

Recomendaciones para el uso racional
del medicamento en el tratamiento
farmacológico de la salud mental

ANTIDEPRESIVOS: selección y deprescripción

2022

Grupo de uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la salud mental

Presidente

Romero Cuesta, Javier. *Médico Especialista en Psiquiatría. Director UGC de Salud Mental. Codirector del Plan Integral de Salud Mental. H.U. Virgen de la Victoria. Málaga.*

Secretaria

Benavente Cantalejo, Regina Sandra. *Farmacéutica de Atención Primaria. Técnico del Servicio de Promoción de Uso Racional de Medicamentos. SSCC. SAS. Sevilla.*

Vocales

Expósito Duque, Víctor. *Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS de Úbeda. Jaén. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFyC).*

González López, María del Carmen. *Farmacéutica de Atención Primaria. DS Almería. Almería. Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP).*

Ibáñez Jiménez, Begoña. *Enfermera Especialista en Salud Mental. HU Virgen del Valme. Sevilla. Asociación Española de Enfermería de Salud Mental (AEESME).*

López Díaz, Álvaro. *Médico Especialista en Psiquiatría. HU Virgen Macarena Sevilla. Asociación Española de Profesionales de Salud Mental (AAPSM).*

Panero Hidalgo, Pablo. *Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. UGC Valle del Lecrín. Granada. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. (SEMergen).*

Vázquez Márquez, María. *Médico Especialista en Medicina Interna. HRU de Málaga. Málaga. Sociedad Andaluza de Medicina Interna. (SADEMI).*

Vázquez Real, Miguel. *Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. HU Jerez de la Frontera. Cádiz. Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital (SAFH).*

Nieto Rodríguez, María Teresa. *Farmacéutica. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. (CADIME). EASP. Granada.*

1. INTRODUCCIÓN	4
2. INDICACIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS	4
3. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR	7
4. INTERCAMBIO DE ANTIDEPRESIVOS	8
5. TRATAMIENTOS COMBINADOS DE ANTIDEPRESIVOS	9
6. SEGURIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS: EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	10
7. DEPRESCRIPCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS	14
7.1 SÍNDROME DE RETIRADA/ABSTINENCIA DE ANTIDEPRESIVOS	14
7.2 MÉTODOS DE DEPRESCRIPCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS	15
7.3 BARRERAS PARA LA DEPRESCRIPCIÓN	16
8. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN	17
9. BIBLIOGRAFÍA	20

1. INTRODUCCIÓN

La depresión es la enfermedad mental más prevalente en nuestro país. Datos recientes de la OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos), indican que en España la dosis diaria por cada 1000 habitantes (DHD) de antidepresivos (AD), ha aumentado desde 61,2 en 2010 hasta 86,2 en 2020, lo cual representa un aumento del consumo de AD del 40,8%. En Andalucía, según datos del Servicio Andaluz de Salud, las cifras de DHD son de 53,65 en 2010, y de 78,40 en 2020, suponiendo un incremento del 46,13%. Adicionalmente, la pandemia por COVID-19 ha supuesto un incremento de la prevalencia de trastornos mentales y la Encuesta de Salud Mental de febrero de 2021 estima que el 22,1% de los encuestados dio positivo en la prueba de cribado de la depresión. Este crecimiento de la prevalencia de la depresión se traduce en un aumento de la presión asistencial y del consumo de psicofármacos.

Dado el importante impacto social, familiar y económico que dicho problema de salud supone por su gran magnitud, se hace necesaria una revisión tanto de la necesidad de tratamiento farmacológico en la depresión, como de las opciones terapéuticas no farmacológicas disponibles. Además, y debido a la complejidad de la retirada del tratamiento farmacológico una vez instaurado, aumentando el riesgo de efectos adversos y dependencia, es importante resaltar la importancia de revisarlo cada cierto tiempo y proceder a la retirada del mismo de forma adecuada en los casos en que así esté indicado, siempre en consenso con el paciente.

Éste es un documento informativo con recomendaciones basadas en la evidencia que pueden ser de utilidad práctica para la mayoría de los pacientes, pero que no sustituye el criterio clínico del médico en la consideración individualizada de cada paciente.

En los documentos de consenso puede que se recomienden algunos medicamentos sometidos a visado. En estos casos, la prescripción debe ajustarse completamente a las condiciones expresadas en el visado para que sea financiado con cargo al Sistema Nacional de Salud, de acuerdo a la normativa legal vigente: [Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio](#), por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; [Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo](#), por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos; [Resolución, de 30 de noviembre de 2021](#), de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud, sobre gestión y control del visado de recetas.

2. INDICACIONES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

En general, los AD están destinados a pacientes con **depresión mayor o trastorno depresivo mayor (TDM)**. Los antidepresivos comercializados en España se describen en la (tabla 1).

No se recomienda comenzar un tratamiento farmacológico en pacientes con síntomas depresivos leves, excepto casos puntuales. Es aconsejable, que la prescripción farmacológica vaya acompañada de terapia psicológica. Los AD son la primera línea de tratamiento en depresión moderada o grave, cuyo objetivo terapéutico es conseguir la remisión de síntomas y la prevención de recaídas a largo plazo. Antes de iniciar un tratamiento antidepresivo con fármacos, el profesional sanitario debe informar adecuadamente al paciente de los beneficios que se espera alcanzar, el posible retraso del efecto terapéutico, los efectos secundarios y la duración del tratamiento.

Hay un tiempo de latencia hasta el comienzo del efecto terapéutico que puede ser de 2 a 4 semanas. La eficacia de los distintos AD es similar, por lo que la selección inicial debería basarse principalmente en el perfil de efectos secundarios y su tolerabilidad, la respuesta previa al tratamiento, el perfil de síntomas, las interacciones, la comorbilidad, las preferencias del paciente y los costes. La evidencia disponible, muestra a

los ISRS como fármacos de primera elección, ya que han demostrado ser igual de efectivos que otros y tienen un coeficiente beneficio/riesgo favorable. En el contexto del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), siguiendo criterios de seguridad, eficacia y adecuación, se considera que **sertralina, citalopram y fluoxetina** son los fármacos apropiados como primera opción en la mayoría de los pacientes, aunque las opciones pueden ser diferentes en algunos grupos de edad o etapas de la vida (tabla 2).

Tabla 1. Antidepresivos: tipos, dosis y vida media

Clasificación / Medicamento		Dosis diaria	Frecuencia de administración	Vida media (horas)
1ª GENERACIÓN				
IMAO	Moclobemida	300-600 mg	2 ó 3 veces al día	1-2
ATC	Amitriptilina	50-150 mg (hospitalizados: hasta 200 mg)	2 ó 3 veces al día	9-25
	Clomipramina	100-150 mg (hasta 250 mg)	Varias veces al día	22-84
	Imipramina	50-200 mg	Varias veces al día	10-16
	Trimipramina	300-400 mg (en depresión mayor)	2 ó 3 veces al día	9-11
	Nortriptilina	75-100 mg (hospitalizados: hasta 150 mg)	Varias veces al día	18-35
	Doxepina	50-150 mg (hasta 300 mg)	2 ó 3 veces al día	11-23
	Tianeptina	37,5 mg	3 veces al día	2-3
Heterocíclicos	Mianserina	30-200 mg	1 ó varias veces al día	21-61
	Maprotilina	25-150 mg	1 ó varias veces al día	27-55
2ª GENERACIÓN				
ISRS	Citalopram	20-40 mg	1 vez al día	35
	Escitalopram	10-20 mg	1 vez al día	27-32
	Fluoxetina	20-60 mg	1 ó 2 veces al día	84-144
	Fluvoxamina	100-300 mg	1 ó 2 veces al día	13-22
	Paroxetina	20-50 mg	1 vez al día	15-20
	Sertralina	50-200 mg	1 vez al día	26
2ª GENERACIÓN: POSTERIORES				
IRSN (duales)	Duloxetina	60 mg (hasta 120 mg)	1 vez al día	11-16
	Venlafaxina	75-375 mg	1 vez al día (retard) ó Varias veces al día	3-13
	Desvenlafaxina	50-200 mg	1 vez al día	11
IRDN	Bupropión	150-300 mg	1 vez al día	21
IRNA	Reboxetina	8-12 mg	Varias veces al día	12
NASSA	Mirtazapina	15-45 mg	1 vez al día	20-40
ASIR	Trazodona	150-400 mg (hospitalizados: hasta 600 mg)	Varias veces al día	7
Agonista melatonérgico	Agomelatina	25-50 mg	1 vez al día (al acostarse)	1-2
Multimodal	Vortioxetina	5-20 mg	1 vez al día	66

ND: no disponible

ASIR: Antagonistas receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e Inhibidores débiles captación serotonina; **IRDN** (o dopaminérgicos): Inhibidores selectivos recaptación dopamina y noradrenalina; **IRNA** (o noradrenérgicos): Inhibidores selectivos recaptación noradrenalina; **IRSN** (o duales): Inhibidores selectivos recaptación serotonina y noradrenalina; **ISRS** (o serotoninérgicos): Inhibidores selectivos recaptación de serotonina; **NASSA:** Antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina; **Multimodal:** Antagonistas y agonistas receptores serotoninérgicos e Inhibición transportador serotoninérgico.

Tomada de: [BTA. 2016](#)

Tabla 2. Uso de antidepresivos en situaciones especiales

Adolescentes	Fluoxetina	Considerar derivar al Psiquiatra.
Ancianos	Sertralina Citalopram Mirtazapina	Iniciar con la dosis más baja posible. En caso de citalopram no superar dosis de 20mg/día (AEMPS. NI 19/2011). No se recomiendan los AD con efecto anticolinérgico (ATC, Otros).
Embarazo	Sertralina Citalopram	Evitar paroxetina. Si se inicia con fluoxetina, considerar retirar en el tercer trimestre. Valorar balance beneficio-riesgo del AD.
Lactancia	Sertralina Paroxetina	

Tomada de: [BTA. 2016](#); [INFAC. 2017](#)

Se recomienda mantener el tratamiento con fármacos AD durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio. La necesidad de un mantenimiento superior a los 6 meses vendría dada por el número de episodios previos de depresión, la presencia de síntomas residuales o la concurrencia de comorbilidades o dificultades psicosociales. El tratamiento de mantenimiento se debe realizar con la misma dosis con la que se alcanzó la respuesta.

Los AD también incluyen otras indicaciones, concretamente:

- **Trastornos de ansiedad.**

Se utilizan los fármacos AD de segunda generación, siendo de primera elección los ISRS y ante la ausencia de respuesta considerar utilizar un IRSN. Los autorizados en España en ficha técnica para esta indicación son: escitalopram, paroxetina, venlafaxina y duloxetina. Las dosis terapéuticas de ISRS y IRSN son aproximadamente las mismas que para el tratamiento de la depresión, el tiempo hasta el inicio de una acción clínicamente significativa varía según el paciente, el promedio es de 4 semanas. La dosis terapéutica inicial debe continuarse durante 4 a 6 semanas, si el paciente no muestra una respuesta sólida, el antidepresivo debe aumentarse en incrementos de 1 a 2 semanas hasta que se observe una mejoría suficiente o se alcance la dosis máxima recomendada o la más alta tolerada.

Las benzodiazepinas pueden ser útiles como terapia adyuvante al principio del tratamiento, particularmente para la ansiedad o agitación aguda, para ayudar a los pacientes en momentos de crisis agudas o mientras esperan el inicio de la eficacia adecuada de los ISRS u otros AD, debido a los problemas de dependencia deben utilizarse en un periodo corto. Una vez que el paciente responde al AD, las benzodiazepinas se deben reducir gradualmente. El tratamiento antidepresivo para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) debe continuarse durante al menos 12 meses. 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. (Disponible en Diraya).

- **Dolor neuropático.**

Como fármacos de primera línea, se utilizan los AD inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina IRSN, particularmente la duloxetina. También se utilizan los AD tricíclicos como amitriptilina, pero se toleran peor y presenta más efectos secundarios. Se considera relevante una mejoría del 30% en el dolor o la funcionalidad con AD, reevaluándolo cada 3-6 meses mediante escalas como la Escala Visual Analgésica (EVA). Si el paciente no lo tolera o no se obtiene el beneficio esperado a las 8 semanas de alcanzar la dosis máxima tolerada, debe interrumpirse el tratamiento y cambiar a otro fármaco.

- **Insomnio.**

Los AD se prescriben ampliamente para el insomnio a pesar de no estar autorizados para este uso en España, y de que la evidencia en cuanto a su efectividad es incierta. Una revisión Cochrane, identificó un número pequeño de estudios con un seguimiento a corto plazo de la administración de AD para controlar el insomnio. Los resultados de los estudios incluidos proporcionan datos equívocos para apoyar la administración a corto plazo de algunos AD tricíclicos (doxepina a dosis baja) y sobre trazodona, aunque sin evidencia para apoyar la administración a largo plazo. No hubo evidencia para la amitriptilina, a pesar de su administración frecuente en la práctica clínica. La evidencia disponible en los estudios de investigación actuales no apoya la práctica generalizada de la prescripción de AD para el insomnio. Solo podrían beneficiarse a corto plazo los pacientes con depresión e insomnio.

- **Cefaleas y migrañas.**

Una revisión con nivel de evidencia B, indica que los AD tricíclicos, son efectivos en la prevención de migrañas crónicas, siendo la amitriptilina la única que tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento profiláctico de la cefalea crónica de tipo tensional y en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.

3. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR

En la duración del tratamiento del TDM, se distinguen dos fases: fase aguda, que busca el control y remisión de los síntomas actuales; y, fase de mantenimiento, cuyo objetivo es la prevención de la recaída / recurrencia.

En el tratamiento del **episodio agudo**, las guías recomiendan iniciar con el antidepresivo de elección en función de las recomendaciones más actuales y las características del paciente (comorbilidades, interacciones, historial farmacoterapéutico, etc.).

Se reevaluará a las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento (o semanalmente si se evidencia alto riesgo de suicidio):

- Si hay respuesta, debemos continuar hasta la semana 6-8, reevaluando la respuesta. Si se ha alcanzado la remisión, y el paciente no presenta ningún factor de riesgo adicional, se debe mantener el tratamiento durante 6 ó 9 meses. La guía NICE advierte sobre la idoneidad de mantener tratamientos AD más allá de 6 meses, estando justificado dependiendo del número de episodios previos de depresión, la presencia de síntomas residuales o la concurrencia de comorbilidades o dificultades psicosociales. La guía canadiense recomienda mantener el tratamiento una vez alcanzada la remisión durante 6-9 meses, alargando este periodo hasta los 2 años o de por vida si los pacientes presentan ciertos factores de riesgo (tabla 3). La dosis de mantenimiento debe ser aquella con la que se ha obtenido la respuesta, evitando disminuirla hasta que no llegue el momento de comenzar con la retirada.
- Si no ha habido respuesta a la semana 2-4 o ésta ha sido mínima, debemos comprobar la adherencia y toma adecuada del tratamiento. Si ha sido correcta y hay respuesta parcial, se puede optimizar la dosis hasta la máxima tolerada (observando la aparición de efectos adversos) o cambiar de antidepresivo tras consenso con el paciente. Si la toma ha sido correcta y no hay ninguna respuesta, cambiar de fármaco.

Esta pauta de tratamiento debería emplearse durante dos intentos. Si el paciente sigue sin presentar respuesta o ésta no ha sido óptima, se recomienda derivarlo a la Unidad de Salud Mental Comunitaria.

Tabla 3. Factores de riesgo de recurrencia que apoyarían el tratamiento a largo plazo (2 años o más) de la depresión mayor en el adulto

Episodios frecuentes o recurrentes.
Episodios graves (acompañados de psicosis, riesgo de suicidio o discapacidad grave).
Episodios crónicos o difíciles de tratar.
Presencia de comorbilidades psiquiátricas o médicas.
Síntomas residuales.

Tomada de: [J Affect Disord. 2009](#)

4. INTERCAMBIO DE ANTIDEPRESIVOS

Más de dos tercios de los pacientes con un TDM no presentarán una respuesta adecuada al tratamiento con el primer antidepresivo y precisarán de un aumento de dosis, de un **cambio de medicación antidepresiva**, de una combinación de AD y/o de una potenciación con otros fármacos que tengan un efecto antidepresivo. Las estrategias de cambio de AD pueden deberse a: aparición de efectos adversos (tabla 5), la aparición de interacciones farmacológicas con otros medicamentos, o por falta de respuesta al primer AD. Antes de proceder a un cambio de AD por falta de eficacia sería necesario:

- Ratificar que el paciente tenga un diagnóstico correcto de TDM.
- Identificar la existencia de comorbilidades psiquiátricas, médicas o psicosociales que puedan estar interfiriendo en la respuesta.
- Verificar que la adherencia al tratamiento sea la adecuada.
- Comprobar que el antidepresivo se esté tomando a unas dosis óptimas.
- Corroborar que haya transcurrido un tiempo suficiente como para que se pueda constatar de un modo correcto la falta de eficacia antidepresiva.

Dentro de las estrategias para el cambio de AD tenemos:

- a) Cambio directo de un medicamento por otro.
- b) Cambio secuencial (con o sin periodo de lavado) en el que la dosis del antidepresivo inicial se va reduciendo paulatinamente hasta su retirada y posteriormente se inicia el nuevo antidepresivo con aumentos progresivos de dosis hasta la dosis terapéutica completa.
- c) Cambio cruzado o "*cross tapering*" que consiste en la disminución gradual de dosis del antidepresivo inicial hasta su retirada mientras que el segundo antidepresivo se va introduciendo simultáneamente a dosis bajas y se va aumentando paulatinamente en dosis hasta alcanzar el rango terapéutico (una vez se haya suspendido el primer antidepresivo). De las tres estrategias, el cambio directo sería la opción menos recomendable y quedaría restringida a cambios dentro de AD de la misma clase y vida media corta cuando el primer fármaco ha sido prescrito por un breve periodo de tiempo (< 1 semana).

Con la estrategia de cambio secuencial (con o sin periodo de lavado) el riesgo de interacciones medicamentosas es muy bajo, pero pueden aparecer síntomas de retirada y exacerbaciones clínicas. El cambio cruzado o "*cross tapering*" sería la mejor opción para las personas con TDM que han tenido una respuesta nula o parcial con el primer antidepresivo y se quiere evitar en ellas un empeoramiento clínico con la retirada del medicamento inicial o para aquellas que son propensas a presentar síntomas de retirada o abstinencia. Sin embargo, con esta estrategia existe un mayor riesgo de presentar interacciones medicamentosas y efectos adversos por la administración simultánea temporal de dos AD.

Para el intercambio de AD se ha localizado una [tabla, traducida y adaptada](#) a nuestro medio, cuyas recomendaciones se basan en la experiencia clínica, la información del producto, la evidencia empírica y las recomendaciones de otras guías de práctica clínica. Los autores advierten que puede ser necesario modificar el proceso de cambio en función del paciente, la enfermedad y las variables del fármaco que interactúan, determinadas por el progreso clínico del paciente. En circunstancias apropiadas, los prescriptores expertos pueden emplear estrategias de cambio menos conservadoras, si están justificadas por consideraciones de riesgo-beneficio derivadas de diversos factores, como la gravedad de la enfermedad. Existe, además, la herramienta web [Psychiatrienet](#), que incluye recomendaciones para realizar el intercambio entre AD.

5. TRATAMIENTOS COMBINADOS DE ANTIDEPRESIVOS

La depresión mayor es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, con una alta probabilidad de recurrencia (50% de tener otro si ha tenido un episodio recurrente; 70% de tener un tercero si tiene dos; y un 90% de tener un cuarto si ha tenido tres). Se considera depresión resistente la ausencia de mejoría tras el tratamiento con un fármaco de acción antidepresiva contrastada, cumplimiento adecuado, en dosis terapéuticas y durante el tiempo adecuado. Una opción para hacer frente a este problema es administrar múltiples AD con diferentes mecanismos de acción (efecto sinérgico) para abordar simultáneamente los diferentes tipos de síntomas experimentados por el paciente y, así, optimizar el efecto del tratamiento.

La primera consideración con respecto a la combinación de AD debe ser la seguridad de dicha asociación, o la de éstos con otros medicamentos que tome el paciente. Debemos tener en cuenta que las interacciones farmacológicas más relevantes, son generalmente las causadas por inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP), como la fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina. Las interacciones con inhibidores moderados de CYP, incluyen bupropión, duloxetina y sertralina, rara vez son clínicamente relevantes, excepto a dosis altas.

Hay que tener en cuenta que los ISRS e IRSN tienen un bajo perfil de efectos secundarios que permite combinarlos con IMAO o ATC; pero la seguridad de algunas de estas posibles combinaciones de ISRS y IRSN no se ha evaluado en la clínica, por lo que se aconseja cautela a la hora de prescribirlos. Adicionalmente, la combinación de ISRS también puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Por tanto, a la hora de seleccionar una combinación de tratamientos AD debemos tener en cuenta: resolución de los síntomas depresivos; rapidez de acción; frecuencia y persistencia de efectos secundarios; control de síntomas asociados no depresivos (ansiedad, insomnio o deterioro cognitivo); mejora del funcionamiento social y la calidad de vida; y prevención de recaídas.

La politerapia antidepresiva estaría indicada en los siguientes casos:

- a) No se ha observado mejoría tras el empleo de 2 o más AD en monoterapia.
- b) Hay una respuesta parcial al AD inicial.
- c) Existen síntomas residuales o efectos secundarios específicos del AD inicial.
- d) Hay menos tiempo para esperar una respuesta (debido a deterioro más grave o funcional).
- e) El paciente prefiere agregar otro medicamento.

La combinación de AD conlleva menor riesgo de síntomas de retirada, y el uso de dosis menores de cada AD podría conferir un menor riesgo de efectos adversos, ya que existen algunos estudios al respecto, que muestran que un uso racional de esta estrategia no causaría problemas relevantes de tolerabilidad o seguridad, al menos a corto plazo; aunque existe un riesgo incrementado de peor cumplimiento.

La mirtazapina es una de las opciones más interesantes para utilizar en combinación, ya que es de fácil manejo en atención primaria y tiene un perfil farmacodinámico complementario a la mayoría de los AD. Además, puede reducir las molestias digestivas de los agentes serotoninérgicos, aunque tienen mayor riesgo de aumento de peso y de alteraciones metabólicas, por lo que debe evaluarse su tolerabilidad a lo largo plazo.

Existen diversas combinaciones, que pueden ser teóricamente complementarias por sus mecanismos de acción, aunque no existen estudios adecuados para comprobar su evidencia (tabla 4).

Tabla 4. Combinaciones de antidepresivos

[ISRS, ISRN o vortioxetina] + [mirtazapina (15-45 mg/día)]	Potencia eficacia antidepresiva, eficaz en insomnio y anorexia y disminuye los efectos secundarios gastrointestinales de los AD serotoninérgicos. Posibles riesgos: aumento de peso y alteraciones metabólicas.
[ISRS o vortioxetina] + [reboxetina (4 mg/12h)]	Indicado si el paciente se siente cómodo con el AD inicial, pero persisten síntomas atribuibles a disfunción noradrenérgica (falta de energía, baja concentración o alerta, etc.).
[ISRS o vortioxetina] + [ATC de acción noradrenérgica: 50-75 mg/día nortriptilina; ó 25-75 mg/día maprotilina; ó 50-150 mg/día desipramina]	Similar al anterior.
[ISRS, ISRN o vortioxetina] + [mirtazapina (en dosis bajas)] + [bupropión (150-300 mg)]	Tiene efecto estimulante útil sobre los síntomas residuales como fatiga, anhedonia, etc., y contrarrestar efectos del excesivo tono 5-HT (por ejemplo, indiferencia emocional o disfunción sexual).
[ISRS, IRSN, vortioxetina o bupropión] + [agomelatina (25-50 mg/día)]	Puede ser eficaz para las alteraciones marcadas del ritmo circadiano.
[ISRS] + [Otro ISRS o ATC de acción serotoninérgica (clomipramina)]	Combinación no justificada.
[IMAO] + [ISRS o ATC]	Contraindicada. Excepcionalmente puede usarse en casos graves o refractarios, pero bajo estrecha supervisión.

Tomada de: [Consenso multidisciplinar. 2018](#)

6. SEGURIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS: EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso de antidepresivos conlleva la aparición de efectos indeseables (tabla 5), interacciones con otros medicamentos (tabla 6) o interacciones con situaciones clínicas (tabla 7) que podrían hacernos plantear el cambio de tratamiento o su retirada. Los efectos adversos aparecen generalmente al principio del tratamiento y tienden a desaparecer en las primeras semanas por lo que una estrategia aceptada ante cuadros leves es esperar a que remitan. El grupo farmacológico con mejor perfil de riesgo beneficio son los ISRS por lo que deberían ser de primera elección en el tratamiento de la depresión; aunque hay que tener en cuenta que fluvoxamina es el que presenta mayor riesgo de interacciones con otros medicamentos.

Tabla 5. Efectos adversos y letalidad por sobredosis de los antidepresivos

Medicamentos	Efectos anticolinérgico	Sedación	Insomnio / agitación	Hipotensión ortostática	Prolongación QTc	Toxicidad gastrointestinal	Aumento de peso	Disfunción sexual	Letalidad en sobredosis	Otras consideraciones
ATC: Antidepresivos tricíclicos; y Heterocíclicos										
Amitriptilina	4	4	0	3	1 a 2	1	4	3 a 4	Alta	Arritmias. Contraindicado tras infarto de miocardio.
Mianserina	0	4	0	0	1	0	2	1	Baja	Raramente discrasias sanguíneas y ataques epilépticos.
ISRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina										
Citalopram	0	0	1	1	3	1	1	3	Baja	Dmáx en ancianos y en IH: 20mg/día.
Escitalopram	0	0	1	1	2	1	1	3	ND	Dmáx en ancianos y en IH: 10mg/día.
Fluoxetina	0	0	2	1	1	1	0	3	Baja	Efecto anorexígeno y pérdida de peso.
Fluvoxamina	0	1	1	1	1	1	1	3	Baja	ISRS con mayor potencial de interacciones.
Paroxetina	1	1	1	2	0 a 1	1	2	4	Baja	ISRS con mayor carga anticolinérgica, sudación, sedación y síntomas de retirada.
Sertralina	0	0	2	1	1 a 2	2	1	3	Baja	Mayor incidencia de diarrea que otros ISRS.
IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duales)										
Desvenlafaxina	0	0	1	0	0	2	ND	1	ND	Hipercolesterolemia. Aumento de TA y FC: monitorizar. Dosis más altas: arritmias. Muy escasa actividad anticolinérgica.
Duloxetina	0	0	1	0	0	2	0 a 1	1	Moderada	Hepatopatía. Hiperglucemia en diabéticos. Dosis más altas: arritmias.
Venlafaxina	0	1	1	0	1 a 2	2	0 a 1	3	Moderada	Hipercolesterolemia, aumento de TA y FC: monitorizar. Dosis más altas: arritmias. Muy escasa actividad anticolinérgica.
Otros antidepresivos										
Bupropión	0	0	1	0	1	1	0	0	Moderada	Mayor insomnio al inicio, que disminuye en mantenimiento. Cefalea, temblor, disminución apetito, convulsiones, hipertensión.
Reboxetina	1	0	1	0	0	0	0	1	Baja	Insomnio, vértigo, estreñimiento, hipopotasemia. No recomendado en ancianos a dosis altas
Mirtazapina	1	4	0	0	1	0	4	1	Baja	Mayor sedación a dosis bajas (15mg/día). Erupciones cutáneas, aumento de transaminasas, mialgias.
Trazodona	0	4	0	1 a 3	1 a 2	1 a 3	0 a 1	1	Baja	Somnolencia y sedación. Raramente puede producir priapismo. Contraindicado en infarto reciente.
Agomelatina	0	1	1	0	0	1	0	0 a 1	ND	No indicado en mayores de 75 años. Contraindicado en insuficiencia hepática. Monitorizar transaminasas.
Vortioxetina	0	0	0	0	1	3	0	1	Baja	Mayor incidencia de náuseas que con ISRS.

Escala: 0 (no presenta), 1 (escaso), 2 (bajo), 3 (moderado), 4 (elevado)

ND: no disponible. Dmáx: dosis máxima recomendada; TA: Tensión Arterial; FC: frecuencia cardiaca.

Modificada de: [BTA. 2016](#); [INFAC. 2017](#); [UpToDate. 2021](#); [INFAC. 2019](#); [CIMA. 2021](#); [BTA. 2021](#)

Tabla 6. Interacciones farmacológicas de los antidepresivos

Medicamentos	Recomendaciones
AINE	<ul style="list-style-type: none"> Evitar utilizar con ISRS por aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal. Si no hay mejor alternativa considerar añadir un IBP. Considerar mianserina, mirtazapina, reboxetina, trazodona o vortioxetina.
Antiagregantes (AAS o clopidogrel)	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar ISRS con precaución; si no hay alternativa mejor, valorar añadir un IBP. Riesgo de fallo terapéutico del clopidogrel al usar fluoxetina que podría evitarse tomando fluvoxamina. Clopidogrel, ticlopidina y prasugrel disminuyen levemente la concentración de hidroxibupropión (metabolito activo del bupropión). Se recomienda ajustar la dosis según respuesta clínica.
Anticoagulantes orales (Acenocumarol y ACOD)	<ul style="list-style-type: none"> Preferiblemente no utilizar ISRS ni IRSN que podrían aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda estrechar los controles de INR al inicio o interrupción de un tratamiento antidepresivo. Con mirtazapina, puede observarse un aumento del INR al inicio del tratamiento.
Triptanes	<ul style="list-style-type: none"> Preferiblemente no utilizar ISRS. Considerar mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.
IMAO-B (selegilina, rasagilina)	<ul style="list-style-type: none"> Preferiblemente no utilizar ISRS. Considerar mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.
Teofilina, clozapina, tizanidina o metadona	<ul style="list-style-type: none"> Preferiblemente no utilizar fluvoxamina. Considerar sertralina o citalopram.
Flecainida o propafenona	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar sertralina como elección. También pueden utilizarse mirtazapina y moclobemida.
Atomoxetina	<ul style="list-style-type: none"> Preferiblemente no utilizar fluoxetina ni paroxetina. Considerar otros ISRS.
Hipolipemiantes	<ul style="list-style-type: none"> Al asociar estatinas con mianserina durante largos periodos, podría aumentar la incidencia de rabdomiólisis. Separar al menos 3 horas la administración de ATC de las resinas de intercambio iónico (colestiramina).
Antiarrítmicos	<ul style="list-style-type: none"> No se deberían administrar junto a ATC (especialmente amitriptilina), trazodona, algunos ISRS (escitalopram y citalopram), ya que pueden producir una prolongación del intervalo QT, muerte súbita en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, e incremento en las concentraciones de los AD.
Fármacos para la incontinencia urinaria	<ul style="list-style-type: none"> Mirabegrón y fesoterodina interactúan con ATC e ISRS provocando un incremento en su concentración y potenciando su efecto. Se recomienda el uso de otros fármacos para la incontinencia.
Antidiabéticos	<ul style="list-style-type: none"> Algunos AD (fluoxetina, IMAO y algunos ATC) pueden favorecer la aparición de hipoglucemias obligando a reevaluar las dosis de insulina y antidiabéticos orales.
Fármacos inhalados	<ul style="list-style-type: none"> Uso conjunto es seguro, aunque existe riesgo teórico de <i>torsades de pointes</i> al combinar citalopram y escitalopram con inhaladores tipo LABA y SABA, y formoterol con amitriptilina. Algunos inhaladores (ipratropio, tiotropio, umeclidinio y aclidinio) poseen efectos anticolinérgicos que podrían potenciar algunos efectos secundarios.
Benzodiazepinas	<ul style="list-style-type: none"> El uso de ISRS se asocia a un incremento de los efectos de las benzodiazepinas. Disminuir la dosis de benzodiazepinas o usar citalopram o escitalopram cuyo efecto es prácticamente nulo.
Analgésicos opioides	<ul style="list-style-type: none"> Los IMAO modifican la acción produciendo excitación o depresión del sistema nervioso central, con crisis hiper o hipotensivas. Los IMAO, algunos ISRS, duloxetina y venlafaxina aumentan el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico. Se recomienda dejar un periodo de al menos 2 semanas (5 en el caso de fluoxetina) tras suspender el AD si se precisa iniciar tratamiento, especialmente con fentanilo, pentazocina, meperidina, tramadol y tapentadol. Los ATC incrementan la sedación y la depresión respiratoria, sobre todo si usamos tramadol, fentanilo, morfina o metadona. En caso de que no se pueda evitar su uso conjunto: codeína, dihidrocodeína, buprenorfina, oxicodona y petidina serían una buena opción ya que son los que presentan un bajo perfil de interacciones.
Antihipertensivos	<ul style="list-style-type: none"> Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la potencial toxicidad de ATC, así como el riesgo de hiponatremia con ISRS. Algunos antihipertensivos pueden prolongar el intervalo QT y se debe evitar su uso conjunto. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) son bastante seguros y casi no presentan interacciones con los AD.
Tamoxifeno	<ul style="list-style-type: none"> Se ha declarado una pérdida de efectividad al combinarlo con duloxetina y algunos ISRS (sertralina, fluoxetina o paroxetina). Es de elección el uso de fluvoxamina en caso de que sea necesario tratamiento antidepresivo.

AAS: Ácido acetilsalicílico; **ACOD:** anticoagulantes orales directos; **AD:** antidepresivos; **ATC:** antidepresivos tricíclicos; **Dmáx:** dosis máxima recomendada; **FC:** frecuencia cardíaca; **IBP:** Inhibidores de la bomba de protones; **IMAO:** antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa; **INR:** índice internacional normalizado; **IRSN:** inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o duales; **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **LABA:** broncodilatadores de acción larga agonistas beta-2; **TA:** Tensión Arterial; **SABA:** broncodilatadores de acción corta agonistas beta-2.

Tomada de: [BTA. 2016](#); [INFAC. 2017](#); [CIMA. 2021](#)

Tabla 7. Principales interacciones de los antidepresivos con situaciones clínicas

Enfermedades		Antidepresivos con perfil favorable	Antidepresivos con perfil desfavorable
Insuficiencia respiratoria		•ISRS	•AD sedantes y BZD por depresión respiratoria. AD con acción anticolinérgica (deseccación de secreciones).
Cardiopatías		•ISRS (sobre todo sertralina), •Nortriptilina, mirtazapina y mianserina •Comenzar al menos 2 semanas después del infarto	•Evitar efecto anticolinérgico y que aumenten QT (tabla 5). •IRSN no son de elección y deben utilizarse en todo caso con precaución porque inducen HTA y arritmias. •Evitar ATC. •Trazodona: no utilizar en infarto reciente.
Hipertensión		•ISRS	•Preferiblemente no utilizar AD duales (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina). Evitar bupropión.
Trastornos digestivos	•Dispepsia •Úlcus péptico •Colon irritable •Estreñimiento	•ISRS (valorar gastroprotección) •En pacientes concretos valorar mianserina y amitriptilina (no producen hemorragias gastrointestinales y podrían mejorar la dispepsia funcional)	•IRSN y la vortioxetina provocan más náuseas y vómitos. •En estreñimiento evitar efecto anticolinérgico (tabla 5).
	•Insuficiencia hepática (IH)	•ISRS (ajustar a la baja en la IH moderada-grave) •Desvenlafaxina no requiere ajuste de dosis en IH	•Ajustar dosis de IRSN (contraindicada la duloxetina) y ATC. •Contraindicado agomelatina, mianserina, trazodona, y ATC. •Venlafaxina y mirtazapina: reducir dosis un 50%. •Bupropión: dosis de 150 mg/24h en IH leve-moderada.
Insuficiencia renal		•ISRS: no es preciso ajustar la dosis de fluoxetina y sertralina •Trazodona y mianserina tampoco requieren ajuste de dosis	•Ajustar dosis de los otros ISRS. •Ajustar dosis de IRSN si FG<30ml/min. •Ajustar dosis de ATC y mirtazapina si FG <40 ml/min. •Duloxetina: no utilizar si FG <30 ml/min. •Bupropión: dosis recomendada 150 mg/24 h.
Mujer con incontinencia urinaria		•De esfuerzo: duloxetina •De urgencia: paroxetina, amitriptilina	
Trastornos urológicos	•Hipertrofia prostática •Vejiga hiperactiva	•ISRS, mirtazapina o trazodona •Sólo en la mujer, AD con acción anticolinérgica: paroxetina, amitriptilina	•En el varón con síndrome prostático evitar AD anticolinérgicos (tabla 5).
	•Disfunciones sexuales	•Impotencia: ISRS, mianserina, mirtazapina, bupropión, trazodona, vortioxetina •Se pueden asociar sin problema con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa •Eyacuación precoz: sertralina y paroxetina	•Evitar la paroxetina y ATC . •ISRS, venlafaxina y duloxetina producen trastornos sexuales con mayor frecuencia. Se recomienda reducir dosis o añadir inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.
Trastornos endocrino metabólicos	•Problemas con el peso	•Fluoxetina, fluvoxamina y bupropión tienen tendencia a reducir peso. • Fluoxetina está indicada en la bulimia	•Mirtazapina tiende a provocar aumento de peso. •Paroxetina produce mayor incremento de peso que otros ISRS.
	•Diabetes	•ISRS (excepto fluoxetina) • Amitriptilina (si coexiste neuropatía)	•Fluoxetina puede interactuar con ADO e insulina y aumenta la glucemia. •ATC y AD heterocíclicos: incrementan el peso e hipoglucemias.
Trastornos neurológicos	•ACV	•ISRS escitalopram, fluoxetina •Nortriptilina	•Evitar BZD por inducir confusión. •Evitar venlafaxina (controlar lípidos y TA).
	•Epilepsia	•ISRS (citalopram y escitalopram)	•Evitar ATC y bupropión. •Entre ISRS evitar fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina. •Se recomienda seguimiento estrecho.
	•Demencia	•ISRS (excepto paroxetina) •IRNS: venlafaxina •ATC, AD heterocíclicos (mianserina), mirtazapina y sobre todo trazodona , que aportan potente sedación con escasa acción anticolinérgica	•Evitar AD anticolinérgicos (tabla 5). •Evitar agomelatina. •Comenzar con dosis muy bajas y aumentar lentamente.
	•Parkinson	•De elección: bupropión •ISRS (sertralina) •Amitriptilina y nortriptilina •Mianserina, mirtazapina y trazodona	•Evitar la asociación a selegilina por su acción IMAO. •Precaución con paroxetina y fluoxetina por posible agravamiento de efectos extrapiramidales.
•Pluripatología, ancianos •Riesgo de incumplimiento terapéutico		•ISRS: sertralina y citalopram son los que menor potencial de interacciones presentan en pacientes polimedicados, aunque el último se ha asociado a prolongación del intervalo QT •Trazodona, mirtazapina y mianserina son seguros y útiles para la inducción del sueño en ancianos. Duloxetina es también segura en ancianos	•Venlafaxina produce síntomas de abstinencia ante el primer olvido. •Fluoxetina tiene una vida media muy larga y además presenta interacciones, por lo que debe utilizarse con precaución en personas ancianas y polimedicadas. •Fluvoxamina está en desuso por su gran potencial de interacciones.
•Pacientes oncológicos •Dolor crónico •Fibromialgia •Cefalea •Dolor neuropático		• Amitriptilina •En los pacientes oncológicos la mirtazapina tiene interés por su acción sedante, hipnótica, antiemética y escasa capacidad de interacción farmacológica	•Valorar interacción con agentes serotoninérgicos como los opiáceos. •Si se utiliza AINE, valorar gastroprotección. •Separar 2 horas la administración de ISRS y triptanes.
•Dermopatías crónicas con influencia emocional (sobre todo la urticaria)		• Amitriptilina •Asociar anti-H ₁ sedantes, como la hidroxizina	
•Infección VIH		•ISRS a dosis inicial muy baja, sobre todo sertralina y citalopram, que interfieren poco con la medicación retroviral •Venlafaxina en caso de hepatopatía	•Evitar AD anticolinérgicos (tabla 5).
•Glaucoma		•ISRS (excepto paroxetina) •Mirtazapina o trazodona	•AD anticolinérgicos (tabla 5). •Precaución con ISRS y IRSN en glaucoma de ángulo estrecho.
•Niños y adolescentes		• Fluoxetina (*)	

Se destacan en **negrita** los fármacos de primera elección. (*): El uso de AD en niños y adolescentes se ha asociado a un incremento del riesgo de suicidio, siendo la fluoxetina el único ISRS aprobado para dicha indicación. **AD**: antidepresivos; **ADO**: antidiabéticos orales; **ATC**: antidepresivos tricíclicos; **BZD**: benzodiazepinas; **FG**: filtración glomerular; **IBP**: inhibidores de la bomba de protones; **IH**: insuficiencia hepática; **IRSN**: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o duales; **ISRS**: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **HTA**: hipertensión arterial

Adaptada de: [BTA. 2016](#); [INFAC. 2017](#); [CIMA. 2021](#) ; Olazábal N. 2017

7. DEPRESCRIPCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

La deprescripción es una intervención asistencial que persigue evitar los efectos adversos inducidos por los fármacos, lo que implica una revisión de la medicación con un balance riesgo- beneficio desfavorable, teniendo en cuenta tanto la situación clínica como las preferencias del paciente, en el marco de la toma de decisiones compartidas.

Básicamente existen tres razones para deprescribir AD:

- Cuando no existe indicación que respalde su administración (hasta en un 50% de la población).
- Evitar los efectos adversos a largo plazo por tratamientos prolongados; y,
- Decisión del propio paciente, para lo cual habrá que ayudarle a evitar los riesgos de la retirada brusca.

7.1 Síndrome de retirada/abstinencia de antidepresivos

Aunque existe cierta controversia en cuanto a la denominación como síndrome de discontinuación (*discontinuation*) y síndrome de abstinencia o retirada (*withdrawal*), en este documento se empleará síndrome de abstinencia de aquí en adelante. A pesar del debate sobre la existencia del síndrome de abstinencia, se estima una incidencia media del 53,6% para los ISRS. Para ayudar al diagnóstico diferencial del síndrome de abstinencia se utiliza el acrónimo **FINISH**: *Flu-like* o síntomas pseudogripales, **I**nsomnio, **N**áuseas, **I**nestabilidad en la marcha (*Imbalance*), **T**rastornos Sensoriales, e **H**iperactivación. Los síntomas no sólo van a ser afectivos, sino que son frecuentes también múltiples síntomas somáticos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial (tabla 8).

Tabla 8. Síndrome de abstinencia de los ISRS

Síntomas somáticos: gripales, fatiga, cefalea, temblor, sudoración, anorexia, taquicardia.
Desequilibrio: mareo, sensibilidad a la luz, vértigo, ataxia, inestabilidad en la marcha.
Síntomas sensoriales: parestesia, adormecimiento, palinopsia, acúfenos.
Trastornos del sueño: insomnio, pesadillas.
Síndromes gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea.
Síntomas cognitivos: confusión, disminución concentración, amnesia.
Síntomas sexuales: hipersensibilidad genital, eyaculación precoz.
Síntomas afectivos: irritabilidad, ansiedad o agitación, bajo ánimo, miedo.

Adaptado de: [Lancet Psychiatry. 2019](#)

Este síndrome puede provocar un error al diagnóstico, debido a:

- Pensar que no tolera el nuevo AD cuando es un problema de abstinencia al retirar el anterior.
- Diagnosticar de manera errónea como recaída depresiva, un error muy frecuente que conduce a la errónea prolongación de tiempo de mantenimiento de los AD. Generalmente los síntomas comienzan a los pocos días o semanas de retirar el AD, aunque se haga de manera gradual, y suele mejorar retomando de nuevo el antidepresivo.
- Error de fracaso del tratamiento por falta de cumplimiento, ya que el olvido de tomas puede provocar síntomas de abstinencia que se confundan con falta de respuesta al tratamiento.
- Error diagnóstico con episodio maníaco, ya que la manía e hipomanía pueden ser síntomas de abstinencia. Este error es menos frecuente pero más grave, ya que implica un error diagnóstico hacia un cuadro un trastorno bipolar, y conlleva mayores efectos adversos por los estabilizadores de ánimo.
- Error diagnóstico con un trastorno físico, ya que la abstinencia induce existen síntomas físicos.

7.2 Métodos de deprescripción de antidepresivos

Basándose en la investigación observacional es recomendable realizar una retirada gradual, mediante el **método lineal**, que dependerá de los factores de riesgo de presentar un síndrome de abstinencia, cuyo conocimiento puede identificar a los pacientes más vulnerables (tabla 9).

Tabla 9. Factores de riesgo de aparición síndrome de abstinencia

- Mayor duración del tratamiento (más de 6 meses).
- Mayor dosis del fármaco.
- Fármacos de vida media más corta.
- Mayor afinidad del fármaco por el receptor.
- Menor edad del paciente (más joven).
- Manifestaciones de abstinencia en retiradas previas.
- Interrupción abrupta del antidepresivo.
- Antidepresivo de alto riesgo (ver tabla 10).

Modificada de: [Cleve Clin J Med. 2022](#)

En pacientes de bajo riesgo (menos de 6 meses de tratamiento, o AD de vida media larga, o sin manifestaciones en retiradas previas, etc.), se puede realizar una reducción del 25%-50% de la dosis cada 2-4 semanas. Por el contrario, en pacientes de alto riesgo, se aconseja una reducción del 5-10%. La pauta es reducir 10% cada 2 semanas o más. Si el antidepresivo está prescrito 2 ó 3 veces al día, se puede reducir la dosis de la mañana progresivamente hasta eliminarla y continuar luego con la tarde y luego con la noche. O bien reducir primero la mañana, hasta el primer paso de la reducción, y pasar luego a las otras tomas. Repitiendo así hasta finalizar. En el caso que esté tomando varios AD se recomienda empezar primero con el que te esté induciendo más efectos secundarios o el que se perciba que es menos necesario (que probablemente será el más fácil de retirar), o simplemente el que se crea que es el más apropiado retirar.

La retirada lineal puede presentar, en las últimas semanas, síntomas de abstinencia. Para evitar este problema actualmente se propone optar por seguir una **reducción logarítmica**, método que se basa en la reducción de ocupación de receptores, ya que incluso a dosis subterapéuticas la ocupación de receptores puede ser lo suficientemente alta para inducir síntomas de abstinencia ante una retirada lineal. La reducción logarítmica se realiza a dosis muy bajas de AD a intervalos semanales durante 8 semanas o más, siendo aconsejable individualizar los plazos según las necesidades del paciente. El inconveniente para la implantación de este método es la falta de presentaciones comerciales adecuadas. Al contrario que en otros países, en nuestro medio, no se disponen de especialidades farmacéuticas de AD comercializadas en cantidades decrecientes.

Para pacientes con dificultad para disminuir gradualmente un ISRS o IRSN, existe la opción de **cambiar a fluoxetina**, un AD de vida media larga y con numerosas presentaciones, aunque algunos autores desacosejan esta práctica por estar poco documentada. Se comenzaría cambiando a 20 mg/día o 10 mg/día de fluoxetina. Si se comienza con dosis de 20 mg/día, se administrará durante 1-2 semanas; periodo tras el cual, se disminuirá a 10 mg/día durante otras 1-2 semanas; y después, puede incluso reducirse a una formulación líquida para administrar 5 mg/día durante 1-2 semanas adicionales antes de interrumpir totalmente el medicamento.

Tabla 10. Riesgo de síndrome de abstinencia de antidepresivos y dosificación

Riesgo	Antidepresivo	Dosis diaria inicial (mg)	Rango de dosis diaria (mg)	Incremento de dosis típico (o conservador) (mg)
BAJO	Bupropión	150	150-450	150
	Doxepina	3	3-6	3
	Fluoxetina	10	10-80	10
	Citalopram	10	10-40	10
	Escitalopram	5	5-30	10 (5)
	Mirtazapina	7,5-15	7,5-60	15 (7,5)
INTERMEDIO	Sertralina	25	25-300	50 (12,5-25)
	Trazodona	25-50	25-400	50 (25)
	Vortioxetina	5	5-20	5
	Amitriptilina	10-25	10-300	50 (10-25)
	Clomipramina	25	25-300	50 (25)
	Desvenlafaxina	25	50-400	50 (25)
	Doxepina	24	25-300	25-50 (10-25)
	Duloxetina	20-30	30-120	30 (20)
ALTO	Fluvoxamina	25	25-300	50 (12,5-25)
	Imipramina	25	25-300	25-50 (10-25)
	Nortriptilina	10-50	10-150	25-50 (10-25)
	Paroxetina	10	10-50	10 (5)
	Venlafaxina	37,5	75-375	37,5

Modificada de: [Cleve Clin J Med. 2022](#)

7.3 Barreras para la deprescripción

La deprescripción de AD no es tarea fácil, y las barreras son múltiples, tanto por parte del médico como del paciente, por lo que es aconsejable tener en cuenta algunos **principios facilitadores para la deprescripción de AD**:

Previo a la deprescripción:

- Valorar beneficios y riesgos de deprescribir frente a mantener el AD.
- Explorar temores, dudas y expectativas, del paciente hacia la deprescripción.
- Informar sobre los posibles síntomas de abstinencia.
- Elegir el momento adecuado: no comenzar la deprescripción en tiempo de crisis. Es conveniente asegurar un buen vínculo terapéutico antes de comenzarla.
- Elaborar una lista de todos los fármacos que toma el paciente y su indicación, para valorar posibles interacciones y efectos adversos.
- Si están prescritos varios AD comenzar la retirada de uno en uno. Si alguno de ellos se administra por la noche por su efecto sedante, retirarlo en último lugar. Si toma benzodiazepinas y se plantea la deprescripción de ambos fármacos, no retirar de manera simultánea, recomendándose retirar primero las benzodiazepinas.
- En caso de tomar varias administraciones al día: se puede reducir indistintamente una de las tomas de manera paulatina hasta la retirada, o hacer una reducción gradual de cada toma de manera acompasada.
- Identificar que medicación es más apropiada para comenzar la deprescripción en caso de polimedicación, teniendo en cuenta las preferencias del paciente.
- Desarrollo de un plan: fecha de inicio, frecuencia, información sobre la aparición de posibles síntomas.
- Determinar qué programa de reducción de dosis se va a realizar, considerando los factores de riesgo o dificultades que presente el paciente.
- Ofrecer apoyos psicológicos para reducir los riesgos.

Durante la deprescripción:

- Monitorizar síntomas de abstinencia.
- Si aparecen síntomas de abstinencia volver a la última dosis y esperar. Puede que el paciente prefiera quedarse en una dosis mínima antes de la suspensión total. Considerar esta opción en tratamientos muy prolongados.

Tras la deprescripción:

- Monitorizar recaídas regularmente.
- Estimular la automonitorización del paciente en el plan de prevención de recaídas.
- Asegurar rápida accesibilidad en caso de recaída.
- Considerar tratamiento psicológico en caso de recaída. Hay autores, que aconsejan abordaje psicológico durante el proceso de deprescripción.

La deprescripción no siempre es fácil y no existen recomendaciones basadas en la evidencia. Por ello, todas las decisiones están rodeadas de incertidumbre y deben hacerse dentro de un marco de toma de decisiones compartidas. Es primordial reconocer la existencia de un síndrome de abstinencia y son necesarias futuras investigaciones dirigidas a la identificación de los pacientes que pueden comenzar una deprescripción, sobre el ritmo de la misma y como hacerla más segura. Se necesita, en resumen, psicoeducación, planificación cuidadosa, reducción lenta con monitorización, teniendo especial énfasis en las últimas etapas de la deprescripción.

8. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN

En casos de depresión subumbral o leve no se recomienda el uso de AD, pero pueden utilizarse intervenciones no farmacológicas que han demostrado ser beneficiosas en estos casos, así como para paliar los efectos de abstinencia durante la retirada de los AD cuando éstos no estén indicados o porque ya han ejercido su eficacia. Las estrategias que han mostrado ser beneficiosas son:

- **Ejercicio físico.** Algunos estudios han encontrado que es tan eficaz como la medicación o las intervenciones psicológicas en el tratamiento de la depresión, ya que comporta diversos beneficios: aumenta la confianza y la autoestima, mejora de la interacción social, favorece la calidad del sueño, mejora los problemas cognitivos y ayuda a afrontar los problemas. Para los pacientes con diagnóstico de depresión leve/moderada la realización de ejercicio físico estructurado y supervisado, especialmente la actividad física grupal, puede ser una intervención efectiva en la mejoría de los síntomas depresivos. Se han recomendado diversos programas de ejercicio físico estructurado y supervisado 2- 3 veces a la semana, con una duración de 45-60 durante de 10 -14 semanas, adaptándose a las preferencias del paciente para aumentar la adherencia.
- **Guías de autoayuda individual.** Proporcionar información sobre la depresión ayudará a facilitar un compromiso activo; así, las guías de autoayuda del SAS pueden proporcionar al paciente un resumen de la información adecuada sobre la depresión. A continuación, se muestran las guías de autoayuda con sus enlaces correspondientes y el código QR para acceder a las mismas (tabla 11).

Tabla 11. Guías de autoayuda en pacientes con depresión

Servicio Andaluz de Salud:	
<u>¿En qué consiste la depresión?</u>	
<u>¿Cómo puedo ayudar a un amigo o familiar con depresión?</u>	
<u>¿Qué son los fármacos antidepresivos?</u>	
<u>Consejos para dormir mejor</u>	
<u>¿Cómo puedo mejorar mi ánimo con la actividad física?</u>	
Comunidad de Madrid:	
<u>Guía de Recomendaciones al paciente: Trastornos Depresivos</u>	
<p>CÓDIGO QR de acceso.</p> <p>Utiliza la herramienta que te permita leerlo desde tu teléfono móvil o dispositivo.</p>	

- **Mindfulness y terapia de compasión.** Dentro de los tratamientos psicológicos, el uso clínico del *mindfulness* se ha desarrollado muy rápido, y en los últimos años han aparecido gran variedad de publicaciones que proponen protocolos de intervención incluyendo el *mindfulness*. Uno de los más importantes, que ha mostrado resultados muy beneficiosos y que se basa en facilitar la activación de pensamientos y emociones positivas que en gran medida estimulan la autorregulación emocional en la depresión clínica. La Terapia de Compasión, es una técnica psicológica complementaria al *mindfulness* y ha mostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la ansiedad, la depresión y en todos aquellos trastornos psicológicos que cursan con culpa, vergüenza y autocrítica. En la tabla 12 se muestran varias aplicaciones (apps) de *mindfulness*.
- **Intervenciones en el estilo de vida.** La literatura científica avala la efectividad de las intervenciones sobre el estilo de vida para reducir el riesgo de presentar una enfermedad crónica, así como para ayudar en el manejo terapéutico de problemas de salud ya existentes, entre los que se encuentran los trastornos depresivos, planteando al paciente cambios muy sutiles, progresivos, asequibles y realistas. Estas intervenciones en el estilo de vida, que pueden ser llevadas a cabo por la enfermera de atención primaria, podrían resumirse en:
 - Vestirse y asearse a diario. Estar en pijama refuerza el “rol de enfermo”.
 - Realizar tres comidas al día, lo cual favorece la socialización.
 - Salir a la calle diariamente. Si provoca ansiedad, pedir que lo acompañen.
 - Incentivar la realización de actividades placenteras.
 - Recomendar al paciente posponer decisiones importantes.

Tabla 12. APP's de Mindfulness

		
	https://apps.apple.com/es/app/en-calma-en-el-quir%C3%B3fano/id1244782979	https://play.google.com/store/apps/details?id=es.sw.mindfulness&gl=ES
	https://apps.apple.com/es/app/rem-volver-a-casa/id1147696406	https://play.google.com/store/apps/details?id=com.smartgalapps.android.rem&gl=ES
	https://apps.apple.com/es/app/el-mindfulness-app/id417071430	https://play.google.com/store/apps/details?id=se.lichtenstein.mind.en&gl=ES
	https://apps.apple.com/es/app/petit-bambou-meditaci%C3%B3n/id941222646	https://play.google.com/store/apps/details?id=com.petitbambou&gl=ES

CÓDIGO QR de acceso a las Apps de Mindfulness.

Utiliza la herramienta que te permita leerlo desde tu teléfono móvil o dispositivo.



- **Relaciones sociales.** El aislamiento social empeora la sintomatología depresiva, por lo que varios enfoques terapéuticos inciden en la importancia de las relaciones interpersonales para mejorar la depresión, comenzando con las personas más cercanas al paciente, su familia y la comunidad, contando también con la figura de los profesionales de Trabajo Social para la búsqueda de nuevas redes de soporte social y recursos sociosanitarios que puedan influir en la recuperación de los pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Zwiebel SJ et al. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls. [Cleve Clin J Med. 2022;89\(1\):18-26.](#)
2. Cambio de antidepresivos. [Psiquiatría. 2021.](#)
3. Cano Vindel A et al. Prevalencia y abordaje de los trastornos de ansiedad, depresión y somatizaciones. Eficacia y coste-efectividad de las intervenciones psicológicas en atención primaria. [Boletín Psicoevidencias. 2021; \(59\): 1-8.](#)
4. Carga anticolinérgica: recomendaciones. [Bol Ter Andal. 2021; 36\(2\): 15-23.](#)
5. Craske M et al. Generalized anxiety disorder in adults: Management. [UpToDate. 2021.](#)
6. Depression overview. [NICE Pathways. 2021.](#)
7. Fichas Técnicas. [CIMA. 2021.](#)
8. Guideline on the treatment and management of depression in adults. [NICE CG90. 2009 \(Updated edition 2021\).](#)
9. Hirsch M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. [UpToDate 2020 \(Literature review 2021\).](#)
10. Hirsch M et al. Discontinuing antidepressant medications in adults. [UpToDate 2020 \(Literature review 2021\).](#)
11. Jones BDM et al. The use of sequential pharmacotherapy for the treatment of acute major depression: a scoping review. [Expert Opin Pharmacother. 2021; 22\(8\): 1005-14.](#)
12. Kendrick T. Strategies to Reduce Use of Antidepressants. [Br J Clin Pharmacol. 2021; 87\(1\):23-33.](#)
13. Pardo Sánchez R et al. Prescripción de antidepresivos. [Bol Farmacoter Castilla-La Mancha. 2021; 22\(3\): 1-13.](#)
14. Pharmaceutical Market. N06A-Antidepressants. [Organisation for Economic Co-Operation and Development \(OECD.Stat\). 2021.](#)
15. Rush AJ. Unipolar depression in adults: Treatment with antidepressant combinations. [UpToDate. 2021.](#)
16. Sentena K. Antidepressant Review. [Oregon State Drug Rev.2021;11\(2\):1-4.](#)
17. Tauben D et al. Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults. [UpToDate. 2020. \(Literature review 2021\).](#)
18. Taylor DM et al. [The Maudsley Prescribing Guideline in Psychiatry. 14th Ed. 2021.](#)
19. Boyce P, Hopwood M, Morris G, Hamilton A, Bassett D, Baune BT, et al. Switching antidepressants in the treatment of major depression: When, how and what to switch to? [J Affect Disord. 2020; 261:160-3.](#)
20. Romero J. Actualización sobre el síndrome de abstinencia y efecto “depresógeno” de los antidepresivos. [Boletín Fármacos. 2020; 23\(2\):9-15.](#)
21. Scholten Wet al. Barriers to discontinuing antidepressants in patients with depressive and anxiety disorders: a review of the literature and clinical recommendations. [There Adv Psychopharmacol. 2020; 10: 1-10.](#)
22. Carga Anticolinérgica: ¿Cómo aligerarla? [INFAC. 2019; 27\(5\):1-8.](#)
23. Davies J et al. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based? [Addict Behav. 2019; 97: 111-121.](#)
24. Horowitz MA et al. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. [Lancet Psychiatry. 2019; 6\(6\): 538-46.](#)
25. Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs [texte mis à jour le 19/8/2020]. [Folia Pharmacother. 2019; 46\(4\): 3-10.](#)
26. Everitt H et al. Antidepressants for insomnia. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; Issue 5. Art. No.: CD010753. DOI: 10.1002/14651858.CD010753.pub2.](#)
27. Roca Bennasar M et al. Abordaje compartido de la depresión. Documento multidisciplinar. [EUROMEDICE/VIVACTIS. 2018.](#)
28. Cebolla A et al. Psicología positiva contemplativa: integrando mindfulness en la psicología positiva. [Psychologist Papers. 2017; 38\(1\): 12-8.](#)
29. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. [Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21\(1\):13-23.](#)
30. Gómez-Juanes R et al. Estilo de vida saludable: un factor de protección minusvalorado frente a la depresión. [Psiquiatr Biol. 2017; 24\(3\): 97-105.](#)
31. Guide GAM. [Regroupement des ressources alternatives en santé mentale du Québec \(RRASMQ\). 2017.](#)
32. Moscoso MS et al. El rol de mindfulness en la regulación emocional de la depresión. [Mindfulness&Compassion. 2017; 2\(2\):64-70.](#)
33. Tratamiento de la depresión en atención primaria: cuándo y con qué. [INFAC. 2017; 25\(1\):1-7.](#)
34. Olazábal N. Averroes. Manual de terapia en atención primaria. 2ª ed. 2017.
35. Depresión: ISRS frente a antidepresivos posteriores de 2ª generación. [Bol Ter Andal. 2016; 31\(2\): 11-20.](#)
36. Flores Dorado M et al. [Guía Farmacoterapéutica de Referencia para la Prescripción en Receta. Sistema Sanitario Público de Andalucía. 2016.](#)
37. Gupta S et al. A Prescription for “Deprescribing” in Psychiatry”. [Psychiatric Services. 2016; 67\(8\):904-7.](#)
38. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. [Aust Prescr. 2016; 39\(3\):76-83.](#)
39. Kennedy SH et al. Canadian Mood and Anxiety Treatment Network (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. [Can J Psychiatry. 2016; 61\(9\): 540-60.](#)
40. Fava GA et al. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. [Psychother Psychosom. 2015; 84\(2\):72-81.](#)
41. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. [Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06. 2014.](#)

42. Katzman MA ET AL. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. [BMC Psychiatry. 2014; 14\(S1\). doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1.](#)
43. Si T et al. When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? [Shanghai Arch Psychiatry. 2014; 26 \(6\): 357–359.](#)
44. Stanton R et al. Exercise and the treatment of depression: A review of the exercise program variables. [J Sci Med Sport. 2014; 17\(2\):177-82.](#)
45. Gibbons RD et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. [Arch Gen Psychiatry. 2012; 69\(6\); 572-9.](#)
46. Díaz del Peral D et al. Ansiedad, depresión, somatizaciones. 2ª ed. [Proceso Asistencial Integrado \(PAI\). 2011.](#)
47. Gaynes BN et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. [Psychiatr Serv. 2009; 60\(11\): 1439–45.](#)
48. Lam RW et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults.: III. Pharmacotherapy. [J Affect Disord. 2009; 117\(Suppl 1\): S26-43.](#)
49. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. [SIGN CG107. 2008.](#)
50. Haddad PM et al. Recognizing and managing antidepressant discontinuation symptoms. [Advances Psychiatric Treatment. 2007; 13: 447–457.](#)
51. Moja PL et al. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para la prevención de la migraña y la cefalea tensional. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002919. DOI: 10.1002/14651858.CD002919.pub2.](#)
52. Ashton H, et al. SSRIs, Drug Withdrawal and Abuse: Problem or Treatment? In: [The Ashton Manual. 2001.](#)
53. AHCPR Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care: Detection, Diagnosis, and Treatment. [J Am Assoc Nurse Pract. 1994; 6\(5\): 224-38.](#)