

PAUTES
D'HARMONITZACIÓ
FARMACOTERAPÈUTICA
PHF-APC*

N.01/2014



Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults

* Programa d'Harmonització
Farmacoterapèutica de Medicaments
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i
Comunitària del Servei Català de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



CatSalut

Servei Català
de la Salut

AUTORIA I COL-LABORACIONS

Autors

Enric Aragonès, Atenció Primària Tarragona-Reus. ICS*

Sara Bonet, Servei d'Atenció Primària SAP Baix Llobregat Centre. ICS*. CAMAPC†

Manel Borrell, Equip d'Atenció Primària Sarrià i Vallplasa S.L.P. CAMAPC†

Narcís Cardoner, Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental. CIBERSAM‡

Ana M^a de Andrés, Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQUAS

Antoni Guerrero, Direcció d'Atenció Primària Girona. ICS*. CAMAPC†

Cristina Ibáñez, Regió Sanitària Barcelona. CatSalut. CAMAPC†

Víctor Pérez, Servei de Psiquiatria. Hospital del Mar. CIBERSAM‡

Revisors externs

Pere Bonet, president del Consell Assessor de Salut Mental i Addiccions

Lluïsa Garcia-Esteve, coordinadora Programa Psiquiatria Perinatal. Hospital Clínic Barcelona IDIBAPS¥

Esther Jordà, coordinadora tècnica del Pla director de Salut Mental i Addiccions

Maria Leon-Sanromà, doctora en medicina, Grup de Salut mental de la CAMFIC**

Cristina Molina, directora del Pla director de Salut Mental i Addiccions

Diego Palao, director executiu de salut mental. Corporació Sanitària Parc Taulí

Direcció

Arantxa Catalán, Cap de l'Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQUAS§

Joan MV Pons, Responsable de l'Àrea d'Avaluació. AQUAS§

* Institut Català de la Salut

† Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària

‡ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental

¥ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

** Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

§ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

1. Introducció

La millora de la qualitat, accessibilitat i seguretat de les intervencions sanitàries promogudes pel Pla de Salut 2011-2015, es sustenta -entre altres línies d'actuació- en la voluntat de reorientar el sistema cap als malalts crònics.

Aquesta estratègia es materialitza en la implantació de processos clínics integrats per tal de millorar l'abordatge de les sis malalties cròniques següents: diabetis *mellitus*, insuficiència cardíaca, malaltia pulmonar obstructiva crònica, depressió, malaltia renal crònica i demència. Amb aquest fi, i en el marc del [Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat \(PPAC\)](#), es va dur a terme un procés previ de consulta amb experts clínics en què un dels objectius va ser identificar guies de pràctica clínica de qualitat i/o aspectes rellevants a desenvolupar per al maneig d'aquestes patologies.

Davant la rellevància del maneig farmacològic d'aquestes patologies i la variabilitat existent a les guies prioritzades, es fa necessari harmonitzar les pautes de tractament farmacoterapèutic, projecte que es desenvolupa en el marc del [Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària \(PHF APC\) del CatSalut](#).

L'objectiu d'aquest document és establir les pautes del tractament farmacològic de la depressió major en adults. En l'abast del document no es considera el tractament de la depressió melancòlica, la depressió atípica, ni l'associada a símptomes psicòtics. Tampoc es considera la distímia, la depressió gestacional ni els casos resistents de depressió.

2. Metodologia

Les guies de pràctica clínica (GPC) utilitzades per donar suport al maneig de la depressió major en adults i emprades en l'elaboració del document ***Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults*** van ser prioritzades per mètodes de consens endegats pel PPAC amb un grup d'experts clínics.

Les 4 GPC seleccionades són:

- ✓ Guia de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud¹: <http://goo.gl/nqzPja>
- ✓ Adaptació al model sanitari català de la guia de pràctica clínica sobre el maneig de la depressió major en l'adult de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut²: <http://goo.gl/vjfkFO>
- ✓ Guia de pràctica clínica del tractament de la depressió en adults del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)³: <http://goo.gl/4AspFE> i <http://goo.gl/vrN21h>
- ✓ Guia de pràctica clínica del tractament de la depressió major de la American Psychiatric Association⁴: <http://goo.gl/n7Ce59>

El procés d'elaboració de les recomanacions recollides en aquest document inclou la identificació dels punts d'acord i discrepàncies entre les guies esmentades i la resolució d'aquestes últimes per consens d'un grup d'experts clínics i revisors externs. Inclou, també, l'actualització de l'evidència científica generada des del moment de la publicació de les esmentades guies i la utilització de criteris de cost-efectivitat, en els casos en que estiguin disponibles, per a la realització de recomanacions de selecció i prioritització de medicaments i/o grups terapèutics. Aquesta informació procedeix dels informes d'avaluació de nous medicaments disponibles al PHF APC.

3. La depressió major (DM)

La **depressió major** és una síndrome en la qual predominen els símptomes afectius (tristesa patològica, decaïment, irritabilitat, sensació subjectiva de malestar i impotència davant les exigències de la vida...) encara que, en major o menor grau, també estan presents símptomes de tipus cognitiu, volitiu o fins i tot somàtic.

És fonamental distingir aquests canvis patològics de canvis ordinaris, en base a la persistència de la clínica, la seva gravetat, la presència d'altres símptomes i el grau de deteriorament funcional i social que l'acompanya. També cal realitzar un diagnòstic acurat i diferenciar entre depressió i altres entitats clíniques.

El **diagnòstic de la depressió major** es basa en l'entrevista i l'observació clínica dels símptomes, de l'impacte funcional, de la durada, del context en què apareixen i de la interpretació i vivència del propi pacient. Es disposa de criteris normalitzats per ajudar al diagnòstic. Entre els més utilitzats es troben les classificacions CIM-10 i DSM-IV-TR (Taules 1 i 2).

Taula 1. Criteris diagnòstics generals d'episodis depressius segons CIM-10

A. L'episodi depressiu ha de durar al menys dues setmanes.
B. L'episodi no és atribuïble a l'abús de substàncies psicoactives o a trastorn mental orgànic.
C. Síndrome somàtic: habitualment es considera que els símptomes "somàtics" tenen un significat clínic especial i en altres classificacions se'ls denomina melancòlics o endogenomorfes. <ul style="list-style-type: none">✓ Pèrdua important de l'interès o capacitat de gaudir d'activitats que normalment eren plaents.✓ Absència de reaccions emocionals davant esdeveniments que habitualment provoquen una resposta.✓ Despertar-se pel matí 2 o més hores abans de l'hora habitual.✓ Empitjorament matutí de l'humor depressiu.✓ Presència d'alentiment motor o agitació.✓ Pèrdua marcada de la gana.✓ Pèrdua de pes d'almenys un 5% en el darrer mes.✓ Notable disminució de l'interès sexual.

Taula 2. Criteris diagnòstics DSM-IV-TR

<p>A. Presència ≥ 5 dels següents símptomes durant un període de 2 setmanes (canvi respecte a l'activitat prèvia).</p> <p>Nota: cadascun dels símptomes considerats ha d'estar present gairebé a diari.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estat d'ànim depressiu la major part del dia. ✓ Disminució marcada de l'interès o la capacitat per gaudir d'activitats que normalment eren plaents. ✓ Pèrdua/augment important de pes o de la gana. ✓ Insomni/hipersòmia. ✓ Agitació o alentiment psicomotors. ✓ Fatiga o pèrdua d'energia. ✓ Sentiments d'inutilitat o culpa excessius o inapropiats. ✓ Disminució de la capacitat per pensar o concentrar-se, o indecisió. ✓ Pensaments recurrents de mort (no només por a la mort), ideació suïcida recurrent, temptativa de suïcida, o un pla específic per a suïcidar-se.
<p>B. Els símptomes no compleixen els criteris per a un episodi mixt.</p>	
<p>C. Els símptomes provoquen malestar clínicament significatiu o deteriorament social, laboral o d'altres àrees importants de l'activitat de l'individu.</p>	
<p>D. Els símptomes no són deguts als efectes fisiològics directes d'una substància (drogues, medicaments) o a una malaltia mèdica.</p>	
<p>E. Els símptomes no s'expliquen millor per la presència de dol, persisteixen més de dos mesos, o es caracteritzen per una marcada incapacitat funcional, preocupacions mòrbides d'inutilitat, ideació suïcida, símptomes psicòtics o alentiment psicomotor.</p>	

Per tal de determinar la **gravetat de la depressió** és necessari avaluar el nombre, tipus i gravetat dels símptomes, així com la seva repercussió sobre la capacitat funcional⁵. A la Taula 3 es mostren, a mode orientatiu, les principals característiques de la depressió major en funció de la gravetat.

Taula 3. Classificació de la depressió major en funció de la gravetat

Gravetat	Característiques
DM Lleu	Pocs símptomes, o cap, addicionals als necessaris per realitzar el diagnòstic. Alteració menor en la capacitat funcional (ocupacional i/o social). Capacitat per dur a terme les activitats diàries.
DM Moderada	Simptomatologia i alteració de la capacitat funcional entre lleu i greu. Dificultats per dur a terme les activitats diàries.
DM Greu	Diversos símptomes addicionals als necessaris per efectuar el diagnòstic. Repercussió molt intensa en la capacitat funcional (ocupacional i/o social). Incapacitat per dur a terme les activitats quotidianes. Sovint apareixen forts sentiments de culpa o infravaloració i/o pensaments relacionats amb el suïcida.

4. Objectius del tractament

Els principals objectius del tractament del pacient amb depressió major són aconseguir la remissió completa i la prevenció de recurrències. Addicionalment, el tractament també s'adreça a reduir el risc de suïcida.

Es considera remissió completa com aquell període de temps en que el pacient es troba asimptomàtic. En una proporció significativa de pacients amb depressió no és possible assolir la remissió completa i només s'aconsegueixen millores parcials i persistència de símptomes residuals que es cronifiquen. En aquests casos, cal redefinir els objectius terapèutics, prioritant el manteniment de la millora i la consecució d'un nivell funcional òptim, d'acord amb les característiques clíniques del cas en el camp personal, social i familiar.

5. Punts clau del maneig farmacològic de la depressió major

- ✓ En pacients amb **depressió major lleu** sense factors de risc addicionals* es recomana iniciar tractament amb mesures no farmacològiques†. En aquests pacients no està indicat iniciar tractament amb antidepressius.
- ✓ En pacients amb **depressió major moderada o greu**, els fàrmacs antidepressius són un tractament de primera línia. Es poden administrar com a tractament únic o, preferentment, en combinació amb intervencions psicològiques.
- ✓ Els **fàrmacs de primera elecció** en el tractament de la depressió major moderada o greu són els **inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS)**.
- ✓ Si no s'observa cap millora simptomàtica, no es recomana mantenir el fàrmac iniciat més enllà de 4-6 setmanes. Si a les 4-6 setmanes de tractament s'aconsegueix una resposta parcial‡, es recomana mantenir el tractament i optimitzar la dosi. En determinats pacients pot ser necessari un major temps fins a observar resposta (pacient ancià, depressió amb episodis recorrents i pacients amb comorbiditat psiquiàtrica).
- ✓ En cas de no resposta‡ es recomana considerar (veure apartat 7.1):
 - **Canvi** a un altre ISRS o a un altre antidepressiu d'un grup farmacològic diferent.
 - **Combinació** de dos antidepressius.
 - **Potenciació** del tractament.
- ✓ En cas d'**intolerància** a l'ISRS (aparició d'efectes adversos) es recomana:
 - Ajust de la pauta d'ISRS.
 - Canvi a un altre ISRS.
 - Canvi a un antidepressiu d'un altre grup farmacològic
- ✓ Un cop el pacient assoleix la **remissió completa**§ el tractament s'ha de mantenir, a la mateixa dosi, com a mínim durant 6 mesos (fase de manteniment). En alguns pacients pot ser necessari perllongar el tractament per sobre de 12 mesos.
- ✓ En cas d'**aturada de tractament**, i per tal d'evitar la síndrome de retirada, s'ha de reduir la dosi paulatinament durant un període de varies setmanes. La durada d'aquest període dependrà del temps de semivida del fàrmac.
- ✓ El **tractament farmacològic de la depressió major ha de ser individualitzat**, amb especial atenció en aquells grups poblacionals que presentin característiques diferencials (edat avançada, alteració de la funció hepàtica o renal,...) o comorbiditats.
- ✓ En pacients amb depressió i en situacions especials de risc vital, el tractament ha de ser implementat en una unitat de psiquiatria d'adults.

* Factors de risc: antecedents d'episodis depressius moderats o greus; altres comorbiditats associades que impliquin un mal pronòstic de la depressió major; diagnòstic de depressió major lleu persistent després de provar altres intervencions.

† Programa d'exercici físic, autoajuda guiada i teràpia psicològica de baixa intensitat (entre d'altres).

‡ Criteris de resposta en funció de la disminució de la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades: resposta total: disminució $\geq 50\%$; resposta parcial: disminució entre el 25 i el 49%; no resposta: disminució $< 25\%$

§ Remissió completa: període de temps en què el pacient està asimptomàtic. Com a criteris operatius es fan servir Patient Health Questionnaire (PHQ-9) menor de 5, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17) menor de 7, Beck Depression Inventory (BDI) menor de 8.

Remissió parcial: període en què s'observa una millora important, la major part dels símptomes ja no són evidents però persisteixen símptomes residuals.

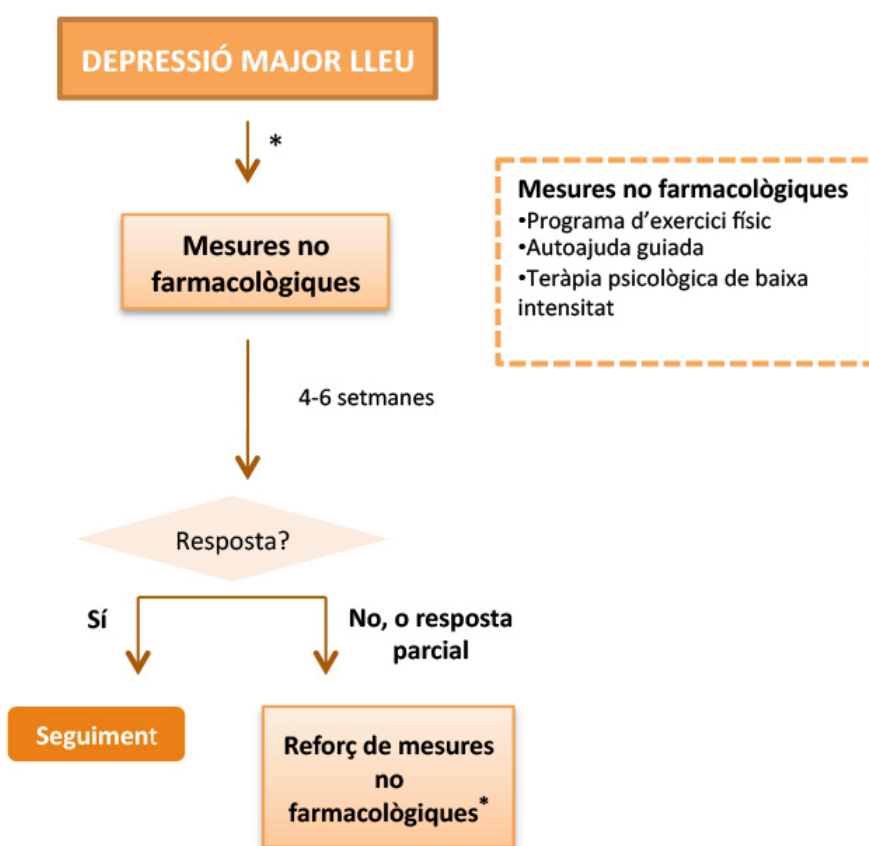
6. Maneig de la depressió major lleu

En la depressió major lleu, sense factors de risc addicionals, s'han de considerar altres estratègies terapèutiques abans que els fàrmacs antidepressius. La possibilitat d'iniciar tractament farmacològic es pot considerar únicament en pacients molt concrets i després d'una valoració clínica acurada dels factors de risc.

El metge d'Atenció Primària té un paper fonamental en el diagnòstic i seguiment dels pacients amb depressió. L'establiment d'una bona relació metge-pacient és un element clau que ha de formar part de les mesures no farmacològiques adreçades al maneig d'aquests pacients.

A la Figura 1 es mostra l'algorisme de maneig de la depressió major lleu.

Figura 1. Algorisme de maneig de la depressió major lleu



* En pacients concrets i després de la valoració clínica dels factors de risc, es pot considerar iniciar el tractament farmacològic amb un ISRS. Factors de risc: antecedents d'episodis depressius moderats o greus; altres comorbiditats associades que impliquin un mal pronòstic de la depressió major, diagnòstic de depressió major lleu persistent després de provar altres intervencions.

Resposta: Es defineix resposta com una disminució igual o superior al 50% en la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades.

Resposta parcial: disminució entre el 25 i el 49% en la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades.

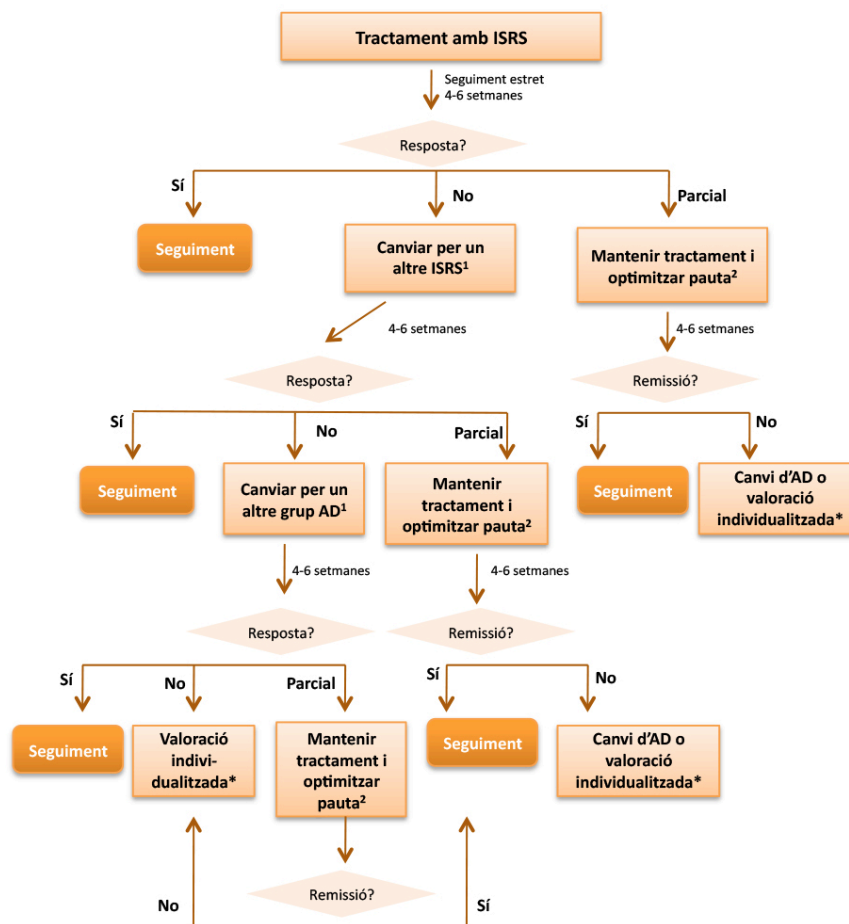
No resposta: disminució inferior al 25% en la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades.

Remissió completa: període de temps en què el pacient està asimptomàtic. Com a criteris operatius es fan servir PHQ-9 menor de 5, HAM-D 17 menor de 7, BDI menor de 8.

7. Maneig de la depressió major moderada-greu

En pacients amb depressió major moderada o greu les estratègies disponibles són el tractament psicològic d'alta intensitat (principalment la teràpia cognitiva-conductual [TCC]) i el tractament farmacològic amb fàrmacs antidepressius (Figura 2). Aquestes estratègies poden ser utilitzades de manera individual o, preferentment, combinades. L'elecció de la intervenció s'ha de realitzar a nivell individual, considerant factors com la durada de l'episodi i la trajectòria dels símptomes, els episodis previs de depressió i la resposta als tractaments, la probabilitat d'adherència al tractament i el risc d'efectes adversos.

Figura 2. Algorisme de tractament farmacològic de la depressió major moderada-greu



* En determinats pacients no responedors a la monoteràpia pot ser necessària una valoració individualitzada, amb el suport de l'atenció especialitzada, per determinar l'estratègia terapèutica més adient. Entre les opcions de tractament farmacològic es troben la combinació de fàrmacs AD (veure apartat 7.1.2) i la potenciació (veure apartat 7.1.3)

AD: antidepressiu; ISRS: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

1. Veure apartat 7.1.2 i Annex 1

2. Revisar dosi i freqüència d'administració, adequar els horaris d'administració i valorar la possibilitat d'interaccions.

Resposta: Es defineix resposta com una disminució igual o superior al 50% en la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades.

Resposta parcial: disminució entre el 25 i el 49% en la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades.

No resposta: disminució inferior al 25% en la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades.

Remissió completa: període de temps en què el pacient està asimptomàtic. Com a criteris operatius es fan servir PHQ-9 menor de 5, HAM-D 17 menor de 7, BDI menor de 8.

A continuació es mostren algunes consideracions que cal tenir en compte en el maneig farmacològic del pacient amb depressió major moderada-greu.

- ✓ S'ha de realitzar una valoració clínica del pacient a les 2 setmanes des de l'inici del tractament (depressió major moderada), o bé abans de 8 dies en cas de depressió major greu.
- ✓ El seguiment de pacients ha de ser estret, especialment durant les primeres 4 setmanes de tractament.
- ✓ Si no s'observa millora a les 4-6 setmanes, cal:
 - Revisar el diagnòstic del trastorn depressiu.
 - Verificar el compliment del tractament.
 - Revisar la pauta posològica.
- ✓ En cas que un ISRS no sigui ben tolerat a causa de l'aparició d'efectes adversos es recomana, en aquest ordre:
 - Ajustar la pauta d'ISRS.
 - Canviar a un altre ISRS.
 - Canviar a un antidepressiu d'un altre grup farmacològic.
- ✓ En general, si no s'observa cap millora simptomàtica no es recomana mantenir el tractament més enllà de 4-6 setmanes.
- ✓ La dosi en la fase de continuació o manteniment ha de ser aquella amb la que s'ha aconseguit la remissió.
- ✓ El tractament farmacològic s'ha de mantenir, com a mínim durant 6 mesos després de la remissió.
 - En pacients amb algun episodi previ o presència de símptomes residuals, s'ha de mantenir el tractament com a mínim 12 mesos després de la remissió.
 - En pacients amb més de dos episodis previs, s'ha de mantenir el tractament com a mínim durant 24 mesos després de la remissió.

7.1. Actitud davant la manca de resposta

7.1.1. Canvi de fàrmac antidepressiu (“Switching”)

- ✓ En cas de no resposta al fàrmac inicial, considerar en primer lloc el canvi cap a un altre ISRS.
- ✓ Si no s’aconsegueix resposta amb el segon ISRS, considerar canviar a un antidepressiu d’una classe farmacològica diferent.
- ✓ El canvi entre antidepressius s’ha de realitzar amb precaució. Existeixen tres estratègies de canvi⁶:
 1. **Retirada gradual:** reduir progressivament la dosi del primer antidepressiu i discontinuar-lo abans de començar el segon fàrmac. En general, és l’estratègia recomanada, per tal d’evitar l’aparició d’una síndrome de retirada o interaccions farmacològiques.
 2. **“Cross-tapering”:** reduir progressivament la dosi del primer antidepressiu mentre s’augmenta de manera gradual i simultània la dosi del segon.
 3. **Retirada immediata:** en pacients que han fracassat a un primer antidepressiu o en casos de reaccions adverses greus pot ser necessari escurçar el temps de transició o fins i tot aturar de cop el tractament.
- ✓ Degut a les seves característiques farmacocinètiques/farmacodinàmiques, l’aturada o el canvi entre tractaments antidepressius pot desencadenar una síndrome de retirada o reaccions adverses greus, com la **síndrome serotoninèrgica**.
- ✓ És important respectar els temps de rentat recomanats en realitzar les transicions entre fàrmacs antidepressius (veure Annex 1).

Síndrome de retirada

- ✓ Pot aparèixer després de l’aturada sobtada d’un antidepressiu d’administració habitual (≥ 6 setmanes).
- ✓ En el cas dels ISRS es caracteritza per un quadre pseudogripal (nàusees, cefalea, calfreds i malestar general) i símptomes neurològics (parestèsies, insomni, rampes).
- ✓ Els símptomes normalment són lleus i es resolen sols (en 1-2 setmanes), però en ocasions poden arribar a ser greus i requerir la readministració del fàrmac o bé l’administració temporal de fluoxetina (degut a la llarga semivida del seu metabòlit actiu) i la seva posterior suspensió.
- ✓ Per tant, quan s’atura un antidepressiu es necessari reduir la dosi de manera gradual sobretot amb fàrmacs de semivida curta com paroxetina i venlafaxina.
- ✓ Estratègies de reducció gradual⁷:
 - ISRS i venlafaxina: reducció d’un 25% de la dosi cada 4-6 setmanes (excepte fluoxetina a dosis baixes [20mg/d] que no requereix reducció gradual).
 - Antidepressius tricíclics i relacionats (mirtazapina, mianserina): reducció del 25% de la dosi cada 4 setmanes.
 - Si la retirada és complexa, valorar substituir l’antidepressiu per fluoxetina i un cop estabilitzat el pacient, retirar. Dosis equivalents aproximades a 20mg de fluoxetina: citalopram 20mg, escitalopram 10mg, fluvoxamina 100mg, paroxetina 20mg, sertralina 50-75mg, venlafaxina 75mg.
- ✓ Cal recordar que la síndrome de retirada també es pot donar en cas de reduccions o oblit de dosi.

7.1.2. Combinació d'antidepressius

- ✓ En cas d'iniciar un tractament amb una combinació d'antidepressius, es recomana comptar amb el suport de l'atenció especialitzada.
- ✓ Abans d'iniciar una combinació d'antidepressius cal valorar el risc d'incrementar els efectes adversos.
- ✓ L'evidència disponible sobre l'eficàcia i seguretat de l'ús combinat de dos antidepressius és molt limitada. Les combinacions amb major experiència d'ús són ISRS + mianserina, ISRS + mirtazapina i ISRS + bupropió.
- ✓ A l'hora de seleccionar un segon antidepressiu a afegir al tractament de base amb ISRS, cal considerar les diferències de cost entre les diferents opcions.

7.1.3. Potenciació d'antidepressius ("Augmentation")

- ✓ En cas d'iniciar una potenciació del tractament antidepressiu, es recomana comptar amb el suport de l'atenció especialitzada.
- ✓ Abans de considerar una potenciació del tractament antidepressiu cal valorar el risc d'incrementar els efectes adversos.
- ✓ Els únics principis actius amb indicació autoritzada al nostre àmbit per potenciar un tractament antidepressiu són el liti i la quetiapina. Existeix evidència que avala l'ús de fàrmacs antipsicòtics com aripiprazole i olanzapina, tot i que el seu ús en aquesta indicació no està autoritzat a Espanya**.
- ✓ No hi ha dades suficients per recomanar la potenciació amb valproat, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina o topiramat, pindolol, benzodiazepines, buspirona o metilfenidat.
- ✓ Quan es realitza la potenciació del tractament amb un antipsicòtic atípic cal tenir present el risc d'increment de pes i altres complicacions metabòliques (dislipidèmia, hipertrigliceridèmia, alteracions de la glucèmia) i el risc potencial d'hiperprolactinèmia, discinèsia tardana, síndrome neurolèptica maligna i alteració del QTc.

** Aripiprazole i olanzapina (en combinació amb fluoxetina) tenen autoritzada la indicació de tractament de potenciació del tractament antidepressiu per la FDA.

Taula 4. Dosificació i principals efectes adversos dels fàrmacs amb indicació autoritzada per a la potenciació del tractament antidepressiu

Redueixen la producció hepàtica de glucosa i augmenten la sensibilitat a la insulina endògena

Fàrmacs amb indicació autoritzada	Dosi inicial (mg/dia)	Dosi estàndard (mg/dia)	Efectes adversos					Altres
			Augment de pes	Letargia	Atàxia	Nàusees	Tremolors	
Liti	600-900	450-1.500	+++	+	-/+	++	+++	Poliúria, fatiga, hipotiroïdisme, dèficit cognitiu, acne, cefalea, empitjorament psoriasis psoriasis hipotiroïdisme, dèficit cognitiu, acne, cefalea, empitjorament psoriasis.
Quetiapina d'alliberament sostingut	50 mg dies 1 i 2; 150 mg dies 3 i 4.	150-300	+	+	+	+	++	Somnolència, mareig, dispèpsia.

- ✓ Abans i d'iniciar tractament amb liti i durant aquest, cal:
 - Després de l'inici o canvi de pauta, monitorar els nivells sèrics de liti cada setmana; un cop establitzat l'estat clínic del pacient i les concentracions sèriques de liti, monitorar cada 3 mesos.
 - Monitorar la funció renal i tiroïdal (abans de l'inici i cada 6 mesos; considerar una freqüència major en cas de funció renal alterada).
 - Realitzar un ECG en pacients amb risc de malaltia cardiovascular.
- ✓ No s'ha d'emprar liti en monoteràpia per tal de prevenir les recaigudes.

8. Maneig de la depressió major en poblacions especials

8.1 Pacients d'edat avançada

- ✓ El maneig de la depressió en pacients d'edat avançada ha de ser el mateix que el de la població general. Els ISRS són els fàrmacs de primera elecció. En la selecció del fàrmac s'han de considerar els efectes adversos, les comorbiditats i els tractaments concomitants (veure apartats 9, 10 i 11).
- ✓ En pacients d'edat avançada cal evitar la prescripció de paroxetina (degut al seu perfil de seguretat).
- ✓ En pacients d'edat avançada pot ser necessari emprar dosis més baixes, realitzar increments graduals de la dosi i incrementar el temps d'espera fins a observar resposta (>6 setmanes).
- ✓ S'aconsella monitorar els nivells de sodi en pacients ancians en tractament amb ISRS, venlafaxina o reboxetina, que presentin factors de risc d'hiponatrèmia (dones, ús de diürètics, baix pes i nivells baixos de sodi).

8.2 Embaràs i alletament

- ✓ En cas de dones en tractament antidepressiu i desig gestacional, es recomana avaluar en una visita preconcepcional la conveniència de mantenir o discontinuar el tractament farmacològic, o proposar altres tractaments no farmacològics. En cas de discontinuar el tractament, caldrà monitorar l'estat anímic, atesa l'elevada taxa de recaigudes (60-70%)⁸.
- ✓ En cas d'embaràs en dones amb depressió major lleu o moderada, l'abordatge no farmacològic amb psicoteràpia seria la primera opció de tractament. En pacients embarassades amb depressió major greu o que no han respost a psicoteràpia, el tractament farmacològic podria estar indicat després d'una valoració acurada i individualitzada del seu balanç benefici-risc.
- ✓ En cas de requerir tractament farmacològic durant l'embaràs, els ISRS serien els fàrmacs amb major experiència d'ús i millor perfil de seguretat. Entre els ISRS, s'han de prioritzar el més estudiats i segurs (sertralina, citalopram). La fluoxetina no estaria considerada de primera línia per la seva associació (no en tots els estudis) a un baix risc de teratogènia en el primer trimestre de l'embaràs, i la paroxetina no estaria recomanada degut a la seva associació en alguns estudis observacionals a un baix risc de malformacions cardíaques congènites. Per l'escitalopram, la fluvoxamina o la desvenlafaxina es disposa d'una menor experiència d'ús. En cas d'embaràs en el context d'una depressió major es recomana comptar amb el suport de l'atenció especialitzada per al maneig del tractament⁹.
- ✓ En general, es recomana que les dones que han estat tractades durant l'embaràs amb fàrmacs antidepressius mantinguin el tractament, sempre que sigui possible, durant el període d'alletament.
- ✓ En cas de ser necessari iniciar un tractament antidepressiu durant el període d'alletament, i després de valorar el balanç benefici-risc, es recomana emprar fàrmacs que tinguin una major experiència d'ús, una semivida més curta i una elevada unió a proteïnes plasmàtiques (atès que presentaran menor distribució a la llet materna). Entre els ISRS, els fàrmacs pels quals s'han descrit menors nivells sèrics en els nadons durant l'alletament són sertralina i paroxetina.

8.3 Comorbiditat

- ✓ **Demència:** el maneig de la depressió major en pacients amb demència ha de ser el mateix que el de la població general. Els ISRS són els fàrmacs de primera línia. En cas de ser necessari un canvi, es recomana l'administració d'antidepressius amb efecte anticolinèrgic menor (evitar antidepressius tricíclics [ATC] degut al seu marcat efecte anticolinèrgic)^{10,11}.

Atès que els pacients amb demència habitualment són pacients d'edat avançada, cal recordar les precaucions específiques d'aquest grup de població (veure apartat 8.1).

- ✓ **Malaltia de Parkinson:** els pacients amb malaltia de Parkinson poden seguir les recomanacions generals per al tractament de la depressió major, tot i que cal recordar que els agents serotoninèrgics poden empitjorar els símptomes de la malaltia. L'opció de tractament recomanada en aquests pacients també són els ISRS i, a l'hora de seleccionar el tractament, cal parar especial atenció a les possibles interaccions amb els fàrmacs habitualment emprats per al tractament de la malaltia de Parkinson (levodopa, selegilina, etc)^{12,13}.
- ✓ **Malaltia cardiovascular:** en pacients amb malaltia cardiovascular es recomana evitar fàrmacs que incrementin la freqüència cardíaca (ATC, reboxetina, maprotilina) i cal tenir precaució amb fàrmacs que incrementin la tensió arterial (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, bupropió) o que afectin a l'interval QT (citalopram, escitalopram, mirtazapina, venlafaxina). En pacients amb cardiopatia isquèmica es recomana sertralina o citalopram.
- ✓ **Diabètics:** els ISRS són la primera elecció de tractament en pacients diabètics, tot i que cal tenir present que poden alterar el control glucèmic
- ✓ **Trastorns convulsius:** els ISRS constitueixen el tractament d'elecció. Tots els antidepressius poden disminuir el llindar per a l'aparició de convulsions (ATC, ISRS, duloxetina, mirtazapina, reboxetina i venlafaxina) i per tant, es recomana un seguiment estret. Bupropió està contraindicat en pacients amb un trastorn convulsiu actual o antecedents de convulsions.

9. Característiques dels principals grups d'antidepressius^{4,5,14}

A la Taula 5 es mostren les característiques dels principals grups d'antidepressius disponibles, amb especial atenció al seu perfil de seguretat. S'inclou informació referent als efectes adversos que s'associen amb més freqüència al tractament antidepressiu i que són rellevants per al pacient: efectes anticolinèrgics, sedació, increment de pes, disfunció sexual, entre altres. També es revisen les principals precaucions i contraindicacions a tenir en compte així com la letalitat potencial en cas de sobredosi.

Taula 5. Característiques dels principals grups d'antidepressius

	ISRS	IRSN	ATC
Principis actius	Paroxetina Fluoxetina Citalopram Sertralina Fluvoxamina Escitalopram	Venlafaxina Duloxetina Desvenlafaxina	Nortriptilina Imipramina Clomipramina Amitriptilina Doxepina
Efectes Anticolinèrgics*	-/+	-/+	++/+++ (NOR: +)
Sedació	-/+	-/+	+ / ++
Insomni i agitació	++	++ (DUL: -/+)	+ / ++
Hipotensió ortostàtica	-/+	-/+	+ / ++
Augment de pes	+	-/+	++ (NOR: +)
Disfunció sexual	++	-/+ (DUL: ++)	+
Altres efectes adversos	Efectes GI (nàusees, vòmits i diarrea), ansietat, agitació, cefalea, acatàsia, bruxisme, hiponatrèmia [‡] , augment del risc de sagnat, risc de caigudes.	Augment de la tensió arterial (dosi depenent) i del ritme cardíac, nàusees, mareigs, cefalea, acatàsia, hiponatrèmia [‡] , increment del colesterol, hiperhidrosi, augment del risc de sagnat.	Arítmies, taquicàrdia, mioclònies, convulsions, risc de caigudes.
Precaucions/ Contraindicacions	Pacients diabètics (monitorar glucèmies), antecedents d'epilèpsia/convulsions, glaucoma, malaltia cardíaca.	Glaucoma d'angle estret, cardiopatia i risc d'arítmies, antecedents d'epilèpsia/convulsions, insuficiència hepàtica, hipertensió no controlada.	Malaltia CV i isquèmia, demència, hipertròfia prostàtica, glaucoma d'angle estret.
Letalitat en cas de sobredosi	Baixa	Baixa (excepte VEN: mitja)	Alta

- : cap; +: lleus; ++: moderats; +++: greus

ATC: antidepressius tricíclics; CV: cardiovascular; DUL: duloxetina; GI: gastrointestinal; IRSN: inhibidors recaptació serotonina i noradrenalina; ISRS: inhibidors selectius recaptació serotonina; NOR: nortriptilina; VEN: venlafaxina.

* restrenyiment, deliri, boca seca, retenció urinària, alteracions visuals.

[‡] Sol aparèixer en les primeres setmanes i en general es resol en 2 setmanes després d'aturar el tractament. Factors de risc: edat avançada, gènere femení, ús concomitant de diürètics, baix pes i nivells plasmàtics baixos de sodi.

Taula 5. Característiques dels principals grups d'antidepressius (continuació)

	IRN	IRND	NaSSAs	Trazodona	Agomelatina	IMAO
Principis actius	Maprotilina Reboxetina	Bupropió	Mianserina Mirtazapina	Trazodona	Agomelatina	Moclobemida Tranilcipromina
Efectes Anticolinèrgics*	-/+	+	-/+	-/+	-/+	+
Sedació	-/+	-/+	++/+++	+++	+	-/+
Insomni i agitació	+	++	-/+	-/+	+	+ / ++
Hipotensió ortostàtica	-/+	-/+	+	+	-/+	MOC: -/+ TRA: ++
Augment de pes	MAP: ++ REB: -/+	-/+	MIA: + MIR: +++	+	-/+	-/+
Disfunció sexual	+	-/+	-/+	++	-/+	MOC: -/+ TRA: ++
Altres efectes adversos	Increment ritme cardíac, hipopotassèmia en ancians (REB)	Augment de la tensió arterial, cefalea, trastorns GI (nàusees, vòmits), convulsions (dosis depenent), anorèxia, acúfens, alteracions visuals, pruit, astènia.	Mareig, fatiga, augment de la gana, increment del colesterol. S'han descrit casos de agranulocitosi.	Efectes CV (sobretot en pacients ancians o amb patologia cardíaca preexistent), arítmies ventriculars, priapisme	Mareig, trastorns GI (nàusees, diarrea, restrenyiment, dolor abdominal) cefalea, elevació transaminases, hiperhidrosi, mal d'esquena i cansament.	Crisis hipertensives [∞] , síndrome serotoninèrgica, cefalea, edema perifèric, mioclònies
Precaucions/Contraindicacions	Pacients amb signes clars de retenció urinària, hipertròfia prostàtica, glaucoma i antecedents de malaltia cardíaca.	Pacients amb anorèxia o bulímia nerviosa, antecedents o risc de convulsions, tumors del SNC, cirrosi hepàtica greu.	Mania, patologia hepàtica greu, glaucoma d'angle estret, hipertròfia prostàtica.	Intoxicació per alcohol o hipnòtics, infart agut de miocardi, epilèpsia, IH, IR, malaltia CV, hipertiroïdisme, trastorns de la micció i glaucoma d'angle estret.	IH, augment transaminases (3 cops per sobre de la normalitat), ús concomitant d'inhibidors del CYP1A2.	Interacció amb tiramina i fàrmacs (selegilina) [∞] , estats confusionals aguts.
Letalitat en cas de sobredosi	MAP: alta REB: baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	MOC: baixa TRA: alta

- : cap; +: lleus; ++: moderats; +++: greus

CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors monoamino oxidasa; IR: insuficiència renal; IRN: inhibidors recaptació noradrenalina; IRND: inhibidors recaptació noradrenalina i dopamina; MIA: mianserina; MIR: mirtazapina; MOC: moclobemida; NaSSAs: antidepressius serotoninèrgics i noradrenèrgics específics; REB: reboxetina; SNC: sistema nerviós central; TRA: tranilcipromina.

* restrenyiment, deliri, boca seca, retenció urinària, alteracions visuals.

[∞] associades a la ingesta de grans quantitats de tiramina o altres amines vasoactives amb el menjar (formatges, carns, productes fermentats, llevats, mongetes, vi, cervesa, ...) o la medicació (ISRN, ATC, agents vasoconstrictors simpaticomimètics, descongestionants sense recepta). Aquestes restriccions dietètiques no són necessàries en el cas de moclobemida.

10. Selecció i maneig de fàrmacs per grup farmacològic

La prioritització de grups farmacològics en el tractament de la depressió i la selecció de principis actius dintre de cada grup s'ha de realitzar atenent a criteris d'eficàcia, seguretat i cost o cost-efectivitat, sempre que estiguin disponibles.

D'acord amb aquests criteris, i tal i com es recull a l'algorisme de maneig de la depressió major moderada-greu, el tractament s'ha d'iniciar preferentment amb un ISRS. En cas de no aconseguir una resposta adequada després d'assajar dos ISRS i/o optimitzar la seva pauta es pot valorar canviar el tractament per un IRSN. En determinats pacients i a criteri clínic, els ATC poden constituir una alternativa com a primera o segona línia de tractament. A la Taula 6 es mostren els principis actius recomanats per a cadascun d'aquests grups.

Taula 6. Priorització de grups farmacològics per al tractament de la DM i principis actius recomanats

	Primera opció	Alternativa
Tractament inicial	ISRS: fluoxetina, paroxetina, citalopram i sertralina	ATC: imipramina, clomipramina, nortriptilina
Canvi de tractament (a un altre grup farmacològic)*	IRSN: venlafaxina	ATC: imipramina, clomipramina, nortriptilina

ATC: antidepressius tricíclics; IRSN: inhibidors recaptació serotonina i noradrenalina; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.

* El canvi de tractament per un fàrmac d'un altre grup farmacològic es farà després d'assajar 2 ISRS i/o optimitzar la seva pauta.

10.1 Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS)

Els ISRS inhibeixen de forma selectiva la recaptació de serotonina per part de la membrana presinàptica neuronal, potenciant la transmissió serotoninèrgica al sistema nerviós central.

La seva eficàcia es comparable a la resta d'antidepressius amb un perfil d'efectes adversos acceptable. Aquest balanç benefici-risc favorable, juntament amb el seu cost i experiència d'ús, fan que siguin el tractament d'elecció en pacients amb depressió major que requereixen iniciar tractament farmacològic.

Taula 7. Taula de maneig (dosificació, poblacions especials, altres) dels ISRS

Fàrmac	Dosi inicial	Pauta	Gent gran amb comorbiditat o fràgils	Insuficiència renal	Insuficiència hepàtica	Comentaris
FLUOXETINA* (20 mg i solució oral 20 mg/5 ml)	10 mg/d durant 4 dies i després 20 mg/d. Es recomana administrar al matí.	D: 20-60 mg/d. Dmàx: 60 mg/d.	DI: igual. Dmàx: 40 mg/d.	No cal ajustar dosi. HD: no s'elimina per diàlisi.	Reduir dosi o prolongar interval d'administració (ex: 20 mg/48h). Cirrosi (sense ascites): 50% de la dosi.	Llarga semivida d'eliminació. Les D >20 mg/d es poden fraccionar en dues preses (matí i migdia). Més sudoració. Nàusees i pèrdua pes. Categoria C FDA
PAROXETINA* (10 mg, 20 mg, 30 mg i 40 mg; solució oral: 33 mg/mL i 20 mg/mL)	10 mg/d durant 4 dies i augmentar a 20 mg/d. Es recomana administrar al matí amb l'esmorzar.	D: 20-50 mg/d. Dmàx: 50 mg/d.	DI: igual. Dmàx: 40 mg/d.	No cal ajustar dosi si FG >30 mL/min. Si FG <30 mL/min Dmàx: 20 mg/d.	IH greu: Dmàx: 20 mg/d.	Major incidència de síndrome de retirada. Considerar increment de pes i efectes anticolinèrgics. Categoria C FDA.
CITALOPRAM* (10 mg, 20 mg, 30 mg i 40 mg)	10 mg/d durant 4 dies i augmentar a 20 mg/d.	D: 20-40 mg/d. Dmàx: 40 mg/d.	DI: 10 mg/d. Dmàx: 20 mg/d.	No cal ajustar dosi si FG >20 mL/min. No recomanat en FG <20 mL/min.	D: 20 mg/d. Dmàx: 30 mg/d.	Risc de perllongar el QT amb dosis >40 mg/d. (20 mg/d en >65 anys o en IH). Menor risc d'interaccions. Categoria C FDA.
SERTRALINA* (50 mg i, 100 mg; solució oral: 20 mg/mL)	50 mg/d durant 4 dies i augmentar a 100 mg/d. Administrar un cop al dia pel matí o a la nit	D: 50-200 mg/d. Dmàx: 200 mg/d.	La semivida d'eliminació es pot veure allargada. Es recomana iniciar a meitat de dosi (25 mg/d durant 4 dies i augmentar a 50 mg/d) i mantenir la dosi el més reduïda possible.	No cal ajustar dosi.	Administrar a dosis menors o a intervals més grans. No hi ha dades en IR greu.	Menor risc d'interaccions. La solució oral s'ha de diluir en un got d'aigua (pot presentar aspecte tèrbol). Categoria C FDA.
FLUVOXAMINA (50 mg i 100 mg)	50 mg/d durant 4 dies i augmentar a 100 mg/d. Es recomana administrar a la nit.	D: 50-300 mg/d. Dmàx: 300 mg/d.	Es recomana iniciar a meitat de dosi (25 mg/d durant 4 dies i augmentar a 50 mg/d).	Reduir DI i utilitzar amb precaució (iniciar amb D baixes i escalada lenta).	Reduir DI i utilitzar amb precaució (iniciar amb D baixes i escalada lenta).	Si D >150 mg/d es recomana fraccionar en 2-3 preses. No mastegar els comprimits. Contraindicat amb agomelatina. Categoria C FDA.
ESCITALOPRAM (5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg; solució oral 20 mg/ml)	5 mg/d durant 4 dies i després 10 mg/d.	D: 10-20 mg/d. Dmàx: 20 mg/d	DI: 5 mg/d. Dmàx: 10 mg/d.	No cal ajustar dosi si FG 30-90 mL/min. Precaució en FG <30 mL/min.	DI: 5 mg/d durant 2 setmanes. Dmàx: 10 mg/d.	Risc de perllongar el QT amb dosis >20 mg/d (10 mg/d en >65 anys o en IH). Metabolitzadors lents del CYP2C19: 50% de la dosi. Categoria C FDA.

D: dosi; DI: dosi inicial; Dmàx: dosi màxima; HD: hemodiàlisi; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; ND: no disponible.

* Principis actius seleccionats atenent a criteris d'eficiència (comparació de cost farmacològic directe). Aquests principis actius també són els recomanats a l'Índex de Qualitat Farmacèutica (IQF) 2014.

10.2 Inhibidors de la recaptació de la serotonina i noradrenalina (IRSN)

Els IRSN, també anomenats antidepressius duals, inhibeixen la recaptació de serotonina i de noradrenalina a la membrana pre-sinàptica, incrementant la concentració sinàptica d'ambdós neurotransmissors i, conseqüentment, l'activació de les corresponents vies neuronals.

Presenten una eficàcia i perfil de seguretat similar als ISRS però el seu cost és superior. Poden constituir una alternativa de tractament per a pacients que no assolixen una resposta adequada després de ser tractats amb dos ISRS diferents.

Taula 8. Taula de maneig (dosificació, poblacions especials, altres) dels IRSN

Fàrmac	Dosi inicial	Pauta	Gent gran amb comorbiditat o fràgils	Insuficiència renal	Insuficiència hepàtica	Comentaris
VENLAFAXINA* (37,5 mg, 50 mg, 75 mg [immediata]; 75mg, 150mg i 225mg [retard])	Forma immediata: 37,5 mg c/12h. Administrar en 2-3 presses amb el menjar. Forma retard: 75 mg /24h Administrar 1 cop amb el menjar. Empassar senceres.	Forma immediata: Dmàx: 375 mg/d. Forma retard: Dmàx: 225 mg/d†.	ND.	No cal ajustar dosi si FG >30 mL/min (administrar amb precaució). Reducir la dosi a la meitat si FG 10-30 mL/min. HD: reduir la dosi un 50% i administrar al final de la HD.	Reducir la dosi a la meitat si lleu-moderada (Child-Pugh A-B). En cas d'IH greu (Child Pugh C) poden ser necessàries reduccions més grans.	Requereix seguiment CV estret i monitorar la TA. Increment de la TA amb D>225mg. A l'inici del tractament poden aparèixer nàusees. El pas de la forma d'alliberament immediat a la retard es pot fer directament, respectant la dosi administrada. Categoria C FDA.
DULOXETINA (30mg i 60mg)	30 mg/d 4 dies i augmentar a 60 mg/d.	D: 60-120 mg/d. Dmàx: 120 mg/d.	No cal ajustar dosi. Es recomana precaució.	No cal ajustar dosi si FG>30 mL/min (es pot considerar DI menor). Contraindicat en FG <30 mL/min.	No es recomana.	Considerar efectes anticolinèrgics i elevació de la TA (dosi-depenent). Risc d'hepatopatia.
DESVENLAFAXINA (50mg i 100mg)	50 mg /d.	D: 50-200 mg/d. Dmàx: 200 mg/d.	No cal ajustar dosi. Incrementar dosi amb precaució per risc d'hipotensió ortostàtica.	En cas d'IR greu (FG < 30 mL/min) o malaltia renal terminal: DI: 50mg en dies alterns i a continuació establir dosi de manera individual. No administrar dosis addicionals després d'HD.	No cal ajustar dosi.	Metabòlit actiu de la venlafaxina. Increment de la TA i la FC (precaució en pacients amb malaltia CV, cerebrovascular o del metabolisme lipídic). Categoria C FDA.

CV: cardiovascular; DI: dosi inicial; Dmàx: dosi màxima; FC: freqüència cardíaca; HD: hemodiàlisi; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; ND: no disponible; TA: tensió arterial.

* Principi actiu recomanat atenent a criteris d'eficiència (comparació de cost farmacològic directe).

† Alguns pacients es poden beneficiar de dosis de 375 mg/d però l'experiència clínica és molt limitada.

10.3 Antidepressius tricíclics (ATC)

Els ATC inhibeixen la recaptació de noradrenalina i de serotonina a la membrana neuronal, augmentant les concentracions sinàptiques d'aquestes monoamines i, per tant, la transmissió noradrenèrgica i serotoninèrgica en el sistema nerviós central. Els ATC són fàrmacs eficaços en el tractament de la depressió major però el seu perfil de seguretat (elevada incidència d'efectes anticolinèrgics) fa que no siguin una opció de primera línia. Tot i això cal recordar que en determinats pacients poden tenir un paper com alternativa als ISRS.

Taula 9. Taula de maneig (dosificació, poblacions especials, altres) dels ATC

Fàrmac	Dosi inicial	Pauta	Gent gran amb comorbiditat o fràgils	Insuficiència renal	Insuficiència hepàtica	Comentaris
IMIPRAMINA* (clorhidrat: 10 mg, 25 mg i 50 mg)	25 mg/d i augmentar 25 mg/d cada 4 dies fins a 75 mg/d.	D: 50-100 mg/d. Dmàx: 150-200 mg/d (300 mg/d en pac. hospitalitzats).	DI: 10 mg/d. Dosi de continuació 30-50 mg/d.	No és dialitzable.	Utilitzar amb precaució.	Categoria B de la FDA
CLOMIPRAMINA* (10 mg, 25mg, i 75 mg [alliberament sostingut])	25 mg/12h o bé 37,5 mg/24h a la nit (1/2 comp. d'alliberament sostingut).	D: 50-100 mg/d o bé 75 mg/d (alliberament sostingut). Dmàx: 250 mg/d.	DI: 10 mg/d. D: 30-50 mg/d.	Utilitzar amb precaució.	Utilitzar amb precaució.	Els comprimits d'alliberament sostingut es poden partir per fer l'ajust de dosis (ranurats), però no s'han de mastegar. Categoria C FDA.
NORTRIPRILINA* (25 mg)	25 mg/d i augmentar 25 mg/d cada 4 dies fins a 75 mg/d.	D: 20-150 mg/dia. Dmax: 150 mg/d (en pac. hospitalitzats).	D: 30-50 mg/d (en varies adm.). Dmàx: 75 mg/d.	Reduir la dosi.	Menor DI i escalat de dosi més lent.	Amb D >100 mg/d es podria requerir monitorar nivells. Categoria C FDA.
AMITRIPTILINA (10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg)	25 mg/d i augmentar cada 4 dies 25 mg/d fins a 75 mg/d.	D: 50-100 mg/d. Dmàx: 300 mg/d (pac. hospitalitzats).	DI: 10-25 mg/d.	HD: no dialitzable.	Utilitzar amb precaució.	La dosis diària es pot dividir o bé es pot administrar un cop al dia, per la nit. Categoria C FDA.
DOXEPINA (25mg)	25 mg/d i augmentar cada 4 dies 25 mg/d fins a 75 mg/d.	D: 75-300 mg/d. Dmàx: 300 mg/d.	DI: 10-50 mg/d. D: 30-50 mg/d.	ND.	Reduir dosi.	Es pot administrar en dosis única, per la nit (fins a 100 mg/d) o en 2-3 presses. Categoria C FDA.
TRIMIPRAMINA (25 mg i 100 mg)	25 mg/d durant 4 dies i augmentar a 50 mg/d. Es pot administrar com a dosi única a l'hora de dormir.	D: 75-150 mg/d Dmàx: 300 mg/d.	DI: 10-75 mg/d, en dosis fraccionades, o com a dosi única a l'hora de dormir.			S'aconsella administrar la dosi amb menjar. Categoria C FDA.

Adm: administracions; comp: comprimit; DI: dosis inicial; Dmàx: dosi màxima; HD: hemodiàlisi; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; ND: no disponible; pac: pacients.

* Principis actius seleccionats atesa la seva major experiència d'ús.

10.4 Altres fàrmacs antidepressius

Taula 10. Taula de maneig (dosificació, poblacions especials, altres) d'altres fàrmacs antidepressius

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Dosi inicial	Pauta de continuació	Gent gran amb comorbiditat o fràgils	Insuficiència renal	Insuficiència hepàtica	Comentaris
MAPROTILINA (10 mg, 25 mg i 75 mg)	IRN: inhibeix de forma selectiva la recaptació de noradrenalina i, en menor grau, la de serotonina, per part de la membrana neuronal.	25 mg/d i augmentar cada 4 dies 25 mg/d fins a 75 mg/d. Administrar en 3 dosis o en una sola dosi abans de dormir.	D: 25-75 mg/d. Dmàx: 150 mg/d.	D: 30 mg/d.	ND.	Utilitzar amb precaució (metabolisme hepàtic)	Amb dosis superiors a les recomanades: risc de perllongar el QTc. Categoria B FDA. Important sedació i somnolència (antagonista H1).
TRANILCIPROMINA (10 mg)	IMAO: Inhibeix de forma irreversible la MAO, enzim encarregat del catabolisme de les amines biògenes (serotonina, catecolamines, etc.); d'aquesta manera s'augmenta la concentració i es potencia l'efecte dels neurotransmissors afectats.	10 mg/d durant 7 dies i augmentar a 20 mg/d.	D: 10-30 mg c/12h. Dmàx: 60 mg/d (excepcionalment, 90 mg/d).	ND.	ND.	ND.	Medicament estranger. El seu ús està reservat a depressions resistents a altres fàrmacs i en depressions atípiques. Risc de crisis hipertensives. Categoria C FDA.
MIANSERINA (10 mg i 30 mg)	Bloca els alfa2-adrenoreceptors presinàptics (autoreceptors) incrementant els nivells de noradrenalina a l'espai sinàptic.	15 mg/d durant 4 dies i augmentar a 30 mg/d. Es pot administrar fraccionat o en dosi única nocturna.	D: 60-90 mg/d.	D: 30 mg/d Incrementar la dosi lentament.	No cal ajustar la dosi.	Reduir la dosi.	Indicat quan es precisa sedació. Requereix monitoratge hematològic en ancians. No recomanat en l'embaràs.
TRAZODONA (100 mg)	El seu mecanisme complet es desconeix. Actua com agonista 5HT1 i com antagonista serotoninèrgic 5HT2.	50 mg/d durant 4 dies i augmentar a 100 mg/d. Administrar en dosi única per la nit, després d'un àpat.	D: 150-300 mg/d. Dmàx: 400 mg/d (600 mg/d en pac hospitalitzats).	Es poc probable excedir la dosi de 300 mg/d.	ND.	ND.	Risc de priapisme. Categoria C FDA.
MOCLOBEMIDA (150 mg i 300 mg)	IMAO: inhibidor reversible de la MAO-A. Incrementa la concentració neuronal de diversos neurotransmissors (serotonina i norepinefrina).	150 mg/d i augmentar a 300 mg/d en 4 dies.	D: 150 mg c/12h o 100 mg c/8h. Administrar després dels àpats. Dmàx: 600 mg/d.	No cal ajustar dosi.	ND.	ND.	Risc de crisis hipertensives. No recomanat durant l'embaràs.
MIRTAZAPINA (15 mg, 30 mg, 45 mg i solució oral 15 mg/mL)	Antagonista dels receptors alfa-2 presinàptics (autoreceptors i heteroreceptors) i dels receptors serotoninèrgics 5HT2 i 5H3.	15 mg/d durant 4 dies i augmentar a 30 mg/d.	D: 15-45 mg/d. Dmàx: 45 mg/d.	No cal ajustar dosi. Incrementar dosi amb precaució.	Valorar reducció de dosi. (FG 11-39 mL/min: l'aclariment disminueix un 30%; FG < 10 mL/min: l'aclariment disminueix un 50%).	Valorar reducció de dosi (Amb IH disminueix l'aclariment un 30%).	Administrar un cop al dia per la nit. També es pot fraccionar en 2 preses, matí i nit. En aquest cas administrar la dosi major a la nit. Categoria C FDA.
REBOXETINA (4 mg)	IRN: inhibeix de forma selectiva la recaptació neuronal de noradrenalina. Efecte sobre la recaptació de serotonina molt dèbil.	4 mg/12h durant 4 dies i augmentar a 10 mg/d en dosis fraccionades.	Dmàx: 12 mg/d.	DI: 2 mg/12h.	DI: 2 mg/12h.	DI: 2 mg/12h.	No recomanat durant l'embaràs.
BUPROPIÓ (150 mg i 300 mg)	IRND: inhibeix la recaptació presinàptica de dopamina i de noradrenalina i, en molta menor proporció, la de serotonina.	150 mg/d. No es recomana administrar just abans d'anar a dormir (per evitar l'insomni).	D: 150-300 mg/d.	No cal ajustar dosi.	150 mg/d.	150 mg/d si lleu o moderada. No hi ha dades en IH greu.	Categoria B FDA.
AGOMELATINA (25 mg)	Actua com agonista dels receptors MT1 i MT2 de la melatonina i antagonitza els receptors 5HT2C i 5HT2B de la serotonina.	25 mg/d. Administrar en dosi única abans de dormir.	D: 50 mg/d.	No cal ajustar dosi en <75 anys. No hi ha experiència d'ús en ≥ 75 anys.	Utilitzar amb precaució.	Contraindicat.	Cal monitorar la funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i a les 6,12 i 24 setmanes (o si hi ha modificacions de dosi). No recomanat durant l'embaràs (absència de dades).

Adm: administracions; comp: comprimit; DI: dosi inicial; Dmàx: dosi màxima; FG: filtració glomerular; HD: hemodiàlisi; IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors de l'enzim monoamino oxidasa; IR: insuficiència renal; IRN: inhibidor de la recaptació de noradrenalina; IRND: inhibidor de la recaptació de noradrenalina i dopamina; ND: no disponible; pac: pacients.

11. Interaccions dels antidepressius

Els antidepressius es poden veure implicats en diferents tipus d'interaccions, tant farmacocinètiques com farmacodinàmiques. A la Taula 11 es mostren els efectes de les interaccions més rellevants, els antidepressius implicats i els fàrmacs que cal evitar o utilitzar amb precaució en cada cas. A l'Annex 2 es mostra informació més detallada sobre les interaccions farmacocinètiques més importants.

Taula 11. Principals interaccions farmacodinàmiques i farmacocinètiques dels antidepressius

Tipus d'interacció	Efecte	FÀRMACS IMPLICATS	
		Antidepressius implicats	Fàrmacs a evitar/utilitzar amb precaució
FARMACODINÀMICA	Efecte additiu sobre el sistema nerviós central (SNC)	Tots els AD.	- Fàrmacs que actuen a nivell del SNC (benzodiazepines, opiodes (dèbils i forts), antipsicòtics, antihistamítics, sedants...) - Atomoxetina, (augment risc convulsions) - Alcohol
	Síndrome serotoninèrgica (SSN) ¹	ISRS, IRSN, ATC, IMAO, maprotilina, bupropió, mianserina, mirtazapina, trazodona.	- <i>Antiparkinsonians</i> : selegilina, rasagilina (activitat IMAO) - Buspirona - Dextrometorfan - Linezolid (activitat IMAO) - Liti - <i>Opiacis</i> (fentanil, morfina, petidina, tapentadol, tramadol) - Sibutramina - <i>Triptans</i> (antagonistes 5HT1) - Hipèric (herba de Sant Joan)
	Crisis hipertensives	ATC, IMAO.	- <i>Amines simpaticomimètiques</i> (efedrina, fenilefrina, etc)
	Efecte anticolinèrgic	ATC.	- Potenciació del efectes amb atropina, escopolamina, tolterodina, oxibutinina, solifenacina, trospí, tiotropi, ipratropi, <i>antihistamítics H1</i> . - Antagonisme de l'efecte amb els anticolinesteràsics per a la malaltia d'Alzheimer
	Síndrome neurolèptica maligna (SNM) ²	ATC, maprotilina, venlafaxina, desvenlafaxina.	- Amantadina - <i>Antipsicòtics</i> - Droperidol - Entacapona, tolcapona - Metilfenidat - Metoclopramida - Tetrabenazina - Zonisamida
	Increment del risc de sagnat ³	ISRS, duloxetina.	- <i>Anticoagulants orals antagonistes vitamina K i nous anticoagulants orals</i> - <i>Antiagregants plaquetaris</i> - AINE
	Síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH) i hiponatrèmia ⁴	ISRS, IRSN.	- <i>Diürètics tiazídics</i> - Clofibrat, clorpropamida, carbamazepina, oxcarbazepina
	Alteracions del QT ⁵	ISRS (citalopram, escitalopram, sertralina). ATC (amitriptilina, clomipramina).	- <i>Antiarrítmics</i> - <i>Antipsicòtics</i> - <i>Macròlids</i> - <i>Quinolones</i> - Atomoxetina, dasatinib, ebastina, ivabradina, metadona, saquinavir, sotalol, vinflunina
FARMACOCINÈTICA	A nivell d'absorció	L'administració concomitant amb resines pot donar lloc a una reducció de l'efecte de l'AD. Es recomana prendre els AD almenys 2 hores abans o 4 hores després de la resina.	
	A nivell del metabolisme	Els AD poden inhibir, amb diferent grau d'intensitat, els isoenzims del CYP450 i aquests a la seva vegada poden intervenir en el metabolisme dels propis AD. La probabilitat d'interaccions és major amb fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina i amb els ATC. Cal vigilar l'aparició d'efectes adversos o de fracàs terapèutic (veure taules 12 i 13). Els IMAO inhibeixen el metabolisme dels fàrmacs simpaticomimètics (amfetamines, metilfenidat o efedrina) i poden donar lloc a crisis hipertensives, convulsions i arrítmies; el seu ús conjunt està contraindicat i cal fer un període de rentat d'unes 2 setmanes. L'administració conjunta d'IMAO i bupropió està contraindicada (pot donar lloc a agitació/convulsions i símptomes psicòtics) i cal fer un període de rentat.	

1. La SSN és produïda per un augment excessiu dels nivells de neurotransmissió serotoninèrgica al SNC i perifèric. La SSN té un període de latència inferior a 24h i pot cursar amb taquicàrdia, agitació, tremolors, hipertèrmia amb diaforesi, hiperreflexia, diarrea, incoordinació, mioclonus. La SSN pot ser també conseqüència d'una interacció farmacocinètica amb augment dels nivells plasmàtics del fàrmac causant. És necessari fer un període de rentat d'unes 2 setmanes o més, després de suspendre un fàrmac i iniciar un altre amb activitat serotoninèrgica.

2. La SNM és una reacció idiosincràtica poc freqüent, amb un temps de latència d'1-3 dies, i que pot cursar amb hipertèrmia, tremolors, incontinència urinària, acidosi metabòlica, taquipnea entre d'altres. L'associació de medicaments que poden causar SNM incrementa el risc.

3. El mecanisme de la interacció és poc conegut, però podria ser degut en part a l'alteració de l'agregació plaquetària (mediada per la serotonina), i en part a alteracions del metabolisme per interacció farmacocinètica. En el cas de la interacció amb AINE, l'evidència no és conclouent per la qual cosa cal monitorar l'eficàcia i seguretat, i ajustar la dosi en cas necessari.

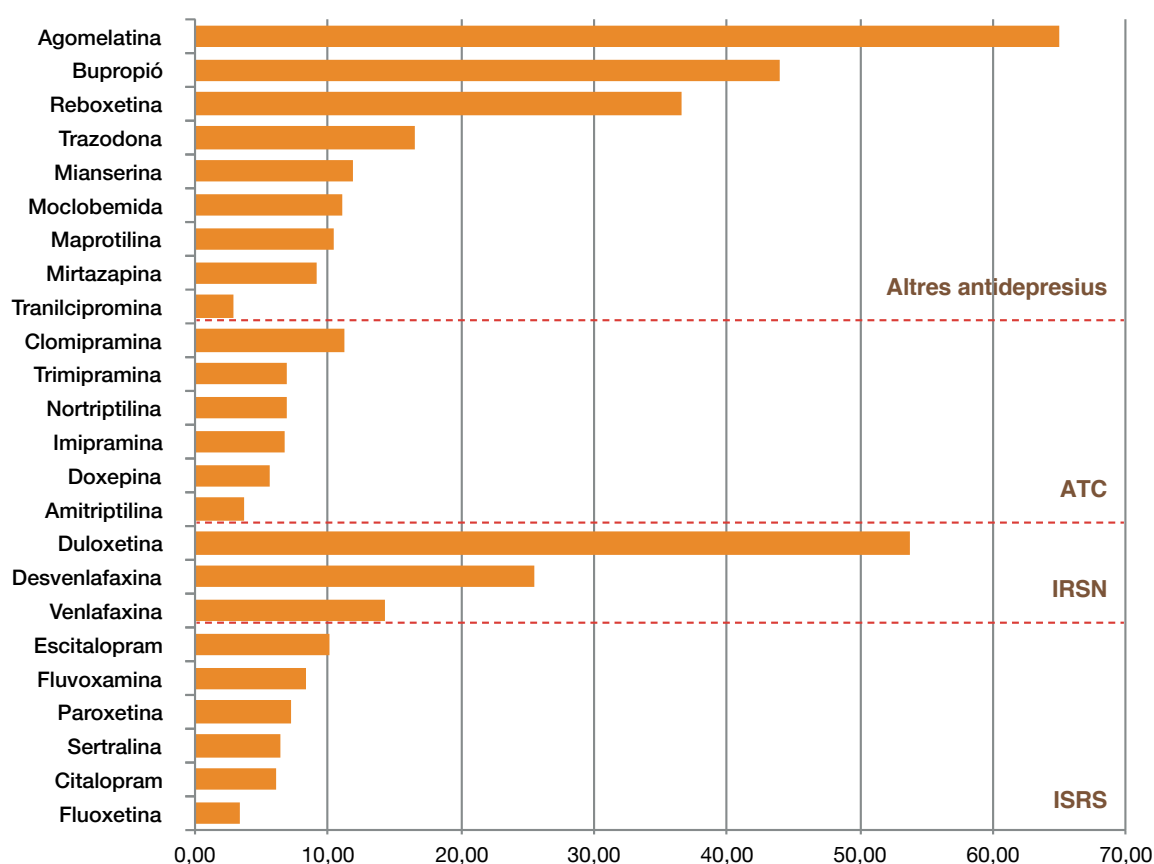
4. La hiponatrèmia pot aparèixer a les 2-3 setmanes d'iniciar el segon fàrmac. La simptomatologia és poc específica en un inici (anorèxia, cefalea, nàusees, letargia, debilitat muscular) i es pot confondre amb la simptomatologia depressiva. Les dones, les persones de més edat i amb un pes baix, són més susceptibles.

5. A més de l'efecte additiu sobre l'allargament del QT, es poden produir increments de concentracions plasmàtiques i major risc d'alteració del QT degut a interaccions farmacocinètiques. Podria donar lloc a Torsade de Pointes i aturada cardíaca. Són factors d'augment de risc: síndrome QT familiar, sexe femení, bradicàrdia, hipopotassèmia i hipomagnesèmia. Es recomana evitar algunes associacions, ajustar dosis i monitorar l'aparició d'efectes adversos.

12. Àrea econòmica

- La depressió és un trastorn psiquiàtric altament prevalent que comporta un alt grau de discapacitat, menor qualitat de vida, major mortalitat derivada del risc de suïcidi i altres causes, i un elevat cost.
- S'estima que el cost de la depressió a Catalunya l'any 2006 va ser de 735,4 milions d'euros. D'aquests, 155,6 milions d'euros (al voltant de l'1,9% del pressupost públic de salut d'aquell mateix any) van ser costos directes sanitaris. El tractament farmacològic va suposar un 65% dels costos directes (101,1 milions d'euros).
- A continuació es presenta el cost mensual (euros 2013) dels diferents tractaments considerats en aquest document (Figura 3). El cost s'ha calculat a partir de la [dosi diària definida \(DDD\) establerta per l'Organització Mundial de la Salut](#) i el PVP IVA de la presentació amb menor cost que millor s'ajusta a la DDD.

Figura 3. Cost mensual (DDD, PVP IVA en euros 2013) del tractament amb antidepressius



ATC: antidepressius tricíclics; IRSN: inhibidors recaptació serotonina i noradrenalina; ISRS: inhibidors selectius recaptació serotonina.

13. Allò que cal evitar

- En pacients que no presenten resposta adequada a les 4-6 setmanes, no es recomana incrementar la dosi de l'antidepressiu per sobre de la dosi màxima recomanada.
- En pacients amb comorbiditat no hi ha justificació per utilitzar els antidepressius a dosis subterapèutiques.
- No s'ha d'emprar liti en monoteràpia com a tractament adreçat a prevenir les recaigudes.
- No hi ha dades suficients per recomanar la potenciació amb valproat, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramata, pindolol, benzodiazepines, buspirona o metilfenidat.
- En pacients d'edat avançada no es recomana l'ús de paroxetina. En el seu lloc s'aconsella administrar altres ISRS.
- En pacients amb depressió i ansietat, agitació o insomni, no es recomana utilitzar benzodiazepines durant més de 4 setmanes degut al risc de desenvolupar dependència.
- No es recomana l'ús de l'herba de Sant Joan com una opció de tractament en els pacients amb depressió major i els metges haurien d'informar als pacients que en consumeixen, sobre els seus possibles riscos i beneficis (en especial, del seu risc potencial d'interaccions).

14. Informació per a pacients

- S'ha d'informar als pacients tant dels beneficis esperats com dels efectes secundaris freqüents, infreqüents i personalitzats que poden aparèixer tant a curt com a llarg termini.
- S'ha d'informar als pacients sobre la durada del tractament així com del possible retard de l'efecte terapèutic dels antidepressius.
- S'ha d'advertir al pacient del risc de la síndrome de retirada del tractament amb tots els antidepressius, i especialment amb els de semivida curta (paroxetina i venlafaxina). S'han d'explicar els principals símptomes i com es poden minimitzar. Cal informar que normalment són lleus i autolimitats i que es resolen habitualment en una setmana, però que poden ser ocasionalment greus en cas de suspendre bruscament el tractament.
- Cal explicar al pacient que els antidepressius no causen addicció.

Annex 1

Recomanacions per a realitzar la transició (“switching”) entre fàrmacs antidepressius⁶

	FÀRMAC A INICIAR						
	ISRS (2)	ATC	Venlafaxina	Duloxetina	Mirtazapina	Reboxetina	IMAO
ISRS (1) (excepte Fluoxetina)	Retirar gradualment l'ISRS 1 fins a stop. Iniciar ISRS 2 a dosis baixes al dia següent. ó Canvi immediat.	Retirar gradualment l'ISRS 1 fins a stop. Iniciar ATC al dia següent (esperar un parell de dies en cas de FLUV o PAR). ó Titulació creuada amb precaució amb ATC a dosis molt baixes.	Titulació creuada començant amb VEN 37,5 mg/d i ↑ molt lentament. Canvi immediat (precaució amb PAR i FLUV).	Canvi immediat començant amb DUL 60 mg/d és ben tolerat.	Titulació creuada amb precaució.	Titulació creuada amb precaució.	Retirar ISRS gradualment fins a stop. Iniciar IMAO 7-14 dies després.
Fluoxetina 20 mg/dia	Aturar de cop FLU i iniciar l'ISRS 2 a meitat de la dosi d'inici habitual al cap de 4 a 7 dies.	Aturar de cop FLU i iniciar l'ATC a dosis baixes al cap de 4 a 7 dies. ↑ dosi molt lentament.	Aturar de cop FLU i iniciar VEN 37,5 mg/d i ↑ dosi molt lentament.	Canvi immediat començant amb DUL 60 mg/d és ben tolerat.	Aturar de cop FLU i iniciar MIR amb precaució al cap de 4-7 dies.	Aturar de cop LFU i iniciar REB 2 mg/12h i ↑ dosis gradualment.	Aturar de cop FLU. Iniciar IMAO 5-6 setmanes després.
ATC	Reduir gradualment la dosi d'ATC a 25-50 mg/d. Iniciar ISRS i retirar l'ATC lentament.	Titulació creuada amb molta precaució.	Titulació creuada amb molta precaució començant amb VEN 37,5 mg/d.	Titulació creuada amb DUL 60 mg/48h i ↑ dosi lentament.	Titulació creuada amb precaució.	Titulació creuada amb precaució.	Retirar ATC gradualment fins a stop. Iniciar IMAO 7-21 dies després.
Venlafaxina	Reduir la dosi de VEN i iniciar ISRS a meitat de la dosi d'inici habitual. ó Canvi immediat (precaució si FLU o PAR).	Titulació creuada utilitzant una dosi inicial d'ATC molt baixa.	-	Retirada gradual de VEN fins a stop. Iniciar al dia següent DUL 60 mg c/48h i ↑ dosi lentament.	Titulació creuada amb precaució.	Titulació creuada amb precaució.	Retirar VEN gradualment fins a stop. Iniciar IMAO 7 dies després.
Duloxetina	Retirar DUL gradualment fins a stop. Iniciar ISRS al dia següent.	Titulació creuada utilitzant una dosi inicial d'ATC molt baixa.	Retirar DUL gradualment fins a stop. Iniciar VEN al dia següent.	-	Retirar DUL gradualment fins a stop. Iniciar MIR al dia següent.	Titulació creuada amb precaució.	Retirar DUL gradualment fins a stop. Iniciar IMAO 5-7 dies després.
Mirtazapina	Retirar MIR gradualment fins a stop. Iniciar ISRS al dia següent. ó Titulació creuada amb precaució.	Retirar MIR gradualment fins a stop. Iniciar ATC al dia següent.	Titulació creuada amb precaució.	Retirada gradual de MIR fins a stop. Iniciar al dia següent DUL 60 mg c/48h i ↑ dosi lentament.	-	Retirada gradual de MIR fins a stop. Iniciar REB al dia següent.	Retirar MIR gradualment fins a stop. Iniciar IMAO 7-14 dies després.
Reboxetina	Titulació creuada amb precaució.	Titulació creuada amb precaució.	Titulació creuada amb precaució.	Titulació creuada amb precaució.	Titulació creuada amb precaució.	-	Retirar REB gradualment fins a stop. Iniciar IMAO 7 dies després.
IMAO	Retirar IMAO gradualment fins a stop. Inici ISRS 14 dies després. Si l'IMAO a aturar és moclobemida, l'ISRS es pot iniciar 24h després.	Retirar IMAO gradualment fins a stop. Inici ISRS 14 dies després (21 dies si IMI o CLO). Si l'IMAO a aturar és moclobemida, l'ISRS es pot iniciar 24h després.	Retirar IMAO gradualment fins a stop. Inici IRSN 14 dies després. Si l'IMAO a aturar és moclobemida, l'IRSN es pot iniciar 24h després.	Retirar IMAO gradualment fins a stop. Inici IRSN 14 dies després. Si l'IMAO a aturar és moclobemida, l'IRSN es pot iniciar 24h després.	Retirar IMAO gradualment fins a stop. Inici IRSN 14 dies després. Si l'IMAO a aturar és moclobemida, l'IRSN es pot iniciar 24h després.	Retirar IMAO gradualment fins a stop. Iniciar REB 14 dies després. Si l'IMAO a aturar és moclobemida, REB es pot iniciar 24h després.	Retirada gradual de l'IMAO 1 fins a stop. Inici IMAO 14 dies després. Si l'IMAO a aturar és moclobemida, l'IMAO 2 es pot iniciar 24h després.

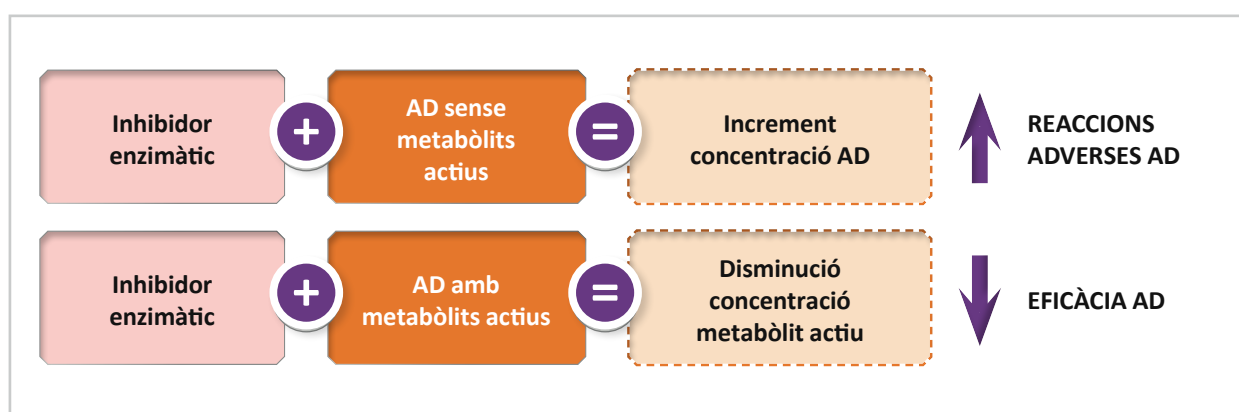
ATC: antidepressius tricíclics; CLO: clomipramina; DUL: duloxetina; EA: efectes adversos; FLU: fluoxetina; FLUV: fluvoxamina; IMAO: inhibidor monoaminoxidasa; IMI: imipramina; IRSN: inhibidors recaptació serotonina i noradrenalina; ISRS: inhibidors selectius recaptació serotonina; MIR: mirtazapina; PAR: paroxetina; REB: reboxetina; VEN: venlafaxina.

Annex 2

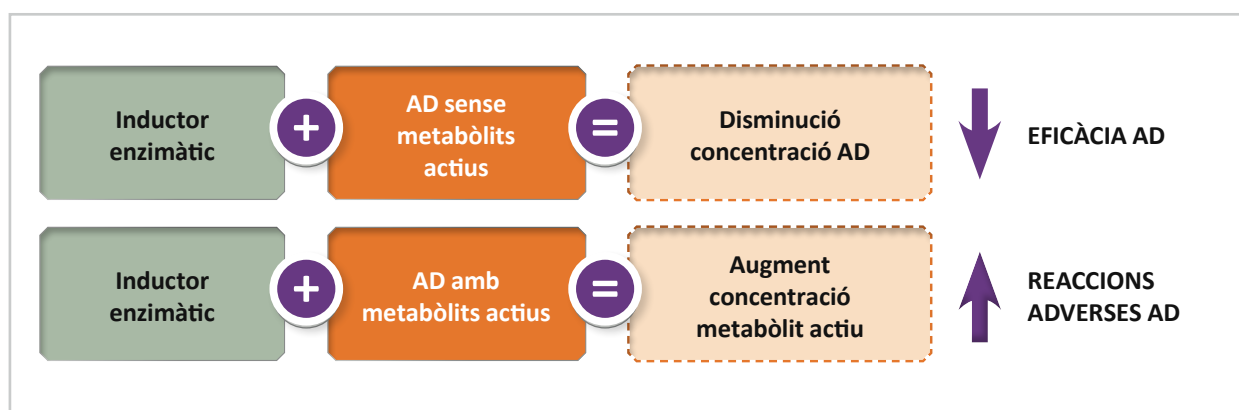
Efectes dels principals inhibidors/inductors enzimàtics sobre el metabolisme dels antidepressius

A la Taula 13 es descriuen les **principals vies de metabolisme dels antidepressius (substrats)**, remarcant en negreta la via principal de metabolisme.

A més, s'indiquen el **principals inhibidors enzimàtics de cada isoenzim**. En general, l'administració concomitant d'un substrat i un inhibidor pot provocar un increment de les concentracions plasmàtiques i de les reaccions adverses del substrat (en aquest cas, l'antidepressiu). Es recomana monitorar la possible toxicitat i pot ser necessari disminuir la dosi de l'antidepressiu o substituir un dels dos fàrmacs segons el balanç benefici-risc pel pacient. En canvi, si l'antidepressiu es metabolitza donant lloc a un metabòlit actiu, existeix risc de disminució de l'eficàcia de l'antidepressiu.



En aquesta taula també s'indiquen els **principals inductors enzimàtics de cada isoenzim**. En cas d'administració concomitant amb un antidepressiu substrat del mateix isoenzim existeix risc de disminució de les concentracions de l'antidepressiu i per tant pot comprometre la seva eficàcia. Es recomana monitorar l'eficàcia i/o substituir un dels dos fàrmacs segons el balanç benefici-risc pel pacient. En el cas d'antidepressius que es metabolitzen donant lloc a metabòlits actius l'efecte pot ser el contrari: increment de les concentracions plasmàtiques i augment del risc d'efectes adversos.



Taula 13. Efectes dels principals inhibidors/inductors enzimàtics sobre el metabolisme dels antidepressius.

		Isoenzims citocrom P450 implicats en el metabolisme dels AD					
		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4
SUBSTRATS	ISRS	Fluoxetina (*) Fluvoxamina	Fluoxetina (*) Sertralina	Fluoxetina (*) Sertralina (*)	Citalopram Escitalopram Fluoxetina (*) Sertralina (*)	Citalopram Escitalopram Fluoxetina (*) Fluvoxamina Paroxetina Sertralina (*)	Citalopram Escitalopram Fluoxetina (*) Paroxetina Sertralina (*)
	IRN	-	-	-	-	-	Reboxetina
	IRSN	Duloxetina	-	Venlafaxina	Venlafaxina	Duloxetina Venlafaxina	Venlafaxina Desvenlafaxina
	IRND	Bupropió	Bupropió	Bupropió	-	Bupropió	Bupropió
	ATC	Doxepina Imipramina	-	-	Amitriptilina Clomipramina Imipramina	Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Nortriptilina Trimipramina	Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Trimipramina
	IMAO	-	-	-	Moclobemida	Moclobemida	-
	Altres	Agomelatina Mirtazapina	-	Agomelatina Mirtazapina	Agomelatina Moclobemida	Maprotilina Mirtazapina Moclobemida Trazodona	Mianserina Mirtazapina Trazodona
Fàrmacs INHIBIDORS (↑ [substrat]) Cal monitorar l'aparició d'efectes adversos		- Amiodarona - Antagonistes del calci (amlodipina, nifedipina) - Antifúngics azòlics (ketoconazole, miconazole) - Cimetidina - Quinolones (ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina, ofloxacina) - Diclofenac - Estrògens - Gemfibrozil - Primaquina - Tiabendazole - ISRS i altres AD (#)	- Doxorubicina	- AINE (ibuprofèn, indometacina, piroxicam) - Amiodarona - ARA-II (irbesartan, losartan) - Efavirenz - Fluconazole - Fluvastatina - Gemfibrozil - Isoniazida - Nicardipina - Pioglitazona - Rosiglitazona - Sulfamides - Valproic - Warfarina - Zafirlukast - ISRS i ATC (#)	- Antifúngics azòlics (fluconazole, ketoconazole, miconazole) - Bortezomib - Cimetidina - Gemfibrozil - Isoniazida - Inhibidors de la bomba protons - Loratadina - Modafinil - Nicardipina - Ticlopidina - ISRS i ATC (#)	- Antiarítmics (amiodarona, quinidina) - Antipsicòtics (clozapina, clorpromazina, haloperidol, risperidona) - Cimetidina - Inhibidors de la proteasa - Isoniazida - Ketoconazole - Metadona - Nicardipina - Pergolida - Pioglitazona - Ropinirole - ISRS, IRSN, IRND, ATC i altres AD (#)	- Amiodarona - Antagonistes del calci (diltiazem, verapamil, nicardipina) - Antifúngics azòlics - Aprepitant - Dasatinib - Diclofenac - Ciclosporina - Cimetidina - Haloperidol - Imatinib - Inhibidors de la proteasa - Macròlids - Metronidazole - Nefazodona - Suc d'aranja - ISRS i altres AD (#)
Fàrmacs/ agents INDUCTORS (↓ [substrat]) Cal monitorar l'eficàcia del tractament antidepressiu		Hàbit tabàquic (quan es deixa de fumar pot ser necessari reduir la dosi de l'AD).	- Carbamazepina - Fenitoïna	-	-	-	- Barbitúrics - Carbamazepina - Fenitoïna - Rifampicina - Hipèric

AD: antidepressiu; ATC: antidepressiu tricíclics; IMAO: inhibidors monoaminoxidasa; IRN: inhibidors recaptació noradrenalina; IRND: inhibidor recaptació noradrenalina i dopamina; IRSN: inhibidors recaptació serotonina i noradrenalina; ISRS: inhibidors selectius recaptació serotonina.

* Es transforma en metabòlit actiu.

(#) Efecte inhibidor dels AD, veure detall a la Taula 14

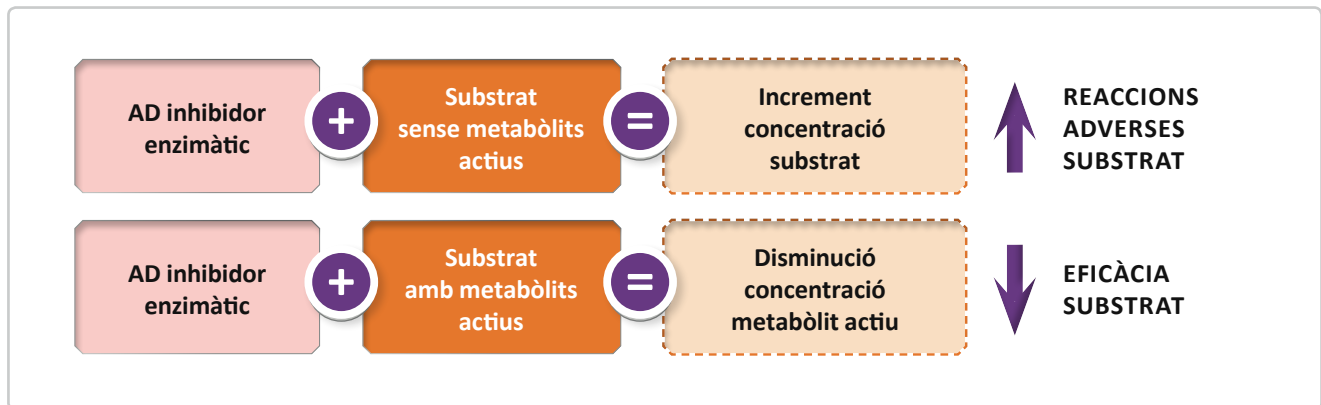
En negreta s'indica l'isoenzim predominant. A la taula 13 es recullen els principals fàrmacs implicats en cada via; per a una revisió més concreta del tema consulteu fonts especialitzades i actualitzades (www.medinteract.net; <http://www.hanstenandhorn.com/>)^{15,16}.

Efecte inhibidor dels antidepressius sobre els principals isoenzims del citocrom P450 i els seus substrats

En la següent taula es descriuen els **efectes inhibidors dels antidepressius sobre els diferents isoenzims del citocrom P450**, remarcant en negreta la via principal de metabolisme (Taula 14).

A més, s'indiquen el **principals substrats de cada isoenzim**. L'administració concomitant pot provocar un increment de les concentracions plasmàtiques i de les reaccions adverses del substrat. En aquest cas, es recomana monitorar la possible toxicitat del substrat i pot ser necessari disminuir la dosi de l'antidepressiu o substituir un dels dos fàrmacs segons el balanç benefici-risc pel pacient.

En els casos en què el substrat es metabolitza donant lloc a un metabòlit actiu, existeix risc de disminució de l'eficàcia del substrat i també caldrà monitorar l'efecte i/o considerar la substitució d'un dels dos fàrmacs en funció del balanç benefici-risc.



Taula 14. Efecte inhibidor dels antidepressius sobre els principals isoenzims del citocrom P450 i els seus substrats

		Isoenzims citocrom P450 implicats en el metabolisme dels AD			
		1A2	2C19	2D6	3A4
SUBSTRATS		<ul style="list-style-type: none"> - Acenocumarol - AD (¥) - <i>Antipsicòtics</i> (clozapina, haloperidol, olanzapina, pimozida, trifluoperazina) - Dacarbazina - <i>Estrògens</i> - Rifabutina - Riluzole - Teofil·lina - Tizanidina 	<ul style="list-style-type: none"> - AD (¥) - Diazepam - Fenobarbital - Fenitoïna - <i>Inhibidors de la bomba de protons</i> - Nelfinavir - Pentamidina - Progesterona - Propranolol - Voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> - AD (¥) - <i>Antiàrímics</i> (flecainida, procaïnàmid, propafenona) - <i>Antipsicòtics</i> (aripiprazole, clorpromazina, clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona, zuclopentixol) - Atomoxetina - <i>Betablocadors</i> (carvedilol, metoprolol, nebivolol, propranolol) - Codeïna - Oxycodona - Tamoxifèn (∞) - Tamsulosina - Tolterodina - Tramadol 	<ul style="list-style-type: none"> - AD (¥) - Amiodarona - Apixaban - <i>Antagonistes del calci</i> (amlodipina, felodipina, nifedipina, diltiazem, verapamil) - <i>Antipsicòtics</i> (aripiprazole, clozapina, haloperidol, pimozida, quetiapina, risperidona, ziprasidona) - <i>Benzodiazepines</i> (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam) - Carbamazepina - Ciclosporina - Eplerenona - <i>Estatines</i> (atorvastatina, simvastatina, lovastatina) - <i>Inhibidors transcriptasa inversa no nucleòsids</i> (efavirenz, etravirina, nevirapina) - <i>Macròlids</i> - Tamoxifèn (∞) - Terfenadina - <i>Triptans</i> (almotriptan, eletriptan)
INHIBIDORS					
	ISRS	<ul style="list-style-type: none"> Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina 	<ul style="list-style-type: none"> Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina 	<ul style="list-style-type: none"> Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina (↑dosis) 	<ul style="list-style-type: none"> Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina
	IRSN	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Duloxetina Venlafaxina Desvenlafaxina 	-
	IRND	-	-	Bupropió	-
	ATC	-	<ul style="list-style-type: none"> Amitriptilina Doxepina (↑dosis) Imipramina 	<ul style="list-style-type: none"> Amitriptilina Clomipramina Imipramina Nortriptilina 	-
	Altres	<ul style="list-style-type: none"> Mirtazapina Tranilcipromina 	<ul style="list-style-type: none"> Tranilcipromina 	<ul style="list-style-type: none"> Tranilcipromina Trazodona 	<ul style="list-style-type: none"> Mirtazapina

AD: antidepressius; ATC: antidepressius tricíclics; IMAO: inhibidors monoaminoxidasa; IRN: inhibidors recaptació noradrenalina; IRND: inhibidor recaptació noradrenalina i dopamina; IRSN: inhibidors recaptació serotonina i noradrenalina; ISRS: inhibidors selectius recaptació serotonina.

(*¥) *Metabolisme via citocrom P450 dels antidepressius, veure detall a la Taula 13.*

(∞) La inhibició del metabolisme del tamoxifèn impedeix la formació del seu metabòlit actiu, i per tant amb risc de produir fracàs terapèutic.

A la Taula 14 es recullen els principals fàrmacs implicats en cada via; per a una revisió més concreta del tema consulteu fonts especialitzades i actualitzades (www.medinteract.net; <http://www.hanstenandhorn.com/>)^{15,16}.

BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2009 [últim accés 18 de març 2014]. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t Nº 2007/09. Disponible a: <http://goo.gl/rskKRq>
2. Adaptació al model sanitari català de la guia de pràctica clínica sobre el maneig de la depressió major en l'adult. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Pla director de salut mental i addiccions. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010. Disponible a: <http://goo.gl/vjfkFO>
3. Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009 [últim accés 18 de març 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/qeSkle>
4. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. American Psychiatric Association; 2010 [últim accés 18 de març 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/iT58uu>
5. Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios para la utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Agosto 2011 [últim accés 18 de març 2014]. 24p (Criterios; no 2.) Disponible a: <http://goo.gl/OZ9l6X>
6. Switching between tricyclic, SSRI and related antidepressants. London (United Kingdom): UK Medicines Information. National Health Service (NHS); 2012 [últim accés 18 de març 2014]. UKMi Q&A No. 150.4. Disponible a: <http://goo.gl/3wqZBB>
7. No hay medicamentos “para toda la vida”. INFAC. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Volumen 21 (2), 2013.
8. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA. 2006; 295(5):499-507.
9. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007. (NICE Clinical Guidelines, No. 45.). Disponible a <http://goo.gl/P8Emiz>
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Disponible a: <http://goo.gl/vjfkFO>
11. Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2006 (darrera modificació: 2012) [últim accés 18 de març 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/23Hgjq>
12. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2009. Sociedad Española de Neurología; 2009 [últim accés 18 de març 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/GxDPC2>
13. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo Andaluz de trastornos del movimiento. Sociedad Andaluza de Neurología; 2012 [últim accés 18 de març 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/Dmp4Vb>
14. Mann JJ. The Medical Management of Depression. N Engl J Med. 2005;353(17):1819-34.
15. [Medinteract.net](http://www.medinteract.net). Interacciones entre principios activos, medicamentos y plantas medicinales [base de dades a Internet]. Disponible a: www.medinteract.net
16. Hansten and Horn Drug Interactions [base de dades a Internet]. Disponible a: www.hanstenandhorn.com

PAUTES
D'HARMONITZACIÓ
FARMACOTERAPÈUTICA
PHF-APC

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 01/2014).

www.gencat.cat/catsalut