

Á. L. Montejo¹
J. M. Menchón²
J. L. Carrasco³
M. Franco⁴
M. Martín Carrasco⁵
Á. Moriñigo⁶

Guía de evaluación y mejora del cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Depresivo Mayor

¹Hospital Universitario de Salamanca

³Hospital Clínico San Carlos
Madrid

⁵Clínica Psiquiátrica Padre Menni
Pamplona

²Hospital Universitario de Bellvitge
Universidad de Barcelona

⁴Complejo Asistencial
Zamora

⁶Estudio de Psiquiatría
Sevilla

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un problema de salud pública relevante. Su diagnóstico oportuno y tratamiento efectivo son una responsabilidad importante de las instituciones sanitarias. Se ha estimado que la carga global de la enfermedad por el TDM ocupa actualmente el tercer lugar en el mundo como causa más importante de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Los AVAD se calculan actualizando los años de vida futura exentos de discapacidad que se perderían en un periodo determinado a consecuencia de las muertes prematuras o las situaciones de discapacidad provocadas por las enfermedades. Las proyecciones para los próximos 25 años sugieren que el TDM se convertirá en la primera causa de discapacidad ajustada por años de vida, seguida por la enfermedad cardiovascular isquémica¹.

El episodio depresivo mayor (EDM) es el trastorno mental más frecuente en España². Un 3,9% de las personas mayores de 18 años han presentado un EDM en los últimos 12 meses (prevalencia-año) y un 10,5% han presentado un EDM en algún momento de su vida (prevalencia-vida). La prevalencia del EDM en mujeres es más del doble que la de los varones y el Odds Ratio ajustado de presentar un TDM en las mujeres respecto a los varones es de 2,8 (IC 95%: 1,9-4,1). El coste en términos económicos es alto^{3,4}, pero el coste en términos de sufrimiento es incalculable. El TDM interfiere con el funcionamiento global del paciente y puede afectar tanto a la calidad de vida de la persona enferma como a la de su familia.

Por otra parte, parece que al menos la mitad de las personas que son diagnosticadas de algún EDM sufrirán una recurrencia a lo largo de su vida, lo que incrementa la relevancia de este trastorno. En este sentido, la mayoría de clínicos y guías de actuación sostienen que los pacientes deberían tomar su medicación durante periodos prolongados de tiempo (en algunos casos durante toda su vida) con el objetivo de prevenir recurrencias de la enfermedad⁵. Dentro de este escenario, el incumplimiento del tratamiento a largo plazo del TDM supone un obstáculo importante en la atención de estos pacientes^{6,7}. Se estima que entre el 10 y

el 60% de los pacientes incumplen el tratamiento del TDM⁸. Esta prevalencia no ha cambiado significativamente en las últimas décadas a pesar de la introducción de nuevos medicamentos. Si se considera la magnitud del problema y sus implicaciones en términos de morbilidad y discapacidad, el cumplimiento del tratamiento del TDM ha sido poco estudiado, especialmente cuando lo comparamos con el amplio número de investigaciones existentes acerca de la efectividad de la medicación antidepressiva⁹.

En las publicaciones científicas encontramos con frecuencia el anglicismo "*compliance*" para referirse al cumplimiento del tratamiento, aunque también es usado para describir distintos fenómenos conductuales: no iniciar nunca la medicación después de la indicación terapéutica, abandono prematuro del tratamiento (abandono vs completación del tratamiento en estudios observacionales y ensayos clínicos), adherencia (porcentaje de días en los que se ha tomado adecuadamente la dosis del fármaco) e ingesta de comprimidos adicionales o dosis perdidas (al menos dos días consecutivos de cualquiera de las dos descritas)¹⁰.

Se han utilizado diversos métodos para medir el cumplimiento terapéutico como el auto-registro del paciente, el recuento de comprimidos, dispositivos electrónicos (p. ej. El sistema de monitorización de eventos asociados a la medicación MEMS) o la evaluación clínica. Sin embargo, la validez y fiabilidad de estos métodos resulta insuficiente¹¹ y, algunos métodos más fiables como la medición de los niveles de la medicación en sangre no son siempre posibles de llevar a cabo en escenarios de atención primaria o incluso en el medio hospitalario¹².

En este contexto y dando preferencia a estudios aleatorizados y meta-análisis, se ha elaborado una guía de práctica clínica conteniendo recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible. Cuando no existía ninguna evidencia científica para las recomendaciones, se ha obtenido el consenso de clínicos expertos acerca de las actitudes clínico-terapéuticas destinadas a mejorar el cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del TDM.

Esta guía clínica presenta la evidencia científica actual y hace recomendaciones derivadas del consenso sobre el manejo clínico-terapéutico de estos pacientes en nuestro país, tanto en un ámbito asistencial – lo más próximo a la realidad – como en otro que se podría calificar de ideal; entendiendo por tal aquél que llevaría a cabo el profesional si pudiera disponer de todos los recursos humanos, económicos y organizativos para realizar estas actividades.

Los cambios inevitables en el estado de la información científica y tecnológica obligan a la revisión y actualización periódica de la información disponible en salud cada vez que ésta sea necesaria. Esta guía clínica no es extensible a todos los pacientes y cada una de las recomendaciones debe ser individualizada. El uso apropiado, modificaciones adoptadas o las decisiones de desatender éstas u otras recomendaciones –enteras o parcialmente– son completa responsabilidad de los profesionales que emplean la guía clínica.

MÉTODO

Esta guía clínica proporciona recomendaciones basadas en la evidencia o en el consenso profesional experto para mejorar el cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del TDM. Con este objetivo se desarrollaron las preguntas que, de manera exhaustiva, intenta responder la guía clínica. Estas preguntas se realizaron siguiendo la metodología de preguntas PICO (paciente, intervención, comparadores y desenlaces) y fueron extraídas de la lectura de los artículos seleccionados y calificados según su calidad.

I. Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Medline (Pubmed, 1966-presente) y de The Cochrane Library, con utilización de términos MESH siempre que fue posible. Los siguientes términos de búsqueda generales fueron considerados: "Depressive Disorder", "Depression", "Patient Compliance", "Directly Observed Therapy", "Treatment Refusal", "Treatment Failure", "Treatment Outcome", "Antidepressive Agents" y otros términos específicos para cada una de las variables descritas en la guía. Las búsquedas se limitaron con los siguientes términos: estudios en humanos, ensayos clínicos (Clinical Trials), meta-análisis, guías de práctica clínica, estudios aleatorizados controlados (Randomized Controlled Trials), ensayos clínicos fase I (Clinical Trials Phase I), ensayos clínicos fase II (Clinical Trials Phase II), Ensayos clínicos fase III (Clinical Trials Phase III), Ensayos clínicos fase IV (Clinical Trials Phase IV), conferencias para el desarrollo de consenso (Consensus Development Conference) y ensayos controlados del NIH (NIH, Controlled Clinical Trials).

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, se realizó una primera criba de los artículos no relevantes. Este proce-

so se llevó a cabo entre dos revisores. Los listados de referencias seleccionadas para cada área fueron analizados por un equipo científico con la finalidad de determinar si había algún artículo relevante que no hubiese sido incluido en los resultados de las búsquedas.

Una vez se determinó la ausencia de evidencia de nivel 1 y 2 según el sistema Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), se realizaron búsquedas específicas de estudios de cohorte y casos-control para responder a las preguntas generadas por los clínicos.

II. Calidad del material obtenido

Una vez seleccionados los artículos se procedió a la completa lectura de éstos, para evitar tomar decisiones sobre su relevancia basadas en informaciones incompletas contenidas en sus títulos o resúmenes. Las publicaciones fueron evaluadas utilizando los siguientes instrumentos para la valoración de la calidad de trabajos científicos; CONSORT (evaluación de ensayos clínicos), QUOROM (revisiones sistemáticas y/o meta-análisis) y el AGREE (evaluación de guías de la práctica clínica).

III. Nivel de evidencia científica y Grado de recomendación

Tras identificar las fuentes con el nivel de calidad deseada, se procedió a clasificar el Nivel de Evidencia y los Grados de recomendación mediante el sistema SIGN revisado (clasificación que se puede observar en la tabla 1). Una vez realizada la evaluación y calificación de los artículos por parte de un equipo de epidemiólogos clínicos, se distribuyeron los artículos entre los profesionales expertos participantes.

IV. Elaboración del Consenso: Técnica Delphi

Mediante el uso del método Delphi se obtuvo un consenso a partir de las opiniones individuales de un grupo de expertos. La técnica conllevó el envío de materiales para su puntuación por los expertos a lo largo de varias rondas para homogenizar opiniones y alcanzar el consenso. De igual manera que otras revisiones, el método Delphi requirió de: la formulación clara del problema, elección de expertos, elaboración de los cuestionarios enviados a los expertos (mediante la utilización de las preguntas PICO no contestadas por la evidencia científica), el desarrollo práctico y extracción de los resultados. La extracción de los datos se realizó mediante un software estadístico (SPSS versión 17.0). Las respuestas fueron clasificadas en cuartiles (25%, 50%, 75%, 100%). También se obtuvieron la media, mediana, moda, desviación típica, máximo y mínimo de los datos obtenidos. Las respuestas con un grado de concordancia mayor al 80% fueron seleccionadas para su

inclusión en esta guía. En la página 26 se incluye la lista de expertos que participó en la elaboración del consenso utilizado en esta guía.

RESULTADOS

Estudios observacionales han demostrado la influencia de diferentes factores sobre el cumplimiento del tratamiento de los pacientes con TDM: ser mujer, estar casado(a), tener un nivel de estudios y/o un coeficiente intelectual altos son factores que aumentan el cumplimiento. El estudio de Pampallona y cols. demostró un mejor cumplimiento cuando la prescripción es realizada por un médico en la consulta habitual en lugar de en el servicio de urgencias. En cuanto a los aspectos sociales y enfermedades concomitantes, se determinó que un buen entorno social y la ausencia de diagnóstico de trastornos de la personalidad y de abuso de drogas se asocian a un mejor cumplimiento. En relación con la terapia, se asoció un mejor cumplimiento a la ausencia de eventos adversos relacionados con la medicación, la ausencia de recaídas y el uso previo de antidepresivos (AD) o psicofármacos. El estudio de Pampallona no menciona factores asociados al mejor cumplimiento en relación a la organización del sistema sanitario⁹.

Burra y cols. (2007), desarrollaron un cuestionario que incluía elementos del Cuestionario de Adherencia Basal del Grupo de Ensayos Clínicos en Adultos con SIDA (AAGTC - Adult AIDS Clinical Trials Group Adherence Baseline Questionnaire), adaptándolo al uso específico de AD en pacientes con TDM. El cuestionario tenía como objetivo conocer la actitud de los pacientes frente a su medicación, su percepción de la eficacia del tratamiento, y las razones más comunes para la falta de adherencia. Otros elementos del cuestionario exploraban las características sociodemográficas de los encuestados. Ochenta pacientes completaron el cuestionario, 57/80 (71%) pertenecientes al entorno hospitalario y 23/80 (29%) a la consulta psiquiátrica comunitaria. Las razones más frecuentemente citadas para no adherirse al tratamiento fueron prácticas; 1) olvido, 2) cambios en la rutina diaria, 3) quedarse sin la medicación y 4) estar ocupado; entre otras 17 mencionadas en el estudio. Para mejorar la adherencia a largo plazo, en el seguimiento de los pacientes sugerían incluir modificaciones de la conducta tales como utilizar pastilleros de comprimidos semanales, recordatorios de la medicación o aconsejar tomar la medicación todos los días a la misma hora a fin de añadir la toma a la rutina diaria, además de asegurar un suministro adecuado de recetas entre visitas¹³. Asimismo, Bulloch y cols. (2006), encontraron que el olvido fue el principal causante de abandono del tratamiento, en ambos sexos y para todas las edades, en pacientes en tratamiento con un solo AD y con 2 o 3 AD simultáneos¹⁴.

En el estudio efectuado por Demyttenaere y cols. (2001) que evaluaba el abandono e incumplimiento de la

medicación antidepresiva en atención primaria, se encontró que la probabilidad de no abandonar el tratamiento en pacientes con TDM fue del 88% al cabo de 4 semanas, del 77% al cabo de 8 semanas, del 68% al cabo de 12 semanas, del 58% al cabo de 16 semanas, del 52% al cabo de 20 semanas y del 53% al cabo de seis meses. Dentro de las razones citadas por los pacientes para abandonar el tratamiento, el artículo enumeraba las siguientes: "sentirse mejor" (55%), "efectos adversos" (23%), "temor a dependencia de la medicación" (10%), "sentirse incomodo tomando medicación" (10%) y "falta de eficacia" (10%). En este estudio se les permitió a los pacientes dar múltiples razones para el incumplimiento y abandono de la medicación antidepresiva^{15, 16}.

FORMATO DE ESTA GUÍA

En cada uno de los capítulos siguientes de esta guía se ha aplicado el formato según la siguiente leyenda:

1. Número de episodios depresivos y cumplimiento del tratamiento.

1. RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían tener en cuenta que los episodios depresivos previos tratados satisfactoriamente favorecen el mejor cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del TDM.

2. GRADO DE RECOMENDACIÓN

[GRADO DE RECOMENDACIÓN C] El número de episodios depresivos se relaciona con el cumplimiento con el tratamiento AD. Los pacientes con episodios recurrentes frecuentemente presenta mejor cumplimiento que los pacientes con un primer EDM.

3. GRADO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA REFERENCIA QUE SUSTENTA CADA PÁRRAFO

2+

El incumplimiento con el tratamiento varía entre un 10 % y un 60 %. Es importante señalar que las revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de ensayos clínicos pueden encontrar frecuencias de cumplimiento medias entre el 66 % y el 79 %, mayores que en estudios observacionales o naturalísticos¹⁵⁻²⁰.

2-

Chakroborty y Cols. (2008) en un seguimiento a 3 meses durante un primer episodio de depresión encuentran que el 88 % de los pacientes no toma su AD correctamente y la tasa de abandonos alcanza el 38 %. Akincigil y Cols. encontraron una adherencia del 50 % durante las fases agudas del tratamiento²².

2-

Bockting y Cols. en un estudio en pacientes con depresión recurrente hallaron que la falta de adherencia al tratamiento con AD (continuación y mantenimiento) varía entre un 39,7 % a un 52 % con una media del 47 % a los dos años y del 58 % en otro estudio a 2 años^{23,24}.

Los grados de evidencia científica y de recomendación se han clasificado según el sistema SIGN revisado (Tablas 1a y 1b):

| Tabla 1a | Niveles de evidencia científica |
|----------|--|
| 1++ | Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo. |
| 1+ | Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos. |
| 1- | Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos. |
| 2++ | Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación casual. |
| 2+ | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación casual. |
| 2- | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea casual. |
| 3 | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos. |
| 4 | Opinión de expertos |

| Tabla 1b | Grados de recomendación |
|----------|---|
| A | Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos. |
| B | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+. |
| C | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++ |
| D | Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+ |

I. Factores relacionados con la enfermedad

Encontramos características de la enfermedad que influyen positivamente o negativamente en la adherencia al tratamiento con AD. El grado de depresión y la presencia de sintomatología asociada (como psicosis, ansiedad, apatía, ideación suicida y síntomas cognitivos) influyen, entre otros factores, la adherencia al tratamiento antidepressivo.

1. Número de episodios depresivos y cumplimiento del tratamiento.

| RECOMENDACIÓN |
|--|
| Los clínicos deberían tener en cuenta que los episodios depresivos previos tratados satisfactoriamente favorecen el mejor cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del TDM. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C). El número de episodios depresivos se relaciona con el cumplimiento con el tratamiento AD. Los pacientes con episodios recurrentes frecuentemente presentan mejor cumplimiento que los pacientes con un primer EDM. |

- 2+ El incumplimiento con el tratamiento varía entre un 10% y un 60%. Es importante señalar que las revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de ensayos clínicos pueden encontrar frecuencias de cumplimiento medias entre el 66% y el 79%, mayores que en estudios observacionales o naturalísticos¹⁷⁻²¹.
- 2- Chakraborty y Cols. (2008), en un seguimiento a 3 meses durante un primer episodio de depresión, encontraron que el 88% de los pacientes no tomaba su AD correctamente y la tasa de abandonos alcanzaba el 38%. Akincigil y cols. encontraron una adherencia del 50% durante las fases agudas del tratamiento²².
- 2- Bockting y Cols., en un estudio en pacientes con depresión recurrente, hallaron que la falta de adherencia al tratamiento con AD (continuación y mantenimiento) varía entre un 39.7% y un 52.7%, con una media del 47% a los dos años y del 58% en otro estudio a 2 años^{23, 24}.

Teniendo en cuenta lo dispares que pueden ser estas comparaciones entre estudios en diferentes poblaciones, se observó que la adherencia a los AD es pobre en general tanto en el primer episodio como en episodios recurrentes. En los estudios revisados las tasas de falta de adherencia presentaban rangos bastante amplios (que se solapaban entre sí). Además, se observaron factores que parecen tener un mayor peso en la adherencia al tratamiento que la variable "primer episodio vs episodio recurrente de depresión". Sin embargo, una importante consideración es que la adherencia de los pacientes con episodios depresivos varía en el tiempo y una adherencia inicial no significa o garantiza una adherencia en otros momentos de la historia natural de la enfermedad.

2. Fases del tratamiento antidepressivo y cumplimiento.

| RECOMENDACIÓN |
|---|
| La fase del tratamiento antidepressivo está relacionada con el cumplimiento en el trastorno depresivo mayor. Los clínicos |

deberían tener en cuenta que la fase de mantenimiento es la más problemática en relación al cumplimiento con el tratamiento antidepressivo en pacientes con Depresión Mayor. (BUENA PRÁCTICA CLÍNICA)

- 2+ En este sentido, se ha observado que durante la fase aguda de la depresión la adherencia al tratamiento con AD alcanza el 50% y en fases de continuación y mantenimiento, el 47% aproximadamente. La relación entre el tiempo del diagnóstico y adherencia no muestra mayores variaciones dentro de una población, pero sí se pueden observar variaciones en los casos individuales^{8,24}.
- 3 Estos hallazgos confirman otros estudios realizados en enfermedades crónicas, donde se ha encontrado una adherencia al tratamiento de aproximadamente el 50% con variaciones del 31 al 71%²⁵.

3. Gravedad de la depresión y cumplimiento.

RECOMENDACIÓN

El clínico debería tomar en cuenta la gravedad de la depresión en relación a la adherencia al tratamiento. La gravedad de la depresión influye de manera importante en el cumplimiento con el tratamiento antidepressivo. Los pacientes con depresión leve cumplen mejor que los pacientes con depresión moderada y grave. (GRADO DE RECOMENDACIÓN B)

- 2++ En cuanto a la gravedad de la depresión y a la adherencia, en el estudio LIDO los pacientes con una puntuación alta en la Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D), clasificados como pacientes con depresiones moderadas-graves, tienen el porcentaje más alto de mejora (24%), pero también presentan el porcentaje más alto de abandonos del estudio con un 19.8%. De igual manera, una regresión logística utilizando la variable de retirada del estudio como variable dependiente encontró que los pacientes más deprimidos fueron más proclives a retirarse del estudio ($\beta = 0.037, p < 0.05$)²⁶.
- 3 En esta misma dirección, otros estudios han sugerido que los pacientes con síntomas depresivos leves se adhieren más al tratamiento²⁷, mientras que aquellos pacientes con síntomas más graves muestran menos adherencia al tratamiento²⁸. Por tanto, los estudios sugieren que la gravedad de la depresión influye de manera inversa la adherencia al tratamiento, es decir, a más gravedad menos adherencia al tratamiento y viceversa.

RECOMENDACIONES (DEL PUNTO 4 AL PUNTO 7):

El clínico debería tomar en cuenta la presencia de síntomas concomitantes a la depresión en relación a la adherencia

al tratamiento. Los síntomas ansiosos, psicóticos, apatía y síntomas cognitivos están asociados con el cumplimiento con el tratamiento antidepressivo. Los pacientes con síntomas concomitantes tienen peor adherencia al tratamiento respecto a aquellos con sintomatología puramente depresiva. Sin embargo, aquellos con TDM y síntomas ansiosos presentan mayor cumplimiento respecto a aquellos pacientes que presentan de forma concomitante síntomas psicóticos, apatía o síntomas cognitivos. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D).

4. Depresión y síntomas ansiosos.

Uno de los síntomas que aparece con frecuencia en el TDM es la ansiedad. Existen dos aproximaciones a este síntoma; una dimensional, en la cual los EDM tienen niveles altos de síntomas ansiosos y otra aproximación sintomática, en la cual la ansiedad es una comorbilidad. El estudio "Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression" (STAR*D) encontró una proporción de depresión ansiosa del 44% al 46% al utilizar la escala de Hamilton (Ham-D)²⁹, lo que corrobora otros estudios con porcentajes del 40% al 50%³⁰⁻³². La respuesta a AD en pacientes con depresión ansiosa es más lenta e incluso menor cuando se compara con la aparecida en pacientes con depresión sin ansiedad³³.

- 3 Un estudio retrospectivo de 13.085 pacientes con trastornos de ansiedad determinó que la adherencia al tratamiento en pacientes con diagnóstico dual (depresión y ansiedad) fue del 46.8% vs 40.2% ($p < 0.001$) en pacientes con solo ansiedad³⁴. Así, los síntomas de ansiedad parecerían disminuir la adherencia en el TDM.
- 3 Así mismo otros estudios muestran una mayor interrupción del tratamiento antidepressivo debida a efectos adversos en aquellos pacientes con depresión ansiosa respecto a aquellos que tienen depresión sin ansiedad^{35,36}.

5. Depresión y síntomas psicóticos.

Los síntomas psicóticos aparecen en un 14% - 18.5% de los pacientes con TDM entrevistados³⁷, y hasta en un 54% en pacientes hospitalizados³⁸.

- 3 Los síntomas asociados al TDM difieren significativamente de aquellos en pacientes con EDM, por lo que se ha sugerido que se deben clasificar como un subtipo diferente de episodio TDM. Craig y cols. (2007) estudiaron 87 pacientes con diagnóstico de DM con síntomas psicóticos hallando que entre 6 y 24 meses de tratamiento tan solo un 30% de los pacientes afirmó hacer un uso regular de AD y solo un 25% afirmó hacer un uso regular de anti-psicóticos³⁸.

Comparando estos resultados con los del apartado anterior sobre adherencia en depresión y síntomas ansiosos

asociados se observa que en una población de pacientes con TDM y síntomas psicóticos, la adherencia al tratamiento se encuentra en un rango bajo cuando es comparada con la adherencia en depresión general, y también peor a la adherencia en pacientes depresivos y ansiosos. No se han encontrado estudios que comparen todos los síntomas asociados a la depresión y que con una sola metodología y definición de compliance puedan compararse.

6. Depresión y síntomas de apatía.

La apatía tiene características en común con la depresión y puede ser diagnosticada de manera errónea como depresión únicamente. Los estudios que se han realizado hasta el momento han asociado la apatía también con demencia y Enfermedad de Alzheimer.

- Un estudio realizado por Feil y Cols. (2003) en 89 pacientes entre 50 y 85 años de edad, a los cuales se administró las escalas de Ham-D de 21 ítems y la Escala de Evaluación de Apatía, encontró que, independientemente del grado de depresión, la presencia de apatía se correlacionaba con una disminución en algunas funciones cognitivas^{39, 40}, lo que hace pensar que el peso de este síntoma en adherencia al tratamiento, es importante sobre todo en pacientes ancianos.

A pesar de ello, no encontramos un estudio específico que relacione este síntoma y la adherencia al tratamiento.

7. Depresión y síntomas cognitivos.

- Los síntomas cognitivos son frecuentes en pacientes con TDM^{41, 42} y su relación con la adherencia al tratamiento ha sido evaluada en varios estudios. Bogner y cols. (2006) no encontraron relación entre la adherencia y el estatus cognitivo en un estudio con citalopram⁴³.
- Sin embargo, otros estudios relacionan los síntomas cognitivos durante el tratamiento con AD con un mayor riesgo de recaída del EDM en pacientes que continúan experimentando problemas cognitivos⁴⁴. En un estudio con 220 pacientes mayores de 60 años se halló que uno de los mejores predictores de la falta de adherencia al tratamiento fueron las dificultades cognitivas (OR 2.94, 95%, CI 1.32-6.58)⁴⁵.
- Otro estudio halló, en un análisis jerárquico de regresión logística, que una personalidad disciplinada y el coeficiente intelectual (CI) eran los factores que podían predecir más sólidamente la adherencia al tratamiento, incluso más que depresión y ansiedad⁴⁶.

Tradicionalmente, el deterioro cognitivo se ha asociado de manera empírica a una menor adherencia al tratamiento. Sin embargo, aunque estos estudios demuestran que el deterioro cognitivo tiene peso por sí solo en la adherencia al tratamiento, los estudios aleatorizados tienden a excluir a este tipo de pacientes, por lo que no se puede establecer claramente su relación. Se necesitan más estudios para aclarar el peso del deterioro cognitivo en la adherencia a AD.

8. Depresión y comportamiento suicida.

RECOMENDACIÓN

Los comportamientos suicidas no están relacionados con el cumplimiento a la medicación en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C). Los clínicos deberían mantener un seguimiento cercano a los pacientes con ideaciones y comportamientos autodestructivos en la práctica clínica habitual. (BUENA PRÁCTICA CLÍNICA)

- Los comportamientos suicidas forman parte del TDM. La ideación suicida se ha observado en un 58% de los pacientes con TDM. El riesgo de intentos suicidas no fatales se estima alrededor del 40% después de un primer episodio de DM y los suicidios consumados ocurren en un 4-10% de pacientes con EDM^{17, 47, 48}.
- Sokero y cols. (2008) realizaron un estudio en 269 pacientes con diagnóstico de EDM. Se detectó ideación suicida en el 38% de los pacientes durante la entrevista inicial, un 16% de los pacientes realizó intentos de suicidio durante el estudio y 3 pacientes se suicidaron a lo largo de los 6 meses del seguimiento. Se determinó una buena adherencia al tratamiento AD entre los pacientes; sin ideación suicida (69%), con ideación suicida (71%) y con intentos de suicidio (70%). De igual manera, la adherencia a la psicoterapia fue buena en los tres grupos (entre el 67% al 74%). Por ello se concluye que la adherencia al tratamiento no varía sustancialmente entre pacientes suicidas y no suicidas⁴⁹.
- Existe evidencia preliminar sobre el incremento de la ideación suicida durante los periodos de discontinuación de los ISRS/Venlafaxina. 28 pacientes con TDM, a cuyos médicos decidieron cambiar la medicación anti-depresiva, fueron incluidos aleatoriamente en dos grupos: uno realizaría un periodo corto de interrupción del tratamiento (3 días) y el otro realizaría uno largo (14 días). En ambos grupos se registraron síntomas derivados de la interrupción (medidos por la escala DESS), empeoramiento de la depresión (medido por la escala MADRS) en un periodo de cinco a siete días del inicio de la interrupción. En el análisis por subgrupos,

se observó un aumento significativo de la ideación suicida [$F(1,20) = 4.59, P = 0.045$] con ISRS de tiempo de vida media corto vs AD de tiempo de vida larga, a los siete días de haber interrumpido la medicación⁵⁰.

Extrapolando estos resultados a situaciones habituales de la práctica clínica, en las cuales los pacientes tienen una baja adherencia o interrumpen el tratamiento bruscamente, podemos decir que el clínico debe estar atento a la aparición de ideaciones y comportamientos autodestructivos, por lo que se hace necesario realizar un seguimiento cercano del paciente, especialmente en escenarios de cambio de medicación reciente.

9. Remisión de síntomas, recaídas, recurrencias, y su relación con el cumplimiento.

RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían tener en cuenta que el incumplimiento con el tratamiento antidepresivo se relaciona con una mayor tasa de recaídas, aunque no se ha determinado de forma inequívoca si el incumplimiento tiene el mismo efecto sobre la tasa de recurrencias. En pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, el incumplimiento con la medicación aún constituye un problema complejo y en continua investigación. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C)

- 1+ Geddes y cols. (2003), al realizar una revisión sistemática de 31 ensayos clínicos aleatorizados en 4410 pacientes, encontraron que los pacientes que continuaron con tratamiento AD tenían una reducción de las recaídas del 70% OR (IC95% 62–78; $2p < 0,00001$) frente a aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento⁵¹. El estudio no hace recomendaciones acerca de la duración del tratamiento, pero hace énfasis en la necesidad de identificar aquellos pacientes que tengan mayor riesgo de recaídas.
- 3 Fawcett y cols. (1995) hallaron que el incumplimiento del tratamiento en aquellas enfermedades con un retraso en la aparición de la acción terapéutica (como ocurre en el TDM) es un problema complejo y poco definido⁵², a diferencia de lo que sucede en enfermedades en las cuales hay una clara (y a menudo inmediata) relación entre el incumplimiento y la recurrencia de síntomas, como por ejemplo la diabetes insulino-dependiente.
- 2+ Finalmente, Bockting y cols. (2008) concluyeron que la mayoría de los pacientes que presentaban recurrencia en el TDM había incumplido la terapia durante la fase de mantenimiento en un escenario de atención primaria. Sin embargo, la medicación AD pareció ofrecer poca protección contra las recaídas en este grupo de pacientes. Por otro lado, los pacientes con escaso cumplimiento del tratamiento en el TDM sufrieron menos

recaídas si habían recibido terapia cognitiva como prevención de recaídas²³.

II. Factores relacionados con el paciente

En un estudio reciente (2008) realizado en Europa en 13.699 pacientes de ambos sexos en consultas de medicina general, se ha observado que las condiciones socioeconómicas de los pacientes incrementan el riesgo de presentar diagnósticos positivos para TDM y trastorno de ansiedad generalizado (TAG). En el caso específico del TDM, los factores socioeconómicos que se relacionaron significativamente con una mayor prevalencia de la patología fueron: sexo femenino (riesgo relativo [RR]= 1,5 para TDM sólo; RR= 1,8 para TDM + TAG; $p < 0.0001$); pacientes que viven solos, comparados con aquellos que viven en familia o en comunidad (OR= 0,61; $p < 0.0001$); pacientes desempleados (OR= 1,42; $p = 0,002$) y trabajadores autónomos (OR= 0,70; $p = 0,02$) respecto a otras 5 categorías laborales estipuladas. Este estudio, aun cuando resalta la importancia de los factores socioeconómicos en el TDM, no aclara la significación de los mismos en la adherencia al tratamiento antidepresivo⁵³.

La definición de adherencia varía dependiendo del contexto en el cual se discuta, y por ello puede tener significados distintos para clínicos y pacientes^{52, 54}. Sin embargo, aun cuando la adherencia pueda ser fomentada por los clínicos, es un acto voluntario del paciente y permanece bajo su control⁵⁵, lo que hace que sus determinantes sean polifacéticos y complejos. Conocer aquellas características del paciente que pueden predecir la falta de adherencia al tratamiento puede contribuir a formular una estrategia para elaborar planes individualizados de tratamiento, identificar a aquellos con mayor riesgo de faltas de adherencia, y desarrollar intervenciones apropiadas para minimizar este riesgo^{19, 56}.

1. Variables socio-demográficas.

RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían tener en cuenta que los pacientes con TDM adultos jóvenes y los ancianos presentan menor cumplimiento con el tratamiento antidepresivo en comparación con los demás grupos de edad (GRADO DE RECOMENDACIÓN C). Asimismo, deberían considerar que los varones frecuentemente presentan un menor cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Depresivo Mayor. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D)

Edad

- 2+ Aun cuando algunos estudios no encuentran diferencias en la adherencia relacionada con la edad¹⁴⁻¹⁶, la mayoría de estudios ha observado que los pacientes

más jóvenes tienen mayor riesgo de falta de adherencia al tratamiento que aquellos pacientes de mayor edad. Expresado de otro modo, el riesgo de falta de adherencia se reduce a medida que avanza la edad de los pacientes^{3, 27, 57}.

- 2++ Demyttenaere y cols. (2008), en su más reciente estudio prospectivo, observaron que los pacientes que abandonaban el tratamiento antidepresivo eran significativamente más jóvenes que quienes completaban el tratamiento (35,7 años $DE \pm 8,1$ vs 43,1 años $DE \pm 11$; $p=0,0045$)¹⁰.
- 3 Arnou y cols. (2007), en un ensayo clínico con 681 pacientes sin síntomas psicóticos y diagnosticados de TDM, incluidos aleatoriamente en varios grupos para recibir tratamiento con nefazodona, psicoterapia o la combinación de ambos, también hallaron que entre los 156 pacientes en el grupo de "abandono de tratamiento", quienes abandonaron eran significativamente más jóvenes que quienes lo completaron⁵⁸.
- 2- Akicingil y cols. (2007) en un estudio observacional retrospectivo con 4.312 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico reciente de depresión mayor unipolar y que habían iniciado tratamiento antidepresivo, analizaron el cumplimiento en la fase aguda (primeras 16 semanas) y de continuación (semanas 17 a 33) utilizando registros de farmacia de reposición de fármacos AD. Todos los pacientes pertenecían a sistemas de seguro privado de salud, de los que se obtuvieron datos sociodemográficos y relativos a su enfermedad. En la fase aguda, la tasa de adherencia fue del 51%, considerando que tuvieron en su poder el fármaco durante más del 75% del período correspondiente. Se encontró mayor adherencia al tratamiento en los pacientes de edades más avanzadas (entre 50-64 años de edad $OR=2,48$ $IC\ 95\% 1,94-3,15$; ≥ 65 años $OR= 1,96$ $IC\ 95\% 1,34-2,85$), y con mejor estatus socioeconómico. La edad no fue un factor predictor de la adherencia en la fase de continuación²².
- 2+ Por el contrario, Bambauer y cols. (2007), solo encontraron relación entre falta de adherencia y una edad más joven de los pacientes en la fase de continuación del tratamiento AD (entre 30 - 39 años de edad $OR=0,90$ $IC\ 95\% 0,79-1,02$)⁵⁹.
- 2- Busch y cols. (2004), también encontraron mayor probabilidad de adherirse adecuadamente al tratamiento en aquellos pacientes de mayor edad ($OR= 1,01$; $p<0,01$)⁶⁰.

La edad parece estar relacionada con la adherencia al tratamiento: a mayor edad mayor adherencia.

Algunos estudios se han centrado en el cumplimiento del tratamiento en ancianos. En este grupo de pacientes, Reuben y cols. (1999 y 1996) estudiaron la efectividad de la evaluación geriátrica integral (Comprehensive Geriatric Assessment) junto a una intervención para mejorar el cumplimiento^{61, 62}. Después de 15 meses de seguimiento, se observó que la terapia podía prevenir la disminución de la calidad de vida y la disminución de la funcionalidad de los ancianos con enfermedades geriátricas específicas. Una de las limitaciones de este estudio fue que los sujetos participantes tenían dos o más trastornos médicos (incontinencia urinaria, síntomas depresivos, deterioro funcional y/o caídas).

- 1- Así, en el análisis por subgrupos no se llegó a determinar un patrón claro de pacientes en los cuales el estado funcional demostrase un mayor o menor beneficio secundarios a la intervención.
- 1- Mittmann et. al. (1997) evaluaron en un meta-análisis la medicación antidepresiva (tricíclicos, ISRS, IMAOs, atípicos) en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de TDM, teniendo como desenlace primario la respuesta al tratamiento. Se identificaron 41 publicaciones para AD atípicos, 16 estudios para IMAOs, 40 estudios para ISRS, 77 para AD tricíclicos. No se encontraron diferencias significativas entre las clases de AD en cuanto a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, una de las principales limitaciones de este estudio es que los ensayos clínicos incluidos tienen un tamaño muestral pequeño, son bastante heterogéneos y que la duración media de los seguimientos fue solo de 5 semanas⁶³.

Sexo

En relación al género, los estudios disponibles señalan resultados divergentes.

- 3 Algunos observan el género femenino como predictor de falta de adherencia, y otros, el masculino³.
- 3 Brown y cols., en un estudio observacional prospectivo en 197 pacientes con TDM unipolar y sin otras patologías psiquiátricas asociadas, observaron que la adherencia a los 3 meses de tratamiento fue mayor en los varones que en las mujeres (81% vs 56%; $p=0,03$)²⁷.
- 2- En el estudio de Burra y cols.(2007), también ser mujer ($OR=5,12$ $IC95\% 1,09-24,1$; $p<0,05$) y haber llegado tan solo a la educación secundaria ($OR=4,43$ $IC95\% 1,03-18,9$; $p<0,05$) fueron factores que se relacionaron de forma significativa con una menor probabilidad de cumplir el tratamiento¹³, mientras que Akicingil y cols. (2007)²², Aikens y cols. (2005)⁶⁴ y Busch y cols. (2004) hallaron que el hecho de ser varón se relacionó significativamente con una peor probabilidad de ad-

herirse al tratamiento (OR=0,91; $p<0,05$) y (OR=0,73; $p<0,01$) respectivamente⁶⁰.

- 3 Otros estudios no encuentran diferencias significativas entre géneros en la adherencia^{14, 58, 65, 66}.

Demyttenaere y cols. (2001) analizaron la relación entre género, la gravedad del TDM y el abandono del tratamiento antidepressivo en 272 pacientes adultos a quienes se les realizó una entrevista basal y un seguimiento telefónico mensual. La gravedad del TDM se evaluó utilizando la escala de gravedad de Sheehan (*Sheehan Disability Scale*), que contempla la autoevaluación de la discapacidad en una escala de 0 a 10 en las esferas ocupacional, social y familiar. Cerca del 72% de los pacientes tenían más de 3 puntos -disfunción moderada en las 3 esferas- y cumplían con los criterios del DSM-IV de TDM. La tasa de abandono, definida como la culminación prematura del tratamiento por el propio paciente sin conocimiento del médico tratante, tras 4, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas fue del 12%, 22%, 32%, 42%, 48% y 53% respectivamente. La mediana de tiempo hasta el abandono de tratamiento fue de 22 semanas.

La relación entre disfunción sexual y riesgo de abandono no se vio alterada por el género del paciente, ni por su edad. Mientras en las mujeres el riesgo de abandono se relacionó solo con la recuperación de funciones en la esfera familiar, en los hombres estaba relacionado con una recuperación de las funciones en las 3 esferas. Aquellos varones con mejorías más significativas eran especialmente propensos a abandonar el tratamiento. Entre las mujeres, las que abandonaban el tratamiento habían tenido mejorías significativas en la esfera familiar respecto a aquellas que completaban el tratamiento ($p<0,0001$ después de 4, 8, 12, 16 y 20 semanas de tratamiento).

- 2+ En los varones, aquellos que abandonaron el tratamiento tenían mejoras significativas en la función familiar ($p<0,0001$ desde la semana 4 a la 24), en la función social ($p<0,0001$ en las semanas 4, 8 y 12) y en la esfera ocupacional ($p<0,0001$ tras las semanas 4 y 8)^{15, 16}.

Raza

No son muchos los estudios que incorporan en sus variables el análisis de la raza de los pacientes.

- 3 Mientras que algunos estudios no reportan diferencias entre grupos étnicos o grupos minoritarios^{64, 67}
- 1- Arnow y cols. (2007) encontraron que la tasa de abandono por efectos adversos fue mayor en aquellos pacientes de grupos raciales minoritarios ($x^2=5,05$, $df=1$, $p=0,025$)⁵⁸

- 2- Busch y cols., (2004) observaron que cuando comparamos según la raza, y con respecto a la raza blanca, la probabilidad de cumplir al tratamiento en pacientes hispanos (OR=1,20; $p<0,01$) y afroamericanos (OR=0,63; $p<0,01$) fue significativamente menor⁶⁰.

- 3 Resultados semejantes encontraron Burton y cols. (2007)³, Brown y cols. (2007)²⁷, Bogner y cols. (2006)⁴³ con la raza caucásica asociada a menor riesgo de falta de adherencia que grupos minoritarios.

- 3 Ayalon y cols., estudiaron la adherencia al tratamiento antidepressivo de forma específica para pacientes de raza negra y latinos, sin encontrar diferencias significativas en la adherencia intencional entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes latinos reportaron significativamente una mayor falta de adherencia que los pacientes negros ($x^2 [1,99]=3,87$; $p=0,04$). Los pacientes de raza negra, además, reportaban menos síntomas de depresión basales, eran significativamente más jóvenes que los latinos, con mayor nivel educativo, y habían tomado una mayor cantidad de fármacos en las últimas 4 semanas. Sin embargo, al introducir todas las variables significativas en un modelo logístico multivariante, ninguna logró explicar las diferencias respecto a la adherencia encontrada entre ambas razas⁶⁸.

Al parecer, el pertenecer a grupos minoritarios influye negativamente en la adherencia al tratamiento del TDM, pero obviamente esto puede estar ligado a otros factores más determinantes como por ejemplo, los socio-económicos y culturales.

2. Conocimiento de la enfermedad, del tratamiento antidepressivo y de sus posibles efectos.

RECOMENDACIÓN

El conocimiento de la enfermedad (por parte del paciente), de sus aspectos biológicos y del tratamiento -incluyendo los efectos adversos a la medicación-, favorece el cumplimiento a la medición en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor. Asimismo, los clínicos deberían tener en cuenta que la creencia de adicción al tratamiento farmacológico se relaciona con un menor cumplimiento a la medicación AD. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C)

En los últimos años se ha incrementado el número de estudios que investigaban la relación existente entre el sistema de creencias y los diferentes tratamientos AD, después de que a principios de década varios estudios comentaran la importancia de este factor en la falta de adherencia al tratamiento AD.

- 3 En Alemania, una encuesta que incluía una lista de verificación de síntomas depresivos y preguntas relacionadas con tratamiento AD y sus preferencias, realizada a una muestra de 2.224 sujetos representativa de la población alemana, reveló que el 16,7% de los sujetos se encontraba levemente afectado, un 7,5% moderadamente afectado y un 6,5% fuertemente afectado por los síntomas depresivos. Solo el 22,7% del total del grupo afectado estaba en tratamiento con un médico por esta causa. Un 29,2% deseaba estar en tratamiento, mientras que el 70,8% no lo deseaba. Tanto la prevalencia del tratamiento como el deseo de tratamiento se incrementaban de forma significativa según la gravedad de los síntomas depresivos ($p < 0.001$). Sin embargo, aun en el grupo con síntomas depresivos más graves, un 46,4% de la población no mostró ningún deseo de someterse a tratamiento⁶⁹.
- 3 En Australia, una encuesta realizada a 999 sujetos, mayores de 18 años y representativos de la población australiana, exploró sus opiniones respecto a la depresión y al tratamiento antidepresivo, en base a dos casos que se identificaron como "depresión mayor" o "depresión/suicidio". El 46,7% de los encuestados consideró que los fármacos AD podrían ser útiles en casos de depresión mientras que un 27,5% consideró que podían ser nocivos. En los casos de depresión/suicidio, el 52,5% consideró que el tratamiento antidepresivo podía ser útil, mientras que un 23,4% lo consideró nocivo. Los entrevistados con titulación universitaria consideraron significativamente menos nocivos a los AD (17%), respecto a quienes respondieron que eran útiles (31,2%) o quienes respondieron no saber (26,8%), $p = 0,004$. Aquellos que consideraron el tratamiento antidepresivo como nocivo habían estado menos expuestos a la enfermedad -haber sufrido algún EDM en la vida ($p < 0.001$)-, que aquellos en cuyo entorno familiar/amigos algún miembro había presentado EDM ($p < 0.001$), o algún miembro del entorno de trabajo ($p = 0.02$)-. Quienes consideraron los AD como nocivos, también rechazaron en mayor medida el resto de opciones terapéuticas, incluyendo consultas a psiquiatra ($p < 0.001$), psicólogos ($p < 0.001$), y la realización de psicoterapia ($p < 0.001$); y fueron mucho menos pesimistas sobre el resultado de estos pacientes si no buscaban ayuda profesional⁷⁰.
- 3- Givens y cols. (2006), en un estudio cualitativo basado en entrevistas semiestructuradas, exploraron las actitudes de pacientes deprimidos mayores de 60 años de edad. Las razones más comúnmente expresadas para negarse a recibir tratamiento antidepresivo fueron el temor a la adicción al tratamiento, la resistencia a ver la depresión como una enfermedad, la preocupación sobre la posibilidad de que los AD no les permita sentimientos naturales de tristeza y las experiencias previas negativas con fármacos AD⁷¹.
- 2+ Vanelli y cols. (2008), analizaron el papel que tiene la experiencia previa de los pacientes con fármacos AD y su relación con la adherencia al tratamiento actual. Para ello extrajeron datos de 211.565 pacientes de los registros anónimos de 1157 farmacias, en los que el 38,5% de los pacientes no había recibido ningún antidepresivo en los 180 días previos a la prescripción. En aquellos pacientes que no habían recibido previamente AD, la media de días para discontinuar el tratamiento fue de 67, y de 184 días en aquellos que sí estaban en tratamiento durante los 6 meses previos. La tasa de interrupción a los 30 días fue del 38,8% para los pacientes que no habían recibido AD previos y del 18,8% en aquellos que sí, y a 180 días, del 74,9% y 48,3% respectivamente. El uso previo de AD se asoció con mejores tasas de adherencia al tratamiento. No se encontraron diferencias significativas respecto al antidepresivo indicado⁷².
- 3 Dijkstra et al (2008), sugieren que en relación al tratamiento antidepresivo a los 9 meses de haber iniciado la medicación, sólo la "meta u objetivo temporal del tratamiento" se relaciona con la adherencia. Mientras la meta sea un menor tiempo de duración del tratamiento, más probabilidades hay de que antes de los 9 meses se abandone el AD (OR=2,08 IC 95% 1,41-3,07; $p < 0.001$). Sus hallazgos reafirman las teorías sobre determinantes psicológicos de la conducta e ilustran que las percepciones de los pacientes acerca de usar o no AD, influyen en su decisión más allá de los factores psiquiátricos, ambientales, sociales o clínicos⁷³.
- 3 En un estudio reciente, Aikens y cols. (2008), exploran en profundidad las creencias de 165 pacientes con TDM respecto a la necesidad o nocividad de los fármacos AD, tomando como ciertos los resultados de su anterior estudio -Aikens, 2005- en el que estas creencias son el único predictor significativo de adherencia al tratamiento^{64, 74}.
- 3 Tanto la adherencia reciente, como la adherencia en general son más altas cuando la percepción de necesidad del tratamiento antidepresivo excede las preocupaciones que genera tomar la medicación. La percepción de necesidad de AD se asoció con una mayor edad del paciente ($p < 0.001$) y a una mayor gravedad de los síntomas depresivos ($p = 0,03$). Asimismo, en aquellos pacientes que percibían un curso largo de su enfermedad ($p = 0,001$) y en quienes atribuían sus síntomas a desequilibrios neuroquímicos ($p = 0,005$) la necesidad de AD percibida por los pacientes fue significativamente mayor. Por el contrario, en aquellos pacientes sin antecedentes de utilización de AD ($p = 0,02$), en aquellos que percibían que su enfermedad estaba causada por mala suerte o azar ($p = 0,04$), y en aquellos con un peor entendimiento/conocimiento sobre

la depresión ($p=0,003$), la percepción de nocividad de los AD fue mayor por lo que pudiera asociarse a peor cumplimiento del tratamiento⁷⁴.

- 1+ Edlund y cols. (2008), en un estudio realizado en veteranos de guerra, también describen cómo las creencias sobre la enfermedad y el tratamiento afectan a la adherencia. Aquellos que se encontraban más dispuestos a recibir tratamiento antidepresivo no estuvieron de acuerdo con: "deberían manejar su depresión por sí solos" (OR=1,29 IC95%=1,02-1,63; $p=0,04$), "que se harían adictos al antidepresivo" (OR=1,37 IC95%=1,11-1,69; $p=0,003$), "otras enfermedades son más importantes que la depresión" (OR=1,56 IC95%=1,22-2,00; $p=0,0004$) y tampoco en que "otros problemas de su vida son más importantes que la depresión" (OR=1,33 IC95%=1,05-1,67; $p=0,02$). Quienes mostraron su acuerdo con que un fármaco antidepresivo sería útil, se encontraron más dispuestos a recibir tratamiento (OR=0,66 IC95%=0,50-1,67; $p=0,003$)⁷⁵.
- 3 Burra y cols. (2007), encontraron una relación significativa entre una menor eficacia percibida del tratamiento antidepresivo, y peores creencias respecto a los fármacos, con la probabilidad de ser no-adherente al tratamiento (OR=0,27 IC 95% 0,10-0,71; $p<0,01$)¹³, tal y como Ayalon y cols. lo describen en una subpoblación de raza negra y latinos en EEUU⁶⁸.

3. Percepción del origen de la enfermedad.

RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían considerar que la atribución del Trastorno Depresivo Mayor a causas no médicas entre los pacientes frecuentemente se relacionan con un menor cumplimiento a los AD. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C).

Los pacientes con mejor conocimiento de la enfermedad depresiva y aquellos que perciben que algunos desequilibrios químicos son parte del origen de la enfermedad, tienen un menor riesgo de falta de adherencia al tratamiento.

- 3 En un estudio de Jorm y cols. (una encuesta para conocer percepciones sobre depresión y AD en Australia), el grupo que consideró los AD nocivos, opinó en más ocasiones que la debilidad de carácter es una causa de depresión ($p<0,001$), y en menos casos que la genética ($p=0,01$), o los eventos traumáticos ($p=0,01$), podían ser causas de la enfermedad. Asimismo, en este grupo se observaron más actitudes de estigmatización del TDM, al opinar que los pacientes deprimidos podían "salir de la depresión por sí mismos" ($p<0,001$) y que la depresión no era realmente la enfermedad ($p<0,001$)⁷⁰.

- 3 Además, Aikens y cols. (2008) encontraron que en aquellos pacientes que percibían un curso largo de su enfermedad ($p=0,001$), y en quienes atribuían sus síntomas a desequilibrios químicos ($p=0,005$), la necesidad de AD percibida por los pacientes fue significativamente mayor. Por el contrario, en aquellos pacientes sin antecedentes de utilización de AD ($p=0,02$), en aquellos que percibían que su enfermedad estaba causada por mala suerte o azar ($p=0,04$), y en aquellos con un peor entendimiento/conocimiento sobre la depresión ($p=0,003$), la percepción de nocividad de los AD fue mayor, lo que pudiera asociarse a un peor cumplimiento⁷⁴.

4. Patologías médicas crónicas comórbidas.

RECOMENDACIÓN

Son necesarios más estudios en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y patologías crónicas comórbidas que evalúen la influencia de esta última sobre el cumplimiento a la medicación AD. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C)

Algunas patologías comórbidas se han visto asociadas a mayor riesgo de falta de adherencia, y en varios estudios se ha intentado demostrar que esta relación es significativa.

- 3 Bogner y cols. (2006), utilizando un cuestionario de autoevaluación de comorbilidad (basado en el Charlson Comorbidity Index), no encontraron una relación significativa entre la presencia de enfermedades cardiopulmonares, metabólicas y cáncer entre otras, y la adherencia al tratamiento en el TDM⁴³.
- 2- En contraste, Akincigil y cols. (2007) encontraron que la adherencia es menor en aquellos pacientes que presentan dos o más patologías cardiovasculares o metabólicas en comorbilidad (OR= 0.65)²².
- 2+ Bambauer y cols. describieron un riesgo significativamente más elevado de falta de adherencia de continuación (a los 6 meses), en pacientes que reportaban uso previo crónico de analgésicos (OR=1,16 IC 95% 1,04-1,29)⁵⁹.
- 3 Arnow y cols. (2007) observaron que aquellos pacientes con TDM que abandonaron el tratamiento tenían significativamente asociado un trastorno de ansiedad con mayor frecuencia de una manera, respecto a aquellos que continuaron con el tratamiento (31% vs 20%; $\chi^2=7,9$; $df=1$, $p=0,005$). En cambio, no hubo diferencia significativa entre los pacientes que completaron y abandonaron el tratamiento AD cuando estaba asociado algún trastorno de la personalidad⁵⁸.

- 2- Opuestos a estos resultados se encuentran los de Akincgil, Busch y cols. (2004), quienes observaron que la presencia de diagnósticos psiquiátricos asociados con el TDM incrementaba la posibilidad de adherencia al tratamiento, a excepción del trastorno de personalidad (trastornos ansiosos OR=1,21; trastorno bipolar OR=1,17; otro diagnóstico psiquiátrico OR=1,09; $p=0,001$)⁶⁰.
- 3 Un estudio retrospectivo de Tai-Seale y cols. (2000) en 2.012 pacientes registrados a través de un sistema de seguro médico, observó que la depresión ansiosa se asocia a una probabilidad más alta de cumplimiento del tratamiento ($\beta=0,562$, $p<0,01$), así como otros pacientes con factores de riesgo para su salud ($\beta=0,320$, $p<0,01$). Por el contrario, aquellas mujeres con TDM y trastornos ginecológicos previos son más propensas a discontinuar el tratamiento con AD ($\beta=-0,301$, $p<0,01$), probablemente debido a los efectos de los AD en la función sexual⁶⁶.

5. Características de la personalidad:

| RECOMENDACIÓN |
|---|
| Son necesarios más estudios evalúen la influencia de las características de la personalidad sobre el cumplimiento con el tratamiento antidepresivo en pacientes con TDM. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C) |

Sólo se ha encontrado un estudio que describe las características de la personalidad en relación con adherencia al tratamiento antidepresivo. Cohen y cols. realizaron un estudio observacional prospectivo en 57 pacientes con diagnóstico de TDM para explorar la relación entre características de la personalidad de los pacientes medido a través del *NEO Five-Factor Inventory Revised*, y adherencia al tratamiento antidepresivo en fase aguda, evaluada mediante el MEMS (*Medication Event Monitoring System*). Se compararon las puntuaciones obtenidas en las 5 dimensiones NEO con las puntuaciones obtenidas en un estudio previo en pacientes con depresión y se encontró que éstas eran comparables. La relación global entre las 5 dimensiones y la adherencia al tratamiento no fue significativa.

Se analizó si las dimensiones NEO de forma independiente se relacionaban con la adherencia al tratamiento, y se encontró que la extroversión era un predictor negativo significativo de adherencia al tratamiento. Ninguna de las otras cuatro dimensiones se relacionó con el cumplimiento del tratamiento de forma significativa. Se analizó además las relaciones de cada faceta de las cinco dimensiones de personalidad. Se encontró una relación significativa entre actividad, sentimientos, y modestia. Siendo la actividad un predictor negativo de cumplimiento al tratamiento, la mo-

destia un predictor positivo y los sentimientos no predecían adherencia.

- 2+ Sin embargo este estudio encontró cifras muy elevadas de adherencia al tratamiento que pudieran deberse al estrecho seguimiento que se hizo durante los 3 meses de seguimiento, y dentro de sus limitaciones describe la complejidad de evaluación de la personalidad y la adherencia al tratamiento, por lo que sus resultados no son concluyentes precisando profundizar en esta línea de investigación⁷⁶.

6. Consumo de alcohol y otras sustancias tóxicas.

| RECOMENDACIÓN |
|---|
| El abuso de sustancias y alcohol en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor se asocia a un menor cumplimiento a la medicación. (BUENA PRÁCTICA CLÍNICA) |

El abuso de sustancias y alcohol en pacientes con TDM es frecuente, y estudios sobre este tema, en todos los grupos de edad son escasísimos.

- 3 Los limitados datos sugieren una relación negativa entre alcoholismo o abuso de drogas, y la adherencia al tratamiento antidepresivo⁷⁷.
- 2- Busch y cols. (2004), estudiaron el abuso de alcohol y drogas como una más entre las posibles comorbilidades psiquiátricas, y encontraron menor probabilidad de adherencia al tratamiento en aquellos pacientes con estas patologías asociadas al TDM⁶⁰.
- 2- Las mismas conclusiones obtuvieron Akincgil y cols. (2007) en adherencia aguda al tratamiento, cuando el TDM se asoció a abuso simultáneo de alcohol (odds ratio [OR] = 0.49, 0,36-0,68) u otras sustancias (OR= 0.72, IC 95% 0,56-0,93); así como en adherencia de continuidad en la que se agruparon alcohol y otras sustancias (OR=0,80 IC 95% 0,57-1,13)²². Estos resultados coinciden con los de Cooper y Dobscha en poblaciones de pacientes de más de 65 años de edad^{78, 79}.

III. Factores relacionados con el profesional.

| RECOMENDACIÓN |
|--|
| Los clínicos deberían considerar que la especialidad del profesional que esta a cargo de la atención, la relación médico paciente (tiempo, confianza, dedicación) y la atención por equipos multidisciplinares influye positiva o negativamente en |

el cumplimiento con el tratamiento antidepressivo en pacientes con TDM. (BUENA PRÁCTICA CLÍNICA)

RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían tener en cuenta que la experiencia y prestigio del profesional mejoran el cumplimiento en el tratamiento a largo plazo de TDM. Asimismo, los pacientes atribuyen mayor credibilidad y experiencia en el manejo de pacientes con TDM a los médicos psiquiatras favoreciendo un mejor cumplimiento con el tratamiento antidepressivo (GRADO DE RECOMENDACIÓN D).

1. Especialidad del profesional.

Los estudios sugieren que iniciar el tratamiento por un psiquiatra mejora la posibilidad de que el paciente cumpla con el tratamiento en fase aguda, aunque existe menos evidencia en relación a la fase de continuación.

- 3 Fernández y cols., (2006) analizaron la incidencia y la probabilidad de recibir tratamiento de acuerdo a guías de práctica clínica (GPC) en pacientes con trastornos psiquiátricos en España, en un estudio retrospectivo a partir de los resultados del ESEMed (Estudio Europeo de Epidemiología de los Trastornos Mentales) y en una submuestra de 133 sujetos. Encontraron que las patologías que con mayor frecuencia habían recibido algún tratamiento fueron el trastorno de pánico (49,3%) y el TDM (48,9%). La mayoría de tratamientos se iniciaron en consultas de psiquiatría (35%), seguidos por los tratados conjuntamente por un profesional de salud mental (psiquiatra o psicólogo) y un médico general (27,8%). Más del 25% de sujetos recibió tratamiento exclusivamente por un médico general y un 7% solo por el psicólogo. La probabilidad de recibir tratamiento de acuerdo a las GPC fue similar en el sector especializado y en medicina general con un 31,8% y un 30,5% respectivamente⁷⁷.
- 2- Akincigil y cols. (2007), en relación a la adherencia durante la fase aguda, observaron que quienes tenían sus visitas de seguimiento con psiquiatría mostraron mejor adherencia al AD. Entre aquellos pacientes adherentes al tratamiento, el 41,5% se mantuvo adherente durante la fase de continuación, y de estos, a su vez, quienes tuvieron sus visitas de seguimiento con psiquiatría, mostraron significativamente mejor adherencia al tratamiento²².
- 2+ El estudio de Bambauer y cols. (2007) analizó el impacto de la especialidad del médico en la adherencia al tratamiento antidepressivo. Aquellos pacientes en tratamiento con psiquiatras presentaron un riesgo de

falta de adherencia inmediata significativamente menor (OR= 0,70 IC 95% 0,61 a 0,80) que aquellos que iniciaban su tratamiento con un médico de atención primaria. El tratamiento con alguna otra especialidad (distinta a psiquiatría o atención primaria) se asoció a un riesgo significativamente más elevado de falta de adherencia inmediata (OR= 1,39 IC 95% 1,22 a 1,60) y de falta de adherencia de continuidad medida a los 6 meses de tratamiento (OR= 1,40 IC 95% 1,24 a 1,59). El tratamiento con múltiples especialidades se asoció a una mejor adherencia que el tratamiento con una sola especialidad (OR= 0,83 IC 95% 0,75 a 0,92)⁵⁹.

2. Relación médico-paciente (tiempo, confianza, dedicación).

RECOMENDACIÓN

Los médicos pueden mejorar la adherencia al tratamiento de los pacientes indicándoles cuánto tiempo habrán de tomarlos, explicándoles los posibles efectos adversos y resolviendo sus preguntas e inquietudes.

Los médicos pueden mejorar la adherencia al tratamiento de los pacientes indicándoles cuánto tiempo habrán de tomarlos, explicándoles los posibles efectos adversos y resolviendo sus preguntas e inquietudes.

- 3 Brown y cols.(2007), en una encuesta realizada a 191 pacientes de atención primaria, demostraron que las posibilidades de adherencia se triplicaban en aquellos pacientes que sabían por su médico "*cuánto tiempo duraría el tratamiento AD*" (OR=3,8, IC 95% 1,6-8,9) y "*qué hacer si tenían dudas respecto al tratamiento*" (OR=3,8, IC 95% 1,4-10,4), respecto a quienes no habían recibido esta información²⁷.
- 1- Young y cols. (2006), en un estudio aleatorizado realizado a 101 médicos internistas o médicos de atención primaria en distintos tipos de práctica en EEUU, mediante grabaciones de la consulta, analizaron la cantidad y calidad de la información aportada a 129 pacientes con diagnóstico de depresión mayor o de trastornos adaptativos, a quienes se había prescrito algún fármaco antidepressivo. La información provista por el facultativo se clasificó en 11 aspectos. De estos 11, se explicó a los pacientes una media de 5,7 aspectos (DE±1,6), y a ninguno de los 129 pacientes se le explicaron todos los aspectos relacionados con el tratamiento. En el 96,1% de los casos se explicó el propósito del tratamiento, en el 90,7% el nombre y en el 85,3% se explicó los posibles efectos adversos. Tan solo en un 34,9% de los pacientes se hizo referencia a la duración del tratamiento, en el 21,4% a los costes

y en el 1,6% a las barreras de uso del fármaco. Entre las instrucciones que previamente habían demostrado asociación con adherencia al tratamiento, en el 69,8% de las consultas el médico hizo referencia a que el antidepresivo debía ser tomado de 2 a 4 semanas antes de observar los primeros resultados y que la medicación debía ser tomada diariamente en el 68,2% de las consultas. Tan solo en el 5,4% de los pacientes, el médico advirtió de que se debía continuar el tratamiento antidepresivo aun cuando el paciente se sintiese mejor, o que este debía consultar nuevamente al facultativo antes de suspender el tratamiento, en el 3,9% de los casos. Los médicos de mayor edad (β : -0,01; $p=0.002$), y en prácticas privadas (β : -0,20; $p=0.02$) proveyeron a sus pacientes de menos información, y quienes tuvieron visitas médicas de mayor duración recibieron significativamente más instrucciones (β : 0,01; $p=0.02$). Asimismo, los pacientes con TDM recibieron menos información e instrucciones que aquellos con trastornos adaptativos (β : -0,41; $p=0.01$ y β : -0,51; $p=0.004$ respectivamente). Esto hace necesario identificar intervenciones efectivas que puedan asegurar que aquellos pacientes que inician tratamiento con AD disponen de la información crítica que pueda maximizar su adherencia y los objetivos del tratamiento⁸⁰.

- 3 El estudio de Bull y cols. (2002) tenía como objetivo analizar la comunicación entre médicos y pacientes en tratamiento con ISRS, la información que los médicos proporcionaban a sus pacientes y su relación con el abandono y los cambios de tratamiento. El 72% de los 137 médicos respondieron que regularmente recomendaban a sus pacientes tomar el tratamiento antidepresivo durante al menos 6 meses y tan solo 29 médicos (21%) respondieron que al inicio no indicaban a sus pacientes la duración del tratamiento, pues preferían esperar a observar cómo se sentían. En contraste, 137 pacientes (34%) respondieron que sus médicos les habían aconsejado seguir el tratamiento durante al menos 6 meses, mientras que 228 (56%) respondieron no haber recibido instrucciones respecto a la duración esperada del tratamiento antidepresivo. Aquellos pacientes a quienes su médico indicó que la duración del tratamiento sería menor de 6 meses tenían significativamente más probabilidad de haber discontinuado el tratamiento antes de 3 meses desde su inicio (OR= 3,12 IC95% 1,21-8,07). Discutir al inicio del tratamiento la posibilidad de presentar efectos adversos redujo la posibilidad de abandono del tratamiento respecto a quienes no discutieron los efectos adversos con su médico (OR= 0,49 IC95% 0,25-0,95), e incrementó la posibilidad de cambiar de tratamiento (OR= 3,02 IC95% 1,52-6,02). Del mismo modo, quienes comentaron con su médico los efectos adversos durante el tratamiento, tuvieron mayor probabilidad de pasar por un cambio de tratamiento⁶⁵.
- 3 Estos resultados coinciden con los de Maidment y cols. (2002), los cuales encontraron una asociación entre una mejor adherencia y una mayor cantidad de información transmitida en la consulta a pacientes mayores de 65 años, así como con una menor discapacidad cognitiva, mientras que una peor adherencia se relacionaba con la preocupación que le produce al paciente el tratamiento antidepresivo y la gravedad de los efectos adversos⁸¹.
- 2+ Demyttenaere y cols. (2001), dentro de la relación médico – paciente, analizaron el hecho de que los pacientes informasen a su médico sobre su decisión de abandonar el tratamiento. De los 272 pacientes estudiados, un 24% de ellos no informó a su médico sobre la decisión de abandonar el tratamiento. Se observaron diferencias en este porcentaje en función de la razón del abandono: El 100% de los médicos estuvo informado de la decisión, cuando la razón fue "*el médico me indicó que podía abandonarlo*"; un 82% estaba informado si la razón era "*sentirse incómodo con el tratamiento*", 76% estaba informado si la razón argumentada era "*mejoría de los síntomas depresivos*", 60% si la razón era "*miedo a dependencia al tratamiento AD*", si el abandono se debía a "*efectos adversos del tratamiento*" otro 60%. En cambio, cuando las razones fueron "*ausencia de eficacia del tratamiento AD*" y "*necesidad de resolver sus problemas sin utilizar fármacos*", solo el 34% y el 25% de los médicos, respectivamente, fueron informados. Los médicos estuvieron significativamente más informados sobre la decisión de sus pacientes de abandonar el tratamiento, cuando estos últimos habían estado de acuerdo con las afirmaciones del Cuestionario de Adherencia al Tratamiento Antidepresivo (ACDQ, por sus siglas en inglés) que se relacionaban con la relación médico-paciente: "*El médico entiende perfectamente cómo me siento*" ($p=0,05$), "*Me encuentro satisfecho con las explicaciones que el médico me ofrece respecto a las causas de mi depresión*" ($p=0,04$), "*Me encuentro satisfecho con el tiempo que mi médico dedica a discutir mis problemas emocionales*" ($p=0,04$) y "*Mi médico se asegura de que tenga confianza en el hecho de que los antidepresivos son el tratamiento adecuado*" ($p=0,02$)^{15, 16}.
- 3 Bultman y cols. (2000), realizaron un estudio en 100 pacientes con tratamiento antidepresivo. Se realizó una encuesta telefónica para evaluar el estilo e información suministrada por el médico en la primera visita, y una segunda visita de seguimiento y su relación con la adherencia al tratamiento antidepresivo. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes: a) un sistema "colaborativo" inicial con el médico predice mejores percepciones respecto al antidepresivo ($\beta=0,35$, $p<0.0004$); b) el conocimiento del régimen de tratamiento predice satisfacción del paciente con el anti-

depresivo ($\beta=0,19, p<0,02$); c) creencias más positivas respecto a los AD, predicen satisfacción del paciente con la medicación ($\beta=0,39, p<0,0003$); d) satisfacción del paciente con el antidepresivo predice menos omisiones del tratamiento ($\beta= -0,25, p<0,03$)⁸².

- 3 Las intervenciones destinadas a mejorar la adherencia a través de la percepción de los pacientes, pueden maximizar su efectividad si se orientan a aquellos que subestiman la gravedad de sus síntomas, o aquellos pacientes que creen que los síntomas serán temporales -aun cuando su experiencia anterior muestra lo contrario-, o los pacientes que creen que sus síntomas son causados por el azar, aquellos que previamente no han tomado AD o se sienten desconcertados por sus síntomas⁷⁴.

Asimismo, los médicos deberán discutir con sus pacientes la necesidad del tratamiento antidepresivo, la duración probable de su tratamiento, las diferencias entre sentimientos de tristeza y depresión y la realidad de los nuevos fármacos AD y sus escasos efectos sedantes.

3. Equipos multidisciplinarios.

- 1+ Peveler y cols. (1999), en un estudio aleatorizado sobre el efecto del asesoramiento psicológico brindado por enfermeras vs la administración de información en folletos en la consulta, demostraron que la asignación al asesoramiento de la enfermedad por enfermería fue un predictor importante de adherencia al tratamiento a las 6 semanas (OR=2,1 IC 95% 1,1 a 4,0) y a las 12 semanas (OR=2,7 IC 95% 1,6 a 4,8) mientras que la información mediante folletos no tuvo un efecto significativo. En este estudio, una breve intervención psicosocial por parte del personal de enfermería mejoró notablemente la adherencia⁸³.
- 2+ Asimismo, Clever y cols. (2006) analizaron el impacto de involucrar al paciente en la toma de decisiones, mediante una intervención diseñada para ser realizada por equipos de enfermería en pacientes con depresión. Los objetivos básicos de la intervención de enfermería eran: valorar los síntomas claves de depresión, educar y activar a los pacientes y ofrecer retroalimentación a los médicos de atención primaria. El grado en el que los pacientes se consideraban "involucrados en la toma de decisiones" (IDM, Involvement in Decision Making) se evaluó en una escala de 5 puntos, desde 1 (muy poco involucrado) a 5 (muy involucrado). El IDM se asoció, positiva y significativamente, con las evaluaciones individuales de los pacientes respecto a las explicaciones que sus médicos otorgaban sobre el problema de salud, pruebas y tratamiento, y comunicación global ($p<0,001$). La atención clínica se adecuó a las GPC con una frecuencia significativamente mayor en los pa-

cientes que tenían valores de la escala IDM más altos. En aquellos pacientes asignados a la intervención la probabilidad de recibir atención acorde a las GPC, se incrementó entre un 4% y un 5% por cada aumento de 1 punto en el IDM (rango 0,34-0,51; $p=0,009$), mientras que en los pacientes asignados a "no intervención", la probabilidad se incrementó entre un 5% y un 6% (rango 0,24-0,46, $p=0,007$). Asimismo, los valores de IDM se asociaron positiva y significativamente a la resolución del EDM globalmente, así como cuando se discriminaron por grupos de intervención y no intervención. En estos pacientes la relación entre IDM y la adecuación del tratamiento a GPC, y resultados del EDM sugieren que pacientes activos combinados con un sistema de salud multidisciplinario preparado producirá los mejores resultados⁸⁴.

IV. Aspectos sociales asociados al cumplimiento del tratamiento antidepresivo.

RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían tener en cuenta que el apoyo del entorno laboral favorece un mejor cumplimiento con el tratamiento antidepresivo. Asimismo, las campañas socio-sanitarias frecuentemente son efectivas en la práctica clínica habitual. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D). Son necesarios más estudios para determinar la influencia de otros aspectos sociales sobre el cumplimiento con el tratamiento antidepresivo. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D).

1. Aspectos familiares (cónyuge, hijos, situación laboral, nivel educacional)

El riesgo de presentar TDM es mayor en personas que viven solas o se encuentran desempleadas, mientras que es menor en personas con titulación universitaria, trabajo autónomo o jubiladas.

- 3 Berner y cols. (2008) en una encuesta realizada a 2.224 sujetos en Alemania, observaron que las personas viudas o divorciadas se encontraban significativamente más deprimidas que quienes se encontraban casadas o solteras ($p<0,05$). También revelaron que aquellos con bajo nivel educacional se encontraban más deprimidos ($p<0,05$), y la gravedad de los síntomas depresivos se reducía de forma constante a medida que se incrementaba los ingresos económicos anuales ($p<0,001$). Aquellas personas que vivían en grandes ciudades se encontraban significativamente más afectadas por depresión que quienes vivían en pequeñas ciudades ($p<0,001$)⁸⁹.
- 3 Anseau y cols. (2008) en una encuesta realizada a 13.699 pacientes en Bélgica, demostró que quienes

vivían solos tenían significativamente más riesgo de sufrir TDM sólo o asociado a ansiedad generalizada, respecto a aquellos que vivían en pareja o en familia, y aquellos viviendo en comunidad (22%, 16,7% y 13,6% respectivamente, $p < 0,0001$). El nivel educacional influyó significativamente en la frecuencia de aparición de TDM asociado a TAG, particularmente alto en sujetos sin educación primaria y más bajo en aquellos que habían completado la educación universitaria (22,1% vs 12,8%, $p < 0,0001$). Asimismo, la prevalencia de ambos trastornos juntos fue significativamente mayor en los pacientes desempleados respecto a los jubilados (27,7% vs 13,3%, $p < 0,0001$)⁵³.

Estatus socioeconómico

- 2- Akicingil y cols. (2007), observaron una mejor adherencia durante la fase aguda a medida que se incrementaban la franja de ingresos anuales; entre 50.000 – 70.000 USD/año con una OR=1,22 (IC95% 1,05-1,42) e ingresos ≥ 70.000 USD/año con una OR=1,30 (IC95% 1,11-1,53), respecto a quienes se encontraban con ingresos ≤ 50.000 USD/año. Esta tendencia se mantuvo al analizar la adherencia durante la fase de mantenimiento²².
- 1- Además, Arnow y cols. (2007) observaron que los pacientes que habían abandonado el tratamiento tenían significativamente menos ingresos que quienes lo habían completado ($z = -2,0$; $p = 0,048$) y esta diferencia fue más evidente en pacientes que se encontraban en terapia combinada: farmacológica y psicoterapia ($z = -2,85$; $p = 0,004$)⁵⁸. De esta manera un mejor estatus socioeconómico parece predecir una mejor adherencia al tratamiento y menos riesgo de abandono.
- 3 Dentro de la situación socioeconómica, parece importante hacer la distinción que proponen Bambauer y cols. (2007) entre falta de adherencia relacionada con el coste de la medicación, la que definieron como aquella situación en la que se da cualquiera de las siguientes conductas en el paciente:
 - a) saltarse las dosis para prolongar la duración del medicamento;
 - b) tomar menos cantidad de la indicada para prolongar la duración del medicamento;
 - c) no comprar la prescripción de mantenimiento por ser muy costosa.

Estratificaron una muestra de 13.835 pacientes en aquellos de 65 años de edad o mayores, y quienes eran menores de 64 años. El 38% de los pacientes no ancianos y el 19% de las personas ancianas, refirieron no cumplir el tratamiento antidepresivo debido a los costes. La falta de adherencia relacionada con los costes se asoció de forma significativa en el caso de

los ancianos, a mayor edad, sexo femenino, raza afroamericana, ingresos anuales, y cobertura de fármacos (seguro médico). Para ambos grupos se relacionó con el número de enfermedades asociadas, afectación de las actividades de la vida diaria y en el caso de la cobertura de fármacos, solo para aquellos entrevistados sin ninguna cobertura médica⁸⁵.

Situación familiar

- 3 El estudio de Busch y cols., (2004) observó que aquellos pacientes casados (OR=1,20; $p < 0,01$) y con ingresos más elevados (OR=1,00; $p < 0,05$) tienen mayor probabilidad de adherirse adecuadamente al tratamiento⁶⁰. Bull y cols. (2002), observaron que los pacientes separados(as), divorciados(as) o viudos(as) eran dos veces más propensos a abandonar el tratamiento que aquellos que se encontraban casados⁶⁵.

Nivel educativo

- 3 Fernández y cols. (2006) observaron una mayor probabilidad de recibir tratamiento adecuado a GPC en España para EDM en aquellos pacientes que viven en grandes ciudades (OR=2,97, IC 95% 1,3-6,8) y con un alto nivel educativo (OR=3,36 IC 95% 1,1-9,8)⁷⁷.
- 3 Burra y cols. (2007) observaron que el tener un nivel de estudios inferior o igual al de educación secundaria (OR=4,43 IC95% 1,03-18,9; $p < 0,05$) se relacionaba de forma significativa con una menor probabilidad de adherencia¹³.

Campañas socio-sanitarias

- 2+ Bambauer y cols. (2006) evaluaron el impacto de un programa coordinado entre farmacias y médicos que avisaba inmediatamente a los médicos de aquellos pacientes que no habían repuesto su prescripción de AD al cabo de 10 días de lo indicado, sin encontrar resultados significativos⁸⁶.
- 1+ Asimismo, Kutcher y cols. (2002), en un estudio aleatorizado para evaluar el impacto de un programa de estímulo de adherencia mediante cartas informativas sobre la depresión y el tratamiento antidepresivo en pacientes en tratamiento con sertralina, no encontraron diferencias significativas después de 29 semanas de intervención entre el grupo asignado al programa y el grupo control. Aun cuando la satisfacción global con sertralina mejoró en los pacientes del grupo asignado al programa, no se mejoraron las variables de eficacia del tratamiento, ni la adherencia⁸⁷.
- 1- Brook y cols. (2005) mostraron que un programa educativo durante la fase de continuación de la me-

dicación antidepresiva llevado a cabo por un grupo de farmacéuticos en diferentes regiones de los Países Bajos, incluyendo videos informativos para los pacientes con nuevo EDM que recibían tratamiento, no mejoró significativamente el cumplimiento del tratamiento antidepresivo⁸⁸.

- 1- Bosmans y cols. (2007) realizaron una evaluación económica sobre este mismo programa educativo, considerando los recursos necesarios para su implementación en la práctica clínica. No encontraron que fuera más coste-efectivo que los cuidados habituales tras seis meses de seguimiento⁸⁹. Vergouwen y cols. (2005) evaluaron la efectividad de dos intervenciones: "Depression care programme" (DCP) y "Systematic follow-up programme" (SFP) sobre el cumplimiento de la medicación antidepresiva (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) en pacientes con TDM en atención primaria. Las características más importantes de estos programas educativos son descritas en la tabla 2. Después de seis meses de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de cumplimiento entre el grupo que recibió DCP vs el grupo SFP por lo cual el seguimiento sistemático regular de los pacientes deprimidos parece ser una intervención por sí sola⁹⁰.
- 1+ Adler y cols. (2004) evaluaron el cumplimiento de la medicación antidepresiva en pacientes con TDM y comparó un grupo que recibía cuidados especiales ("pharmacist intervention") vs un grupo que recibió cuidados estándar en atención primaria. Al cabo de seis meses, se realizó un análisis por subgrupos en el que la intervención mostró un claro beneficio en aquellos pacientes que no recibían medicación antidepresiva en el momento de ingresar en el estudio, pero no se observó impacto significativo en aquellos que ya recibían medicación antidepresiva⁹¹.
- 1- Hoffman y cols. (2002) evaluaron el impacto de un programa educativo mediante correspondencia mensual en pacientes que recibían medicación antidepresiva a los 30, 90 y 180 días. Se enviaban cartas recordando

a los pacientes la importancia del cumplimiento de la medicación antidepresiva, además de una lista de consejos respecto al tratamiento: transcurrirían entre 2 y 4 semanas antes de notar algún efecto, debían continuar la terapia aún si se sentían mejor, debían consultar con el profesional antes de suspender la medicación, debían tomarla diariamente tal y como fue prescrita, mantener visitas regulares con los profesionales que facilitaban el tratamiento y llamar si tenían más preguntas, etc. En este estudio se observó que tras el primer mes de seguimiento ambos grupos presentaron tasas de cumplimiento similares (58.9% para el grupo con intervención y 57.4% para el grupo control). Sin embargo, la diferencia en el cumplimiento a los tres y seis meses fue modesta pero significativa y a favor de la intervención. Por otro lado, el estudio también presentaba algunas limitaciones; siendo la más importante la inclusión de todos los pacientes que recibían nueva medicación antidepresiva, independientemente de su diagnóstico. Por tanto, es difícil generalizar el impacto de esta intervención a los pacientes con un diagnóstico específico (por ejemplo TDM). Por otro lado, se estudiaron dos intervenciones, una dirigida a los profesionales que administraban el tratamiento y otra a los pacientes que recibían la medicación antidepresiva. Por ello no se puede determinar si las dos intervenciones juntas son necesarias para lograr mejorar el cumplimiento de la medicación o si solamente una de ellas es necesaria para lograr este objetivo⁹².

- 2+ Aubert y cols. (2003) evaluaron el impacto del consejo telefónico y los recordatorios por correo electrónico en la adherencia de 505 pacientes al tratamiento antidepresivo. Los participantes del programa recibieron 4 llamadas telefónicas y 5 correos electrónicos centrados en la importancia de la adherencia al tratamiento, barreras a la adherencia, calidad de vida, síntomas depresivos y satisfacción del paciente con el programa. Los pacientes incluidos en el programa fueron significativamente más adherentes al tratamiento durante las fases agudas (89,9% vs 67,7%, $p < 0,001$) y de continuación (81,1% vs 57,6%, $p < 0,001$). Además fueron significativamente más propensos a continuar el tratamiento tras 7 meses desde su inicio (77,8% vs 49,5%,

Tabla 2

Características de dos tipos de programas para mejorar el cumplimiento con el tratamiento en TDM90.

| Intervención | Dosis AD basada en la evidencia | Mejoras en la educación al paciente | Mejoras en la educación al médico de AP | Se promueve la participación activa del médico de AP y del paciente en el tratamiento | Apoyo | Seguimiento sistemático |
|--------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|---|-------|-------------------------|
| DCP | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| SFP | Sí | No | No | No | No | Sí |

DCP: Programa de atención al paciente depresivo (siglas en inglés).
SFP: Programa de seguimiento sistemático (siglas en inglés)

$p < 0,001$), y repusieron sus fármacos en tiempos más acordes a los de la indicación médica (± 0 días vs ± 18 días, $p < 0,001$)⁹³.

- 1+ Asimismo, Akerblad y cols. (2003) observaron que ninguna de las dos intervenciones (programa educativo y monitorización de la medicación) produjo un significativo incremento en el cumplimiento, a pesar de que ambos grupos de intervención mostraron numéricamente mayor tasa de cumplimiento comparado con el grupo control y significativamente más pacientes asignados al programa educativo respondieron al tratamiento, tras seis meses de seguimiento, comparado con los que recibieron los cuidados habituales. Los pacientes cumplidores (independientemente de las dos intervenciones utilizadas) presentaron mejor respuesta al tratamiento que los no cumplidores⁶.

por médicos en clínicas no psiquiátricas tenían mayor probabilidad de adherencia, en comparación con los pacientes atendidos por profesionales no médicos. Cuando el modelo de análisis se ajusta para la variable 'tipo de centro de salud', se determinó una mayor adherencia en los pacientes que recibieron la prescripción de la medicación antidepresiva por un profesional médico, en el escenario de una clínica psiquiátrica⁶⁰.

- 3 Tai-Seale y cols. (2000) observaron que en aquellos pacientes cuyo plan de salud contemplaba la visita de un trabajador social, no había una mejora en la adherencia al tratamiento ($\beta = -0.569$, $p = 0,01$), lo que contradice las teorías que afirman que los trabajadores sociales velarían por mejorar la calidad, eficacia y continuidad del tratamiento, mejorando la adherencia⁶⁶.

V. Factores relacionados con la Organización del Sistema.

1. Características del servicio de salud (centralización, multidisciplinariedad, accesibilidad, tiempo de espera).

| RECOMENDACIÓN |
|--|
| Los clínicos deberían considerar que la accesibilidad de los servicios sanitarios (facilidad para ser atendido si surgen efectos secundarios o complicaciones durante el tratamiento) favorece el cumplimiento durante el mantenimiento de la medicación antidepresiva. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D) |

| RECOMENDACIÓN |
|--|
| Los clínicos deberían tener en cuenta que un mayor número de profesionales por habitante, así como la mejora en la gestión y renovación de recetas favorecen el mayor cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Depresivo Mayor. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D) |

- 2- Akincigil y cols. (2007) observaron una peor adherencia en la fase de continuación del tratamiento AD en aquellos pacientes con seguros médicos de cobertura integral (en este caso representados por el sistema HMO norteamericano) respecto a aquellos pacientes con planes de indemnización (Indemnity Plan Enrollees) ($OR = 0,62$, IC 95% 0,42-0,92)²².
- 3 El estudio de Busch y cols. (2004), analizó la adherencia a la medicación antidepresiva según las GPC disponibles hasta la fecha del estudio, en pacientes veteranos de guerra en EEUU. Sólo aquellos pacientes atendidos

VI. Factores relacionados con la Terapia.

En la mayoría de pacientes con TDM el tratamiento durante la fase aguda (6-12 semanas) puede ser insuficiente y se ha descrito que entre el 30 y el 50% de los pacientes que responden al tratamiento a corto plazo desarrollarán una recaída en el año posterior a la discontinuación de la terapia⁹⁴. El tratamiento del TDM tiene tres fases: la fase aguda (12 semanas) tiene por objetivo aliviar los síntomas de la depresión y tratar los efectos adversos cuando se presenten con la finalidad de lograr un mejor cumplimiento. La fase de continuación (4-9 meses) previene las recaídas y la fase de mantenimiento (10 meses en adelante) está encaminada a la prevención de recurrencias. En pacientes con alto riesgo de recurrencia, el tratamiento con una duración de un año es recomendable, con el objetivo de reducir la probabilidad de recurrencia y restaurar la calidad de vida del paciente⁹⁵.

1. Predominio de la eficacia o tolerabilidad de los AD en el cumplimiento del tratamiento.

| RECOMENDACIÓN |
|--|
| Los clínicos deberían tener en cuenta que el aumento de peso secundario al tratamiento afecta negativamente y, en mayor medida en mujeres, al cumplimiento con el tratamiento antidepresivo, respecto a otros efectos adversos (molestias digestivas, ansiedad, sedación). El aumento de peso es uno de los factores más frecuentes en mujeres jóvenes y de mediana edad, que afecta el cumplimiento; sin embargo, también puede ser un factor importante asociado al cumplimiento en mujeres de cualquier edad (GRADO DE RECOMENDACIÓN C). La somnolencia secundaria al tratamiento, afecta negativamente al cumplimiento con la medicación AD en pacientes con TDM, principalmente en relación a la actividad laboral del paciente (actividades que requieran mayor atención y concentración) y cuando existe medicación concomitante. No parece variar en |

función de la edad y sexo del paciente, y su impacto sobre el cumplimiento es menor que la disfunción sexual y el aumento de peso. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C)

Una de las causas más frecuentemente argumentadas de discontinuación son los efectos secundarios de la medicación⁹⁶.

2++Demyttenaere y cols. (1998) compararon amitriptilina con fluoxetina usando MEMS para diferenciar entre "abandono" (discontinuación prematura) e incumplimiento (faltas puntuales en la toma de la medicación) en pacientes de ambulatorio al cabo de 9 semanas. Mientras la eficacia fue comparable entre los dos grupos de tratamiento, una proporción significativamente mayor de pacientes discontinuó el tratamiento como resultado de la falta de eficacia o eventos adversos en el grupo de amitriptilina (45.2%) comparado con el grupo de fluoxetina (17.1%). Los autores sostienen que la relación entre eficacia, eventos adversos y cumplimiento es compleja. El abandono prematuro y el incumplimiento pueden ser determinados por diferentes factores²¹.

2++Melartin y cols. (2005), en un estudio prospectivo, observaron que mientras el tratamiento se administró adecuadamente en la mayoría de pacientes durante la fase aguda, cerca de la mitad de los pacientes (49%) interrumpió el tratamiento prematuramente durante la fase de continuación. Este "abandono" del tratamiento al iniciar la segunda fase de la terapia, estuvo condicionado por una actitud negativa del paciente respecto a la medicación antidepresiva, el temor a la dependencia o los efectos adversos de la terapia, entre otras variables⁹⁷.

2+ Un estudio de Goethe y cols. (2007) evaluó 406 pacientes adultos con diagnóstico de EDM. En este trabajo observaron que los efectos secundarios más molestos fueron de mayor a menor frecuencia: disminución del deseo sexual, insomnio, ganancia de peso, síntomas gástricos y cefaleas. En otros estudios, las causas argumentadas por los pacientes para la discontinuación del tratamiento fueron: efectos secundarios (12.8%), "el medico me indicó parar la medicación" (12.6%), "los ISRS no ayudan" (11.1%) y "el EDM finalizó" (3%) entre otros. El análisis de regresión logística halló que el riesgo de discontinuación se doblaba al tener efectos secundarios "extremadamente molestos" ≥ 1 (OR 2.15; IC 95% 1.27-3.64). Por otro lado, los cambios de peso se asociaron a una mayor adherencia, al igual que el uso de benzodiazepinas. Este punto es, no obstante, difícil de interpretar debido a que en el estudio no se ha categorizado el cambio de peso como ganancia o pérdida de peso. Teniendo en cuenta que los efectos secundarios se pre-

sentan en general en más del 90% de los pacientes incluso en este estudio solo dos efectos secundarios se asociaron a discontinuación del tratamiento: ansiedad y cambios de peso⁹⁸.

2. Influencia de los efectos adversos en la retirada prematura del tratamiento.

Uno de los factores de mayor influencia en el cumplimiento es la tolerabilidad y la eficacia de la medicación antidepresiva. Este hecho está claramente determinado por el perfil farmacológico de los AD.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los inhibidores selectivos de recaptación noradrenalina (ISRN) tienen diferentes perfiles de tolerabilidad basados en su selectividad relativa por varios receptores farmacológicos. Es bien conocido que los acontecimientos adversos asociados con los ATCs resultan de una interacción con receptores alfa adrenérgicos, acetilcolina, histamina y dopamina.

3 Este perfil ocasiona un amplio rango de efectos adversos incluyendo sedación, hipotensión, sequedad de boca, taquicardia, incontinencia urinaria, ganancia de peso y exacerbación de psicosis⁹⁹⁻¹⁰¹.

2+ A pesar de su mejor tolerabilidad, los ISRS pueden provocar eventos adversos que, en determinadas circunstancias, conducirían a los pacientes a abandonar la medicación, incluyendo: náuseas, ansiedad/nerviosismo, insomnio y disfunción sexual. Para los IRSN, como venlafaxina, el perfil de eventos adversos es similar a los ISRS, pero además incluyen efectos adrenérgicos¹⁰². El tratamiento, a la dosis correcta, con el antidepresivo adecuado y durante suficiente tiempo, tiene un impacto importante sobre el cumplimiento de la medicación antidepresiva. La falta de un efecto inmediato es una de las razones principales para el "abandono" prematuro de la farmacoterapia; mientras que la aparición temprana de efectos adversos puede empeorar aun más este problema¹⁰³.

1+ Mirtazapina actúa sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico bloqueando los receptores pre-sinápticos alfa-adrenérgicos y alfa-heterorreceptores respectivamente así como los 5 HT₂ y 5 HT₃¹⁰⁴. Este antidepresivo resulta en un perfil de tolerabilidad que puede incluir sequedad de boca, vértigo, sedación, incremento del apetito, ganancia de peso y cefalea aunque rara vez provoca disfunción sexual. Los efectos adversos más comúnmente asociados con el IRN reboxetina son típicamente adrenérgicos: sequedad de boca, estreñimiento, cefalea, insomnio y sudoración¹⁰⁵.

2++Algunos estudios y meta-análisis han evaluado la "tasa de abandono" de la medicación antidepresiva debido a eventos adversos y la falta de eficacia. Montgomery y cols. (1995) desarrollaron un meta-análisis de 67 estudios publicados, aleatorizados, controlados de ATC vs ISRS, comparando las tasas de abandono a consecuencia de efectos adversos o falta de eficacia como marcador de cumplimiento al tratamiento. El estudio reveló que los ISRS son generalmente mejor aceptados que los ATC. Menos pacientes discontinuaron el tratamiento con ISRS (21.3%) comparado con ATC (25.6%). La tasa discontinuación debido a efectos adversos fue sólo del 19.4% para ISRS y el 27.2% para ATCs¹⁰⁶.

2++Un segundo meta-análisis de 62 estudios publicados, aleatorizados, controlados compararon las tasas de discontinuación para ISRS y ATC observó similares resultados: la tasa de discontinuación debido a acontecimientos adversos fue del 14.4% y del 18.8% para ISRS y ATCs, respectivamente¹⁰⁷.

En resumen, en general los ISRS son mejor tolerados con una menor "tasa de abandonos" que los ATCs. Las tasas de discontinuación debido a efectos adversos asociados con IRSN y el IRN reboxetina son similares a los reportados para los ISRS.

1+ Beasley y cols. (2000), en una revisión sistemática y meta-análisis obtenidos a partir del análisis de 25 ensayos clínicos en pacientes con diagnóstico de TDM que recibieron fluoxetina (20 a 80 mg/día) o ATCs, observaron que, a pesar de que fluoxetina está bien tolerada en la fase aguda del tratamiento en adultos -especialmente a la dosis de 20 mg/día-, las tasas de abandonos debido a efectos adversos fueron similares para pacientes que recibieron esta dosis de fluoxetina comparada con los controles. Los acontecimientos adversos que lideraron la discontinuación del tratamiento también fueron evaluados, siendo el insomnio, las náuseas y el nerviosismo los más frecuentes comparados con los controles¹⁰⁸.

3. Diferencias entre los diversos tratamientos antidepresivos – ATC, ISRS, IRSN, NaSSA y Bupropión, en relación al cumplimiento.

| RECOMENDACIÓN |
|--|
| Los clínicos deberían tener en cuenta que los ISRS frecuentemente se relacionan a un mayor cumplimiento con el tratamiento en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, seguido de los IRSN, Bupropión, NaSSA. Los ATC frecuentemente se relacionan a un menor cumplimiento. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D) |

1- Algunos estudios que han comparado el cumplimiento del tratamiento con los ISRS y los ATC mostrando que los ISRS tienen menos y más tolerables efectos adversos que los ATC. Sin embargo, no se han evidenciado diferencias significativas en su efecto sobre el cumplimiento del tratamiento en el TDM¹⁰⁹.

1+ Mao et. al. (2008) evaluó pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de depresión mayor (moderada a grave) y comparó dos intervenciones: escitalopram 10 mg/d vs fluoxetina 20 mg/d durante 8 semanas. El objetivo primario en este ensayo clínico fue el cambio en la escala HAM-D-17 (eficacia), no encontrando diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Se evaluó el cumplimiento de la medicación antidepresiva (corto plazo) mediante contabilidad de comprimidos y autoregistro, siendo el cumplimiento alto en ambos grupos de intervención (121/123 en escitalopram y 115/117 en fluoxetina) sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a eventos adversos fue también similar (5% en escitalopram y 4% en fluoxetina)¹¹⁰.

2+ Mullins y cols. (2005), en un estudio de cohorte retrospectiva, describieron la terapia de cambio de antidepresivo y el patrón de discontinuación en pacientes que recibían tres tipos de ISRS (Zoloft[®], Paxil[®], Celexa[®]), aunque no su presentación genérica, comparando el cambio en el uso de un ISRS a otro ISRS y las tasas de discontinuación entre pacientes que iniciaron terapia con estos ISRS. Se observó una mayor tasa de abandono entre los pacientes que recibían Paxil[®] (Paroxetina) comparado con los pacientes que recibían Zoloft[®] (Sertralina) y Celexa[®] (Citalopram), la explicación clínica de esta diferencia y el cumplimiento tendrá que ser evaluada en posteriores estudios¹¹¹.

4. Influencia de la disfunción sexual sobre el cumplimiento

| RECOMENDACIÓN |
|---|
| Los clínicos deberían considerar que la disfunción sexual en varones, secundaria al tratamiento, afecta negativamente y en mayor medida al cumplimiento de la medicación antidepresiva, respecto a otros efectos adversos (alteraciones del sueño, aumento de peso, molestias gastrointestinales). La disfunción sexual es uno de los factores que afecta el cumplimiento de la medicación antidepresiva de manera más frecuente en varones jóvenes y de mediana edad (inclusive puede conllevar abandono del tratamiento) sin que el paciente lo advierta a su médico y por tanto no suele ser diagnosticada oportunamente. (GRADO DE RECOMENDACIÓN C) |

- 1+ La disfunción sexual (DS) ha sido particularmente asociada con el uso de clomipramina, ISRS y IRSN. La evidencia disponible sugiere que la DS estaría estrechamente relacionada con el mecanismo de acción serotoninérgico. El tratamiento con bupropión, moclobemida o mirtazapina parece no provocar o incluso aliviar los problemas sexuales sin comprometer su eficacia antidepressiva¹¹².
- 2+ Datos obtenidos de encuestas con series largas de entre 3.500 y 10.000 pacientes en distintos países del mundo, señalan sorprendentes y altísimos porcentajes de abandonos por disfunción sexual: el 50.8% en la "Encuesta GAMIAN", Montejo y cols. (1997, 2001) administrando el cuestionario de disfunción sexual asociado a psicofármacos (PRSexDQ-SALSEX), evaluaron la incidencia de la DS secundaria a la medicación antidepressiva en más de mil pacientes con función sexual normal previa al uso del antidepressivo y compararon la frecuencia e intensidad de disfunción sexual entre pacientes que recibían diferentes AD. El estudio halló que la DS era subestimada por los clínicos y constituyó el efecto secundario más frecuente (>60%) entre los pacientes que reciben ISRS, clomipramina y venlafaxina. El 36% de los pacientes pensaron en abandonar el tratamiento por esta causa. La tolerabilidad a largo plazo debe ser evaluada adecuadamente de manera que permita al paciente y su pareja alcanzar la mejor calidad de vida posible¹¹³.
- 1+ Thase et. al. (2006), en un ensayo clínico multicéntrico, evaluaron pacientes con diagnóstico de depresión mayor comparando el uso de bupropión XL vs venlafaxina XR durante 12 semanas, teniendo como desenlace primario la DS y como desenlaces secundarios eficacia y tolerabilidad. Bupropión XL y venlafaxina XR demostraron una eficacia similar. Sin embargo, respecto a la función sexual, se observó una diferencia significativa favorable a bupropión XL cuando en comparación con venlafaxina XR. En el caso de varones, hubo diferencias a partir de la semana 5 de tratamiento y esta se mantuvo hasta el final del seguimiento. En las mujeres, la diferencia se evidenció solo en las semanas 5 y 6 del tratamiento. Los efectos adversos que con más frecuencia llevaron a una discontinuación prematura fueron insomnio, náuseas, cefalea y tremor en el grupo que recibió venlafaxina XR; mientras que en el grupo que recibió bupropión XL los eventos adversos más frecuentes que conducen a discontinuar la medicación fueron vértigo y ansiedad¹¹⁴.

5. Pautas de administración relacionadas con mejor cumplimiento.

RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían considerar que la administración de dosis única (monodosis) de la medicación favorece el cumplimiento

en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D)

- 1- El cumplimiento del tratamiento en el TDM puede variar entre los diferentes tipos de medicamentos y su régimen terapéutico. El cumplimiento con una dosis semanal de fluoxetina mostró ser discretamente mayor (86%) que la dosis diaria de fluoxetina (79%) durante la fase de continuación en el tratamiento del TDM¹¹⁵.
- 2+ Stang y cols. (2007), en un estudio observacional retrospectivo encontraron que los pacientes con TDM que recibieron bupropión en su formulación una vez por día (XL) tuvieron significativamente un mayor cumplimiento que quienes recibieron bupropión en su formulación dos veces por día (SR). Adicionalmente, esta diferencia en el cumplimiento según la formulación de bupropión se mantuvo en el análisis multivariante, después de controlar potenciales covariables relacionadas con el cumplimiento del tratamiento del TDM. Este análisis asumió que, independientemente de la formulación, cualquier paciente que iniciaba el tratamiento con bupropión debería continuar la terapia por el periodo completo de seguimiento (9 meses). Sin embargo, esta duración del tratamiento pudo no haber sido adecuada para todos los pacientes. Este estudio no permitió obtener información acerca de los motivos de la falta de cumplimiento¹¹⁶.
- 2+ McLaughlin y cols. (2007) evaluaron el impacto de dos pautas de administración de bupropión sobre el cumplimiento durante 9 meses de seguimiento, calculando la tasa de posesión de la medicación (MPR, por sus siglas en inglés). En el análisis de regresión logística multivariante que comparaba la probabilidad de obtener un MPR mayor o igual a 0.7 controlando para otros factores, el uso de bupropión XL obtuvo una significativa mejora en la persistencia a la terapia comparado con bupropión SR¹¹⁷.

6. Psicoterapia y/o Psicoeducación y su relación con mejoras en el cumplimiento del tratamiento antidepressivo

RECOMENDACIÓN

Los clínicos deberían considerar que la psicoeducación puede mejorar el cumplimiento a la medicación en el tratamiento a largo plazo del TDM, seguido de la terapia cognitivo conductual y la psicoterapia de apoyo. (GRADO DE RECOMENDACIÓN D)

Algunas psicoterapias específicas (terapia cognitiva conductual, programas educativos y otros) diseñadas para

mejorar el cumplimiento en el tratamiento del TDM no se han estudiado lo suficiente o de manera rigurosa (a pesar de su larga historia), por lo que no proporcionan evidencia científica con alta validez y fiabilidad sobre la eficacia de dichas intervenciones. Sin embargo, parece que el cumplimiento puede mejorarse con intervenciones que apoyan la prescripción de medicación antidepressiva.

- 1- Pampallona y cols. (2004) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis que evaluó la persistencia en el tratamiento y la eficacia de la psicoterapia en combinación con la medicación antidepressiva vs farmacoterapia sola. El estudio determinaba que la eficacia de la terapia combinada era significativamente mayor que la farmacoterapia sola. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, cuando se excluyeron los que respondieron al tratamiento y se midió el OR del "abandono" de la terapia, la medida de asociación resumen fue $OR=0.86$ (IC 95% 0.86-1.24), señalando una diferencia no significativa en la distribución de pacientes que abandonaron o no respondieron al tratamiento en relación a una terapia combinada vs farmacoterapia sola¹¹⁸.
- 2+ Peveler y cols. (1999) compararon dos métodos (consejo psicosocial vs folletos informativos) para mejorar el cumplimiento con el tratamiento antidepressivo (dothiepin o amitriptilina) en pacientes que iniciaban tratamiento en atención primaria. Se observó que sólo la mitad de los participantes en el estudio presentaba criterios para TDM y, tras 12 semanas de seguimiento, en el análisis por subgrupos se halló que el consejo psicosocial administrado por una enfermera entre las semanas seis y ocho del tratamiento tenía un efecto favorable y significativo sobre el cumplimiento en pacientes con TDM ($\chi^2 = 6.33$, $df = 1$, $p = 0.012$). Por otro lado, el uso de un folleto conteniendo información sobre la medicación, efectos adversos y qué hacer en caso de olvidar una dosis no mejoró el cumplimiento en estos pacientes⁸³.

La mayoría de estudios evaluaron una variedad de intervenciones por lo que no fue posible determinar qué componente de la intervención (o combinación de componentes) mejoraba la adherencia. Adicionalmente, los estudios analizaron los datos relacionados con más de un trastorno afectivo (TDM y otros), sin describir la efectividad de la psicoterapia en cada patología específica, o si la psicoterapia ofreció mejoras comparativas en algunos subgrupos de trastornos afectivos respecto a otros.

- 1- Dekker y cols. (2005) compararon dos intervenciones: corta (8 semanas de psicoterapia) y larga (16 semanas de psicoterapia), ambos grupos recibieron medicación antidepressiva durante seis meses. El cumplimiento fue similar para los grupos en comparación (psicoterapia corta y psicoterapia larga), alcanzando una tasa de

cumplimiento con el tratamiento antidepressivo del 76%, sin existir diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos¹¹⁹.

- 1- Loh et al (2007), en un ensayo clínico, evaluó un programa educativo basado en la toma de decisiones compartidas en varias fases, en el cual se formaba al médico mediante esta técnica a través de módulos diseñados para este fin. La intervención no mostró diferencias en el cumplimiento respecto al grupo que recibió cuidados habituales. Se valoró el cumplimiento mediante el informe del paciente y su médico aunque no se usaron métodos de medición objetivos en este estudio¹²⁰.
- 1- Singh y cols. (1997) evaluaron – a través de un ensayo clínico comparativo – un programa de ejercicios (progressive resistance training, PRT) vs un programa educativo durante 10 semanas en pacientes mayores de 60 años con EDM, teniendo como objetivo primario cambios en la gravedad de síntomas. Todos los sujetos incluidos en el estudio completaron las 10 semanas de seguimiento, la media de cumplimiento en el grupo de ejercicios fue del 93%, y en el grupo control fue de 95%. Lamentablemente no se ha valorado los efectos de estos programas sobre el cumplimiento a la terapia a largo plazo en este grupo de pacientes¹²¹.

CONCLUSIONES

Los pacientes con Depresión Mayor y sin comorbilidad con otros trastornos mentales, los que se encuentran en la fase aguda del tratamiento, así como los que presentan un episodio recurrente, frecuentemente tienen mejor cumplimiento con el tratamiento antidepressivo.

Los pacientes con depresión grave y aquellos que presentan síntomas ansiosos frecuentemente tienen un mejor cumplimiento con el tratamiento antidepressivo.

El conocimiento de la enfermedad y de los aspectos biológicos de la depresión entre los pacientes, así como un entendimiento de la necesidad de recibir tratamiento farmacológico y las opciones terapéuticas disponibles mejora el cumplimiento con el tratamiento antidepressivo.

Son necesarios más estudios para determinar la influencia de los aspectos sociales sobre el cumplimiento con la medicación antidepressiva.

La somnolencia es un factor que afecta negativamente al cumplimiento con la medicación antidepressiva, principalmente en relación a la actividad laboral del paciente y si existe medicación concomitante. No parece variar en función de la edad o el sexo del paciente y su impacto sobre

el cumplimiento parece ser mucho menor que la disfunción sexual y el aumento de peso.

El aumento de peso es uno de los efectos secundarios que afecta el cumplimiento, más frecuentes en mujeres jóvenes y de mediana edad; sin embargo, también puede ser un factor importante asociado al cumplimiento en mujeres de cualquier edad.

La disfunción sexual es uno de los efectos secundarios que afecta el cumplimiento con el tratamiento antidepresivo, más frecuentemente en varones jóvenes y de mediana edad; muchos pacientes no informan a su médico y, por tanto, suele no diagnosticarse oportunamente.

La psicoeducación puede mejorar el cumplimiento con el tratamiento a largo plazo del TDM, seguido de la psicoterapia cognitivo conductual y la psicoterapia de apoyo.

ABREVIATURAS

- **ACDQ:** cuestionario de adherencia al tratamiento (siglas en inglés)
- **AD:** antidepresivos
- **ATC:** antidepresivos tricíclicos
- **AVAD:** años de vida ajustados por discapacidad
- **CES-D:** escala de depresión del centro para estudios epidemiológicos
- **DESS:** escala de signos y síntomas para la evaluación de discontinuación (siglas en inglés)
- **DCP:** programa de cuidados en depresión (siglas en inglés)
- **DS:** disfunción sexual
- **ESEMed:** estudio europeo de epidemiología de los trastornos mentales
- **EDM:** episodio depresivo mayor
- **GPC:** guías de práctica clínica
- **IDM:** compromiso para la toma de decisiones (siglas en inglés)
- **ISN:** inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina
- **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- **ISRSN:** inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
- **MADRS:** escala de medida de depresión de Montgomery y Åsberg (siglas en inglés)
- **MEMS:** sistema de monitorización de eventos asociados a la medicación (siglas en inglés)
- **NaSSA:** antagonistas selectivos de la serotonina y noradrenalina
- **SIGN:** sistema escocés para la elaboración de guías de práctica clínica (siglas en inglés)
- **SFP:** programa de seguimiento sistemático (siglas en inglés)

- **TDM:** trastorno depresivo mayor
- **TAG:** trastorno de ansiedad generalizada

LISTADO DE EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL CONSENSO (MÉTODO DELPHI)

- **Dr. Diego Arenas Ros**
Psiquiatra Director Médico Centro asistencial San Juan de Dios (Málaga)
- **Dr. Manuel Arias Bal**
Psiquiatra. Clínica Psiquiátrica Arias Bal (Vigo)
- **Dr. Vicent Balanzá Martínez**
Profesor Asociado de Psiquiatría. Universitat de València, CIBERSAM
- **Dr. Manuel Barceló Iranzo**
Psiquiatra. Hospital La Fe (Valencia)
- **Dra. Pilar Benito González**
Facultativo Especialista de Área. Unidad de Salud Mental III (Santander)
- **Dr. David Bussé i Olivé**
Profesor de Psiquiatría. Universitat Internacional de Catalunya
- **Dr. Javier Camarasa Pérez**
Facultativo Especialista de Área psiquiatría, Centro de salud mental "PONTONES", Hospital 12 de Octubre (Madrid)
- **Dr. Mateo Campillo Agustí**
Jefe de Servicio del Hospital Morales Meseguer (Murcia)
- **Dra. Pilar Cano Cano**
Adjunto al Departamento de Psiquiatría. Centro de Salud Mental de Carabanchel (Madrid)
- **Dr. Carlos Cañete Nicolás**
Médico Adjunto de Psiquiatría. CSM Malva-rosa. Hospital Clínico-Universitario (Valencia)
- **Dr. Ramón Coronas Borri**
Psiquiatra Adjunto de la Corporació Hospitalària Parc Taulí, Sabadell (Barcelona)
- **Dr. Alfredo Cortell Sivera**
Jefe de Sección de Psiquiatría. Hospital Francesc de Borja (Gandía)
- **Dra. Pastora Cuevas Muñoz**
Psiquiatra de la Unidad de Gestión Clínica de la Salud Mental del Hospital del SAS de Jerez de la Frontera (Cádiz)
- **Dr. Juan Ignacio Franch Valverde**
Catedrático de la Escuela Universitaria de Enfermería. Jefe de Sección del Hospital de Día del Servicio de Psiquiatría de Hospital Clínico Universitario (Valladolid)
- **Dra. Pilar García-Ramberde Rodríguez**
Coordinadora de la Unidad de Salud Mental del Hospital Gutierrez Ortega (Valdepeñas)
- **Dr. Mauro García Toro**
Jefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital Son Llatzer (Palma de Mallorca)
- **Dr Luis Goenechea Alcalá-Zamora**
Facultativo Especialista de Área del Hospital Virgen de la Salud (Toledo)

- **Dr. Adelto Gonzalez Gmelch**
Coordinador de la Unidad de Trastornos Alimentarios, Hospital Universitario (Canarias)
- **Dr. Luis Gutiérrez Rojas**
Coordinador de la Unidad de Salud Mental Comunitaria de Baza (Granada)
- **Dr. Miguel Hernández Viadel**
Psiquiatra Servicio de Psiquiatría Hospital Clínico (Valencia)
- **Dr. Celso Iglesias García**
Psiquiatra. Hospital Valle del Nalón. Langreo. (Asturias)
- **Dr. Luis Javier Irastorza Eguskiza**
CSM Arganda, Hospital Virgen de la Torre, (Madrid)
- **Dr. Jose María Lomba Borrajo**
Psiquiatra, Complejo Hospitalario de Ourense
- **Dr. Alfredo Martínez Larrea**
Hospital Virgen del Camino (Pamplona)
- **Dr. Juan de Dios Molina Martín**
Unidad de Hospitalización Breve. Hospital Dr. Rodríguez Lafora (Madrid)
- **Dr. Leonardo Noyano Castro**
Psiquiatra Hospital Reina Sofía (Córdoba)
- **Dra. Enriqueta Ochoa Mangado**
Psiquiatra. Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal (Madrid)
- **Dr. Sergio Ocio León**
Coordinador del Centro de Salud Mental de Mieres. Área VII (Asturias)
- **Dr. Luis Pacheco Yáñez**
Psiquiatra. Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud (Bilbao)
- **Dr. Alfonso Pérez Poza**
Alfonso Pérez Poza. HUMS (Zaragoza)
- **Dra. Nieves Prieto Mestre**
Médico Adjunto del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario (Salamanca)
- **Dr. Jordi Pujol Domingo**
Médico Psiquiatra, Coordinador del Centro de Salud Mental de Tarragona, Centro de Salud Mental de Tarragona
- **Dra. Gemma Safont Lacal**
Médico Adjunto del Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, (Barcelona)
- **Dr. Javier Sánchez García**
Psiquiatra Adjunto CSM Getafe, Coordinador Psiquiatría Síntesis (Madrid)
- **Dra. Olga Sanz Granado**
Psiquiatra. Equipo de Salud Mental del Distrito 3 (Burgos)
- **Dr. Manuel Serrano Vázquez**
Jefe de la Unidad de Hospitalización de Agudos. Hospital Marítimo De Oza (A Coruña)
- **Dra. Juncal Sevilla Vicente**
Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Profesora Asociada. Universidad Autónoma de Madrid
- **Dr. Román Solano Ruipérez**
Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría. Programa de Tr. Mental Grave. Hospital Virgen de la Luz (Cuenca)

- **Dr. Francisco José Vaz Leal**
Catedrático de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Badajoz, Universidad de Extremadura. Jefe de Servicio- Coordinador de la Unidad de Salud Mental y Trastornos Alimentarios del Complejo Hospitalario Universitario (Badajoz)

BIBLIOGRAFÍA

1. W.H.O. The global burden of disease. 2004 update. In. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2004:1-160.
2. Baca Baldomero E, Bulbena A, Domingo A, et al. El estudio ESEMeD-España: comentarios del Comité Científico Español. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;37-8.
3. Burton WN, Chen CY, Conti DJ, Schultz AB, Edington DW. The association of antidepressant medication adherence with employee disability absences. *Am J Manag Care* 2007;13:105-12.
4. Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care* 2006;44:300-3.
5. ICSI. Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care. Eleventh Edition, May 2008.
6. Akerblad AC, Bengtsson F, Ekselius L, von Knorring L. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:347-54.
7. Bosworth HB, Voils CI, Potter GG, Steffens DC. The effects of antidepressant medication adherence as well as psychosocial and clinical factors on depression outcome among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:129-34.
8. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:164-72.
9. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2002;180:104-9.
10. Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, Walthere D, Katrien de B, Michele S. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:36-42.
11. George CF, Peveler RC, Heiliger S, Thompson C. Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:166-71.
12. Keller MB, Hirschfeld RM, Demyttenaere K, Baldwin DS. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:265-71.
13. Burra TA, Chen E, McIntyre RS, Grace SL, Blackmore ER, Stewart DE. Predictors of self-reported antidepressant adherence. *Behav Med* 2007;32:127-34.
14. Bulloch AG, Adair CE, Patten SB. Forgetfulness: a role in noncompliance with antidepressant treatment. *Can J Psychiatry* 2006;51:719-22.
15. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 22:30-3.
16. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 2: the influence of gender and type of impairment. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 22:34-7.
17. Angst J, Gamma A, Neuenschwander M, et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year

- prospective study. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2005;14:68-76.
18. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:196-201.
 19. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 1997;43:27-39.
 20. Demyttenaere K, Haddad P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:50-6.
 21. Demyttenaere K, Van Ganse E, Gregoire J, Gaens E, Mesters P. Compliance in depressed patients with fluoxetine or amitriptyline. Belgian Compliance Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:11-7.
 22. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Walkup JT, Jan S, Crystal S. Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. *Med Care* 2007;45:363-9.
 23. Bockting CL, ten Doesschate MC, Spijker J, Spinhoven P, Koeter MW, Schene AH. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom* 2008;77:17-26.
 24. Ten Doesschate MC, Bockting CL, Koeter MW, Schene AH. Predictors of nonadherence to continuation and maintenance antidepressant medication in patients with remitted recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 2008.
 25. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
 26. Bech P, Lucas R, Amir M, Bushnell D, Martin M, Buesching D. Association between clinically depressed subgroups, type of treatment and patient retention in the LIDO study. *Psychol Med* 2003;33:1051-9.
 27. Brown C, Battista DR, Sereika SM, Bruhlman RD, Dunbar-Jacob J, Thase ME. How can you improve antidepressant adherence? *J Fam Pract* 2007;56:356-63.
 28. Brown C, Battista DR, Bruhlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005;43:1203-7.
 29. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med* 2004;34:1299-308.
 30. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, Tepner RG, Kopp JB, Nilsson ME. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord* 2000;59:119-26.
 31. Regier D.A., J.D. B, K. C-B. Comorbidity of affective and anxiety disorders in the NIHM Epidemiological Catchment Area Program. In: J.D. Maser, Cloninger CR, eds. *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990:113-22.
 32. Sanderson WC, Beck AT, Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships. *Am J Psychiatry* 1990;147:1025-8.
 33. Fava M, Rankin MA, Wright EC, et al. Anxiety disorders in major depression. *Compr Psychiatry* 2000;41:97-102.
 34. Stein MB, Cantrell CR, Sokol MC, Eaddy MT, Shah MB. Antidepressant adherence and medical resource use among managed care patients with anxiety disorders. *Psychiatr Serv* 2006;57:673-80.
 35. Flint AJ, Rifat SL. Anxious depression in elderly patients. Response to antidepressant treatment. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:107-15.
 36. Tollefson GD, Holman SL, Saylor ME, Potvin JH. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry* 1994;55:50-9.
 37. Johnson J, Horwath E, Weissman MM. The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1075-81.
 38. Craig TJ, Grossman S, Bromet EJ, Fochtmann LJ, Carlson GA. Medication use patterns and two-year outcome in first-admission patients with major depressive disorder with psychotic features. *Compr Psychiatry* 2007;48:497-503.
 39. Feil D, Razani J, Boone K, Lesser I. Apathy and cognitive performance in older adults with depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:479-85.
 40. Marin RS, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Reynolds CF, 3rd. Apathy and executive function in depressed elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:112-6.
 41. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001;178:200-6.
 42. Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:587-603.
 43. Bogner HR, Lin JY, Morales KH. Patterns of early adherence to the antidepressant citalopram among older primary care patients: the prospect study. *Int J Psychiatry Med* 2006;36:103-19.
 44. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:285-90.
 45. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:589-94.
 46. Stillel CS, Sereika S, Muldoon MF, Ryan CM, Dunbar-Jacob J. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med* 2004;27:117-24.
 47. Malone KM, Haas GL, Sweeney JA, Mann JJ. Major depression and the risk of attempted suicide. *J Affect Disord* 1995;34:173-85.
 48. Sokero TP, Melartin TK, Rytala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Isometsa ET. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1094-100.
 49. Sokero P, Melartin T, Rytala H, Leskela U, Lestela-Mielonen P, Isometsa E. Adequacy of, attitudes toward, and adherence to treatments by suicidal and nonsuicidal depressed patients. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:223-9.
 50. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol* 2008;22:330-2.
 51. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
 52. Fawcett J. Compliance: definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl 1:4-8; discussion 9-10.
 53. Anseau M, Fischler B, Dierick M, Albert A, Leyman S, Mignon A. Socioeconomic correlates of generalized anxiety disorder and major depression in primary care: the GADIS II study (Generalized Anxiety and Depression Impact Survey II). *Depress Anxiety* 2008;25:506-13.
 54. Frank E, Perel JM, Mallinger AG, Thase ME, Kupfer DJ. Relationship of pharmacologic compliance to long-term prophylaxis in recurrent depression. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:231-5.
 55. Besch CL. Compliance in clinical trials. *AIDS* 1995;9:1-10.
 56. Lin EH, Von Korff M, Katon W, et al. The role of the primary

- care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995;33:67-74.
57. Granger AL, Fehnel SE, Hogue SL, Bennett L, Edin HM. An assessment of patient preference and adherence to treatment with Wellbutrin SR: a web-based survey. *J Affect Disord* 2006;90:217-21.
 58. Arnow BA, Blasey C, Manber R, et al. Dropouts versus completers among chronically depressed outpatients. *J Affect Disord* 2007;97:197-202.
 59. Bambauer KZ, Soumerai SB, Adams AS, Zhang F, Ross-Degnan D. Provider and patient characteristics associated with antidepressant nonadherence: the impact of provider specialty. *J Clin Psychiatry* 2007;68:867-73.
 60. Busch SH, Leslie D, Rosenheck R. Measuring quality of pharmacotherapy for depression in a national health care system. *Med Care* 2004;42:532-42.
 61. Reuben DB, Frank JC, Hirsch SH, McGuigan KA, Maly RC. A randomized clinical trial of outpatient comprehensive geriatric assessment coupled with an intervention to increase adherence to recommendations. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:269-76.
 62. Reuben DB, Maly RC, Hirsch SH, et al. Physician implementation of and patient adherence to recommendations from comprehensive geriatric assessment. *Am J Med* 1996;100:444-51.
 63. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997;46:191-217.
 64. Aikens JE, Nease DE, Jr., Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med* 2005;3:23-30.
 65. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002;288:1403-9.
 66. Tai-Seale M, Croghan TW, Obenchain R. Determinants of antidepressant treatment compliance: implications for policy. *Med Care Res Rev* 2000;57:491-512.
 67. de Klerk E. Patient compliance with enteric-coated weekly fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 22:43-7.
 68. Ayalon L, Areal PA, Alvidrez J. Adherence to antidepressant medications in black and Latino elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:572-80.
 69. Berner M.M. KL, Sitta P., Harter M. Treatment of depressive symptoms and attitudes towards treatment options in a representative German general population sample. *International Journal of Psychiatry in clinical practice* 2008;12:5.
 70. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM. Belief in the harmfulness of antidepressants: results from a national survey of the Australian public. *J Affect Disord* 2005;88:47-53.
 71. Givens JL, Datto CJ, Ruckdeschel K, et al. Older patients' aversion to antidepressants. A qualitative study. *J Gen Intern Med* 2006;21:146-51.
 72. Vanelli M, Coca-Perrailon M. Role of patient experience in antidepressant adherence: a retrospective data analysis. *Clin Ther* 2008;30:1737-45.
 73. Dijkstra A, Jaspers M, van Zwielen M. Psychiatric and psychological factors in patient decision making concerning antidepressant use. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:149-57.
 74. Aikens JE, Nease DE, Jr., Klinkman MS. Explaining patients' beliefs about the necessity and harmfulness of antidepressants. *Ann Fam Med* 2008;6:23-9.
 75. Edlund MJ, Fortney JC, Reaves CM, Pyne JM, Mittal D. Beliefs about depression and depression treatment among depressed veterans. *Med Care* 2008;46:581-9.
 76. Cohen NL, Ross EC, Bagby RM, Farvolden P, Kennedy SH. The 5-factor model of personality and antidepressant medication compliance. *Can J Psychiatry* 2004;49:106-13.
 77. Fernandez A, Haro JM, Codony M, et al. Treatment adequacy of anxiety and depressive disorders: primary versus specialised care in Spain. *J Affect Disord* 2006;96:9-20.
 78. Cooper C, Carpenter I, Katona C, et al. The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:1067-76.
 79. Dobscha SK, Delucchi K, Young ML. Adherence with referrals for outpatient follow-up from a VA psychiatric emergency room. *Community Ment Health J* 1999;35:451-8.
 80. Young HN, Bell RA, Epstein RM, Feldman MD, Kravitz RL. Types of information physicians provide when prescribing antidepressants. *J Gen Intern Med* 2006;21:1172-7.
 81. Maidment R, Livingston G, Katona C. Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:752-7.
 82. Bultman DC, Svarstad BL. Effects of physician communication style on client medication beliefs and adherence with antidepressant treatment. *Patient Educ Couns* 2000;40:173-85.
 83. Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:612-5.
 84. Clever SL, Ford DE, Rubenstein LV, et al. Primary care patients' involvement in decision-making is associated with improvement in depression. *Med Care* 2006;44:398-405.
 85. Bambauer KZ, Safran DG, Ross-Degnan D, et al. Depression and cost-related medication nonadherence in Medicare beneficiaries. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:602-8.
 86. Bambauer KZ, Adams AS, Zhang F, et al. Physician alerts to increase antidepressant adherence: fax or fiction? *Arch Intern Med* 2006;166:498-504.
 87. Kutcher S, Leblanc J, Maclaren C, Hadrava V. A randomized trial of a specific adherence enhancement program in sertraline-treated adults with major depressive disorder in a primary care setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:591-6.
 88. Brook OH, van Hout H, Stalman W, et al. A pharmacy-based coaching program to improve adherence to antidepressant treatment among primary care patients. *Psychiatr Serv* 2005;56:487-9.
 89. Bosmans JE, Brook OH, van Hout HP, et al. Cost effectiveness of a pharmacy-based coaching programme to improve adherence to antidepressants. *Pharmacoeconomics* 2007;25:25-37.
 90. Vergouwen AC, Bakker A, Burger H, Verheij TJ, Koerselman F. A cluster randomized trial comparing two interventions to improve treatment of major depression in primary care. *Psychol Med* 2005;35:25-33.
 91. Adler DA, Bungay KM, Wilson IB, et al. The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:199-209.
 92. Hoffman L, Enders J, Luo J, Segal R, Pippins J, Kimberlin C. Impact of an antidepressant management program on medication adherence. *Am J Manag Care* 2003;9:70-80.
 93. Aubert RE, Fulop G, Xia F, Thiel M, Maldonado D, Woo C. Evaluation of a depression health management program to improve outcomes in first or recurrent episode depression. *Am J Manag Care* 2003;9:374-80.
 94. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of

- discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:47-53.
95. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:28-34.
 96. Mitchell AJ. High medication discontinuation rates in psychiatry: how often is it understandable? *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:109-12.
 97. Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care. *J Clin Psychiatry* 2005;66:220-7.
 98. Goethe JW, Woolley SB, Cardoni AA, Woznicki BA, Piez DA. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:451-8.
 99. Cookson J. Side-effects of antidepressants. *Br J Psychiatry Suppl* 1993;20-4.
 100. Frazer A. Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 6:9-25.
 101. Stokes PE. Fluoxetine: a five-year review. *Clin Ther* 1993;15:216-43; discussion 5.
 102. Andrews JM, Ninan PT, Nemeroff CB. Venlafaxine: a novel antidepressant that has a dual mechanism of action. *Depression* 1996;4:48-56.
 103. Frank E. Enhancing patient outcomes: treatment adherence. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 1:11-4.
 104. Roose SP. Tolerability and patient compliance. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 17:14-7; discussion 46-8.
 105. Stahl SM, Mendels J, Schwartz GE. Effects of reboxetine on anxiety, agitation, and insomnia: results of a pooled evaluation of randomized clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:388-92.
 106. Montgomery SA, Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9 Suppl 4:33-40.
 107. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:1433-8.
 108. Beasley CM, Jr., Koke SC, Nilsson ME, Gonzales JS. Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2000;22:1319-30.
 109. Thompson C, Peveler RC, Stephenson D, McKendrick J. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry* 2000;157:338-43.
 110. Mao PX, Tang YL, Jiang F, et al. Escitalopram in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, parallel trial in a Chinese population. *Depress Anxiety* 2008;25:46-54.
 111. Mullins CD, Shaya FT, Meng F, Wang J, Harrison D. Persistence, switching, and discontinuation rates among patients receiving sertraline, paroxetine, and citalopram. *Pharmacotherapy* 2005;25:660-7.
 112. Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 6:33-7.
 113. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 3:10-21.
 114. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.
 115. Claxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:928-32.
 116. Stang P, Suppapanaya N, Hogue SL, Park D, Rigney U. Persistence with once-daily versus twice-daily bupropion for the treatment of depression in a large managed-care population. *Am J Ther* 2007;14:241-6.
 117. McLaughlin T, Hogue SL, Stang PE. Once-daily bupropion associated with improved patient adherence compared with twice-daily bupropion in treatment of depression. *Am J Ther* 2007;14:221-5.
 118. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:714-9.
 119. Dekker J, Molenaar PJ, Kool S, Van Aalst G, Peen J, de Jonghe F. Dose-effect relations in time-limited combined psychopharmacological treatment for depression. *Psychol Med* 2005;35:47-58.
 120. Loh A, Simon D, Wills CE, Kriston L, Niebling W, Harter M. The effects of a shared decision-making intervention in primary care of depression: a cluster-randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2007;67:324-32.
 121. Singh NA, Clements KM, Fiatarone MA. A randomized controlled trial of progressive resistance training in depressed elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M27-35.