se clasifican actualmente por sus efectos sobre los neurotransmisores (tabla 1). Todos los medicamentos antidepresivos tratan de aumentar la concentración de neurotransmisores en la sinapsis consiguiendo, finalmente, una regulación a la baja de los receptores de los neurotransmisores clave, para lo que pueden utilizar distintos mecanismos.

1. Antidepresivos Inhibidores de la enzima mono-amino-oxidasa (IMAO): impiden la destrucción de los neurotransmisores por la MAO.
2. Antidepresivos tricíclicos (ADT) y afines: bloquean la bomba de recaptación de los neurotransmisores en la neurona presináptica.
3. Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): impiden la recaptación selectiva del neurotransmisor serotonina por la neurona presináptica.
4. Otros antidepresivos de acción dual:
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRDN).
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).
 - Antidepresivos antagonistas de receptores 5-HT₂ e inhibidores de la recaptación de serotonina (ASIR).
 - Antidepresivos de acción noradrenérgica, serotoninérgica y histaminérgica específicas (NASSA).
 - Antidepresivos selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN).

Tabla 1. Clasificación de fármacos antidepresivos.

Fármaco	Tipo	Principio activo
IMAO	No selectivo	Tranilcipromina
	Selectivo MAO A	Moclobemida
ADT		Amitriptilina
		Amoxapina
		Clomipramina
		Dosulepina
		Doxepina
		Imipramina
		Lofepramina
		Maprotilina
		Nortiptilina
ISRS		Trimipramina
		Citalopram
		Fluoxetina
		Fluvoxamina
		Paroxetina
Acción dual	IRND	Sertralina
		Bupropion
	IRSN	Venlafaxina
	ASIR	Nefazodona
		Trazodona
	NASSA	Mianserina
Mirtazapina		
ISRN	Reboxetina	

* Fármacos autorizados en España únicamente para la deshabituación tabáquica. Datos correspondientes a los fármacos autorizados en España obtenidos del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de 2002 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.

El tratamiento farmacológico está indicado en todos los enfermos con depresión moderada y grave, pero actualmente se prescribe también en los casos leves, debido al aumento de prevalencia y cronicidad de la enfermedad.

Todos los antidepresivos tienen aproximadamente la misma efectividad, pero en casos leves se tiende a prescribir fármacos de pocos efectos secundarios como los ISRS, que son, por tanto, de primera elección.

Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes que utilizan antidepresivos responden al tratamiento. Los primeros signos de mejoría aparecen después de una semana de tratamiento, pero la recuperación significativa no se inicia hasta 3 o 6 semanas después del inicio del tratamiento, y la recuperación completa después de 6 a 8 semanas. La duración mínima de tratamiento debe ser de 6 meses, alcanzando la estabilización del paciente, ya que el mayor riesgo de recaída se da entre 4 y 6 meses después del inicio

de la mejoría. Se observa hasta un 69% de recaídas por interrupción del tratamiento. En caso de finalización de la medicación, la interrupción siempre debe ser gradual.

Si hay recurrencia, lo recomendado es prescribir el fármaco antidepresivo que fue útil en el primer episodio. Como ya se ha indicado, los casos refractarios o de mucha recurrencia requieren tratamiento de mantenimiento.

6.3. PSICOTERAPIA.

Hasta hace algún tiempo sólo se consideraba la posibilidad de utilizar las técnicas de terapia psicológica, en los trastornos depresivos leves y en pacientes muy motivados.

Actualmente la asociación de tratamiento farmacológico y psicoterapia está demostrando que previene las recaídas y alarga el tiempo entre episodios, manteniéndose el paciente sin medicación.

6.4. TERAPIA ELECTRO CONVULSIVA (TEC).

Se utiliza en las formas más graves de depresión. Es un tratamiento eficaz y rápido en su inicio, aunque con duración limitada y relativamente seguro, ya que tiene los riesgos de la anestesia general y la posibilidad de producir alteración en la memoria.

Terapia electro convulsiva: Tratamiento consistente en el uso de shocks eléctricos para inducir una convulsión controlada, con el objetivo de tratar los desequilibrios químicos del cerebro.

7. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

El Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), como cualquier otra actividad sanitaria, necesita para ser realizada con la máxima eficiencia, de unos procedimientos de trabajo protocolizados y validados a través de la experiencia, que permitan una evaluación del proceso, y sobre todo, de los resultados.

Un método para hacer SFT es el **método Dáder**, desarrollado en la Universidad de Granada en el año 1999, el cual está siendo utilizado en distintos países por cientos de farmacéuticos asistenciales en miles de pacientes.

El **método Dáder** se basa en la obtención de la Historia Farmacoterapéutica del paciente, es decir los problemas de salud que presenta y los medicamentos que utiliza. A partir de estos datos se obtiene el Estado de Situación del paciente a una fecha determinada. Este Estado de Situación es evaluado, con el objetivo de identificar y resolver los posibles Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) que el paciente pueda estar padeciendo. Tras esta identificación se realizan las intervenciones farmacéuticas necesarias para resolver los PRM, para evaluar finalmente los resultados obtenidos.

El Documento de Consenso en Atención Farmacéutica, auspiciado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, define *Seguimiento Farmacoterapéutico personalizado como la*

práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

El concepto de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) queda enunciado en el Segundo Consenso de Granada como **problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.**

Este Segundo Consenso de Granada sobre PRM, también propone una clasificación de PRM en 3 supracategorías y 6 categorías (tabla 2), que supone una herramienta de trabajo útil para identificar, prevenir y resolver estos PRM, objetivo prioritario del Seguimiento Farmacoterapéutico.

Tabla 2. Clasificación de Problemas Relacionados con los Medicamentos Segundo Consenso de Granada (2002)

NECESIDAD	
PRM 1	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita
PRM 2	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita
EFECTIVIDAD	
PRM 3	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación
PRM 4	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación
SEGURIDAD	
PRM 5	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
PRM 6	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Se entiende por problema de salud la definición que de éste recoge la WONCA,¹¹ “cualquier queja, observación o hecho que el paciente y/ o el médico perciben como una desviación de la normalidad que ha afectado, puede afectar o afecta a la capacidad funcional del paciente”.

Además:

— Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.

- Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto.

7.1. NECESIDAD DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES DEPRESIVOS.

El Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes depresivos puede parecer difícil, debido a que son personas con las que la comunicación puede ser complicada, que tienden a incumplir la medicación, y en los que puede ser complicado medir la efectividad y seguridad del tratamiento por falta de parámetros medibles y la presencia de otras enfermedades concomitantes.

Esta guía pretende, en los próximos apartados, profundizar en cada uno de los tipos de PRM que se pueden encontrar al estudiar la medicación antidepressiva del paciente, en cuanto a necesidad, efectividad y seguridad, para facilitar y apoyar esta labor farmacéutica.

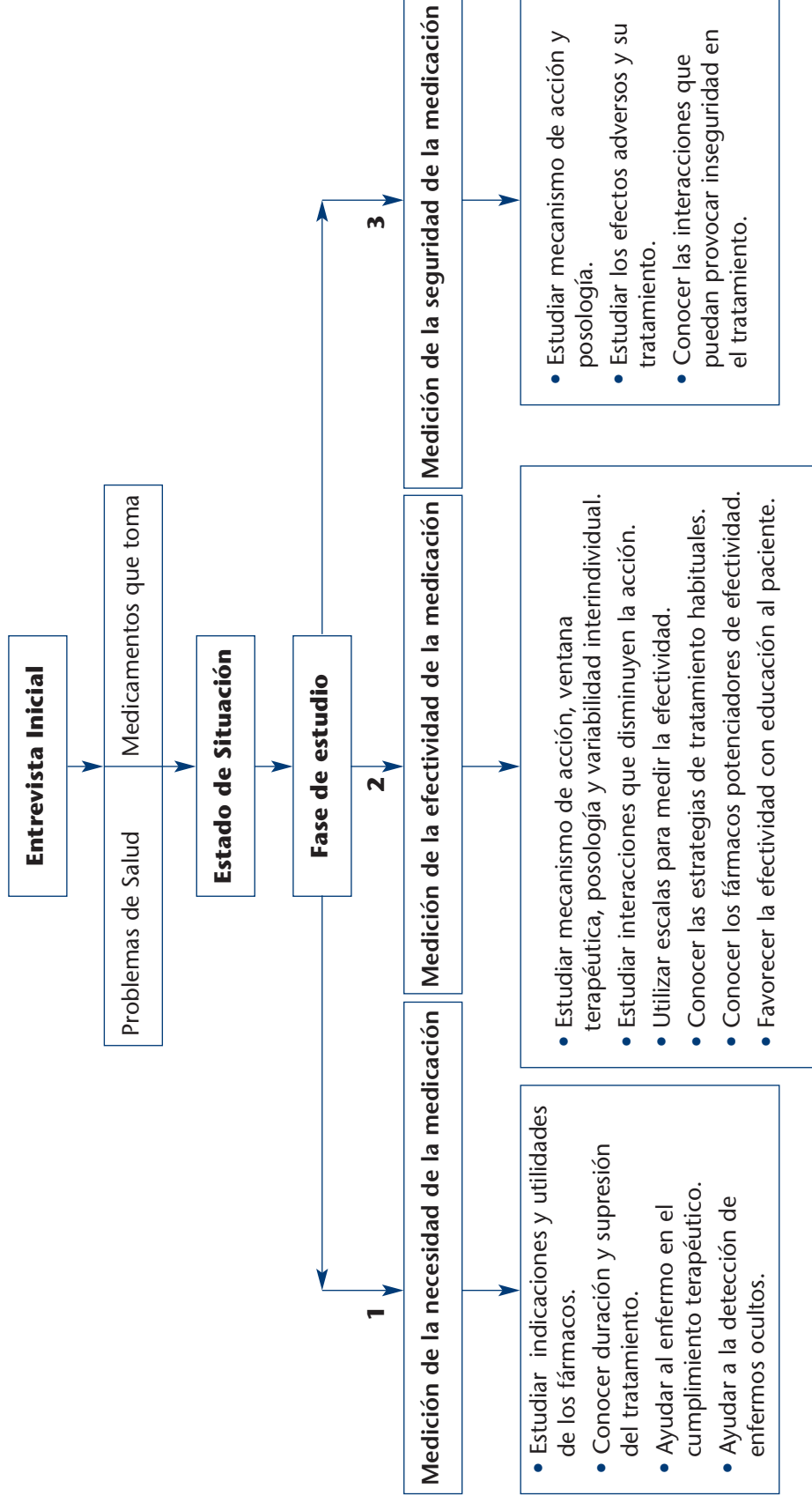
Hace ya algún tiempo que se viene investigando, en la posibilidad de que el farmacéutico colabore en la mejora de resultados clínicos en este tipo de pacientes. Sin embargo, hay estudios cuyas conclusiones indican que, en general, los farmacéuticos no se sienten seguros a la hora de dar respuesta a las necesidades de los pacientes con depresión, a pesar de que éstos acuden frecuentemente a requerir información sobre su medicación antidepressiva, y que los farmacéuticos se consideran capacitados en los aspectos farmacológicos para responder. Para ayudar a estos pacientes consideran que es necesario mejorar la colaboración con los médicos de atención primaria.

Muchos estudios apoyan la idea de que el paciente depresivo acude al farmacéutico en busca de ayuda relacionada con su medicación y su salud. En España los problemas relacionados con el sistema nervioso son uno de los ocho tipos de consultas más frecuentes en la farmacia comunitaria. En Estados Unidos los aspectos relacionados con la depresión son de las cinco consultas más frecuentes al farmacéutico, incluyendo efectividad y efectos adversos de la medicación antidepressiva. Por otra parte, una vez implementado un servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico del paciente antidepressivo, el 32% de éstos consideran que el farmacéutico es una buena ayuda para resolver problemas relacionados con la medicación antidepressiva, ya que el 83% reconoce que olvida o añade dosis del tratamiento o incluso lo abandona, y que el farmacéutico le ayuda a cumplir mejor y a sentirse más satisfecho con la medicación.

Actualmente se están llevando a cabo proyectos de colaboración del farmacéutico comunitario con el resto del equipo de salud de pacientes depresivos, con el objetivo de mejorar la información, manejo y adhesión al tratamiento para mejorar los resultados de efectividad.

Por todo ello, el farmacéutico puede jugar un papel importante en el seguimiento de la medicación antidepressiva desde el principio del tratamiento ayudando en la solución de PRM, aumentando la satisfacción del paciente con su medicación y colaborando en el cumplimiento terapéutico.

FASE DE ESTUDIO EN EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES DEPRESIVOS



7.2. Medición de la Necesidad de medicación.

Después del estudio de la medicación del paciente, el farmacéutico que realiza el seguimiento ha de preguntarse si el paciente tiene algún PRM de necesidad:

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

Para medir la necesidad de medicación antidepresiva en nuestro paciente, será necesario conocer una serie de factores, siempre respetando la prescripción por parte del médico de cabecera o especialista del paciente:

- 7.2.1 Indicaciones y utilidades de los fármacos antidepresivos.
- 7.2.2 Duración del tratamiento. Supresión de la medicación.
- 7.2.3 Adhesión al tratamiento. Cómo ayudar al enfermo.
- 7.2.4 ¿Están diagnosticados los pacientes depresivos existentes?

7.2.1. Indicaciones y utilidades de los principios activos anti-depresivos.

La principal indicación de los fármacos antidepresivos es la depresión mayor, siendo de primera elección los antidepresivos tricíclicos, principalmente nortriptilina y lofepramina por ser los más seguros, y los ISRS sobre todo en ancianos.

Los antidepresivos tricíclicos son los más clásicos y utilizados para la depresión común. Mientras que los IMAO se usan en depresiones resistentes a los tricíclicos. En la distimia están también indicados los antidepresivos, siendo de primera elección los IMAO y los ISRS, encontrándose en segundo lugar los tricíclicos. La única excepción en cuanto a las indicaciones generales es el bupropion (IRND), que en España está indicado para la deshabitación tabáquica y no para la depresión.

Cuando la depresión se complica con agitación, insomnio o ansiedad es de elección la doxepina (ADT) por ser el antidepresivo más sedante.

Estos fármacos también se utilizan para otros trastornos psiquiátricos y no psiquiátricos, a veces sin que tengan oficialmente reconocida esa indicación. En este sentido se conoce su utilidad en el tratamiento del trastorno de angustia (ISRS), trastorno obsesivo-compulsivo (ISRS, clomipramina), trastorno de estrés postraumático (fluoxetina, sertralina), dolor crónico (ADT), trastornos de la alimentación (ADT y ISRS para bulimia) y enuresis nocturna (ADT).

En el caso de depresión secundaria a otras enfermedades (cáncer, infarto, diabetes), los pacientes suelen responder muy bien a los tratamientos, principalmente a los ADT, aunque se utilizan mucho los ISRS para evitar problemas de seguridad.

Si hay enfermedades concurrentes y necesidad de utilizar antidepresivos hay que tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas (ver también antidepresivos en situaciones especiales):

Enfermedad cardiaca: se suelen prescribir ISRS, mianserina (NASSA), alprazolam (benzodiazepina antidepresiva y ansiolítica), nefazodona (ASIR) o venlafaxina (IRSN).

Diabetes: por sus pocos efectos sobre la glucemia se prescribe ISRS y venlafaxina.

Obesidad: todos producen aumento de peso. Los más recomendados ISRS y trazodona (ASIR).

Enfermedad ulcerosa: los tricíclicos disminuyen la secreción ácida gástrica.

7.2.2. Duración de los tratamientos. Supresión de la medicación.

El tiempo necesario para que se inicie una mejoría significativa es de 2 a 3 semanas, mientras que una recuperación realmente importante requiere de 6 a 8 semanas de tratamiento. Ningún tratamiento debe durar menos de 6 meses para evitar el riesgo de recurrencias. Actualmente, y por ese motivo, los expertos recomiendan un tratamiento de continuación que dura de 6 a 12 meses, después de la remisión de los síntomas. En caso de depresión muy resistente, se recomienda un tratamiento de mantenimiento (o profilaxis) que puede durar desde 1 año a toda la vida el enfermo. El tratamiento de mantenimiento se prescribe de acuerdo con la historia clínica del paciente, y aunque no hay acuerdo entre los expertos generalmente se instaura cuando se han producido 3 episodios graves en un tiempo de 2 a 5 años.

PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR EN ESPAÑA

Episodio depresivo	Duración del tratamiento	Dosis del medicamento
Episodio 1º	Fase aguda: 6 – 8 semanas	Completa
	Fase de continuación: 4-5 meses	Completa
	Terminación: 1-5 meses. Cese gradual	Reducción 25% de la dosis semanalmente
Episodio 2º	4-5 años	Completa
Episodio 3º	Indefinido	Completa

Duración y dosis del tratamiento farmacológico. Datos obtenidos del Boletín Terapéutico Andaluz.

En caso de que el médico decida finalizar el tratamiento, es importante insistirle al paciente que debe hacerlo gradualmente, de forma que termine completamente de tomar la medicación al cabo de un mes, ya que la **supresión brusca** puede provocar el **síndrome de retirada**: problemas de salud con sintomatología muy variada. Estos problemas se dan principalmente cuando el tratamiento previo ha sido de larga duración, no tratándose de una dependencia del fármaco. Suelen aparecer los síntomas pocos días después de dejar el tratamiento y se distinguen bien de las recaídas, porque se resuelven

rápidamente si se vuelve a tomar la medicación. Algunos de los síntomas son: náuseas, diarrea, insomnio, pesadillas, sudor, dolores de cabeza, irritabilidad, ansiedad. Los síntomas propios de ISRS son vértigo, sensibilidad a la luz, calambres. El síndrome de retirada se da con frecuencia (50% de los pacientes que suspenden tratamientos bruscamente, parece que con menor frecuencia con ISRS debido a su larga vida media) y muchas veces no se relaciona con dicha supresión.

Si el paciente comenta esta sintomatología y el farmacéutico detecta que se debe a la finalización brusca del tratamiento, puede que esté ante un PRM1, ya que aparece un problema de salud como consecuencia de no tomar un medicamento que necesita.

(Ver también fases del tratamiento)

7.2.3. Adhesión al tratamiento. Cómo ayudar al paciente.

El cumplimiento terapéutico (evitando tanto el aumento como la disminución de la dosis), es importante en todos los tratamientos farmacológicos para poder evaluar los resultados de la medicación, evitar efectos secundarios e interacciones medicamentosas por variaciones en la dosis.

El papel del farmacéutico a la hora de ayudar al paciente a cumplir las instrucciones del médico es muy importante, ya que es un profesional sanitario accesible, al que el paciente acude con frecuencia y con el que tiene confianza. En el seguimiento de la medicación pueden aparecer PRM de necesidad, si el paciente deja completamente de tomar el medicamento que necesita persistiendo algún problema de salud, o porque tome una medicación sin prescripción de su médico, situaciones que se dan frecuentemente en pacientes depresivos.

El paciente que sufre un trastorno psiquiátrico suele incumplir el tratamiento por algunas de las siguientes razones:

- Saberse enfermo psiquiátrico le produce rechazo de la medicación.
- Los comentarios desesperanzadores sobre los resultados de la medicación prescrita para su trastorno.
- Seguimiento y continuidad en el cuidado del paciente insuficiente.
- Pauta de tratamiento complejo.
- El coste de la medicación antidepresiva, que suele ser cara, sobre todo si debe tomar varios fármacos. (En España no suele darse este problema si el paciente accede al Sistema Nacional de Salud).
- La presencia de otras enfermedades crónicas que también supongan la toma de medicamentos, aumentando el número de fármacos a tomar.
- La idea de que la medicación crea dependencia o puedan provocar efectos secundarios.

- Los efectos secundarios reales que se presentan y que pueden ser molestos, incluso intolerables.
- No ser consciente de la importancia de la medicación.

La forma de ayudar al paciente es explicarle el trastorno en sí y los niveles de recuperación, la medicación que ha de tomar y como actúa el medicamento.

También es importante advertirle, al inicio del tratamiento, que serán necesarias varias semanas para que note una mejoría visible y así evitar que piense, antes de tiempo, que el fármaco no está siendo efectivo. Cuando se haya iniciado la mejoría habrá que explicarle la razón de la duración total del tratamiento para evitar las recurrencias, enfatizar en la necesidad del cumplimiento de la pauta para mejorar la efectividad y disminuir los efectos secundarios, y sobre todo crear un ambiente de confianza y una relación empática, para que el paciente consulte todo lo que crea necesario para mejorar su salud.

7.2.4. ¿Están diagnosticados los pacientes depresivos existentes?

Diversos estudios indican que a pesar de que la depresión es una enfermedad con una alta prevalencia, y que se da en todas las edades, no es diagnosticada en un gran número de casos. Hay estudios que hablan incluso del 50% de infradiagnóstico en atención primaria en la primera consulta, o en consultas esporádicas. Quizás esto es debido a que los pacientes van al médico a consultar una serie de síntomas físicos más que mentales (somatización), como dolor de cabeza, pérdida de peso o alteraciones del sueño, o los síntomas propios de alguna enfermedad concomitante. Para evitar estos problemas los consensos de expertos desarrollan criterios diagnósticos, que están en constante evolución para mantenerse actualizados. Hoy día los criterios que se siguen son el DSM-IV en Estados Unidos e ICD-10 en Europa.

En atención primaria parece que estos bajos niveles de diagnosis son ciertos, pero si se realiza un cierto seguimiento de los pacientes, se comprueba como a lo largo del tiempo y en consultas posteriores, la mayoría de los pacientes reciben un diagnóstico y un tratamiento adecuados, de forma que sólo un 18% mantienen el problema de salud sin el diagnóstico correcto de depresión.

Hasta hace algunas décadas no se consideraba realmente necesario el tratamiento del trastorno depresivo, sin embargo actualmente se sabe que un episodio no tratado dura de 6 a 24 meses, y solo en el 5-10% de los casos duran más de 2 años sin haber sido tratados. Sin embargo esos trastornos se vuelven crónicos y de alta recurrencia, y este problema es especialmente importante en adultos jóvenes. Por tanto el tratamiento antidepressivo rápido y eficaz se considera hoy día totalmente necesario, y sin embargo, actualmente tan solo 1/3 de las personas que sufren depresión están en tratamiento.

El estudio LIDO, llevado a cabo en seis países entre ellos España, trataba de conocer las repercusiones económicas en el sistema sanitario, la calidad de vida y percepción de salud de los pacientes depresivos atendidos en atención primaria. Este estudio llegó a la

conclusión de que mayores síntomas de depresión se relacionan con insatisfacción con la propia salud, peor calidad de vida y mayor uso de los servicios sanitarios, y las personas en tratamiento son más conscientes de sus problemas de salud que los que no tienen tratamiento. Así mismo, cuanto mejores son los resultados del tratamiento menor coste sanitario y menos pérdidas laborales.

Por tanto es importante que el farmacéutico participe en la detección de pacientes depresivos, que no han sido diagnosticados o que no tienen un tratamiento correcto. Aunque el farmacéutico no está capacitado para hacer anamnesis ni diagnosticar, el conocimiento de los síntomas, la evolución de la enfermedad y el tratamiento y la posibilidad de realizar un seguimiento farmacoterapéutico a largo plazo al paciente, le permite colaborar con los demás miembros del equipo de salud para mejorar la situación de este importante problema de salud.

7.3. Medición de la Efectividad de la medicación.

Siguiendo la sistemática de clasificación de PRM, una vez que el farmacéutico ha comprobado los PRM de necesidad, ha de pasar a estudiar los de efectividad:

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad cuantitativa de la medicación.

Para la detección de estos PRM, se deben estudiar los aspectos de la medicación que se tratan a continuación:

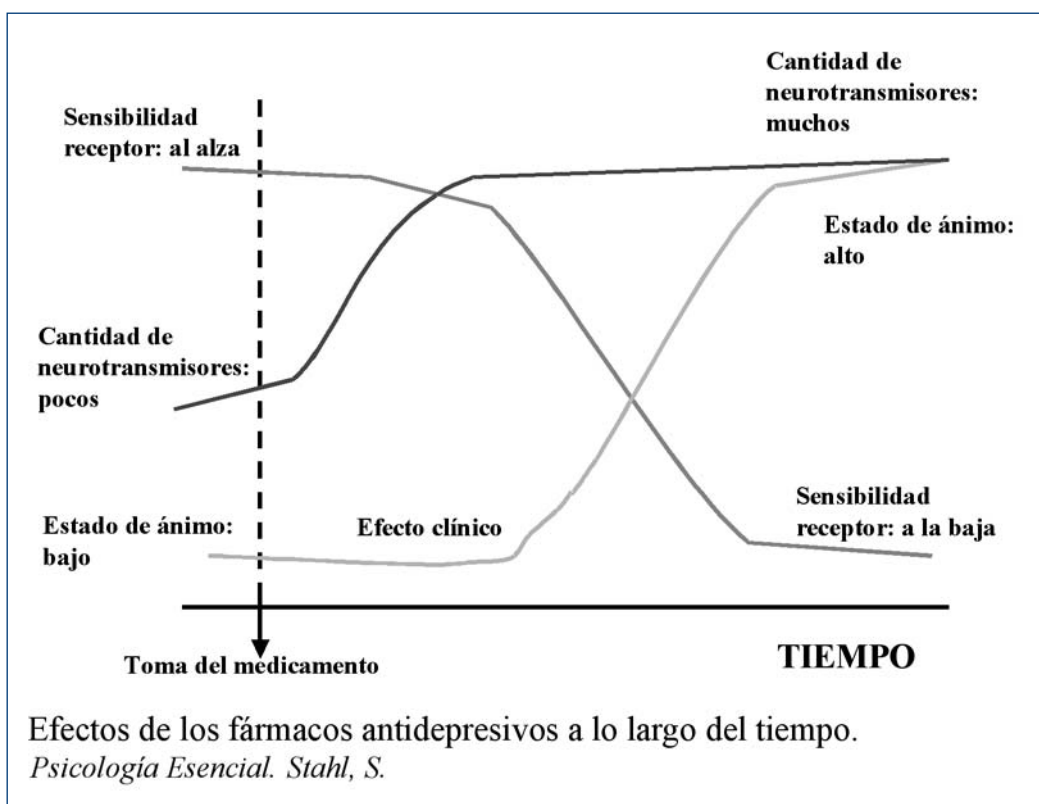
- 7.3.1. Mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos.
- 7.3.2. Posología, ventana terapéutica y variabilidad interindividual.
- 7.3.3. Interacciones que disminuyen la acción del antidepresivo.
- 7.3.4. Posibles escalas para controlar la efectividad del tratamiento.
- 7.3.5. Otros factores a tener en cuenta sobre la efectividad.
- 7.3.6. Estrategias más habituales en el tratamiento de la depresión.
- 7.3.7. Fármacos potenciadores de la efectividad antidepresiva.

7.3.1. Mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos.

Como ya se ha indicado, la base biológica de la depresión no es bien conocida, aunque parece que tienen un importante papel tanto los aspectos genéticos como los estresores externos, que provocan una desregulación de las sinapsis donde deben ejercer su acción los neurotransmisores Acetil-colina, Dopamina, Noradrenalina y Serotonina, con una disminución en la cantidad de estos productos y una regulación al alza, anómala, de los receptores postsinápticos (hipótesis de desregulación). (ver bases biológicas de la depresión: alteraciones de la neurotransmisión.)

El mecanismo último de acción de los fármacos antidepresivos tampoco se conoce, pero se sospecha que más que reponer el neurotransmisor que falta en la sinapsis, se encargan de optimizar las concentraciones de serotonina y noradrenalina principalmente, y de restablecer la sensibilidad de los receptores. Últimos estudios parecen relacionar la efectividad de los antidepresivos también con la normalización de las alteraciones endocrinas (ver bases biológicas de la depresión: alteraciones neuroendocrinas.)

Este mecanismo de acción supone que el fármaco provoca la regulación a la baja de los receptores y así restablece la sensibilidad. Esto explicaría porque la acción del fármaco tarda entre 2 y 4 semanas en aparecer, después del inicio del tratamiento, debido a que al tomar el paciente el fármaco, el aumento de neurotransmisor en la sinapsis se produce rápidamente, ya que la respuesta al bloqueo de la recaptación o a la inhibición de una enzima es inmediata, pero la respuesta de los receptores para regularse a la baja es lenta.



Por lo general los antidepresivos se absorben en el intestino delgado, tienen metabolismo hepático de primer paso, unión a proteínas plasmáticas alta y sufren metabolismo por la vía del citocromo P-450.

- **Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).**

Impiden la acción de la enzima monoamino oxidasa (MAO) evitando así la degradación de los neurotransmisores noradrenalina, serotonina, dopamina por parte de la neurona presináptica, consiguiendo que haya mayor concentración de neurotransmisor disponible en la sinapsis, que puede unirse a los receptores postsinápticos.

Los primeros IMAO descubiertos inhiben a la MAO de forma irreversible destruyendo para siempre su función, de forma que la enzima solo puede volver a actuar sintetizando nuevas moléculas de MAO (hasta 7 a 10 días después de dejar el tratamiento), por eso tienen un tiempo de acción largo y difícil de controlar. Son los IMAO irreversibles, actualmente solo se mantiene en el mercado la **tranilcipromina**.

Más tarde se descubrieron los IMAO reversibles selectivos para la enzima MAO-A, que inhiben a la MAO de forma reversible haciendo que aumente la concentración sináptica de noradrenalina y serotonina. Actualmente en el mercado existe la **moclobemida**.

Todos los IMAO tienen una absorción rápida y una T- máxima de 1-3 horas. Su vida biológica es solo de 2-4 horas, pero si es del tipo IMAO irreversible, se administra solo una vez al día por su largo tiempo de acción.

En general los IMAO tienen poca utilidad hoy día y han quedado relegados a los casos en que los antidepresivos tricíclicos y los ISRS no son útiles, principalmente debido a sus múltiples interacciones y efectos secundarios (ver medidas de la seguridad de la medicación).

- **Antidepresivos tricíclicos. (ADT)**

Bloquean la bomba recaptadora de serotonina y noradrenalina y en menor medida de dopamina, de forma que los neurotransmisores no pueden ser enviados de vuelta a la neurona presináptica para ser reutilizados, consiguiéndose así una mayor concentración sináptica de neurotransmisor. Este bloqueo es el responsable de la acción terapéutica del medicamento, pero además tienen otras acciones: bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos, bloqueo de los receptores de histamina H1 y bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa 1. Estos otros tres bloqueos son los responsables de los efectos secundarios de los ADT (ver medidas de la seguridad de la medicación).

Los ADT tienen una buena absorción oral y su T-máxima es de 2 a 6 horas. La vida media es de 16 a 72 horas.

Actualmente en el mercado hay un buen número de fármacos ADT: **amitriptilina, amoxapina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina**, y son de primera elección para el tratamiento de la depresión. Se consideran muy efectivos. Consiguen mejorar las alteraciones del sueño propias de la depresión.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).**

Debido a los efectos secundarios que presentan los ADT, se impulsó la búsqueda de fármacos cuyo bloqueo de la bomba recaptadora no provocara esos problemas. La manera lógica de suprimir los efectos secundarios era evitar el bloqueo sobre los tres receptores responsables: colinérgico muscarínico, histaminérgico H1 y adrenérgico alfa1. Al desarrollar estos fármacos se comprobó que también perdían las propiedades bloqueadoras de la recaptación de noradrenalina, pero ésto no disminuyó el efecto terapéutico.

Los ISRS, por tanto, bloquean selectivamente la bomba de recaptación de la serotonina, impidiendo que ésta vuelva a la neurona presináptica para su reutilización, y así aumenta la concentración de serotonina en la sinapsis libre para unirse a su receptor.

Tienen una buena absorción oral, aunque lenta, con una T-máxima de 4 a 8 horas. Su vida media es superior a la de otros antidepresivos, entre 12 y 24 horas, siendo aún mayor en fluoxetina (24-72 horas) y paroxetina (20 horas). Esto puede ser bueno para evitar recurrencias en incumplidores y disminuye el efecto del síndrome de retirada, ya que el fármaco va metabolizándose poco a poco, sin que haya cambios bruscos a nivel fisiológico. Sin embargo puede ser perjudicial cuando el médico cambia de tratamiento, porque el efecto del fármaco anterior se mantiene durante un tiempo.

Los ISRS no sólo son igual de efectivos sino también más útiles que los ADT porque tienen otras indicaciones adicionales. Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión a largo plazo, tanto en la fase aguda como en el mantenimiento, y para prevenir la recaída y la recurrencia. También mejoran las alteraciones del sueño propias de la depresión. En cualquier caso provocan efectos secundarios que no tenían los antidepresivos anteriores. (ver medidas de la seguridad de la medicación).

En el mercado actualmente hay varios fármacos ISRS: **fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.**

- **Fármacos de acción dual.**

Después del descubrimiento de los ISRS, el desarrollo de nuevas moléculas antidepresivas se ha dirigido a la búsqueda de mecanismos de acción cada vez más específicos y con menos efectos secundarios.

- o **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRND):** El representante de este grupo es el **Bupropión**, se trata de un profármaco, y su metabolito es el que tiene la acción antidepresiva. Es muy eficaz; es activador incluso estimulante. No tiene actividad anticolinérgica ni sedativa, y no produce hipotensión ortostática. Su vida media es de 8 a 24 horas. Es muy utilizado en Estados Unidos, pero en España su única indicación es para la deshabituación tabáquica. Aunque el mecanismo de acción que le proporciona esta capacidad es desconocido, se supone que intervienen mecanismos noradrenérgicos y dopaminérgicos.

- o **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN):** el representante de este grupo es la **venlafaxina**, que comparte con los antidepresivos tricíclicos la capacidad de inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina, y en menor medida de dopamina (sólo significativo a dosis altas), sin bloquear los receptores alfa1, los receptores histaminérgicos H1 y los colinérgicos muscarínicos, que como ya se indicó en el mecanismo de acción de los tricíclicos, son los responsables de los efectos secundarios de los ATC. No se conoce realmente si es más efectivo o tiene menos efectos secundarios que los ISRS, aunque teóricamente el bloqueo de la recaptación de noradrenalina (y dopamina), unido al de serotonina debe-

ría ser más efectivo. Debería funcionar como si se unieran un ISRS más el bupropión. Su concentración máxima plasmática se alcanza a las 2-4 horas. La vida media es de 5 horas.

Este es uno de los grupos que más se estudia actualmente, tratando de conocer si su inicio de acción es más rápido o si es más efectivo que los ISRS o los IRND.

o Antidepresivos antagonistas de receptores 5-HT₂ e inhibidores de la recaptación de serotonina (ASIR): los representantes de este grupo son la **trazodona** y **nefazodona**. Su mecanismo de acción consiste principalmente en bloquear los receptores de serotonina-2 y más débilmente inhibir la recaptación de serotonina. La trazodona también bloquea los receptores alfa 1y los de histamina; por eso es muy sedante, hipnótico y no crea dependencia. No actúa sobre la noradrenalina ni sobre los receptores colinérgicos. La nefazodona es bastante menos sedante que la trazodona, porque bloquea menos los receptores de histamina, además de que tiene una ligera acción sobre la noradrenalina.

El bloqueo de los receptores 5-HT₂ permite que tengan menos efectos secundarios que los ISRS. Incluso la diferente acción sobre la noradrenalina permite que la nefazodona tenga todavía menos efectos secundarios que la trazodona. (ver medidas de la seguridad de la medicación).

Se trata de un grupo que puede llegar a ser un avance sobre los antidepresivos actualmente más utilizados, como lo fueron los ISRS sobre los ADT.

o Antidepresivos de acción noradrenérgica, serotoninérgica e histaminérgica específicas (NASSA): Los representantes de este grupo son **mianserina** y **mirtazapina**. Se trata de antagonistas puros 5-HT₂. Se desarrollaron ante la idea de que serían fármacos más sencillos en su mecanismo de acción y más seguros, pero de momento no han dado grandes frutos. Mirtazapina tiene acción antihistamínica por lo que es sedante. La concentración plasmática máxima es de 2 horas.

o Inhibidores selectivos de noradrenalina (ISRN): El representante de este grupo es la **reboxetina**. Realiza un bloqueo de la recaptación de noradrenalina sin bloquear la recaptación de serotonina, tampoco tiene acción sobre los receptores colinérgicos. Tiene efecto antidepresivo con efectos secundarios distintos a los ISRS. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 horas y la vida media es de 13 horas.

Los mecanismos de acción de los medicamentos son importantes en el Seguimiento Farmacoterapéutico, tanto para estudiar la efectividad como la seguridad del medicamento que toma el enfermo, ya que nos indica la forma de actuar del mismo para producir el efecto terapéutico y los efectos secundarios. Ayuda a comprender cuando el PRM que se produce es no cuantitativo (PRM3 para la efectividad o PRM 5 para la seguridad) o cuantitativo (PRM 4 para la efectividad o PRM 6 para la seguridad).

7.3.2. Posología, ventana terapéutica y variabilidad interindividual.

Fármacos antidepresivos. Dosificación.			
Medicamento	Dosis (mg/día)	Medicamento	Dosis (mg/día)
Tranilcipromina	20-60	Citalopram	20-60
Moclobemida	300-600	Fluoxetina	20-40
Amitriptilina	100-300	Fluvoxamina	50-300
Amoxapina	100-600	Paroxetina	20-50
Clomipramina	100-300	Sertralina	50-150
Dosulepina	75-150	Bupropión	150-300
Doxepina	100-300	Venlafaxina	75-375
Imipramina	100-300	Nefazodona	200-600
Lofepramina	140-210	Trazodona	150-600
Maprotilina	100-225	Mianserina	30-90
Nortriptilina	50-200	Mirtazapina	15-45
Trimipramina	100-300	Reboxetina	8-12

Datos obtenidos de Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria. Boletín terapéutico Andaluz y Catalogo de especialidades farmacéuticas 2002, Consejo General de Colegios de farmacéuticos.

La dosis en el periodo de continuación y mantenimiento es discutible, ya que hay médicos que mantienen la misma que en la fase aguda y otros que la reducen. Hace años se iniciaba el tratamiento en la fase aguda con una dosis y se reducía a la mitad para el tratamiento de continuación, pero actualmente esa práctica ha quedado desfasada manteniéndose en general la misma dosis para ambas fases, ya que así se consigue mantener la remisión.

El conocimiento de la posología utilizada en el tratamiento farmacológico del paciente, le permite comprender al farmacéutico a qué nivel de la ventana terapéutica teórica del medicamento se encuentra el paciente que está en Seguimiento Farmacoterapéutico. Es decir, le ayuda a determinar si una ineffectividad o una inseguridad del tratamiento en el paciente se puede tratar de corregir, o bien subiendo la dosis en caso de ineffectividad, manteniendo la seguridad, o bien en el caso de una inseguridad, si es posible disminuirla, manteniendo la efectividad.

El problema que se plantea en el caso de pacientes psiquiátricos, es que la dosis del medicamento no se relaciona claramente con una respuesta clínica o un efecto adverso. El éxito o fracaso del tratamiento dependerá de un buen diagnóstico y elección de fármaco, de la dosificación, duración del tratamiento y de la **variabilidad interindividual**. Así aumentar y disminuir las dosis de principio de activo, buscando aumentar el efecto terapéutico o disminuir los efectos secundarios, puede no ser efectivo.

En los pacientes psiquiátricos, los niveles plasmáticos que se consiguen con los medicamentos varían según las características propias de cada persona. No solo van a depen-

der los niveles plasmáticos del metabolismo propio del paciente, de la raza, la edad, el efecto de enfermedades concomitantes, el sexo, el incumplimiento y las interacciones medicamentosas, si no que también influirán en gran medida factores genéticos y medioambientales.

Aunque estos últimos factores no pueden aun ser controlados, sí se pueden tener en cuenta los anteriores: los niños y jóvenes metabolizan y eliminan mucho más los fármacos antidepresivos que los ancianos, aunque éstos, como suelen tener disminuido el metabolismo hepático tienen aumentado el nivel plasmático.

Las mujeres responden mejor al tratamiento, quizás porque lo absorben más o por el efecto antidopaminérgico de los estrógenos.

En la segunda mitad del embarazo se requieren dosis más altas de fármaco, hasta el doble, por cambios fisiológicos.

Sin embargo la variabilidad debida a factores genéticos y medioambientales es tan grande, que es difícil conseguir estudios realmente fiables de estos datos anteriores.

Los exámenes de laboratorio que permitieran medir los niveles plasmáticos del fármaco, o aun mejor su concentración en el lugar de acción, serían de gran ayuda para conocer la efectividad real del fármaco.

En ocasiones, principalmente en pacientes que no responden o de respuesta tardía, se realizan mediciones de niveles plasmáticos. Sólo son fiables en el caso de antidepresivos tricíclicos y alprazolam, ya que en estos casos sí está bien demostrada la relación entre niveles plasmáticos y efecto terapéutico, lo que permite evaluar incumplimiento, suspensión o diferencias de biodisponibilidad entre dos fármacos.

7.3.3. Interacciones que disminuyen la acción del antidepresivo.

Si se presenta una interacción entre un antidepresivo y otro fármaco o alimento, a lo largo del tiempo que dura el tratamiento de un paciente, puede que ésta produzca una disminución o aumento de la acción del antidepresivo. Si se da un aumento de la acción antidepresiva, sin llegar a niveles tóxicos, no estamos ante un PRM, ya que esa interacción puede favorecer la recuperación que busca el tratamiento. Pero si se da una interacción que disminuye la acción del antidepresivo, nos encontraríamos ante un PRM de efectividad, causado por una interacción.

En general el tratamiento concomitante de antidepresivos tricíclicos con antiepilépticos (carbamazepina, barbitúricos), o con L-dopa provoca una disminución de los niveles plasmáticos del antidepresivo por inducción enzimática. Esto mismo ocurre si el paciente fuma mientras está en tratamiento.

También está descrita una disminución de la acción antidepresiva cuando se combina un tratamiento con sucralfato y amitriptilina. El mismo problema parece que se presenta al combinar colestiramina y doxepina o imipramina.

En el caso de los fármacos ISRS se inhibe la acción antidepresiva en la combinación fluoxetina-ciproheptadina, paroxetina-ciproheptadina, ambos por inducción del metabolismo hepático y paroxetina-antiepilépticos por antagonismo de acción sobre la serotonina.

Los fármacos tipo IMAO no tienen descritas este tipo de interacciones, pero sí ocurre con los de efecto dual, como la combinación mianserina-antiepilepticos, mirtazapina-antiepilepticos, trazodona-antiepilepticos por inducción del metabolismo hepático.

7.3.4. Posibles escalas a utilizar para controlar la efectividad del tratamiento.

La medición de la efectividad de los fármacos antidepresivos es complicada, como ya se ha indicado, porque en muchas ocasiones no se corresponde la dosis de fármaco con el efecto que se produce, y porque no hay un parámetro fiable que permita comprobar la mejoría de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. Por estas razones se han desarrollado distintas escalas que tratan de facilitar esta labor al profesional sanitario.

El instrumento de medida más clásico de los que se dispone es la **Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (HRSD; HAM-D)**. Se utiliza principalmente para evaluar la severidad de la depresión en investigación psicofarmacológica y para la evaluación de nuevos fármacos antidepresivos por parte de la FDA. La original de 1960 consta de 21 ítems, después fue reducida por el mismo autor en 1967 a 17 ítems. La más utilizada sigue siendo la original. Esta escala está diseñada para que la complete un profesional sanitario entrenado, después de una entrevista con el paciente.

A lo largo de estos años se han desarrollado distintas modificaciones para la escala de Hamilton, con idea de superar las dificultades que aparecían en la práctica diaria, pero ninguna de ellas es tan utilizada como la original.

Otro de los instrumentos más utilizados a escala mundial es el **Inventario de depresión de Beck (BDI)**. La original es de 1961, tiene 21 ítems, y es una escala auto aplicada. Más tarde, en 1979 la BDI fue modificada por el mismo autor para tener en cuenta la percepción del paciente en el momento actual y pasado reciente, se le dio el nombre de BDI-1 A. Esta nueva versión fue adaptada, traducida y validada al español por Vázquez y Sanz en 1991, y ésta es la que más se utiliza en España actualmente en práctica clínica. Recientemente se ha publicado la BDI-II, pero aun no hay adaptación y validación al español.

Existen otras muchas escalas que se han ido desarrollando para tratar de medir la evolución de la depresión, como son **Schedule for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN)**, **Hopkins symptom checklist (SCL-20)**, **Composite International Diagnostic Interview and Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale (CES-D)**, **Montgomery-Asberg Depresión Scale**, etc. que se nombran en numerosos artículos relacionados con la investigación del trastorno depresivo, pero que no son tan utilizadas como las anteriores.

El uso de la escala de Hamilton ya ha sido probado con éxito en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes depresivos.

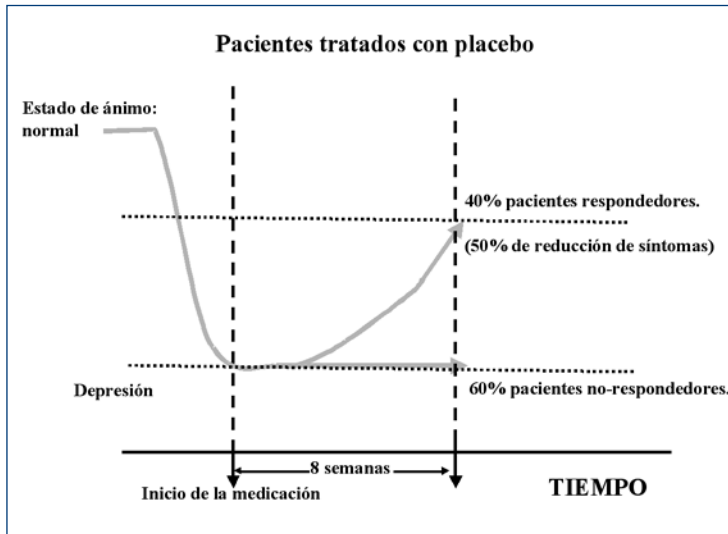
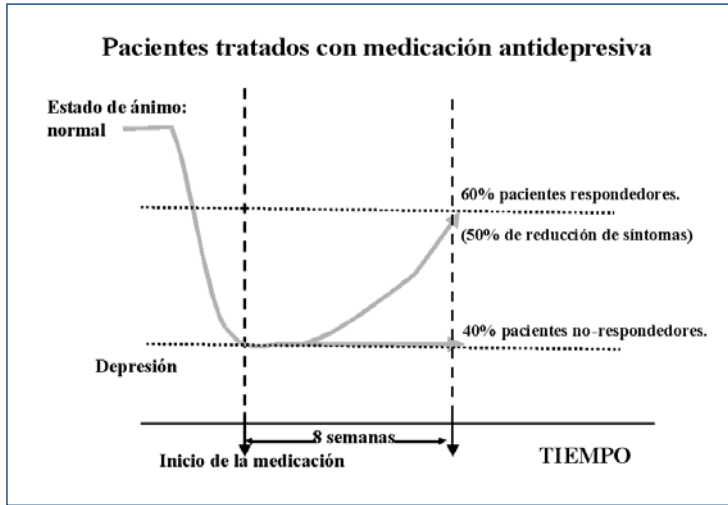
En el anexo 1 se incluyen las escalas de Hamilton de 21 ítems, de 1960 y la de Beck de 21 ítems de 1979, junto con sus claves de corrección para facilitar la medición de la efectividad del tratamiento farmacológico, en el proceso de Seguimiento Farmacoterapéutico.

7.3.5. Otros factores a tener en cuenta sobre la efectividad.

- **Conocer el diagnóstico** del médico es importante para el farmacéutico que realiza el seguimiento en cualquier patología, y en este caso con más razón porque el tratamiento efectivo depende en muchos casos del tipo de depresión, ya que hay subtipos, que responden a un tipo de medicación y no responden nada a otra.
- Es importante en estos pacientes, tanto por parte del médico como del farmacéutico, dedicar el tiempo necesario a la explicación de la enfermedad y **educación en el tratamiento**. No se trata de una terapia de apoyo propia de los profesionales de la psicología, si no de hacer entender al paciente y su familia el curso de la enfermedad, y la importancia de la medicación, es decir explicar que los tratamientos son efectivos, que la recuperación del paciente es la regla, que el médico pretende con el tratamiento la remisión total de los síntomas y no solo una mejoría, y que la familia debe mantenerse alerta porque el riesgo de recaída es muy alto, principalmente si se suspende el tratamiento.
- Debe tenerse en cuenta el **factor tiempo**. Todos los antidepresivos necesitan dos o tres semanas para hacer efecto, por lo que no se puede esperar una respuesta antes de ese tiempo. Después de 6 semanas de tratamiento, si no hay respuesta, o de 12 semanas si se da una respuesta pequeña, se puede pensar en proponer al médico una subida de dosis o lo que suele ser más efectivo, un cambio de medicación. Por lo general el mismo tratamiento antidepresivo no pierde actividad en al menos 2 años de medicación continuada.
- Los **cambios posológicos** deben ser muy escalonados, porque como ya se ha indicado, la ventana terapéutica para estos tratamientos es muy variable para cada enfermo, tanto para los problemas de seguridad como para los niveles plasmáticos necesarios para que el medicamento sea efectivo, por lo que es muy importante un ajuste posológico individual. Esto debe tenerlo muy en cuenta el farmacéutico en sus comunicaciones con el médico.
- Conocer el **nivel de cumplimiento** del tratamiento farmacológico por parte del enfermo, ya que si hay un incumplimiento parcial nos encontramos ante un PRM de efectividad, en el que la actuación correcta sería tratar de convencer al paciente de la efectividad del tratamiento si cumple las instrucciones de su médico, y no tendría sentido proponer un cambio de dosis o medicación. Si la razón del incumplimiento es un efecto secundario o interacción que provoca un problema de seguridad, sí sería útil proponer un cambio de fármaco.

7.3.6. Estrategias más habituales para el tratamiento de la depresión.

A pesar de que hay estudios que analizando los fármacos antidepresivos más prescritos en la actualidad aceptan que su acción es similar a la del placebo, la mayoría de los estudios que se realizan sobre este tema concluyen que este tipo de medicación es efectiva para el tratamiento de la depresión.



Datos obtenidos de Stahl, S., En Psicofarmacología esencial. Tratamiento de la depresión mayor en atención primaria. Boletín terapéutico Andaluz.

Debido a estas conclusiones y como ya se ha indicado anteriormente, actualmente se considera indispensable el tratamiento farmacológico para el paciente depresivo, incluso a largo plazo, porque se ha estudiado ampliamente la cronicidad y alta recurrencia del trastorno.

De este modo la elección del tratamiento por parte del médico suele hacerse no sólo para tratar el episodio agudo, si no para evitar futuros episodios de la enfermedad.

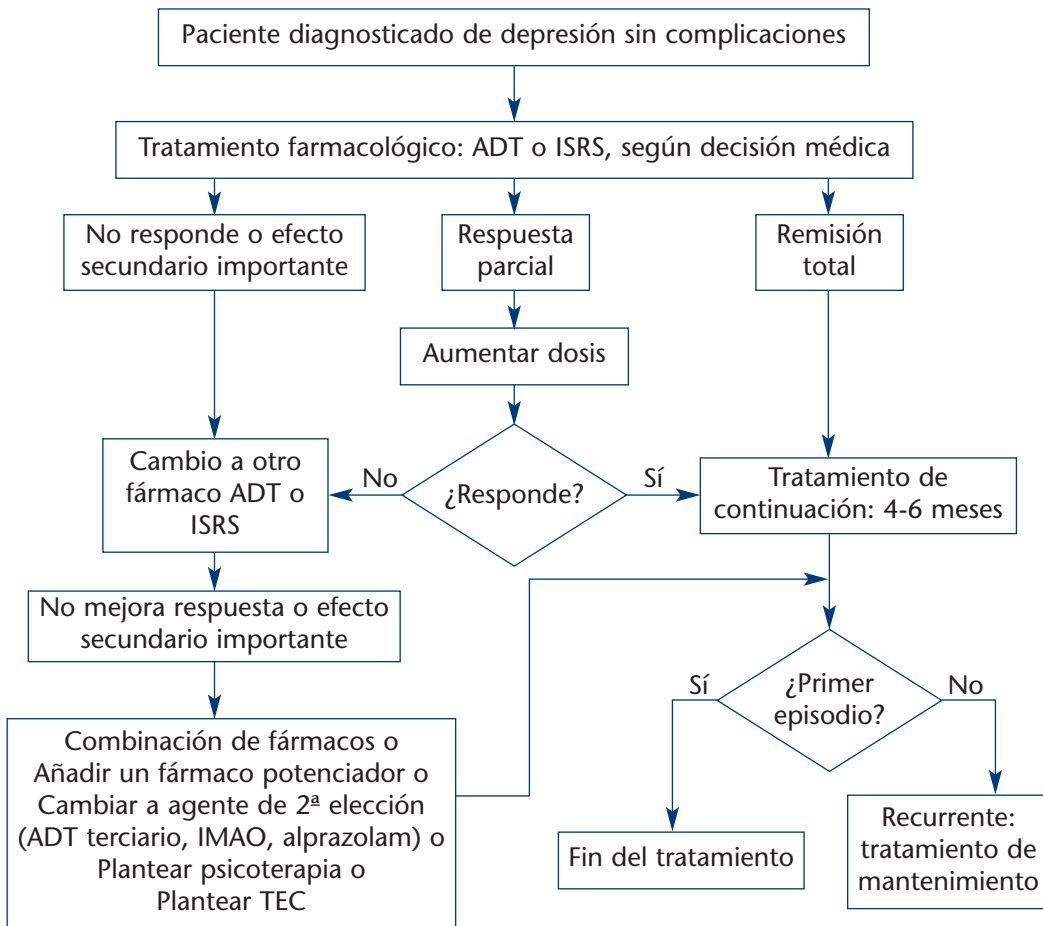
Distintos estudios sugieren que si un enfermo tiene una recuperación parcial, tiene más riesgo de recaída y su futura recuperación también será parcial. Así mismo se sugiere que el tratamiento es más efectivo si se trata al principio del episodio, antes de que llegue a ser crónico.

Ya se ha tratado ampliamente en esta guía el tema de la duración del tratamiento y de su suspensión, en cuanto a riesgo de recaídas y síndrome de retirada. (Medición de la necesidad de medicación: Duración y suspensión del tratamiento).

Todos los fármacos antidepresivos son igualmente eficaces, tanto en el tratamiento agudo como en el de mantenimiento, también se sabe que ninguno consigue la remisión en todos los pacientes. Por estas razones la elección de fármaco se suele hacer en función de los antecedentes de respuesta previa, el tipo de depresión, los mínimos efectos secundarios.

Actualmente se utilizan frecuentemente como primera elección los ISRS y venlafaxina porque consiguen alta efectividad, son bien tolerados por los pacientes y tienen mayores tasas de adhesión al tratamiento, en cualquier caso, aunque parece que han perdido protagonismo, los antidepresivos tricíclicos son válidos y los efectos secundarios que provocan no son insoportables. Sin embargo los IMAO han quedado relegados a los casos en que los demás fármacos no son efectivos, debido a la gran cantidad de interacciones que tienen con otras medicaciones y con alimentos.

Tanto los pacientes que no responden al tratamiento como los que lo hacen de forma parcial, podrían beneficiarse del tratamiento con otro medicamento, o bien, adicionar uno nuevo, aunque no suelen combinarse dos antidepresivos cuando no hay respuesta a uno de ellos. Si es posible combinar antidepresivos tricíclicos con IMAO, pero siempre con el enfermo bajo vigilancia sanitaria especializada, debido a las posibles interacciones que se presenten. Actualmente se combinan a veces ISRS con nefazodona o trazodona para mejorar la función de la serotonina.



7.3.7. Principios activos potenciadores de la efectividad antidepressiva.

Para conseguir un mayor efecto antidepressivo, los médicos utilizan a veces estrategias conjuntas con principios activos que no están habitualmente indicados para la depresión. Se analizan a continuación algunas de estas estrategias.

Agonistas dopaminérgicos (ej.: pergolida): puede ser beneficioso aumentar los niveles de dopamina, que podría estar disminuida por la toma de ISRS o por algún tipo de depresión.

Agentes antipsicóticos: aumentan los niveles plasmáticos de los antidepressivos y son útiles en depresiones psicóticas.

Buspirona: a altas dosis es antidepressiva. Es agente potenciador de ADT y ISRS.

Estrógenos: podrían aumentar la actividad noradrenérgica y serotoninérgica. Se usan en casos refractarios cuando han fracasado otros principios activos potenciadores.

Hormona tiroidea (T3): es frecuente que el paciente deprimido presente hipotiroidismo subclínico, aunque se usa también en pacientes eutiroideos.

Litio: aumenta la actividad serotoninérgica de forma sostenida. Evita recaídas. Es un tratamiento combinado clásico.

Agente psicoestimulante (ej.: metilfenidato): Aumenta la actividad dopaminérgica, reduce la somnolencia y contrarresta los efectos secundarios sexuales de los ISRS.

Ansiolíticos: debido a que es normal que la depresión curse con ansiedad, se combinan estos dos fármacos para mejorar el estado general del paciente.

7.4. Medición de la Seguridad de la medicación.

Para concluir con la sistemática de clasificación de PRM, comprobados los PRM de efectividad, el farmacéutico debe pasar a estudiar los PRM de seguridad:

PRM 5. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Para medir la seguridad de estos tratamientos será necesario estudiar los siguientes puntos relativos a la medicación:

- 7.4.1. Mecanismos de acción y posología de los fármacos antidepresivos.
- 7.4.2. Tratamiento. Efectos adversos de los fármacos antidepresivos.
- 7.4.3. Interacciones que pueden provocar inseguridad del tratamiento.

7.4.1. Mecanismos de acción y posología de los fármacos antidepresivos.

Este tema ha sido ampliamente tratado en la medición de la efectividad de la medicación. El mecanismo de acción del fármaco ayuda a entender si un problema de seguridad que se da en el paciente es de tipo cuantitativo o no cuantitativo.

La posología que utiliza el paciente ayuda a entender la ventana terapéutica real en esa persona concreta que está en seguimiento, ya que aunque la teoría indique una dosis tóxica para el fármaco, en un paciente será aquella que empiece a provocar problemas de seguridad, independientemente de que el médico decida o no mantener la medicación y la dosis, porque lo considere necesario.

7.4.2. Efectos adversos de los fármacos antidepresivos. Tratamiento.

Así como la eficacia de los distintos antidepresivos es similar, el perfil de efectos secundarios es muy variado, siendo éste el principal criterio de selección de tratamiento, debido a que con un tratamiento seguro se evitan molestias a los pacientes y esto influye en el cumplimiento terapéutico.

Los efectos adversos suelen aparecer principalmente al iniciar un tratamiento o al aumentar la dosificación, porque con el tiempo a menudo se produce la tolerancia a esos efectos secundarios.

• Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).

Los fármacos IMAO irreversibles (**tranilcipromina**) son los más clásicos de este grupo, pero también los que provocan más problemas de seguridad. Tiene un alto riesgo de producir crisis hipertensivas y una acción estimulante que puede llevar al abuso.

Las crisis hipertensivas se producen debido a que al inhibir la MAO aumenta la concentración de noradrenalina en la sinapsis, neurotransmisor que está asociado al control de la presión sanguínea, con el aumento de concentración se pierde dicho control. De la misma manera se favorece la acumulación de otras sustancias provenientes de fármacos o de alimentos, que pueden favorecer las crisis hipertensivas (ver interacciones de los antidepresivos).

También provocan otros efectos adversos como mareos, cefalea, sequedad de boca, hipotensión ortostática. Se considera que deben utilizarse siempre bajo supervisión de un especialista.

Los fármacos reversibles IMAO-A (**Moclobemida**) tienen mucha menor incidencias de efectos secundarios: insomnio, náuseas y discinesia. No presentan cardiotoxicidad.

• Antidepresivos tricíclicos. (ADT).

Los antidepresivos tricíclicos, en general, pueden originar los siguientes efectos secundarios:

1. Cardiacos: hipotensión ortostática, mareo y con menor frecuencia hipertensión, taquicardia, bloqueo cardiaco.
2. Anticolinérgicos: sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa, estreñimiento, confusión, alteración de memoria, taquicardia.
3. Neuroconductuales: alteración de memoria, empeoramiento de manías, estimulación motora, temblores, sedación.

El mecanismo de acción por el que se producen estos efectos adversos es conocido. Unos van unidos al mecanismo de la acción antidepresiva:

- Por inhibición de la recaptación de serotonina: náuseas.
- Por inhibición de la recaptación de noradrenalina: taquicardia, temblor, ansiedad, hipertensión.

Otros se deben al bloqueo de otros receptores no relacionados con la acción antidepresiva (ver mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos):

- Por bloqueo de receptores colinérgicos: sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa,. (efectos anticolinérgicos).
- Por bloqueo de receptores de histamina: sedación, somnolencia y ganancia de peso.
- Por bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos: hipotensión ortostática, mareos.

Todos estos efectos secundarios no son, en general muy importantes y pueden tolerarse. La sedación puede ser beneficiosa en aquellos casos en que la depresión se acompaña de ansiedad. Los efectos anticolinérgicos suelen disminuir conforme avanza el tratamiento.

Amitriptilina, doxepina, trimipramina e imipramina son los fármacos tricíclicos que más incidencia de efectos secundarios suelen presentar. **Nortriptilina y lofepramina** se consideran los más seguros.

Doxepina suele ser el más sedante de todos los antidepresivos.

Amoxapina puede provocar efectos adversos extrapiramidales: distonía, acatísia, pseudo parkinsonismo.

Maprotilina se relaciona con crisis convulsivas.

• Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Debido a su mecanismo de acción, en el que se ha logrado eliminar el bloqueo de los tres receptores: colinérgico, histaminérgico y alfa-adrenérgico, los ISRS tienen menos probabilidad de provocar efectos cardiacos y anticolinérgicos que los ADT. Tampoco se asocian a este grupo efectos adversos de tipo cardiaco porque no tienen acción sobre la noradrenalina.

Presentan, en cualquier caso, otro tipo de problemas, aunque siempre con una incidencia muy baja, como son: náuseas, diarrea, cefalea, disfunción sexual, insomnio, generalmente dependientes de dosis. La capacidad de producir sedación e hipotensión ortostática es variable de unos a otros. Suelen ser, junto con la trazodona, los que provocan menos ganancia de peso. Aunque suelen mejorar los síntomas de ansiedad asociados a la depresión, a veces pueden provocar manifestaciones de nerviosismo al principio del tratamiento.

Recientemente se ha constatado la capacidad de los ISRS de aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal, debido a su acción sobre las plaquetas. Se trata de un problema poco frecuente pero importante que debe ser vigilado.

Debido a esta baja incidencia de efectos secundarios, tienen actualmente mucha aceptación, sobre todo en ancianos y cuando se pretende aumentar el cumplimiento terapéutico.

Fluoxetina suele presentar el mayor índice de nerviosismo y dolor de cabeza, sin embargo es el que menos afecta al sueño.

Sertralina es la que más afecta al sueño (insomnio), produce diarrea y origina algunos problemas de sequedad de boca.

Paroxetina es la que produce más problemas de somnolencia y fatiga.

Fluvoxamina provoca prácticamente la misma somnolencia que paroxetina y es la que produce más náuseas.

Estas diferencias en los efectos secundarios de los distintos ISRS dependen en gran medida del estudio consultado, ya que algunos autores consideran que todos los fármacos del grupo son similares y únicamente presentan nerviosismo, disfunción sexual y náuseas, no refiriendo somnolencia, efectos anticolinérgicos o ganancia de peso en ninguno de ellos.

• **Fármacos de acción dual.**

Se encuentran en la misma situación que los ISRS. No presentan los efectos adversos propios del bloqueo colinérgico, histamínico (sedación) o adrenérgico (hipotensión ortostática). Sí producen los efectos secundarios propios de la acción sobre la serotonina o la noradrenalina, dependiendo del grupo y su mecanismo de acción.

Bupropión (IRND) parece que no presenta los problemas de disfunción sexual propio de los ISRS, porque tiene muy poca acción sobre la serotonina.

Venlafaxina (IRSN) presenta efectos secundarios, generalmente dependientes de dosis, propios de los dos grupos anteriores, debido a que tiene acción sobre la serotonina y la noradrenalina, por tanto puede tener efectos secundarios cardíacos (mareos, taquicardia, hipertensión, temblor) y los propios de los ISRS (náuseas, disfunción sexual, cefalea), pero no tiene los efectos anticolinérgicos, histaminérgicos o alfa-adrenérgicos. Se han descrito casos de aumento de presión diastólica, por lo que se recomienda vigilancia.

En los fármacos tipo ASIR el bloqueo de los receptores 5-HT₂, permite que tenga menos efectos secundarios aún que los ISRS y no provocando disfunción sexual, ansiedad, ni agitación. La **trazodona (ASIR)** bloquea los receptores alfa 1 y los de histamina, por lo que sedante. No actúa sobre la noradrenalina ni sobre los receptores colinérgicos. Produce priapismo (erección prolongada y dolorosa) aunque de forma muy poco frecuente (1 de 6000). La **nefazodona (ASIR)** es bastante menos sedante que la trazodona, porque bloquea menos los receptores de histamina. Sí tiene una ligera acción sobre la noradrenalina siendo este el motivo de que no produzca priapismo ni hipotensión ortostática.

7.4.2. Tratamiento de los efectos adversos de los antidepresivos:

Hay situaciones en las que el beneficio del tratamiento antidepresivo justifica el riesgo o molestia que para el paciente suponen los efectos secundarios, por lo que el médico prescriptor puede optar por mantener el tratamiento. En ese caso el farmacéutico que realiza el Seguimiento Farmacoterapéutico puede colaborar con el paciente y el médico para tratar ese efecto adverso, en vez de sustituir el antidepresivo. Planteamos a continuación las posibles soluciones a esas reacciones adversas:

1. Efectos secundarios cardiacos:

- Hipotensión por IMAO: es importante realizar un seguimiento de control de la tensión, ya que se puede presentar semanas después de iniciar el tratamiento. Se debe advertir al paciente para que evite los cambios de postura rápidos y recomendar las tomas de mucho líquido y pequeñas cantidades de cafeína.
- Hipertensión por IMAO: es difícil de controlar ya que es un problema inherente al mecanismo de acción. Evitar las interacciones con alimentos ricos en tiramina.
- Hipotensión ortostática por ADT: estrategia similar a la de hipotensión por IMAO.
- Taquicardias por ADT: proponer una reducción o fraccionamiento de la dosis, si se mantiene la taquicardia cambiar de agente antidepressivo.
- Hipertensión por venlafaxina: se recomienda el seguimiento de la presión arterial y en caso de necesidad ajuste de dosis.

2. Efectos secundarios anticolinérgicos:

- Efectos anticolinérgicos muy molestos: se puede proponer una reducción de la dosis o bien esperar a que el paciente lleve un tiempo de tratamiento y aparezca tolerancia a estos problemas.
- Sequedad de boca: recomendar caramelos sin azúcar, saliva artificial o enjuagues con fluor.
- Estreñimiento: recomendar medidas dietéticas como aumentar la toma de líquidos y fibras.

3. Otros efectos secundarios:

- Somnolencia diurna: comenzar con dosis pequeñas y esperar a la tolerancia.
- Sedación excesiva: administrar al acostarse o recomendar la toma de cafeína, si las medidas no son efectivas se puede proponer el cambio a un fármaco menos sedante.
- Insomnio: comprobar que no se trate de una exageración o manía del paciente y si no es así esperar a la tolerancia. Administrar por la mañana o proponer al médico añadir al tratamiento una benzodiacepina o, si el insomnio se debe al tratamiento con ISRS se puede proponer añadir un ADT sedante (amitriptilina) o trazodona, o incluso el cambio de ISRS por nefazodona.
- Agitación e inquietud: igual que en el caso anterior comprobar que no es una manía y si no es así comenzar con dosis pequeñas y esperar a la tolerancia, o bien proponer al médico añadir al tratamiento una benzodiacepina o betabloqueantes, o cambiar a nefazodona (por ser menos activador).

7.4.3. Interacciones de los antidepressivos que pueden provocar inseguridad del tratamiento.

La posibilidad de los fármacos antidepressivos de interactuar con otros principios activos y alimentos es también, junto con los efectos secundarios, un importante criterio a la hora de seleccionar el tratamiento de un paciente.

El principal mecanismo por el que se producen las interacciones con otros fármacos es la inhibición por el antidepresivo del citocromo P450, sistema enzimático hepático que interviene en el metabolismo de numerosos medicamentos.

POSIBLES INTERACCIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS*		
ANTIDEPRESIVO	FÁRMACO AÑADIDO	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
IMAO	ISRS, triptófano (contraindicado)	Síndrome serotoninérgico
	ADT, L-dopa, cimetidina, barbitúricos, sedantes dextrometorfano, alcohol Sumatriptan (con Moclobemida)	Aumento toxicidad ambos medicamentos Aumento toxicidad sumatriptan
	Efedrina, fenilefrina, buspirona, fenilpropanolamina, hipérico. Alimentos ricos en tiramina	Crisis hipertensivas
	Antidiabéticos e insulina	Aumento hipoglucemia
ADT	ISRS, IMAO, AAS, antipsicóticos, anticonceptivos orales, L-dopa, hormonas tiroideas, alcohol, cimetidina, antihistamínicos, sedantes, estrógenos, valproico	Aumento toxicidad de ADT
	barbitúricos, carbamazepina, tabaco, sucralfato	Disminución efecto ADT (ver medidas de la efectividad)
	Anticoagulantes orales	Aumento efecto del anticoagulante
	Efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina	Aumento efecto vasopresor
	Antihipertensivos	Disminución efecto antihipertensivo
ISRS	IMAO, triptófano (contraindicado)	Síndrome serotoninérgico
	Selegilina (IMAO-B) (contraindicado)	Riesgo de crisis hipertensiva
	ADT (precaución)	Aumento toxicidad ADT
	Litio (precaución)	Síndrome serotoninérgico
	Carbamazepina (Precaución) haloperidol, valproato, fenitoina, benzodiazepinas (con fluoxetina)	Aumento toxicidad carbamazepina Aumento toxicidad fármaco añadido
	Anticoagulantes orales	Aumento efecto del anticoagulante
Venlafaxina	IMAO, selegilina	Síndrome serotoninérgico
	Cimetidina	Aumento toxicidad venlafaxina
Nefazodona	Fármacos con metabolismo P450	Aumento toxicidad fármaco añadido
	Buspirona, digoxina, carbamazepina, benzodiazepinas	Aumento toxicidad fármaco añadido
	IMAO, ISRS, hipérico	Aumenta toxicidad mutua
Trazodona	Floxedina, haloperidol, L-dopa	Aumenta toxicidad trazodona
	Alcohol y otros depresores SNC	Aumenta toxicidad mutua
	Digoxina, clorpromazina,	Aumenta toxicidad fármaco añadido
Mianserina, Mirtazapina	Similar a Venlafaxina	Similar a Venlafaxina
Reboxetina	IMAO, hipérico, ergotamínicos	Crisis hipertensivas
	Hipokalemiantes (tiazidas, etc)	Hipokalemia

* Esta tabla no debe considerarse como una lista exhaustiva.

Datos obtenidos del Boletín Terapéutico Andaluz y Catálogo Oficial de Especialidades Farmacéuticas 2002

La inhibición del citocromo P450 es variable para los distintos antidepresivos. Dentro del grupo de los ISRS, fluoxetina y paroxetina inhiben de forma importante el sistema enzimático. Sertralina tiene menor efecto inhibitorio. Por tanto con fluoxetina y paroxetina hay que tener especial cuidado en la combinación con fármacos como: antihistamínicos, carbamazepina, antagonistas del calcio, etc porque podrían darse reacciones de toxicidad.

Recientemente se ha relacionado la combinación ISRS-AINE con un aumento significativo del riesgo de hemorragia gástrica.

Las **crisis hipertensivas** que pueden producirse al combinar un fármaco IMAO irreversible con algunos fármacos (efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, L-dopa, ADT, anfetaminas) o con alimentos que contienen tiramina es muy importante. Es necesario advertir y educar al enfermo sobre esta asociación, ya que pueden ser mortales. Se debe a que la MAO metaboliza normalmente la tiramina, antes de que puedan causar aumentos en la presión sanguínea, pero ante la inhibición de la MAO, la presión puede subir repentinamente. Esta reacción no ocurre con los fármacos reversibles IMAO-A ni IMAO-B. Algunos de estos alimentos son: queso, embutidos, chocolate, vino tinto y aromático, cerveza, café o té en grandes cantidades, habas, pasas, higos secos.

El **síndrome serotoninérgico** se produce cuando se combinan dos fármacos que actúan sobre la serotonina, produciéndose una acción aditiva que potencia el efecto de la serotonina. Se caracteriza por elevación de la temperatura, rigidez, taquicardia, confusión, agitación, diarrea y temblor. En caso de sospecha de síndrome serotoninérgico se debe recomendar inmediatamente dejar de tomar la asociación de fármacos que lo produce.

Para evitar interacciones entre fármacos antidepresivos, se recomienda dejar de tomar cualquier antidepresivo antes de iniciar una nueva estrategia.

8. USO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS EN POBLACIONES ESPECIALES.

- **Embarazo:** se calcula que alrededor del 10% de mujeres embarazadas sufren depresión mayor o menor. Durante mucho tiempo se pensó que el embarazo protegía de los trastornos psiquiátricos, aunque hoy día se sabe que esto no es cierto. Una depresión no tratada durante el embarazo puede llevar a descuido personal, malnutrición, abusos de alcohol o tabaco por lo que el tratamiento farmacológico es indispensable. Aunque todos los psicofármacos atraviesan la barrera placentaria, todos los estudios realizados a los ADT e ISRS demuestran que ninguno de ellos está contraindicado durante el embarazo; prácticamente no tienen efectos teratogénicos. La decisión de instaurar el tratamiento depende de la severidad del trastorno. La Food and Drug Administration recomienda principalmente **fluoxetina, maprotilina o sertralina**.
- **Lactancia:** la posible necesidad de fármacos antidepresivos durante la lactancia comienza en el puerperio en aquellos casos en que se produzca una depresión postparto. Como en el caso anterior, la decisión de tratar o no el trastorno se suele basar

en la severidad del episodio, ya que todos los psicofármacos se excretan en la leche materna, pero si no se trata el problema puede afectar a la relación madre-hijo y puede hacerse crónico. Los estudios realizados desvelan que **amitriptilina, nortriptilina, clomipramina y sertralina** son recomendables durante la lactancia. **Fluoxetina y doxepina** han provocado algunos efectos adversos en los lactantes.

- **Niños y adolescentes:** el tratamiento debe ser considerado de distinta manera que en los adultos debido a que el desarrollo neuronal puede no ser completo. El diagnóstico y la evaluación de efectividad del tratamiento deben basarse estrictamente en criterios diagnósticos y escalas de medida, porque la situación del enfermo suele ser la que refiere la madre, de forma subjetiva. La estrategia terapéutica tiende a ser una combinación entre fármacos y tratamiento psicoterápico individual y psicosocial con la familia. En cuanto a la efectividad del tratamiento farmacológico, hay poca investigación sobre la utilización de antidepresivos en niños y jóvenes. Los estudios abiertos alcanzan respuesta positiva tanto para los **ADT** (70% en niños, 59% en adolescentes) como para los **ISRS** (75% en adolescentes), pero los pocos estudios controlados que se han hecho revelan que no está plenamente demostrada la eficacia de ningún antidepresivo durante la infancia y la adolescencia.
- **Ancianos:** la prevalencia de la depresión entre los ancianos es alta (15%), y sin embargo se estima que sólo un 4% está siendo debidamente tratado. Los ancianos no suelen presentar como síntoma principal la bajada de ánimo, si no síntomas somáticos inespecíficos, por lo que la enfermedad puede pasar desapercibida. La tasa de respuesta a los tratamientos antidepresivos es similar a la de los jóvenes. En cualquier caso el tratamiento farmacológico se complica debido a las enfermedades concomitantes (problemas cardíacos, demencia, etc), el incumplimiento, es frecuente una disminución de la función renal y hepática y la variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas se altera aun más con la edad. Son especialmente sensibles a los efectos secundarios anticolinérgicos y cardíacos de los ADT y es importante controlar la posible aparición de hipotensión ortostática. Se utilizan normalmente **ISRS** (precaución con las de acción prolongada: **fluoxetina**), **nefazodona**, **venlafaxina**.
- **Depresión secundaria a otra enfermedad.**
 1. **Enfermedad cerebrovascular o cardíaca:** la incidencia de depresión entre los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular es alto (40%). Esta depresión aumenta el riesgo de mortandad debido a que los síntomas conllevan un deterioro que no beneficia la recuperación. Debido a los efectos secundarios cardíacos, es mejor evitar el tratamiento farmacológico. En caso de necesidad se utilizan **ISRS**, **trazodona**, **nefazodona** (riesgo de hipotensión y aumentar niveles de digoxina), **venlafaxina** (riesgo de subidas de tensión arterial), **nortriptilina**.
 2. **Parkinson:** la incidencia de depresión en este grupo también es muy alta (hasta el 50%). Se utilizan antidepresivos colinérgicos, porque suelen mejorar los síntomas del parkinson: **amitriptilina**, **doxepina**. Los ISRS pueden no ser muy bien tolerados.

3. **Cáncer:** muy alta incidencia de depresión (hasta el 68%). Este trastorno produce déficit inmunitario y favorece la progresión del cáncer. Se pueden utilizar ADT, que producen aumento de peso, pero debido a los efectos secundarios se prefieren los **ISRS**.
4. **Diabetes:** la prevalencia llega a ser del 27%. Se utilizan medicamentos con poca acción sobre la glucemia, como Venlafaxina, o con efectos hipoglucémicos, como **ISRS**. Los IMAO producen hipoglucemias severas, los ADT complican el control glucémico debido al aumento de apetito, problemas con la concentración e hiperglucemias.
5. **Obesidad:** todos los antidepresivos producen aumento de peso, los que tienen menor incidencia son los **ISRS y trazodona**.
6. **Enfermedad ulcerosa péptica:** se deben evitar los ISRS, por aumento del riesgo de hemorragia. Se utilizan **ADT** porque el bloqueo de los receptores de la histamina reduce el ácido gástrico.
7. **Glaucoma de ángulo cerrado:** se deben evitar los ADT, por los efectos anticolinérgicos. Se utilizan **ISRS y nefazodona**.

9. BIBLIOGRAFÍA Y LITERATURAS RECOMENDADAS

- Pies, RW. Manual de psicofarmacología básica. Masson, 2000.
- Stahl, SM. Psicofarmacología esencial: Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Editores Ariel S.A., 3a edición, 2000.
- American Psychiatric Association Press: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV), Washington, DC, 1994.
- World Health Organization: International classification of diseases, 10th edition (ICD-10) classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, Ginebra, 1993.
- Boletín Terapéutico Andaluz. Monografías: Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria. Escuela Andaluza de Salud Publica. Nº 16, 1999.
- Ayuso-Mateos JI. And Col. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. British Journal of Psychiatry 2001; 179, 308-316.
- Guyton, AC & May, JE; Tratado de Fisiología Médica. McGraw-Hill. 2001; 10 Edición.
- Wheatley, D & Smith, D: Psicofarmacología de los trastornos cognoscitivos y psiquiátricos en el anciano. Masson 2001.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Editor). 2002.
- Boudreau DM, et al: Collaborative care model to improve outcomes in major depression. Ann Pharmacother 2002;36(4):585-91.
- Fridman, GA, Filinger, EJ. Atención farmacéutica en pacientes psiquiátricos ambulatorios. Interacción médico-farmacéutico. Pharm Care Esp 2002;4:242-244.
- Herrman, H, Patrick, DL, Diehr P, Martin ML, Fleck M, Simon GE, Buesching DP. Longitudinal investigation of depression outcomes in primary care in six countries: the LIDO study. Functional status, health service use and treatment of people with depressive symptoms. Psychol Med 2002;32(5):889-902.
- Simon GE and the Lido Group. Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. Gen Hosp Psychiatry 2002;24(5):328-35
- Blomm, FE & Kupfer, DJ. (Editors). Psychopharmacology: Fourth generation of progress. Raven Press, NY. 1995.
- Hamilton, MA. A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1960; 23, 56-61.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. Inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561-571.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al. Cognitive Therapy of Depression. New York: Guilford Press, 1979.
- Vázquez C, Sanz J. Fiabilidad y validez factorial de la versión española del inventario de depresión de Beck. Barcelona: III Congreso de Evaluación Psicológica, 1991.

- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.
- Cardo Prats, E. Et al. Test de Hamilton, ¿instrumento utilizable por el farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con depresión?. Pharm Care Esp 2002;4:41-5.
- Gilaberte, I. Depresión durante el embarazo y puerperio: seguridad del tratamiento antidepressivo. Dpto. de investigación clínica. Lilly, S.A. (eds).
- Goodnick, PJ et al. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. J Clin Psychiatry.1995;56:4.
- Toro, J. Castro, J et al. Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia. Masson, 1998.
- Grupo de Consenso. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Madrid: MSC;2001.
- Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Ars Pharmaceutica 2002;43(3-4):175-184.
- WONCA Classification Committee. An international glossary for general/ family practice. Fam Pract 1995;12(3):341-369.

ANEXO 1

ESCALA DE HAMILTON PARA LA EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN (HRSD)

INSTRUCCIONES

Los ítems son valorados con una puntuación de 0 a 2 en unos casos y de 0 a 4 en otros. La tarea del terapeuta consistirá en elegir, para cada ítem, la puntuación que mejor define las características del paciente.

LISTA DE ÍTEMS

1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)
 0. Ausente
 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
 2. Estas sensaciones se relatan oral o espontáneamente
 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto.
 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea.
2. Sensación de culpabilidad
 0. Ausente
 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados p malas acciones
 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad
 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio
 0. Ausente
 1. Le parece que la vida no vale la pena vivirla
 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
 3. Ideas de suicidio o amenazas
 4. Intentos de suicidio (4 para cualquier intento serio)
4. Insomnio precoz
 0. No tiene dificultad para dormirse
 1. Se queja de dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo más de media hora
 2. Se queja de dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio
 0. No hay dificultad
 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche
 2. Está despierto durante la noche (cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica 2, excepto por motivos de evacuar).

6. Insomnio tardío
 0. No hay dificultad
 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir
 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

7. Trabajo y actividades
 0. No hay dificultad
 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con la actividad, trabajo o aficiones
 2. Pérdida de interés de la actividad, aficiones o trabajo, manifestada directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión, y vacilación (siente que debe esforzarse en su trabajo o actividades).
 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad. En el hospital, clasificar en 3 si el paciente no dedica por lo menos 3 horas al día a actividades relacionadas exclusivamente con las pequeñas tareas del hospital o aficiones
 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad. En el hospital, clasificar en 4 si el paciente no se compromete en otras actividades más que a las pequeñas tareas, o si no puede realizar estas sin ayuda.

8. Inhibición (lentitud del pensamiento y de la palabra, facultad de concentración empeorada; actividad motora disminuida).
 0. Palabra y pensamiento normales
 1. Ligeramente retrasado en el diálogo
 2. Evidente retraso en el diálogo
 3. Diálogo difícil
 4. Torpeza absoluta

9. Agitación
 0. Ninguna
 1. "Juega" con sus manos, cabellos, etc.
 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios, etc.

10. Ansiedad psíquica
 0. No hay dificultad
 1. Tensión subjetiva e irritabilidad
 2. Preocupación por las pequeñas cosas
 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o el habla
 4. Temores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática. Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, tales como: gastrointestinales (boca seca, flatulencia, indigestión, diarrea, retortijones, eructos), cardiovasculares (palpitaciones, cefalgias), respiratorios (hiperventilación, suspiros), frecuencia urinaria, sudoración.

0. Ausente
 1. Ligera
 2. Moderada
 3. Severa
 4. Incapacitante
12. Síntomas somáticos gastrointestinales
0. Ninguno
 1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
 2. Dificultad de comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación para sus síntomas gastrointestinales
13. Síntomas somáticos en general
0. Ninguno
 1. Pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgías, cefalgías, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad.
 2. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2
14. Síntomas genitales, como pérdida de la libido o trastornos menstruales.
0. Ausente
 1. Débil
 2. Grave
15. Hipocondría
0. No la hay
 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)
 2. Preocupado por su salud
 3. Se lamenta constantemente. Solicita ayudas, etc.
 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)
- A. Según manifestaciones del paciente (primera valoración)
 0. No hay pérdida de peso
 1. Probable pérdida de peso asociado con la enfermedad actual
 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)
 - B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (valoraciones siguientes, expresadas por termino medio).
 0. Pérdida de peso inferior a 500 grs. en una semana
 1. Pérdida de más de 500 grs. en una semana
 2. Pérdida de más de 1 Kg en una semana

17. "Insigh" (Conciencia de sí mismo)
 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
 1. Se da cuenta de su enfermedad, pero atribuye la causa a una mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.
 2. Niega que esté enfermo

18. Variación diurna (Indicar sí los síntomas son más severos por la mañana o por la tarde, rodeando M o T)
 0. Ausente
 1. Ligera M T
 2. Grave M T

19. Despersonalización y falta de realidad
 0. Ausente
 1. Ligera. Como sensación de irrealidad
 2. Moderada. Ideas nihilistas
 3. Grave
 4. Incapacitante

20. Síntomas paranoides
 0. Ninguno
 1. Sospechosos
 2. Leves
 3. Ideas de referencia
 4. Delirios de referencia y de persecución

21. Síntomas obsesivos y compulsivos
 0. Ausentes
 1. Ligeros
 2. Graves

CLAVE DE CORRECCIÓN

La puntuación total de la escala es la suma de las puntuaciones asignadas a cada uno de los ítems.

DATOS PSICOMÉTRICOS

Los estudios normativos realizados con una muestra de sujetos depresivos arrojaron una puntuación media de 21,2 y una desviación típica de 6,2. Se admite como punto de corte entre población normal y depresiva la puntuación de 18.

ANEXO 2

INVENTARIO DE DEPRESION DE BECK

INSTRUCCIONES

Se le pide al sujeto que en cada uno de los 21 apartados marque con una cruz a la izquierda la frase que mejor refleje su situación durante la última semana, incluyendo el día de hoy.

LISTA DE ÍTEMS

1. 0. No me siento triste
 1. Me siento triste
 2. Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo
 3. Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo

2. 0. No me siento especialmente desanimado respecto al futuro
 1. Me siento desanimado respecto al futuro
 2. Siento que no tengo nada que esperar
 3. Siento que el futuro es desesperanzador y que las cosas no van a mejorar

3. 0. No me siento fracasado
 1. Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas
 2. Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso
 3. Me siento una persona totalmente fracasada

4. 0. Las cosas me satisfacen tanto como antes
 1. No disfruto de las cosas como antes
 2. Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas
 3. Estoy insatisfecho o aburrido de todo

5. 0. No me siento especialmente culpable
 1. Me siento culpable en bastantes ocasiones
 2. Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones
 3. Me siento culpable constantemente

6. 0. Creo que me siento castigado
 1. Siento que puedo ser castigado
 2. Espero ser castigado
 3. Siento que estoy siendo castigado
 4. Quiero que me castiguen

7. 0. No me siento descontento conmigo mismo
 1. Estoy descontento conmigo mismo
 2. Me avergüenzo de mí mismo
 3. Me odio

8. 0. No me considero peor que cualquier otro
 1. Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores
 2. Continuamente me culpo por mis faltas
 3. Me culpo por todo lo malo que me sucede

9. 0. No tengo ningún pensamiento de suicidio
 1. A veces pienso en suicidarme, pero no lo haría
 2. Desearía suicidarme
 3. Me suicidaría si tuviera la oportunidad

10. 0. No lloro más de lo que solía
 1. Ahora lloro más que antes
 2. Lloro continuamente
 3. Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera

11. 0. No estoy más irritado de lo normal en mí
 1. Me molesto o irrito más fácilmente que antes
 2. Me siento irritado continuamente
 3. No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme

12. 0. No he perdido el interés por los demás
 1. Estoy menos interesado en los demás que antes
 2. He perdido la mayor parte de mis intereses por los demás
 3. He perdido todo el interés por los demás

13. 0. Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho
 1. Evito tomar decisiones más que antes
 2. Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes
 3. Ya me es imposible tomar decisiones

14. 0. No creo tener peor aspecto que antes
 1. Estoy preocupado porque parezco mayor o poco atractivo
 2. Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo
 3. Creo que tengo un aspecto horrible

15. 0. Trabajo igual que antes
 1. Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo
 2. Tengo que obligarme mucho para hacer algo
 3. No puedo hacer nada en absoluto

16. 0. Duermo tan bien como siempre
 1. No duermo tan bien como antes
 2. Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormirme
 3. Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir

17. 0. No me siento más cansado de lo normal
 1. Me canso más fácilmente que antes
 2. Me canso en cuanto hago cualquier cosa
 3. Estoy demasiado cansado para hacer nada

18. 0. Mi apetito no ha disminuido
 1. No tengo tan buen apetito como antes
 2. Ahora tengo mucho menos apetito
 3. He perdido completamente el apetito

19. 0. Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada
 1. He perdido más de 2 Kg y medio
 2. He perdido más de 4 Kg
 3. He perdido más de 7 Kg
 4. Estoy a dieta para adelgazar

20. 0. No estoy preocupado por mi salud más de lo normal
 1. Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento
 2. Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más
 3. Estoy ten preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa

21. 0. No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo
 1. Estoy menos interesado por el sexo que antes
 2. Ahora estoy mucho menos interesado por el sexo
 3. He perdido totalmente mi interés por el sexo

CLAVE DE CORRECCION

La clave de corrección aparece a la izquierda de cada una de las frases, (esta corrección no aparece en el formato de lectura para el sujeto). La puntuación directa total se obtiene sumando los valores correspondientes a cada una de las frases marcadas por el sujeto, en los 21 apartados.

El rango de la puntuación obtenida es de 0 a 63. Los puntos de corte que se proponen para graduar el síndrome depresivo son los siguientes :

normales: 0 a 9

depresión leve: 10 a 18

depresión moderada: 19 a 29

depresión grave: 30 a 63