

DEPRESCRIPCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

Pardo Sánchez R, Marco del Río J.
Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Almansa.

En los últimos años se ha producido un extraordinario incremento de la prescripción de antidepresivos, de manera que cada vez más personas los consumen y por más tiempo. La complejidad de su retirada contribuye al uso prolongado de los mismos, aumentando el riesgo de aparición de efectos adversos, lo que genera un problema de salud pública grave, que precisa de una adecuada valoración y cambios en la práctica de prescripción.

SUMARIO

1. Introducción.
2. Usos de los antidepresivos.
3. Riesgos asociados al uso crónico.
4. Duración óptima del tratamiento de un episodio de depresión mayor.
5. Cambio de antidepresivo.
6. Politerapia antidepresiva: ¿Cuándo estaría indicada?
7. Retirada de antidepresivos.
8. Deprescripción en ancianos: prescripciones potencialmente inapropiadas.

1. INTRODUCCIÓN

Se define **deprescripción** como el cese o modificación de la dosis de un medicamento de larga duración bajo la supervisión de un profesional, pudiendo ser sustituido por otro, tras una valoración individualizada para adaptar el tratamiento a cada persona y sus circunstancias¹. Su finalidad es reconsiderar la prescripción desde el principio, comenzando por el conocimiento del estado y la situación del paciente hasta el diagnóstico de sus problemas de salud, la indicación de los medicamentos y su seguimiento posterior. Se trata de un proceso continuo (prescripción-deprescripción)².

Los tratamientos farmacológicos deben deprescribirse en las siguientes situaciones:

- No son necesarios.
- No son eficaces.
- La enfermedad ha remitido.
- Se presentan efectos adversos que desequilibran el balance beneficio-riesgo.
- Por interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.
- Cuando cambian las circunstancias del paciente (fragilidad, situación terminal, etc.).

Un informe sobre el **uso de antidepresivos** en España refleja que su prescripción y consumo se triplicaron entre 2000 y 2013³. En Castilla-La Mancha se ha observado un incremento del 13% en el número de pacientes tratados entre 2015 y 2019, y un aumento del 15% en el último año en el número de pacientes con politerapia antidepresiva con 3 o más fármacos.

Los antidepresivos disponibles en la terapéutica habitualmente se clasifican en 2 generaciones (Tabla 1). Se considera que los de segunda generación presentan ciertas ventajas con respecto a los de primera: mejor tolerancia, menor potencial de interacciones y menor riesgo de letalidad en sobredosis. Sin embargo, no hay que dejar de tener en cuenta los riesgos asociados a su uso, ya que aproximadamente el 63% de los pacientes en tratamiento con ISRS u otros antidepresivos de segunda generación presentan un evento adverso a lo largo del mismo⁴.

Tabla 1. Clasificación de los antidepresivos y vida media. *Adaptada de 5.*

CLÁSICOS O DE 1ª GENERACIÓN		Semivida (horas)	DE 2ª GENERACIÓN		Semivida (horas)
Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO)	Moclobemida	1-2	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Citalopram	35
	Tranilcipromina	2-4		Escitalopram	27-32
Tricíclicos (ATC)	Amitriptilina	9-25		Fluoxetina	84-144
	Clomipramina	22-84		Fluvoxamina	13-22
	Doxepina	11-23		Paroxetina	15-20
	Imipramina	10-16		Sertralina	26
	Nortriptilina	18-35	Duales (IRSN)	Desvenlafaxina	11
	Tianeptina	2-3		Duloxetina	11-16
Trimipramina	9-11	Venlafaxina		3-13	
Heterocíclicos	Maprotilina	27-55	Atípicos	Bupropión	21
	Mianserina	21-61		Mirtazapina	20-40
Inh. selectivo de la recaptación de noradrenalina (IRNA)				Agomelatina	1-2
			Moduladores	Trazodona	7
		Vortioxetina		66	
				Reboxetina	12

2. USOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Para llevar a cabo la deprescripción de uno o varios antidepresivos, primero debe evaluarse si se está cumpliendo el objetivo original para el cual se prescribió. Los antidepresivos presentan indicaciones para distintas patologías con abordaje y valoración del objetivo diferentes.

2.1. DEPRESIÓN

El tratamiento farmacológico está destinado a pacientes con depresión mayor, siendo aconsejable que vaya acompañado de terapia psicológica. No se recomienda comenzar en los que tengan síntomas depresivos leves, excepto⁴:

- Si los síntomas han estado presentes durante al menos dos años.
- Si la depresión leve persiste después de otras intervenciones.
- Si existen antecedentes de depresión moderada o grave, o de depresión leve que implique un problema de cuidado de la salud física.

Los antidepresivos ISRS se consideran de elección por presentar mayor respaldo de evidencia y mejor relación beneficio-riesgo⁶.

El principal objetivo del tratamiento es la resolución de síntomas, o **remisión**, y el restablecimiento de la funcionalidad basal, así como la prevención de futuros episodios, recaídas o recurrencias⁶. Los términos “respuesta” y “remisión” cuantifican la mejoría respecto al estado basal, basándose en escalas de evaluación de la depresión. Estas son útiles tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento clínico y para evaluar la respuesta al tratamiento, si bien, no pueden sustituir a la entrevista clínica^{4,6}. Entre las más empleadas se encuentran la escala HRSD (*Hamilton Rating Scale for Depression*),⁷ la escala MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*)⁸ y el cuestionario PHQ-9 sobre la salud del paciente.⁹ Las dos primeras contienen 17 ítems y definen remisión con una puntuación ≤ 7 , mientras que el cuestionario PHQ-9 contiene 9 ítems y define remisión con una puntuación < 5 ⁶. Están disponibles en el siguiente enlace: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/02/gpc_534_anexo2.pdf

Se considera:

- a. **Respuesta** si hay una mejoría igual o superior al 50% respecto al estado basal, pero inferior al umbral de remisión.
- b. **Respuesta parcial** cuando la mejoría se sitúa entre el 25 y el 49%.
- c. **No respuesta** cuando es inferior al 25%⁶.
- d. Adicionalmente, se llama **respuesta temprana** cuando se produce una mejoría igual o superior al 20% en las dos primeras semanas¹⁰.

2.2. ANSIEDAD

Los ISRS y los IRSN se consideran de elección en el trastorno de ansiedad generalizada. Escitalopram, paroxetina, venlafaxina y duloxetina son los que tienen esta indicación aprobada en España. Cuando se necesita un control rápido de los síntomas mientras se espera la respuesta del antidepresivo, se considera la combinación de una benzodiacepina a corto plazo (2-4 semanas)^{11,12}. Otros antidepresivos, como los ATC o mirtazapina, presentan similar eficacia que los ISRS, pero al ser peor tolerados, serían una alternativa tras el fracaso o intolerancia a los anteriores¹¹.

Se considera **respuesta** al tratamiento la remisión, mejoría o la respuesta parcial de los síntomas a las 4-6 semanas¹². Para monitorizar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento farmacológico en esta indicación, existen diferentes escalas, entre las que se encuentran la GAD-7 (*Generalized Anxiety Disorder seven-item Scale*), más aplicable en atención primaria, y la HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), que tiene diferentes subescalas para ansiedad y depresión^{13,14}.

2.3. DOLOR

Amitriptilina y duloxetina son fármacos de primera elección en el dolor neuropático. Se considera relevante una mejoría del 30% en el dolor o la funcionalidad, por lo que éste debería ser el objetivo pactado en el tratamiento con antidepresivos, reevaluándolo cada 3-6 meses mediante escalas como la Escala Visual Analgésica (EVA). Si el paciente no lo tolera o no obtiene el beneficio esperado a las 8 semanas de alcanzar la dosis máxima tolerada, debe interrumpirse el tratamiento y cambiar a otro fármaco¹⁵⁻¹⁸.

2.4. INSOMNIO

A pesar de no tener indicación y una eficacia incierta en esta patología, los antidepresivos se prescriben ampliamente. Una revisión Cochrane muestra que puede haber una pequeña mejoría en la calidad del sueño con la administración a corto plazo de doxepina o trazodona a dosis bajas en comparación con placebo. Otros antidepresivos con efecto sedante son mirtazapina y amitriptilina. Por otro lado no se conoce bien la tolerancia debido a la infranotificación de los eventos adversos. Por tanto, no se recomienda el uso de antidepresivos sedantes en pacientes con insomnio no asociado a depresión, por la corta duración de los efectos sedantes y la frecuente aparición de efectos adversos^{19,20}.

2.5. DEPRESIÓN BIPOLAR

Aunque se han utilizado ampliamente en episodios depresivos, existe poca evidencia del beneficio y existe alto riesgo de viraje a manía o hipomanía en pacientes deprimidos con trastorno bipolar tratados con antidepresivos en monoterapia. En caso de utilización, siempre se deben asociar con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos, y se recomienda suspender el tratamiento en un plazo no superior a las 12 semanas tras la remisión. Como segunda línea se utiliza fluoxetina asociada con olanzapina y como tercera la asociación de litio o ácido valpróico junto con un ISRS o bupropión^{21,22}.

3. RIESGOS ASOCIADOS AL USO CRÓNICO

La presencia de efectos adversos que desequilibren el balance beneficio-riesgo o de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes puede ser motivo para la retirada o cambio del antidepresivo. A continuación se describen algunos de los efectos adversos más relevantes de este grupo de fármacos.

3.1. CAIDAS Y FRACTURAS

El uso a largo plazo de los antidepresivos ISRS se ha asociado con un mayor riesgo de caídas y fracturas, no relacionado con la hipotensión postural, siendo mayor en las primeras 6 semanas de exposición^{5,10,23,24}. Además, los antidepresivos con alta carga anticolinérgica (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina y paroxetina) también aumentan el riesgo de caídas por este hecho, especialmente en pacientes vulnerables como los ancianos y en aquéllos tratados de forma concomitante con otros fármacos con alta carga.

3.2 DISFUNCIÓN SEXUAL

En un estudio observacional realizado en España se observó que el 59% de los pacientes tratados con antidepresivos de 2ª generación presentó disfunción sexual. En la tabla 2 se muestra la prevalencia con cada tipo de antidepresivo, ordenados de mayor a menor prevalencia^{4,25,26}.

Tabla 2. Efectos adversos de los antidepresivos sobre la función sexual. *Adaptada de 2,3.*

Medicamento	Prevalencia	Observaciones
ISRS	60-70%	La paroxetina se asocia a mayor disfunción eréctil y sequedad vaginal que otros ISRS.
Venlafaxina	70%	Disminución de la libido, disfunción eréctil y retraso orgásmico.
Duloxetina	46%	Puede afectar a todas las fases de la respuesta sexual.
IMAO	40%	Disminución de la libido, disfunción eréctil, retraso orgásmico y alteraciones en la eyaculación. La moclobemida tiene mejor perfil que el resto del grupo (4%).
ATC	30%	Disminución de la libido, disfunción eréctil, retraso orgásmico y alteraciones en la eyaculación.
Mirtazapina	25%	Disminución de la libido, disfunción eréctil y retraso orgásmico o ausencia del mismo.
Bupropión	22-25%	Anormalidades orgásmicas, disminución de la libido.
Reboxetina	5-10%	Anormalidades orgásmicas.

3.3. HEMORRAGIAS DIGESTIVAS E INTRACRANEALES

El empleo de ISRS aumenta el riesgo de ambos tipos de hemorragia, especialmente en personas de edad avanzada, al inhibir la agregación plaquetaria mediante la alteración de los receptores serotoninérgicos de las plaquetas. El riesgo es mayor en los primeros 30 días de tratamiento y con el uso simultáneo con otros fármacos que aumenten el riesgo de hemorragias, como AINEs y anticoagulantes orales. En estos casos se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones, ya que reducen significativamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal²⁷⁻³⁰.

3.4. HIPONATREMIA

Todos los antidepresivos, excepto mianserina, se asocian con hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. El efecto es más marcado con los ISRS (especialmente citalopram), pero también puede aparecer con los ATC, trazodona y con menor frecuencia con duloxetina, venlafaxina y mirtazapina³¹. Los factores de riesgo de hiponatremia son: edad mayor a 65 años, sexo femenino, uso concomitante de diuréticos, bajo peso corporal y niveles plasmáticos de sodio previos al inicio del tratamiento en el límite inferior de la normalidad. Entre las principales manifestaciones clínicas de la hiponatremia se encuentran mareos, somnolencia, letargia, confusión, calambres musculares, convulsiones y deterioro cognitivo, que generalmente revierten al suspender la medicación^{32, 33}.

3.5. SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Muchos antidepresivos (IMAO, ATC, heterocíclicos, ISRS, IRSN) tienen potencia serotoninérgica clínicamente relevante y por sí mismos o por el uso conjunto con otros fármacos que también la tienen, pueden producir un aumento de la serotonina cerebral, dando lugar a un cuadro clínico conocido como síndrome serotoninérgico, que se caracteriza por la denominada triada neuroexcitativa, consistente en **alteraciones mentales** (desorientación, confusión, letargia o inquietud), **disfunción autónoma** (hipertermia, diaforesis, rubefacción, taquicardia, hiper o hipotensión, diarrea, vómitos) y **alteraciones neuromusculares** (ataxia, temblores, bruxismo, hiperreflexia, mioclonías). Las manifestaciones de toxicidad aparecen por lo general de forma rápida y progresiva pasadas 1-2 horas (después de 1 ó 2 dosis) y se resuelve aproximadamente a las 24 horas tras la suspensión del medicamento³⁴. Los fármacos con potencia serotoninérgica clínicamente relevante son los siguientes^{2,3}.

- Psicoestimulantes: lisdexanfetamina.
- Antihistamínicos: clorfenamina, bromfeniramina.
- Opioides: dextrometorfano, fentanilo, metadona, petidina, tramadol, tapentadol.
- Antimigrañosos: almotripán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán.
- Antieméticos: ondansetrón, granisetron, palonosetrón.
- Otros: linezolid, hierba de San Juan (hipérico), selegilina.

3.6. ALTERACIÓN DEL INTERVALO QT

Es un efecto dosis-dependiente asociado principalmente al uso de citalopram y escitalopram, que favorece el desarrollo de arritmias cardiacas como la “*torsade de pointes*”. Por ello, la dosis máxima recomendada de citalopram es de 40 mg/día (20 mg/día en mayores de 65 años o con disfunción hepática)³⁵, y de 20 mg/día la de escitalopram (10 mg/día en mayores de 65 años)³⁶. Especial atención se debe tener en las posibles interacciones farmacodinámicas con otros fármacos que incrementan el intervalo QT como antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, flecainida y otros), antipsicóticos, macrólidos, fluorquinolonas y donepezilo.

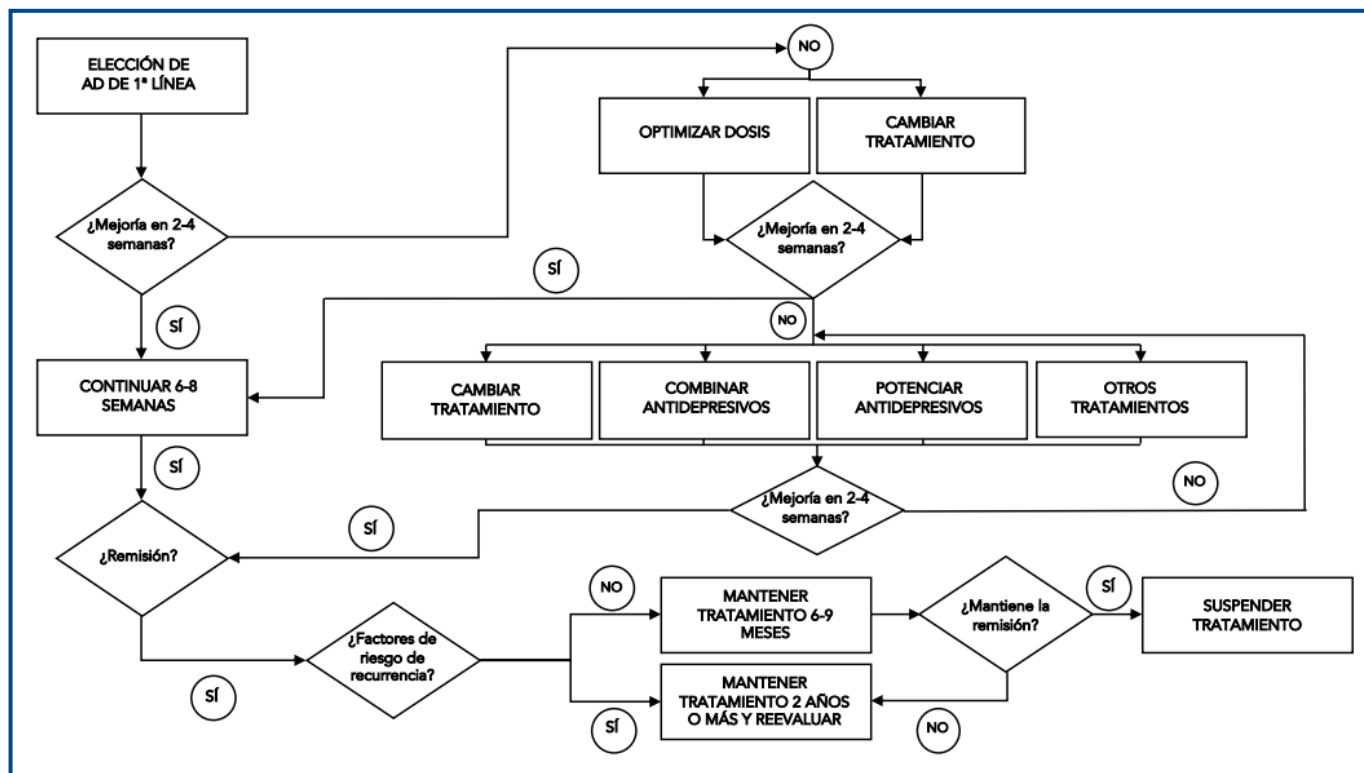
3.7. INCREMENTO DE PESO

Los ATC y la mirtazapina se han asociado con incremento de peso, por lo que en pacientes obesos se recomienda evitarlos. En estos casos son de elección la fluoxetina y bupropión³¹.

4. DURACIÓN ÓPTIMA DEL TRATAMIENTO DE UN EPISODIO DE DEPRESIÓN MAYOR

El algoritmo 1 muestra el esquema de seguimiento y duración del tratamiento de un episodio de depresión mayor unipolar que proponen las guías NICE y CANMAT^{10,37} orientando al clínico en el momento en el que se puede proponer la suspensión del tratamiento.

Algoritmo 1. Manejo de la depresión. *Adaptado de 10,37.*



Conforme a este esquema en pacientes sin factores de riesgo, una vez alcanzada la remisión, se debe mantener el tratamiento antidepresivo 6-9 meses, informando al paciente de que esto reduce significativamente el riesgo de recaída y de que los antidepresivos no producen adicción. Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento se realice con la misma dosis con la que se alcanzó la respuesta o remisión^{10,37}.

Si no se ha alcanzado la remisión, el tratamiento se continúa 2 años, al igual que en los pacientes con factores de riesgo (tabla 3). A los dos años reevaluar el tratamiento con el paciente, teniendo en cuenta la edad, comorbilidades y otros factores de riesgo; a partir de entonces reevaluar con la periodicidad que se considere necesaria^{10,37}.

Tabla 3. Factores de riesgo de recaída^{4,10,37}.

- Episodios recurrentes (3 o más).
- Dos o más episodios depresivos en los últimos años que causaron un deterioro funcional significativo.
- Episodios graves (psicosis, incapacidad severa, riesgo de suicidio).
- Presencia de comorbilidad psiquiátrica.
- Episodios crónicos o difíciles de tratar.
- Presencia de síntomas residuales (falta de remisión) sobre el episodio actual.
- Consecuencias graves de recaída (suicidio, deterioro funcional, incapacidad para trabajar).

Antes de establecer la falta de respuesta a un antidepresivo hay que asegurarse de que ha sido administrado a la dosis y durante el tiempo adecuados, y que la adherencia al tratamiento ha sido correcta⁴.

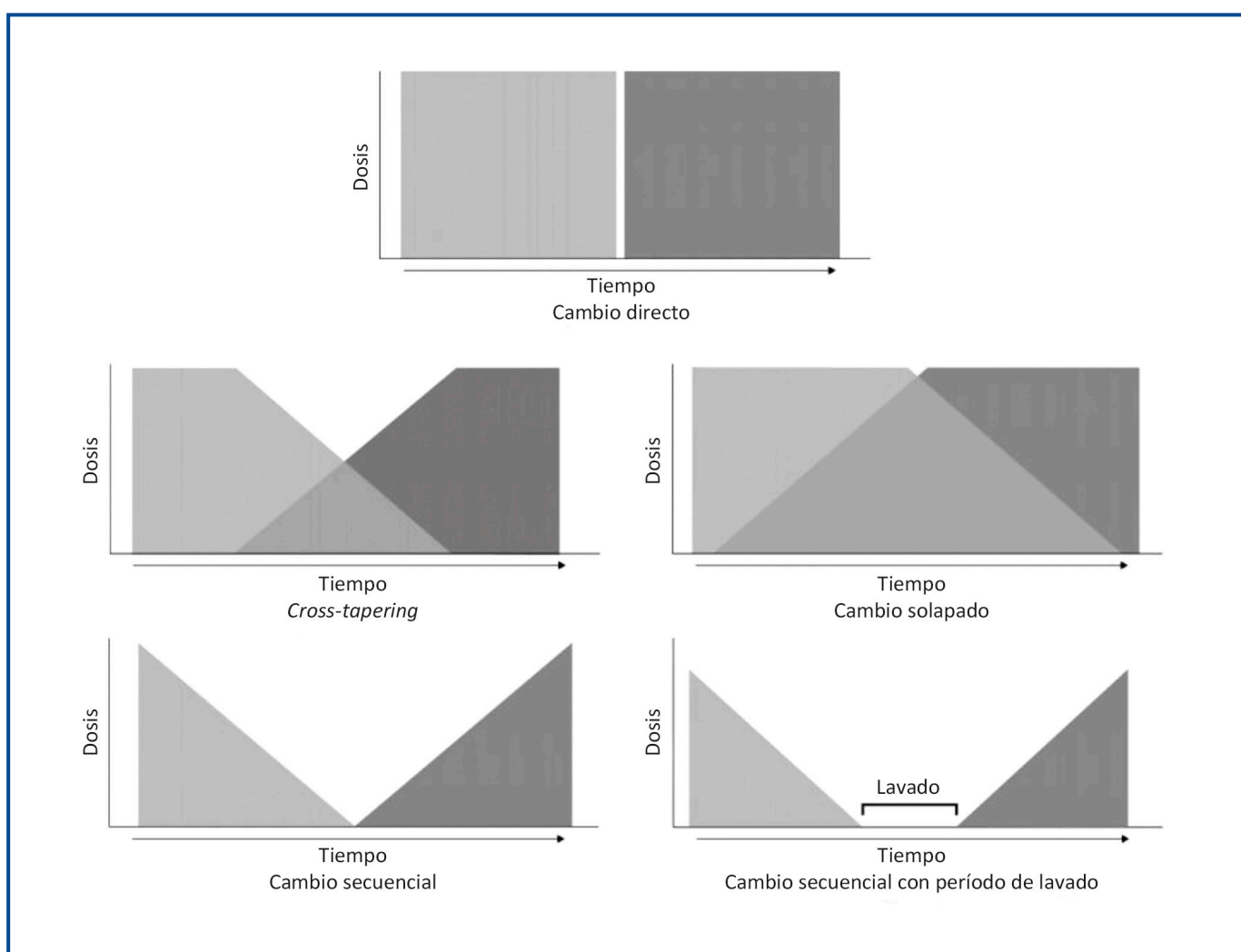
5. CAMBIO DE ANTIDEPRESIVO

El cambio o “switching” a otro antidepresivo estaría indicado cuando un paciente responde pobremente, presenta efectos adversos intolerables a un antidepresivo, o se producen cambios en el estado de salud o enfermedades que precisan una medicación concomitante que interfiere con el tratamiento. Ante la falta de respuesta el “switching” se considera frente a la politerapia en las siguientes circunstancias¹⁰:

- Sólo se ha probado un antidepresivo.
- Suficiente tiempo de espera para obtener respuesta (depresión leve y con poco deterioro funcional).
- El paciente lo prefiere frente a la politerapia.

En el proceso se deben considerar las posibles interacciones farmacológicas con el nuevo antidepresivo, los síntomas de retirada y la posible recaída de la depresión.³⁸ Existen cinco estrategias o esquemas para el cambio de tratamiento (figura 2):

Figura 2. Estrategias para cambiar de un fármaco a otro. *Adaptado de 39.*



1. **Cambio directo:** el antidepresivo actual se retira bruscamente y el nuevo se inicia al día siguiente a la dosis equivalente. Se suele emplear cuando el intercambio se realiza entre fármacos con el mismo perfil farmacodinámico o entre fármacos de la misma clase. Si el intercambio se realiza por la aparición de efectos adversos graves, se aconseja esperar 2-3 días antes de iniciar el nuevo antidepresivo.
2. **Cambio cruzado (“Cross-tapering”):** es la estandarizada para la mayoría de fármacos, ya que minimiza el riesgo de interacciones farmacológicas, así como previene los síntomas de retirada y síntomas depresivos ocasionados con la retirada abrupta del fármaco. Consiste en la disminución gradual de dosis del antidepresivo actual

hasta retirarlo, mientras que simultáneamente el nuevo antidepresivo es iniciado a bajas dosis, aumentándose gradualmente hasta rango terapéutico. Se suele realizar a lo largo de 1-2 semanas, pero en aquellos pacientes que previamente han manifestado efectos adversos o síntomas de retirada, el cambio cruzado se extiende a 3-4 semanas.

3. **Cambio solapado:** el nuevo antidepresivo se combina con el primero, inicialmente a dosis bajas para luego incrementarlo gradualmente. Tras alcanzar la dosis deseada se empieza a disminuir gradualmente la dosis del primer antidepresivo.
4. **Cambio secuencial sin periodo de lavado:** el antidepresivo actual se reduce gradualmente hasta retirarlo y enseguida se inicia el nuevo a dosis bajas, aumentándolo gradualmente. Esta opción es adecuada cuando el cambio cruzado está contraindicado por riesgo de interacciones farmacológicas por la combinación de antidepresivos.
5. **Cambio secuencial con periodo de lavado:** igual que el anterior, pero con un periodo de lavado tras la retirada del antidepresivo actual.

El cambio cruzado es la estrategia más indicada en la mayoría de los casos, si bien, se puede realizar un cambio directo para pasar de:

- Un ISRS a otro ISRS.
- Un ISRS a dosis bajas a un IRSN (si es un ISRS a dosis alta, mejor el cambio cruzado).
- Un IRSN a dosis bajas (< 150 mg de venlafaxina o < 60 mg de duloxetina) a otro IRSN (si partimos de dosis altas de IRSN, mejor el cambio cruzado).

Para pasar de IMAO a un antidepresivo de cualquier otro grupo y viceversa, el cambio secuencial con periodo de lavado es lo más indicado. Para la fluoxetina, el periodo de lavado ha de ser de 5 semanas³⁸.

6. POLITERAPIA ANTIDEPRESIVA: ¿CÚANDO ESTARÍA INDICADA?

En depresión mayor resistente la combinación de un segundo fármaco suele ser necesaria, ya que sólo el 30-50% de los pacientes logra la remisión con uno solo⁴⁰. Las opciones a combinar incluyen un segundo antidepresivo, antipsicóticos de segunda generación y litio^{10,37,40}. Para combinar más fármacos debe cumplirse¹⁰:

- Se han probado dos o más antidepresivos en monoterapia.
- El antidepresivo inicial es bien tolerado, pero la respuesta al mismo es parcial.
- Hay síntomas residuales o efectos adversos del antidepresivo inicial que pueden ser tratados.
- Hay poco tiempo de espera para obtener respuesta (depresión y/o deterioro funcional graves).
- El paciente lo prefiere al “switching”.

No existen guías de práctica clínica que establezcan las combinaciones de antidepresivos a utilizar, sin embargo, se sugiere utilizar fármacos que⁴⁰:

- No presenten mayores riesgos de seguridad en asociación respecto a la monoterapia.
- Tengan distintos mecanismos de acción, pero éstos no sean opuestos.
- Tengan pocas interacciones relevantes con otros fármacos, tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico.

Se recomienda seleccionar combinaciones con información disponible de seguridad, utilizar las mismas dosis empleadas en monoterapia y monitorizar cuidadosamente los efectos adversos, ya que la combinación puede incrementarlos con respecto a la monoterapia^{10,40}. Algunas combinaciones usadas con frecuencia son ISRS o venlafaxina con mirtazapina^{41,42}, así como ISRS con bupropión o ATC⁴⁰.

En la depresión mayor que cursa con insomnio, un antidepresivo (bupropión o un ISRS) con dosis bajas de doxepina, trazodona o mirtazapina, que producen sedación intensa, sería una opción adecuada^{19,40}. Las combinaciones a evitar son IMAO+ISRS o IMAO+IRSN, por riesgo de producir síndrome serotoninérgico o crisis hipertensiva⁴⁰.

7. RETIRADA DE ANTIDEPRESIVOS

7.1. ¿SÍNDROME DE RETIRADA O REPARACIÓN DE SÍNTOMAS?

La interrupción abrupta del antidepresivo puede originar un síndrome de discontinuación o de retirada cuyos síntomas se conocen con las siglas FINISH^{10, 37}.

- **F (flu-like):** síntomas pseudogripales (fatiga, letargia, mialgia, escalofríos).
- **I:** insomnio.
- **N:** náuseas.
- **I:** inestabilidad (mareos, vértigo, ataxia).
- **S:** trastornos sensoriales (parestias, sensaciones de descarga eléctrica).
- **H:** hiperactivación (inquietud, agitación, ansiedad).

Los síntomas de retirada pueden surgir cuando el fármaco se interrumpe de golpe, cuando se omite una dosis y con menor frecuencia durante la reducción de la dosis. Pueden minimizarse reduciendo lentamente la dosis, pero hay casos en los que ocurren incluso después de repetidos intentos de reducción gradual⁴³. Hasta un 40% de pacientes experimenta síntomas de retirada al interrumpir bruscamente el tratamiento¹⁰.

Son moderados y transitorios, y desaparecen tras 1-2 semanas sin necesidad de tratamiento específico. Los factores asociados con mayor frecuencia a la aparición de síntomas de retirada graves son el uso de antidepresivos de vida media corta (< 24h), altas dosis y periodos prolongados de tratamiento a dosis terapéuticas (≥ 5-8 semanas).

En paciente eutímicos en los que se retira bruscamente el antidepresivo o se desescala rápidamente existe el riesgo de **reaparición de los síntomas**. Es difícil diferenciar entre ambas situaciones, ya que algunos de los síntomas son los mismos, como disforia, fatiga e insomnio. Sin embargo, los síntomas de retirada tienen un inicio temprano y desaparecen rápidamente si el fármaco es reiniciado, mientras que los de un proceso depresivo reaparecen de forma más gradual y desaparecen varias semanas después de reintroducir la medicación. **Esta diferenciación es importante, ya que probablemente el diagnóstico erróneo ha impulsado el uso prolongado de los antidepresivos, contribuyendo a la alta prevalencia del uso crónico de estos fármacos⁴³.**

7.2. PAUTAS PARA LA RETIRADA

La retirada brusca puede ser necesaria en situaciones clínicas como la aparición de efectos adversos graves o embarazo inesperado. En el resto de situaciones **debe realizarse gradualmente**, en un periodo de tiempo que va a depender de la duración del tratamiento antidepresivo y de la semivida de eliminación del fármaco.

Aunque no hay consenso, en general se recomiendan periodos de 4 semanas de reducción gradual de dosis⁴.

En pacientes en tratamiento antidepresivo al menos 3-5 semanas, se recomienda reducir paulatinamente la dosis durante al menos 2-4 semanas. Si la duración del tratamiento ha sido breve (1-3 semanas), la retirada se podrá realizar en 1-2 semanas, y en los tratados durante 7 días o menos, el antidepresivo podrá ser interrumpido directamente.

Con respecto a la semivida de los fármacos, para la deprescripción de los de larga vida media (≥ 24 h), se precisa un periodo de retirada de 2-3 semanas, y para los de corta (< 24 h), al menos 4. Si aparecen síntomas de discontinuación, se debe ampliar este periodo en función del ritmo que el paciente pueda tolerar⁴³.

En el caso de pacientes que tomen dos o más antidepresivos, se debe comenzar por uno de ellos, ya que si se suspenden varios a la vez y el paciente experimenta síntomas de retirada, no se sabrá a qué fármaco atribuirlos. A la hora de elegir cuál deprescribir en primer lugar, hay que tener en cuenta comorbilidades y condiciones del paciente (insuficiencia renal, hepática, patología cardiovascular, obesidad, etc.), edad, interacciones farmacológicas, efectos adversos y las preferencias del paciente. Por ejemplo, si un paciente está tomando citalopram y mirtazapina, y tiene patología cardiovascular, lo adecuado sería comenzar por la suspensión del citalopram, ya que éste tiene

más riesgo de prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* que la mirtazapina. Esta decisión debe ser individualizada, ya que depende de las características propias de cada paciente y de su tolerancia a los efectos adversos de cada fármaco.

Es importante resaltar que la educación al paciente al inicio del tratamiento sobre el potencial y la naturaleza de los síntomas de retirada puede evitar que suspendan bruscamente el tratamiento por su cuenta y ayuda a reducir la ansiedad en caso de que se produzcan efectos adversos por la retirada.

Tabla 4. Periodo de retirada gradual según el tipo de antidepresivo. *Adaptada de 43.*

ISRS	2-4 semanas. La fluoxetina, por su larga vida media, es el ISRS con menor frecuencia de aparición de síntomas de retirada y se puede retirar en 1-2 semanas e incluso suspender bruscamente. La paroxetina, de corta vida media, se debe retirar en 3-4 semanas. Pacientes que tienen dificultades para retirar un ISRS se pueden beneficiar al realizar un cambio directo a fluoxetina 10-20 mg/día.
IRSN	2-4 semanas. Los síntomas de retirada son más comunes con desvenlafaxina o venlafaxina.
Atípicos	Bupropión: 2 semanas. Mirtazapina: 2-4 semanas. Agomelatina: suspensión brusca si partimos de dosis de 25 mg/día. Si se parte de 50 mg/día, se recomienda reducir dosis a 25 mg/día durante 1 semana antes de retirar el tratamiento.
Moduladores	Trazodona: 2-4 semanas. Vortioxetina: suspensión brusca si partimos de 10 mg/día. Si se parte de dosis de 15-20 mg/día, reducir la dosis a 10 mg/día durante 1 semana antes de retirar el tratamiento.
ATC	2-4 semanas.
IMAO	Al menos 4 semanas.

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ATC: Antidepresivos tricíclicos, IMAO: Inhibidores de la monoamino-oxidasa.

8. DEPRESCRIPCIÓN EN ANCIANOS: PRESCRIPCIONES POTENCIALMENTE INAPROPIADAS

El cambio o la retirada está también justificado ante la presencia de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI), que se definen como aquéllas en las que el balance beneficio riesgo es desfavorable, sobre todo cuando existen alternativas terapéuticas igual de eficaces y más seguras. En las últimas décadas se han desarrollado diferentes grupos de criterios para la detección de PPI en pacientes mayores, como son los criterios Beers, STOPP-START y la lista Priscus. En todos ellos aparecen antidepresivos a evitar en los ancianos y las razones por las que se consideran inapropiados.

Los **criterios Beers** exponen la razón por la cual se incluyen como medicamentos inapropiados y la severidad de su posible acción, pero son de escasa aplicación en Europa, ya que fueron desarrollados para un sistema sanitario diferente como es el americano⁴⁴. Los **criterios STOPP-START** tienen mayor sensibilidad para detectar y prevenir PPI que los de Beers y aportan el valor añadido de detectar no sólo la prescripción inadecuada de determinados fármacos (criterios STOPP), sino también la ausencia de prescripción de medicamentos indicados (criterios START). Al igual que con los criterios Beers establecen el riesgo por el que se consideran inapropiados^{45,46}. La **lista Priscus** presenta como principal diferencia que se dan alternativas y las precauciones que deben adoptarse en caso de prescribirlos⁴⁷. Las tablas 5, 6 y 7 recogen los criterios que están relacionados con antidepresivos.

Tabla 5. Criterios STOPP-START relacionados con antidepresivos. *Adaptada de 45,46.*

Criterios STOPP
ATC como primera línea en depresión (mayor riesgo de efectos adversos que con ISRS)
ATC con demencia (riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo)
ATC con glaucoma (posible exacerbación del glaucoma)
ATC con trastornos de la conducción cardíaca (efectos proarrítmicos)
ATC con estreñimiento (probable empeoramiento del estreñimiento)
ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio (riesgo de estreñimiento grave)
ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria (riesgo de retención urinaria)
ISRS en pacientes con hiponatremia < 130 mmol/l no iatrogénica en los dos meses anteriores
Criterios START
Antidepresivos en presencia de síntomas depresivos moderados a graves durante al menos tres meses

ATC: Antidepresivos tricíclicos, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 6. Antidepresivos de la Lista PRISCUS. *Adaptada de 47.*

Fármaco	Problema	Alternativas
ATC	Efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, deterioro cognitivo, riesgo de caídas	ISRS (citalopram, sertralina), mirtazapina, tratamiento no farmacológico.
ISRS (fluoxetina)	Efectos sobre el SNC (insomnio, mareos, confusión), hiponatremia, náuseas	Otros ISRS (citalopram, sertralina), mirtazapina, tratamiento no farmacológico, trazodona.
Tranilcipromina	Crisis hipertensivas, hipertermia maligna	ISRS (no fluoxetina), tratamiento no farmacológico.

ATC: Antidepresivos tricíclicos, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, SNC: Sistema Nervioso Central.

Recientemente se han desarrollado en España los criterios **LESS CHRON** para la deprescripción⁴⁸. Están recomendados especialmente en pacientes con mal pronóstico a medio plazo, alto grado de fragilidad y dependencia, ingresos hospitalarios frecuentes, polimedicación y riesgo elevado de sufrir reacciones adversas a medicamentos. Esta herramienta también proporciona pautas de monitorización tras la retirada de fármacos. En la tabla 7 se resume lo que indican respecto a los antidepresivos.

Tabla 7. Criterios LESS CHRON relacionados con antidepresivos. *Adaptada de 48.*

Indicación original	Condiciones para deprescripción	Monitorización	Seguimiento
Depresión reactiva	Vuelta al estado de ánimo basal tras al menos 6 meses de tratamiento.	Recurrencia de los síntomas depresivos	2 meses
Alteraciones del comportamiento en Alzheimer	GDS > 6 (<i>Global Deterioration Scale</i>)	Alteraciones del comportamiento/agitación	2 meses

CONCLUSIONES

- La prescripción crónica de antidepresivos no está justificada y es fundamental realizar un seguimiento de la eficacia, los efectos adversos y su impacto clínico y plantearse periódicamente una deprescripción.
- La eficacia de un antidepresivo se debe evaluar tras 2-4 semanas. En caso de falta de respuesta, con dosis y adherencia óptimas, se recomienda el cambio de antidepresivo. La combinación de antidepresivos está indicada en la depresión mayor resistente a múltiples tratamientos en monoterapia.
- El cambio cruzado o “*cross-tapering*” es la técnica más adecuada para el cambio de antidepresivo en la mayoría de los casos, ya que minimiza el riesgo de interacciones farmacológicas y previene los síntomas ocasionados por la retirada abrupta de los antidepresivos.
- En episodios de depresión mayor unipolar se recomienda mantener el tratamiento con antidepresivos durante 6-9 meses tras la remisión del episodio. La necesidad de un mantenimiento superior, hasta dos años, vendría dada por la presencia de factores de riesgo de recaída o por no mantenerse la remisión.
- La finalización de un tratamiento antidepresivo debe realizarse reduciendo la dosis de forma gradual, normalmente en un periodo de 4 semanas, aunque algunas personas necesitarán periodos más prolongados, particularmente con fármacos de vida media corta y periodos prolongados de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le Couteur D, Banks E, Gnjidic D, McLachlan A. Deprescribing. *Austr Prescr*. 2011; 34 (6): 182-5.
2. Deprescripción. *INFAC Volumen 20 N°8 2012*. (Acceso en enero 2021). Disponible en: <https://www.euskadi.eus>.
3. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad. Informe sobre utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. AEMPS. (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
4. Álvarez M, Atienza G, Ávila MJ, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>.
5. Eom CS, Lee HK, Ye S, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 1186–1195.
6. Simon G. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. In: *UpToDate* (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
7. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J Neurosurg Psychiatry* 1960 (23): 56-62.
8. Montgomery, SA. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382
9. PHQ-9 (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: https://www.ons.org/sites/default/files/PatientHealthQuestionnaire9_Spanish.pdf
10. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016. Clinical Guidelines for the Management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep; 61(9): 540-560.
11. Bystritsky A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults. En: *UpToDate* (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
12. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guideline for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry* 2014; 14 (Suppl 1): S1.
13. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1092-7
14. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002 Feb; 52(2):69-77.
15. Tauben D, Stacey B. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. En: *UpToDate* (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
16. Galicia-Castillo M, Weiner D. Treatment of persistent pain in older adults. En: *UpToDate* (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
17. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2
18. Adecuación farmacoterapéutica. Recomendaciones. SESCAM. ISBN: 978-84-09-13121-1.
19. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, Manson CCF, Wilson S. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD010753. DOI: 10.1002/14651858.CD010753.pub2
20. Bonnet M, Arand D. Behavioral and pharmacologic therapies for chronic insomnia in adults. En: *UpToDate* (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
21. Shelton R. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. En: *UpToDate* (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
22. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012 (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.sepsiq.org>.
23. Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 121–137.
24. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int*. 2012; 23: 365–375.

25. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Informe N.º: 12-EHC012-EF Contrato N.º: 2902-2007-10056-I.
26. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 155 (11):772-85.
27. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109:811-819.
28. Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 42-50.e43.
29. Ju-Young Shin, Mi-Ju Park, ShinHaeng Lee, et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-estoidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2015; 351:h3517
30. Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurol.* 2017; 74(2):173-180.
31. Depresión: ISRS frente a antidepresivos posteriores de 2ª generación. Boletín Terapéutico CADIME 2016. Disponible en: <http://www.cadime.es>.
32. Leth-Møller KB et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open.* 2016; 6(5): e011200. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/5/e011200>
33. Coupland CA, Dhiman P, Barton G, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess.* 2011; 15:1-202, iii-iv.
34. What is serotonin syndrome and which medicines cause it? NHS 2016. Disponible en: <https://www.evidence.nhs.uk/search?q=serotonin+syndrome>
35. AEMPS. Citalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. 2011 (Acceso en Enero 2021). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
36. AEMPS. Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. 2011 (Acceso en Enero 2021). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
37. NICE-National Institute for Health and care Excellence. NICE Pathways. Antidepressant treatment in adults. September 2019. Disponible en: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/depression>
38. Hirsch M, Birnbaum R. Switching antidepressant medications in adults. En: UptoDate (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
39. Aragonés E. ¿Cómo cambiar de antidepresivo? FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2016; 23(5):286-289.
40. Rush A. Unipolar depression in adults: Treatment with antidepressant combinations. En: UptoDate (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
41. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxina-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol.* 2007; 21 (2):161-4.
42. Martín-López LM, Rojo JE, Gibert K, Martín JC, Sperry L, Duñó L et al. The strategy of combining antidepressants in the treatment of major depression: clinical experience in Spanish outpatients. *Depress Res Treat.* 2011; 2011:140-94.
43. Hirsch M, Birnbaum R. Discontinuing antidepressant medications in adults. En: UptoDate (Acceso en Octubre 2020). Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
44. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67:674-694.
45. Delgado Silveria E, Muñoz García M, Montero Errasquin B et al. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009; 44(5):273-279.
46. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* 2015; 44:213-218.
47. Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. Potentially inappropriate medications in the elderly: The Priscus List. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32):543-51.
48. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of evidence-based deprescribing for chronic patients criteria. *Geriatr Gerontol Int.* 2017; 17(11):2200-2207.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Gómez Lluch MT, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
 burm@sescam.jccm.es
 Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071.
 I.S.S.N.: 2530-8920