



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL
LINA FERNANDA CAMACHO ARTEAGA

**DESCRIPCIÓN, ANÁLISIS TEMPORAL Y
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE
ANTIDEPRESIVOS EN ATENCIÓN
PRIMARIA EN LA POBLACIÓN MAYOR
DE 65 AÑOS DE CATALUÑA ENTRE
2010-2015.**

BARCELONA, 2021



UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Departament de Farmacologia,
Terapèutica i Toxicologia
Facultat de Medicina**

Título obra portada: Còrtex

Autora: Eulàlia Perez

Barcelona, 2021

TESIS DOCTORAL

LINA FERNANDA CAMACHO ARTEAGA

**DESCRIPCIÓN, ANÁLISIS TEMPORAL Y
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE
ANTIDEPRESIVOS EN ATENCIÓN PRIMARIA EN
LA POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS DE
CATALUÑA ENTRE 2010-2015.**

Directores de la tesis: Dra. Mònica Sabaté, Dr. Xavier Vidal

BARCELONA, 2021

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Facultat de Medicina

A Pablo, mi esposo Jose y mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Debo empezar agradeciendo a mis directores de tesis, quienes vieron algo en mí que los llevó a proponerme ser parte de este estudio y gran equipo de investigación en farmacoepidemiología.

Aún recuerdo cuando Mònica Sabaté me ofreció unirme al estudio para poder llevar a cabo mi tesis doctoral, y como siempre con tanta calma y orden como la caracteriza, me hizo creer en este proyecto. Como hasta el último día, tu apoyo y tranquilidad me llevó a lograr este sueño tan incansable en mi mente. Seré tu primera doctoranda, pero debo decir que estás hecha para esto. ¡Gracias!

Gracias a Luisa Ibáñez, porque su sabiduría y mente brillante han sido una luz en momentos de cansancio o dudas. Haber podido compartir contigo este camino me llena de orgullo. Gracias por todo lo enseñado en estos años.

A Xavi Vidal, que no solo fue mi director de tesis sino también mi tutor de residencia. Siempre atento a oír con un sí en la boca a todos mis proyectos. Gracias Xavi por aguantar tanta insistencia por mi parte, siempre con tan buena disposición.

Elena Ballarín, siempre con el positivismo y la sonrisa en la cara. Gracias por haber hecho cada reunión de tesis una completa diversión.

Thank you Helga Gardarsdottir and Utrecht team, because my stay at the Utrecht University would have not been the same without your support and kindness. (Gracias Helga Gardarsdottir y equipo, porque sin tu apoyo y amabilidad mi estancia en la Universidad de Utrecht no hubiera sido lo mismo.)

Ainhoa, con tu tesis aún en mi mesa, debo dar gracias por tanta energía transmitida para sacar esta tesis adelante desde el momento que empezó a nacer. Tú y tu familia como mi familia en Barcelona, no podía dejar de nombrarles.

Agradecimientos

Gracias a todo el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, ha sido el lugar propicio para desarrollar esta tesis doctoral.

A mis padres y hermanas, que siempre han creído en mí. En este camino a la distancia tan difícil que he escogido, pero en el que siempre vieron ellos más que yo todas las opciones de logros que conseguiría.

A mi amigo, novio y ahora esposo Jose mil y mil gracias. Siempre estuviste en mis momentos de estrés o parada en esta investigación, cuánto tiempo lejos y ahora juntos con nuestro hermoso bebé, Pablo. Todo esto para que estés orgulloso de mí, hijo.

Esta tesis se encuentra ligada a una beca del Instituto de Salud Carlos III, (PI15/01429), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Y a la financiación para el estudio con la base de datos Nivel-PCD (Holanda) por parte de la Universidad de Utrecht.

Barcelona, Julio 2021

RESUMEN

La utilización de antidepresivos en Europa y otros lugares presenta una tendencia al alza, con un mayor porcentaje de uso en los pacientes ancianos según datos de estudios europeos.

El aumento de uso en esta población mayor representa un riesgo aumentado en las reacciones adversas, tanto por las interacciones medicamentosas en pacientes que habitualmente presentan múltiples medicaciones prescritas como por la farmacodinamia propia de estos medicamentos en ancianos.

Es así como nos planteamos conocer las características de esta población con su tendencia de prescripción en el período entre 2010-2015, las razones de uso y la descripción de la adherencia a este tipo de medicamentos.

Para cumplir con los objetivos planteados realizamos un estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes mayor o igual de 65 años de edad en la base de datos de atención primaria de Cataluña SIDIAP, en el período de estudio 2010-2015. Nos planteamos: 1) describir las características demográficas, clínicas e incidencia anual de uso de antidepresivos, y 2) analizar la adherencia a los fármacos antidepresivos mediante la adherencia primaria, cambio y discontinuación de antidepresivos.

Además, realizamos un estudio comparativo con la base de datos de atención primaria Holandesa Nivel-PCD, sobre las indicaciones de uso de nuevos usuarios de antidepresivos alrededor de la prescripción del antidepresivo en el mismo período de estudio.

Como resultados, encontramos que en la población de Cataluña mayor de 65 años de edad, hay una disminución en la incidencia de uso de antidepresivos a expensas de una disminución en la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Describimos además, que las franjas de edad mayores de 85 años tienen un aumento en la prescripción del grupo de *Otros antidepresivos*.

La adherencia primaria en nuestra población alcanzó un 85,5%, presentando un cambio de antidepresivo por parte del médico de atención primaria del 1,7% y una discontinuación de 49,4% por parte de los pacientes.

La probabilidad de discontinuación del primer antidepresivo prescrito puede alcanzar hasta casi un 20% el primer mes del episodio de tratamiento. Situaciones que nos alertan sobre la posible falta de adherencia por parte del paciente debida posiblemente a falta de conocimiento sobre el posible retraso en el inicio del efecto terapéutico de estos fármacos o por aparición de reacciones adversas en el primer mes de uso.

Cuando comparamos la población catalana con la holandesa, encontramos diferencias en la frecuencia de uso en los antidepresivos. Mientras en Cataluña los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina ocupan el primer puesto, en Holanda los antidepresivos tricíclicos alcanzan casi el 50% en las prescripciones de los médicos de atención primaria.

En el porcentaje de indicaciones seleccionadas relacionadas con la prescripción del primer antidepresivo, la depresión, ansiedad y trastornos del sueño son los diagnósticos que aparecen con mayor frecuencia en las bases de datos. Sin embargo, mientras la categoría de *indicaciones no seleccionadas*, presenta un aumento en la incidencia en la base de datos Nivel-PCD, en SIDIAP se observa una caída a lo largo del período de estudio.

Tanto el uso más frecuente de antidepresivos tricíclicos como el aumento de *indicaciones no seleccionadas* en Holanda, nos hace sospechar el mayor uso de antidepresivos como tratamiento de síntomas, algunos relacionados con el dolor u otros relacionados con la depresión que no incluimos en nuestro estudio por no ser diagnósticos sindromáticos.

Los resultados de los análisis de sensibilidad van en la misma línea que los análisis principales, lo que aporta robustez a nuestros estudios.

Palabras claves: Fármacos antidepresivos, ancianos, adherencia, indicaciones.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
RESUMEN.....	9
INDICE DE TABLAS	15
INDICE DE FIGURAS	17
LISTA DE ABREVIACIONES	18
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. Uso de antidepresivos en la población general y mayores de 65 años de edad	19
1.2. “Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación”	23
1.3. “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.....	27
2. HIPÓTESIS.....	31
3. OBJETIVOS.....	33
3.1. Objetivo principal.....	33
3.2. Objetivos específicos a desarrollar por estudio	33
3.2.1. “Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”.	33
3.2.2. “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.	34
4. MÉTODOS.....	35
4.1. “Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”	37

4.2. “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.....	43
5. RESULTADOS.....	49
5.1. “Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”	49
5.2. “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.....	68
6. DISCUSIÓN.....	79
6.1. “Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”	79
6.2. “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.....	89
6.3. Limitaciones	94
6.4. Fortalezas	95
7. CONCLUSIONES	97
8. BIBLIOGRAFÍA	99
9. ANEXOS	109
Divulgación Científica y Estancias Internacionales.....	137
Certificado de Dirección	140

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Diagnósticos en descontinuadores	42
Tabla 2 Prescripción de antidepresivos en primer episodio	49
Tabla 3 Grupo antidepresivo según sexo	50
Tabla 4 Distribución de población por edad.....	50
Tabla 5 Distribución de grupo antidepresivo por franjas de edad.....	51
Tabla 6 Grupo de antidepresivo según zona de origen	51
Tabla 7 Riesgo de alcoholismo	52
Tabla 8 IMC en la población general y por grupo de antidepresivos.....	52
Tabla 9. Descripción de las comorbilidades y estratificado por grupo de antidepresivos	54
Tabla 10. Descripción de los cotratamientos	55
Tabla 11. Descripción demográfica de población con adherencia primaria ...	60
Tabla 12. Principios activos prescritos al momento del cambio de antidepresivo	61
Tabla 13. Características demográficas de descontinuadores	63
Tabla 14. Antidepresivos prescritos al momento de la discontinuación	64
Tabla 15. Diagnósticos de los pacientes descontinuadores	65
Tabla 16. Diagnósticos de descontinuadores según grupo antidepresivo	66
Tabla 17. Comparación de porcentaje de descontinuadores con diferentes períodos ventana posterior al fin de última facturación	68

Índice

Tabla 18. Características demográficas de Holanda y Cataluña.....	69
Tabla 19. Uso de antidepresivos por grupo y sexo.....	70
Tabla 20. Distribución de categorías de indicaciones durante todo el período de estudio.....	71
Tabla 21. Distribución en porcentaje de indicaciones en Nivel-PCD.....	72
Tabla 22. Distribución en porcentaje de indicaciones en SIDIAP.....	73
Tabla 23. Análisis de sensibilidad con +/- 6 meses de fecha índice.....	77

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo del proceso asistencial de la Depresión adaptado al entorno de Cataluña.....	24
Figura 2. Descripción episodio de tratamiento.....	38
Figura 3. Definición de switcher.....	39
Figura 4 Definición de descontinuador.....	39
Figura 5. Incidencia anual de nuevos usuarios de antidepresivos en el período de estudio.....	56
Figura 6. Incidencia anual según grupo de antidepresivo.....	56
Figura 7. Incidencia anual de grupo de antidepresivos en mujeres.....	57
Figura 8. Incidencia anual de grupo de antidepresivos en hombres.....	57
Figura 9. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre 65-74 años.....	58
Figura 10. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre 75-84 años.....	58
Figura 11. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre 85-94 años.....	59
Figura 12. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre >95 años.....	59
Figura 13. Análisis de Kaplan-Meier para switchers.....	62
Figura 14. Análisis de Kaplan-Meier para descontinuadores.....	67
Figura 15. Indicaciones en el tiempo trimestralmente, Nivel-PCD.....	75
Figura 16. Indicaciones en el tiempo trimestralmente, SIDIAP.....	76

LISTA DE ABREVIACIONES

AD: Antidepresivo

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

CDC: Centers for Disease Control and Prevention National

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición

DDD: Dosis Diarias Definidas

DHD: Dosis Diarias Definidas/1.000 habitantes/día

FDA: Food and Drug Administration

ICPC: International Classification of Primary Care

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

ISRSN: Inhibidores de la recaptación de Serotonina y Noradrenalina

SIDIAP: Sistema de Información para el desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

TCA: Antidepresivos tricíclicos (por su siglas en inglés)

OECD: Organization for Economic Cooperation and Development

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Uso de antidepresivos en la población general y mayores de 65 años de edad

Los antidepresivos tienen entre sus indicaciones de uso la depresión, con una prevalencia de depresión entre 1-5% en ancianos, alcanzando hasta un 15% para los síntomas depresivos clínicamente significativos (1). Esta prevalencia puede ser preocupante respecto a los tratamientos farmacológicos para los síntomas y síndrome depresivo. Se ha visto mayor riesgo de eventos adversos graves en pacientes con medicación que sin ella (2). Respecto al uso de los antidepresivos y su evolución en el tiempo podemos comentar algunos datos.

Disponemos de varios datos de consumo de antidepresivos en población a nivel europeo. Su uso en la población general presentó un crecimiento de casi el doble entre el año 2000 y el 2012, según el informe bianual de los estados miembros de la Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (3). Su uso se calculó mediante las Dosis Diarias Definidas por 1.000 personas/día (DHD) en 18 países europeos, siendo el consumo promedio en el 2000 de casi 30 DDD por 1000 personas/día y en el 2012 de 56 DDD por 1.000 personas/día.

Un estudio realizado por el consorcio PROTECT (4), en cinco países europeos (España, Alemania, Dinamarca, Reino Unido y Holanda) evaluó la prevalencia anual y tendencia en la prescripción de antidepresivos entre 2001 y 2009, en toda la población incluida en siete bases de datos electrónicas. Como resultado se observó un leve aumento de la prevalencia de prescripción de antidepresivos medido por 10.000 personas/año en todos los países incluidos. España participó con la información de la base de datos BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), mostrando en el análisis del año 2008 una prevalencia estandarizada de 644 por 10.000 personas/año, mucho menos

comparativamente a el Reino Unido que alcanzó una prevalencia estandarizada de hasta 913 y 936 por 10.000 personas/año en la base de datos CPRD y THIN, respectivamente.

En países fuera de Europa el consumo también ha tendido al alza. El uso de antidepresivos se evaluó en Canadá entre 1981 y 2000, mediante la dispensación en la base de datos IMS Health Canada y la prescripción de la base de datos Compuscript, pasando inicialmente de 3.2 millones a 14.5 millones de prescripciones en el último año de estudio (5). En Estados Unidos, el Centers for Disease Control and Prevention National (CDC) reportó en 2011 que el consumo de antidepresivos en todas las edades, había aumentado un 400% del período 1988-1994 al período 2005-2008 (6).

A nivel de España también disponemos de datos de consumo de antidepresivos en la población general de diferentes fuentes. Los resultados del informe OECD en España (3), en el año 2000 mostró que el consumo era igual al promedio de aquel año para el resto de los países Europeos descritos, pero en el año 2012 era de 64 DHD, un valor superior al de la media.

Simó J. realizó una revisión bibliográfica que comparaba el consumo de 18 grupos terapéuticos diferentes, entre los que se incluían los antidepresivos, medido en DHD de 17 países europeos incluyendo España (7). Al describir el consumo de antidepresivos, España se ubicó en la posición 11 con un consumo de 41 DHD entre 2000-2007, siendo el promedio europeo 42 DHD.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en su publicación sobre la utilización de antidepresivos en España basado en el Sistema Nacional de Salud entre 2000-2013 (8), mostró que de un valor de 26,5 DHD en 2000 se llegó en el 2013 a 79,5 DHD, lo que traduce un aumento de hasta un 200%.

Disponemos de varios datos en relación a uso de antidepresivos en población mayor de 65 años. La curva de uso va en ascenso a medida que

aumenta la edad, como se evidenció en el estudio del consorcio PROTECT (4). En esta investigación la población de mujeres entre 50-59 años tuvo una prevalencia de prescripción en España de 1.500 pacientes por 10.000 personas/año, mientras los de 70-79 años llegaban a 1.800 pacientes por 10.000 personas/año en el año 2008, muy superior que en la población general.

En Estados Unidos, se comparó el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años de edad mediante una encuesta nacional realizada a médicos de atención primaria y psiquiatras, en los años 2003-2005 y 2010-2012 (9). Como resultado, se observó un aumento global de prescripciones por parte de los médicos de atención primaria de 9,9% en el período 2003-2005, con un alza hasta 12,3% en los años 2010-2012. En el resultado de la estratificación por edad, el grupo de mayores de 85 años es el que alcanza la mayor tasa en el segundo período llegando a 13,8%.

Adicionalmente, un estudio realizado también en Estados Unidos (10), mostró que los pacientes ancianos de residencias tuvieron de 1996 a 2006, un aumento en la prescripción de antidepresivos del 216%.

Se han publicado varios estudios del uso de antidepresivos en España en población anciana. Entre ellos, un estudio retrospectivo realizado en Lleida entre 2002-2007 (11), en el que se evalúa la prevalencia y tasa de incidencia anual de la prescripción de antidepresivos en atención primaria en toda la población. En este estudio se observó que el promedio en la prevalencia de pacientes con tratamiento de antidepresivos en todo el período fue de 8,5%, porcentaje que va en aumento en las personas mayores de 65 años, siendo el valor máximo 23,5% en el 2007 para la población mayor de 84 años de edad. Respecto a la incidencia, se describe una disminución en todos los grupos de edad, comparando entre el 2002 y 2007.

También contamos con los resultados de la Encuesta de Salud Nacional y Europea, que describe la prevalencia de la prescripción de ansiolíticos y antidepresivos en ancianos en España entre 2003-2009 (12). Los resultados

mostraron un aumento de la prevalencia en los mayores de 65 años, pasando de 4,26% en el primer año del período de estudio a 8,47% en el 2009.

En Andalucía, una recolección de información sobre la dispensación de antidepresivos en atención primaria en el período 2000-2010, mostró un aumento del 100% desde el inicio del estudio hasta el 2010 (13). Además en el mismo estudio, se analizó en la región de Almería la dispensación por edad, encontrando que en mayores de 65 años hay mayor probabilidad de tener dispensación de fármacos antidepresivos (IC95% 2,13 [1,75-2,52]; p 0,000) en comparación a las otras edades.

Otro estudio realizado en población española, en la base de datos de atención primaria BIFAP, en personas mayores de 65 años de edad, demostró que la prescripción de nuevos usuarios de trazodona aumentó cinco veces en el 2011 (IC95% 102,60/10.000 personas-año [97,68-101,71]) en comparación al año 2002 (IC95% 17,96/10.000 personas-año [15,87-20,25]) (14).

Aunque cada día existen más datos sobre el uso de antidepresivos en personas mayores, la información disponible en nuestro entorno actualmente es escasa. Además, los diseños utilizados y las metodologías para la medida del consumo son dispares.

Es de este modo que la realización de estudios internacionales puede favorecer en la armonización de metodologías que incluyan dos escenarios, como en nuestro caso Cataluña y Holanda, aportando teorías de cómo el uso en una región puede ayudar a entender los patrones de uso en el otro (15).

Para la obtención de los datos de consumo de antidepresivos y de las características clínicas de los pacientes, disponemos de bases de datos clínicas electrónicas que aportan un gran número de variables (16). En Cataluña se dispone de la base de datos SIDIAP (Sistema de Información

para el desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) y en Holanda de Nivel-PCD (The Netherlands Institute for Health Services Research) donde se registran las variables de la práctica clínica del paciente por parte de los médicos de atención primaria. Además, el tener información de calidad de nuestro entorno permitirá plantear acciones de mejora del uso de antidepresivos con un impacto en la salud y bienestar de los pacientes mayores de 65 años (17).

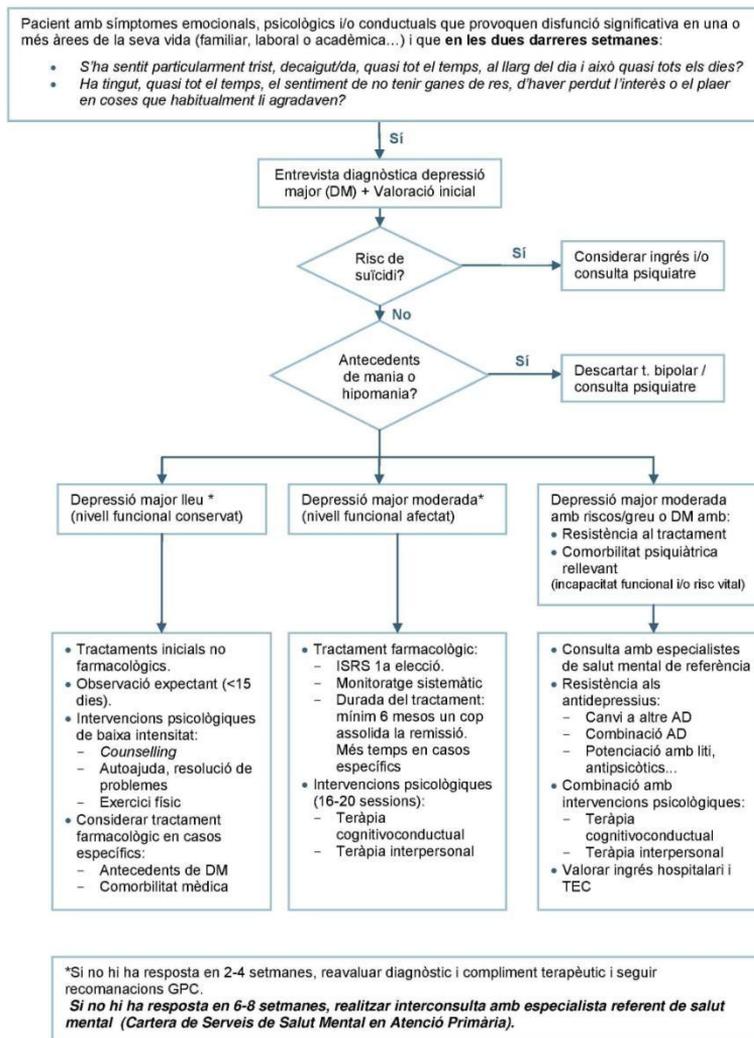
Se han escogido estos dos países que cuentan con sistemas de salud con cobertura universal y que tienen al/la médico/a de cabecera como la entrada al sistema de salud de todos los usuarios del sistema (18,19).

Para la caracterización de su uso hemos planteado dos estudios, en el primero se evalúa la persistencia y el cambio de los antidepresivos en Cataluña; y en el segundo, se describen las indicaciones relacionadas a su prescripción en Cataluña y Holanda.

1.2 “Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación”.

Las guías de tratamiento para la depresión de Atención Primaria en Cataluña (20), y las Pautas de Armonización de tratamiento en Depresión Mayor en Atención Primaria en Cataluña (21) recomiendan el uso de antidepresivos en la depresión leve en casos especiales, y en la depresión moderada y mayor. Sugiriendo además una duración inicial de 2-4 semanas para reevaluar su efecto, y una duración mínima de 6 meses cuando se consigue la remisión completa (Ver Figura 1.).

Figura 1. Algoritmo del proceso asistencial de la Depressió adaptado a entorn de Catalunya



*Tomado de la página

<https://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=117&idEsp=21> (20)

Diversos datos apoyan el uso de estas pautas. Un meta-análisis en red que incluía 15 ensayos clínicos en personas mayores de 60 años de edad, que

comparaba el uso de ISRS e ISRSN frente a placebo en pacientes con diagnóstico de síndrome depresivo mayor (1), demostró que el uso de sertralina, paroxetina y duloxetina disminuye en un 50% la escala de depresión de Hamilton comparado con placebo, cuando la duración del tratamiento es de al menos 6 semanas.

En los casos de síndromes depresivos resistentes, las opciones son el aumento de las dosis, asociación a un nuevo fármaco o el cambio de antidepresivo (22). Sin embargo, ante la búsqueda de prescripción segura, el cambio de antidepresivo puede ser el más recomendable entre las tres opciones (23).

Una vez se consigue la remisión de la enfermedad con una pauta terapéutica, el momento de la discontinuación es difícil de decidir, sin embargo se sugiere que posterior a un año de tratamiento en un primer episodio de depresión se podría intentar la retirada (21,24).

En los pacientes mayores de 65 años se ha visto que la falta de instauración de un tratamiento efectivo en el primer episodio puede llevar a la cronicación de la enfermedad hasta en un 40% de los casos (22), por lo que la adherencia parece crucial.

No obstante, debido a la presencia de múltiples comorbilidades y el uso de múltiples medicamentos adicionales, la adherencia al tratamiento antidepresivo en la población mayor puede ser difícil (25,26).

Existen diversas definiciones y métodos para medir la adherencia, una de las más utilizadas son las de ESPACOM (International Society for Patient Medication Adherence). Dado los objetivos de nuestro estudio y los fármacos estudiados, la definición de *Persistencia* y *Descontinuación*, fueron escogidos para nuestro estudio (27).

Persistencia definida por la ESPACOM como tiempo desde la iniciación hasta la discontinuación. Y *Descontinuación* que describe la finalización prematura del paciente del tratamiento prescrito (27).

Varios estudios han analizado datos de adherencia con los antidepresivos. En la base de datos administrativa estadounidense IMS LifeLink Health Plan Database, se analizó entre el 2004-2006 el cambio y discontinuación de antidepresivos en niños y adultos con un primer episodio de depresión (23). Para el interés de nuestro estudio, 1.109 adultos mayores de 65 años fueron incluidos, encontrando una menor probabilidad de cambio desde el primer antidepresivo prescrito (OR = 0,60 [IC95%, 0,43–0,86]) con respecto al grupo de adultos de referencia entre 18 y 40 años.

En Reino Unido, se usó la base de datos General Practitioner Research Database (GPRD) para evaluar el cambio de antidepresivo en pacientes entre 18-70 años de edad en el período 2001-2003 (28). Como resultado se encontró que 16% de la población cambió de antidepresivo, con una duración media de 53 días. A recalcar que se encontró que el aumento de edad disminuía la probabilidad de cambio de antidepresivo.

Otra investigación tuvo en cuenta la *no-persistencia* en la prescripción de antidepresivos en pacientes mayores de 60 años, en el año 2012 con información obtenida de la base de datos de atención primaria Nivel (29). Definieron la *no-persistencia* como la discontinuación del antidepresivo, si desde la primera prescripción se retiraba antes de 294 días, que sería el tiempo mínimo entre inicio de tratamiento, mantenimiento en remisión y desescalada. Se obtuvo que 37,1% [IC95% 32,0–42,4%] fue *no-persistente* y un cuarto de la población a estudio discontinuó en las primeras 4 semanas.

Recientemente se publicó un estudio en adultos iniciadores de antidepresivos de cinco bases de datos europeas, Dinamarca, Alemania, Suecia y España entre 2009-2014 (30), donde se describe que en España y específicamente en la base de datos SIDIAP, la duración del primer episodio

de tratamiento varía entre 4 y 10 meses según el antidepresivo evaluado. Aunque con este resultado se podría realizar algunas hipótesis sobre la similitud de la práctica con las recomendaciones respecto al tiempo de uso y la adherencia a las Pautas de Armonización de tratamiento en Depresión Mayor en Atención Primaria en Cataluña, este estudio no ahonda más en la adherencia de los antidepresivos.

El estudio realizado en adultos en Lleida entre 2003-2011 (31), que definía la adherencia del paciente como el cumplimiento mínimo del 80% (calculado como número de unidades dispensadas sobre número de unidades necesarias teóricamente para el período). Aunque su resultado global es del 22%, este estudio no utiliza las definiciones actuales del ESPACOMP (27).

Debido a la ausencia de estudios en nuestro entorno que utilicen las definiciones y metodología de la ESPACOM para evaluar la adherencia en mayores de 65 años se ha planteado este estudio.

Además de la adherencia para estudiar el uso de los antidepresivos, es importante conocer en qué indicaciones se utilizan ya que esto también podría influir tanto en la adherencia como en el aumento del consumo de estos fármacos especialmente en la población mayor de 65 años.

1.3 “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.

Estudios de consumo de antidepresivos, como el realizado por la OECD (3) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (8) plantean que el aumento de uso de antidepresivos puede ser explicado por el aumento en la incidencia de los trastornos del estado de ánimo y la extensión de su uso en otras indicaciones, algunas autorizadas y otras no.

Así mismo el aumento de la búsqueda de ayuda debido a una mayor aceptación por parte de la sociedad de los trastornos del estado de ánimo, el diagnóstico precoz y la duración de los tratamientos ha contribuido a este aumento (32).

Stone et al. presentó un artículo donde afirmaba que los médicos de familia en Estados Unidos usaban el grupo de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para múltiples indicaciones (33), incluidas algunas no aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), tales como desorden de ansiedad generalizado, eyaculación precoz, profilaxis de migraña, neuropatía diabética, fibromialgia y síncope neurocardiogénico. Aunque las indicaciones autorizadas por la FDA pueden variar cuando se compara con las aprobadas en Europa actualmente, los autores exponen en su discusión que la prescripción de cada médico se basa más en la evidencia y el beneficio-riesgo de cada paciente, que en las indicaciones autorizaciones por las agencias reguladoras.

Otro estudio evaluó las indicaciones no aprobadas relacionadas con la prescripción de antidepresivos por médicos de atención primaria en dos centros de atención de Quebec (Canadá) (34). Este estudio mostró que el mayor uso fuera de indicación se encontraba en el grupo de antidepresivos tricíclicos (TCA, por sus siglas en inglés) para diagnósticos como insomnio al igual que en el grupo de *Otros antidepresivos* con la trazodona, también prescrita para alteraciones del sueño.

Patten et al. evaluó en el período entre 2000-2005 los motivos de prescripción de antidepresivos que aparecían en las visitas de 652 médicos en la base de datos IMS Health Canada (35). Como conclusión, los investigadores evidenciaron que los TCA son más frecuentemente prescritos para diagnósticos no psiquiátricos y la trazodona como hipnótico, mientras el resto de grupo de antidepresivos sigue teniendo como primera indicación la depresión.

Entrando en investigaciones realizadas en la población europea, Abbing – Karahagopian et al. en el estudio del PROTECT (4), estudiaron la indicación que aparece tres meses antes o después de la primera prescripción en el 2008, hallando la depresión como la indicación más frecuentemente encontrada en todas las bases de datos. En la población de la base de datos BIFAP, se halló la misma frecuencia en la indicación de depresión, seguida por trastornos de ansiedad y trastornos del sueño.

En Holanda se desarrolló en el 2001 un estudio que observaba las indicaciones relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos, con una ventana de 0-180 días previos y posterior al día de prescripción, en adultos mayores de 18 años en la base de datos The Netherlands Institute for Health Services Research Primary Care Database (Nivel) (36). De los 13.835 pacientes incluidos en el análisis, el 45,5% tenía el diagnóstico de depresión y 17,2% de trastornos de ansiedad. Sin embargo, cabe recalcar que un tercio de los pacientes no tenía ninguna indicación de las seleccionadas (indicaciones autorizadas y algunas fuera de indicación aceptadas clínicamente) por los investigadores. En la población de ancianos mayores de 60 años, encontraron que en estos pacientes hubo una mayor frecuencia del diagnóstico de dolor neuropático u otro diagnóstico que no se encontraba en los seleccionados.

En el estudio Rotterdam se recogió información de manera prospectiva en una cohorte de población de mediana edad y ancianos mediante entrevistas personales cada 4-5 años. En el período entre 1997 y 2013 se les preguntó la indicación que había motivado a la prescripción de su antidepresivo (37). En este período, un total de 914 participantes fueron usuarios de antidepresivos, respondiendo el 52,4% que depresión era la razón de su uso, seguida por 13,5% donde desconocían la razón de su prescripción. Los ISRS fueron el grupo más prescrito en pacientes que explicaban diagnósticos de depresión, ansiedad y síntomas de estrés. Al comparar las indicaciones según rango de edad, en los más jóvenes la depresión y ansiedad fueron las respuestas más frecuentes y en los participantes

mayores (mayores de 65 años), fueron los síntomas de estrés o bien desconocían la razón.

Aunque hay varios estudios que muestran el uso variable de antidepresivos, a día de hoy no se encuentran estudios sobre las indicaciones de uso de antidepresivos en la población de ancianos en Cataluña. Por otro lado, la comparación del uso de medicamentos entre países permite identificar diferencias en los patrones de uso e intentar buscar factores que justifiquen estas diferencias. Por ello se desarrolló un estudio comparativo con un país europeo que tuviera accesibilidad a base de datos de atención primaria, con atención sanitaria universal, con población cuantitativamente similar y con experiencia en estudios de uso de antidepresivos, como es Holanda.

2. HIPÓTESIS

En la población de adultos mayores de 65 años en la Comunidad de Cataluña en el período 2010-2015 se encontrará un aumento del uso de antidepresivos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Describir el uso incidente de antidepresivos en la población mayor o igual de 65 años de edad durante el período 2010-2015 en la base de datos clínica SIDIAP.

3.2 Objetivos específicos a desarrollar en cada estudio

3.2.1 *“Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”.*

- a. Describir las características demográficas y clínicas de los nuevos usuarios de antidepresivos.
- b. Estimar la incidencia de uso de antidepresivos por grupo y principio activo.
- c. Estimar la incidencia de uso de antidepresivos por edad, sexo y año.
- d. Describir la duración del primer episodio de tratamiento de antidepresivos.
- e. Describir el número de pacientes que cambian del primer antidepresivo a otro antidepresivo.
- f. Describir el tipo de antidepresivo que ha intervenido en el cambio.
- g. Calcular la probabilidad de cambiar el primer antidepresivo prescrito.
- h. Describir los diagnósticos de los pacientes discontinuadores.
- i. Calcular la probabilidad del paciente de suspender el primer antidepresivo prescrito.

3.2.2 “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.

- a. Estimar la incidencia de uso de antidepresivos por edad, sexo y año.
- b. Describir la frecuencia de uso del grupo y principio activo de antidepresivos.
- c. Describir los diagnósticos en torno a la prescripción de antidepresivos, clasificada por depresión, ansiedad y desórdenes del sueño.
- d. Describir otros posibles diagnósticos que se relacionan con la prescripción de antidepresivos.
- e. Analizar el cambio en el tiempo de los diagnósticos relacionados a la prescripción de antidepresivos.

4. MÉTODOS

Fuente de datos: La información de Cataluña usada en ambos estudios se obtuvo de la base de datos clínica SIDIAP (Sistema de Información para el desarrollo de la Investigación en Atención Primaria). Esta base de datos recoge los datos clínicos de aproximadamente el 80% de la población de Cataluña, gracias a la información suministrada por 370 equipos de Atención Primaria pertenecientes al Institut Català de la Salut, conformados por médicos de atención primaria, enfermeras, pediatras, asistentes sociales, odontólogos y personal de apoyo. Un total de 3414 médicos de atención primaria registran información en este registro, durante su ejercicio diario con el programa informático ECAP (38,39).

SIDIAP mantiene la información de los pacientes de manera codificada. Contando con el registro de datos demográficos, variables clínicas, visitas, diagnósticos recientes y crónicos codificados por el CIE-10 con su fecha de aparición y caducidad, prescripción, facturación farmacológica (base de datos DATAMART®), resultados de laboratorio, vacunación y defunciones (Ver Anexo 1).

La información de facturación se obtiene del enlace de la base de datos SIDIAP con la base de datos de prestación farmacéutica del Servei Català de la Salut DATAMART® (40). Esta base de datos contiene la información de reembolso de medicamentos dispensados en farmacias ambulatorias de manera mensual (la facturación se presenta el mismo mes o el mes siguiente a la entrega de medicación al paciente), pacientes codificados, prescriptor y centro de atención primaria.

La calidad de la base de datos SIDIAP se ha confirmado con estudios de validación (17, 41, 42).

Criterios de inclusión de la población:

- Pacientes mayores o igual a 65 años de edad cumplidos a lo largo del estudio.
- Pacientes con al menos una visitada en Atención Primaria.
- Historial del paciente en la base de datos SIDIAP de mínimo un año previo.
- Nuevos usuarios de antidepresivos. Definido como aquellos con una primera prescripción sin otra prescripción de antidepresivos en los 12 meses previos, dentro del período de estudio, en la base de datos de SIDIAP.

Fármacos en estudio: Antidepresivos con ATC N06AA (TCA), N06AB (ISRS), N06AX (*Otros antidepresivos*) comercializados en España durante nuestro período de estudio (Ver Anexo 2). Se excluyeron las asociaciones a dosis fijas de antidepresivos y los Inhibidores de la monoaminoxidasa selectivos y no selectivos.

Diagnósticos: Se realizó la solicitud de todos aquellos diagnósticos activos que pudieran estar relacionados con el uso de antidepresivos y de las comorbilidades más frecuentemente halladas en pacientes mayores de 65 años.

Aprobación ética: Para el uso de los datos de SIDIAP el protocolo fue aprobado previo inicio de los estudios por el Comité de ética del IDIAP Jordi Gol.

Financiación: Esta tesis se encuentra ligada a una beca otorgada por el Instituto de Salud Carlos III, beca PI15/01429, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), basada en el estudio de antidepresivos en personas mayores en Catalunya.

La Universidad de Utrecht financió la obtención de información de la base de datos Nivel-PCD.

Los métodos se exponen de manera diferenciada en los dos estudios uno de adherencia solo en la población de Cataluña y otro estudio donde se realiza la comparación de indicaciones entre población de Cataluña y Holanda. La población de Cataluña que participa en ambos estudios tiene los mismos criterios de inclusión. Además, el período de estudio es el mismo en los dos estudios.

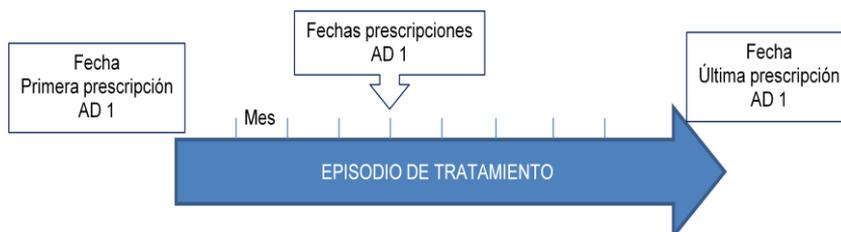
4.1 *“Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”.*

Diseño: Estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes mayores o igual a 65 años de edad en la bases de datos de atención primaria de Cataluña (SIDIAP) en el período de estudio 2010-2015.

Seguimiento de pacientes: Desde el primer episodio de tratamiento (definido más adelante) hasta el cambio de antidepresivo, muerte o fin de tratamiento, lo que ocurra primero.

Episodio de tratamiento de antidepresivo: Definido como fecha de inicio y fin de prescripción de primer antidepresivo, con prescripciones regulares entre ambos puntos que no tengan más de un mes de diferencia (30, 43- 46) entre 2010-2015 (Ver Figura 2).

Figura 2. Descripción episodio de tratamiento



Variables principales: Adherencia primaria, switchers y discontinuadores basadas en las facturaciones dentro del episodio de tratamiento.

- Adherencia primaria: Paciente que tiene al menos una facturación hasta un máximo de 60 días posterior a la primera prescripción (47–50).
- “*Switcher*”: Definido como paciente con facturación de un nuevo antidepresivo dentro del episodio de tratamiento definido por la primera prescripción de antidepresivo (ver definición *Episodio de tratamiento de antidepresivo*). La nueva facturación debe aparecer dentro del período permisible, es decir los 30 días previos a la última facturación o en los 60 días posteriores a última facturación del antidepresivo inicial (28). Aceptamos el solapamiento en dos meses de la facturación de dos antidepresivos diferentes, más tiempo de solapamiento lo clasificamos como tratamiento concomitantes por lo que los excluimos (Ver Figura 3.)

Figura 3. Definición de switcher



- *Descontinuadores*: Definido como aquel paciente que NO tiene una nueva facturación de un antidepresivo durante los 60 días posteriores a la última facturación, dentro del episodio de tratamiento definido inicialmente por prescripción (50). (Ver Figura 4.)

Figura 4. Definición de descontinuador



VARIABLES SECUNDARIAS: Basadas en la primera prescripción del antidepresivo.

- Demográficas:
 - Edad agrupada en franjas de 10 años.
 - Sexo.

- Índice de Masa Corporal: agrupado según SEEDO 2016 (51), definido como el más cercano a la prescripción del antidepresivo en los últimos 24 meses.
- Ubicación rural o urbana.
- Índice de privación socioeconómico en población urbana: definido por MEDEA(52).
- Características clínicas:
 - Riesgo de alcoholismo: definido por la variable en la base de datos llamada ALRIS (definida por el consumo habitual o esporádico/situaciones de riesgo/tipo de bebida por UBE (53)). Se ha tomado el último encontrado hasta los 60 meses previos a la prescripción del antidepresivo.
 - Tabaquismo: Presentada en tres categorías, No fumador, Fumador o Ex fumador.
 - Presión arterial sistólica: Promedio de tensiones de los últimos 12 meses desde la prescripción del antidepresivo. Agrupado según el Joint National Committee 7 (54).
 - Presión arterial diastólica: Promedio de tensiones de los últimos 12 meses desde la prescripción del antidepresivo. Agrupado según el Joint National Committee 7 (54).
 - Colesterol total: Definido como el valor más cercano encontrado hasta los 15 meses previos a la prescripción del antidepresivo. Agrupado según el Framingham Regicor (55).
 - LDL: Definido como el valor más cercano encontrado hasta los 15 meses previos a la prescripción del antidepresivo. Agrupado según el Framingham Regicor (55).

- Porcentaje de HbA1c: Definido como el valor más cercano encontrado hasta los 15 meses previos a la prescripción del antidepresivo.
- Antidepresivos prescritos en primer episodio, clasificados por ATC (5º nivel principio activo).
- Comorbilidades: Diagnósticos activos encontrados al momento de la prescripción del antidepresivo.
- Co-tratamientos: Fármacos prescritos al momento de la prescripción del antidepresivo. Agrupados por grupos farmacológicos según ATC.

Análisis:

- Análisis descriptivo:

Se describieron las variables continuas con porcentaje, media, desviación estándar, etc. y las categóricas con porcentajes. Además se describieron según el grupo de antidepresivo.

Se calculó la incidencia anual de antidepresivos tanto por grupo de antidepresivos como por principio activo. Además, realizamos el cálculo de incidencia por edad y sexo según el grupo de antidepresivo. Los cálculos han usado como denominador entre 1.000-10.000 personas año, para que los resultados sean más interpretables.

Describimos la media y mediana de la duración de días del primer episodio de tratamiento de cada principio activo.

Describimos el antidepresivo prescrito inicialmente previo al cambio de antidepresivo.

Entre la población de discontinuadores, describimos los diagnósticos que aparecen activos en el momento de prescripción del primer antidepresivo, agrupados por grupo de enfermedades (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Diagnósticos en descontinuadores

Enfermedad cardiovascular
Trastornos mentales
Dislipemias
Diabetes
Tumores/neoplasias
Enfermedad Renal crónica
Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica
Ictus (incluido AIT)
Demencias
Otras enfermedades degenerativas del SN
Migraña/Dolor de cabeza
Enfermedad de Parkinson
Enfermedades de la coagulación/ Anomalías plaquetarias
Epilepsia/convulsiones
Dolor neuropático
Neumonía
Fibromialgia
Enfermedades del sistema digestivo

- **Análisis de adherencia:**

Se ha calculado el porcentaje de pacientes que cumplen con adherencia primaria sobre el total de pacientes con una prescripción de nuevo antidepresivo.

Se ha evaluado el porcentaje y la probabilidad de cambiar el primer antidepresivo mediante un análisis de Kaplan-Meier a 1, 3, 6, 12 y 24 meses.

Se ha evaluado el porcentaje y la probabilidad de descontinuar el primer antidepresivo con un análisis de Kaplan-Meier a 1, 3, 6, 12 y 24 meses.

Además realizamos un análisis de sensibilidad en la población de descontinuadores, aumentando el período posterior al fin de última facturación hasta 4 y 6 meses.

Programa estadístico: La extracción de datos y análisis fue realizada con el paquete estadístico SAS versión 9.4.

4.2 *“Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.*

Diseño: Estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes mayores o igual a 65 años de edad en las bases de datos de atención primaria Nivel-PCD y SIDIAP en el período 2010-2015.

Fuentes de datos:

La información de la población de Cataluña se obtuvo de la base de datos SIDIAP. Las características de esta base de datos se han presentado previamente.

Los datos de la población de Holanda se recogieron a partir de la base de datos electrónica Nivel-PCD (56). Esta base de datos contiene la información registrada de forma rutinaria de alrededor de 500 médicos de atención primaria de los Países Bajos. Contiene por lo tanto los diagnósticos, información sobre prescripciones y derivaciones a especialistas (57–59). Los médicos de cabecera registran los diagnósticos codificados durante las visitas utilizando la Clasificación Internacional de Atención Primaria (ICPC). Los datos de prescripción incluyen información sobre el medicamento prescrito (clasificación ATC), la fecha, cantidad y régimen de dosificación prescrito.

Para más detalles de las bases de datos ver Anexo 1.

Criterios de inclusión de la población:

- Pacientes mayores o igual a 65 años de edad cumplidos a lo largo del estudio.
- Pacientes que tengan al menos una visita en Atención Primaria.
- Historial del paciente en la base de datos (SIDIAF o Nivel-PCD) de mínimo un año previo.
- Nuevos usuarios de antidepresivos. Definido como aquellos con una primera prescripción sin otra prescripción de antidepresivos en los 12 meses previos, dentro del período de estudio, en la base de datos de SIDIAF y Nivel-PCD.

Fármacos en estudio: Antidepresivos con ATC N06AA (TCA), N06AB (ISRS), N06AX (*Otros antidepresivos*). Se excluyeron los fármacos combinados con antidepresivos y los Inhibidores de la monoaminoxidasa selectivos y no selectivos. El listado por código de los antidepresivos incluidos se encuentra en el Anexo 2.

Variable principal: Las indicaciones alrededor de la prescripción del antidepresivo.

Teniendo en cuenta que en ninguna de las bases de datos del estudio se tienen las indicaciones directamente relacionados a las prescripciones, se han seleccionado los diagnósticos registrados en las bases de datos como las posibles indicaciones de uso que motivaron las prescripciones de antidepresivo. Se han considerado diagnósticos relacionados con la prescripción aquellos que se encuentran activos (estaban presentes en el paciente) en una ventana terapéutica entre +/- 90 días desde el día índice, definido el día índice como la primera prescripción del antidepresivo, sin otra prescripción de antidepresivos.

La ventana terapéutica se basó en un estudio previo que mostró que con el uso de esta duración de tiempo antes y después del día índice, se podrían obtener la mayoría de diagnósticos en los pacientes con un antidepresivo (36). Los diagnósticos se identificaron en la base de datos Nivel-PCD por código ICPC y en SIDIAP por código CIE-10.

Los diagnósticos seleccionados son aquellos que pueden ser posibles indicaciones de uso. Las indicaciones seleccionadas fueron: *depresión, ansiedad, trastornos del sueño, migraña/cefalea, dolor neuropático, fibromialgia y otros trastornos mentales y del comportamiento*. Estos diagnósticos se seleccionaron en función de las indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras nacionales (60,61) (ver Anexo 3), el uso aceptado en la práctica clínica (pautas médicas locales) y los hallazgos de otros estudios sobre el uso de fármacos antidepresivos (35,37). Para ver los códigos diagnósticos incluidos en cada indicación ver Anexo 4.

En los pacientes en que no se identificó un código diagnóstico en las categorías de indicaciones antes mencionadas, se definió la indicación como una categoría nombrada “*indicaciones no seleccionadas*”. Ante la selección de diagnósticos activos, los pacientes podían tener más de una indicación registrada en su historia clínica, por lo que incluimos y analizamos cada diagnóstico según la categoría a la que correspondiera.

Variables secundarias: Basadas en la primera prescripción del antidepresivo.

- Demográficas:
 - Edad agrupada en franjas de 10 años.
 - Sexo.
- Antidepresivos prescritos en primer episodio, clasificados por ATC.

Análisis:

- **Análisis descriptivo:**
Describimos el porcentaje de la población por edad y sexo y clasificada por cada base de datos y grupo de antidepresivo.
Se describió la frecuencia de los antidepresivos prescritos por grupo y principio activo.
La incidencia anual de uso de antidepresivos se calculó como número de individuos con una prescripción de antidepresivo en el año/personas-año de la base de datos. El cálculo se realizó tanto por grupo de antidepresivos como por principio activo, por edad y sexo. Los cálculos han usado como denominador 1.000 ó 10.000 personas año, para que los resultados sean más interpretables.
- **Análisis de las indicaciones:**
Para cada categoría de indicaciones, se calcularon los porcentajes de registro sobre el número total de nuevos usuarios de antidepresivos para el período de estudio.
Además, se calculó la incidencia de cada indicación sobre la población total registrada en la base de datos el 1 de julio de cada año en la base de datos SIDIAP, y sobre el total de pacientes registrados en la base de datos para al menos un cuartil durante ese año en la base de datos Nivel-PCD, por 10.000 personas año. El cambio de la incidencia anual en las indicaciones se describió y graficó para cada base de datos y se expresó además en proporciones anuales.
Se realizó la estandarización de la incidencia por edad y sexo usando la distribución de la población del Eurostat 2014.
Para confirmar la ventana terapéutica escogida, realizamos un análisis de sensibilidad ampliando la ventana terapéutica a +/- 180 días desde el día índice.

Programa estadístico: La extracción y análisis fue realizada con el paquete estadístico SAS versión 9.4.

Aprobación ética:

Respecto a la base de datos Nivel-PCD, este estudio se encuentra exento de solicitud de aprobación por la normativa holandesa de investigación con datos electrónicos sin identificación. (Ley Civil Holandesa, Art. 7: 458, Directiva 2001/20/EC)

5. RESULTADOS

5.1 “Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”

En Cataluña 199.168 personas mayores de 65 años de edad tuvieron una primera prescripción de antidepresivo en el período de estudio 2010-2015. En total se incluyeron 203.201 prescripciones, ya que algunos pacientes tenían más de un antidepresivo prescrito en su primer episodio de tratamiento (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Prescripción de antidepresivos en primer episodio

Total de pacientes	199.168
Total de primeras prescripciones	203.201
TCA	21.574 (10,8%)
ISRS	125.603 (63,1%)
Otros antidepresivos	55.844 (28%)

Características demográficas

Se encontró mayor porcentaje de prescripciones de antidepresivos en las mujeres, con un mayor uso de ISRS en ambos sexos (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Grupo antidepresivo según sexo

	Femenino	Masculino
Total	134.157	65.011
	67,4%	32,6%
TCA	14.715	6.859
	11,0%	10,6%
ISRS	87.461	38.142
	65,2%	58,7%
Otros antidepresivos	34.527	21.317
	25,7%	32,8%

La edad media de la población fue 77 años, estando el mayor porcentaje de la población entre los 65 y 84 años de edad con una distribución similar entre los 65-74 y 75-84 años (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de población por edad

Franja de edad	n	%
65-74	80.357	40,3
75-84	80.445	40,4
85-94	35.943	18,0
>95	2.423	1,2
Missing	0	0,0

La distribución por edad y grupo de antidepresivos, mostró una población algo mayor en el grupo de *Otros antidepresivos* con respecto a los otros dos grupos (Ver Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de grupo antidepresivo por franjas de edad

Franja de edad	TCA		ISRS		Otros antidepresivos	
	n	%	n	%	n	%
65-74	12.010	55,7	53.171	42,3	16.550	29,6
75-84	7.709	35,7	51.981	41,4	22.295	39,9
85-94	1.790	8,3	19.513	15,5	15.524	27,8
>95	65	0,3	938	0,7	1.475	2,6
Missing	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Media (SD)	74,18 (6,86)		76,49 (7,52)		79,52 (8,26)	

La población de nuestro estudio en el 81% provenía de zona urbana. Al especificar el grupo de antidepresivo por zona de origen no hubo diferencias (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Grupo de antidepresivo según zona de origen

Zona	Antidepresivos		TCA		ISRS		Otros	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Urbana	161.375	81,0	17.995	11,2	101.342	62,8	44.434	27,5
Rural	37.657	18,9	3.562	9,5	24.044	63,9	10.579	28,1
Missing	136	0,1	8	5,9	83	61,0	48	35,3

La descripción del nivel de privación socioeconómico MEDEA en zonas urbanas mostró una distribución similar en cada nivel MEDEA.

Características clínicas

En nuestra población a estudio, se encontró la mayoría con ausencia de riesgo de alcoholismo, medido por ALRIS. Cabe recalcar un alto porcentaje en quienes no se registró esta variable (Ver Tabla 7).

Tabla 7. Riesgo de alcoholismo

Riesgo ALRIS	n	%
Riesgo 0	119.264	59,9
Riesgo 1	33.179	16,7
Riesgo 2	1.803	0,9
Missing	44.922	22,6

La distribución de IMC en los nuevos usuarios de antidepresivos mostró un predominio en la categoría de pre-obesidad y obesidad tipo I, siendo la media de 28,5kg/m² (DE 4,935kg/m²). En el 37,7% de nuestra población no se calculó el IMC. Además, realizando la comparación por grupos de antidepresivos, solo en el grupo de *Otros antidepresivos* se encontraba un mayor porcentaje de usuarios en la categoría de normopeso. (Ver Tabla 8).

Tabla 8. IMC en la población general y por grupo de antidepresivos

Categoría según IMC	Toda la población		TCA		ISRS		Otros antidepresivos	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Peso insuficiente	1.114	0,6	71	0,3	599	0,5	464	0,8
Normopeso	28.300	14,2	2.653	12,3	17.517	13,9	8.475	15,2
Sobrepeso grado I	20.981	10,5	2.387	11,1	13.325	10,6	5.486	9,8
Sobrepeso grado II (preobesidad)	31.824	16,0	4.102	19,0	20.094	16,0	7.922	14,2
Obesidad de tipo I	29.882	15,0	3.921	18,2	19.161	15,3	7.124	12,8
Obesidad de tipo II	9.058	4,5	1.174	5,4	5.957	4,7	2.016	3,6
Obesidad de tipo III (mórbida)	2.695	1,4	300	1,4	1.836	1,5	585	1,0
Obesidad de tipo IV (extrema)	156	0,1	12	0,1	113	0,1	31	0,1
Missing	75.158	37,7	6.945	32,2	46.867	37,3	22.958	41,1

*presentado en kg/m²

Respecto a la variable de presión arterial, la media de presión arterial sistólica tendió al alta con 133,53 (DE 16,31) mientras la diastólica fue

de 73,58 (DE 9,97). Un 23,3% de la población no tenía registrada esta variable.

Encontramos en el perfil lipídico una media de colesterol de 197,67mg/dL (DE 40,52mg/dL) y LDL de 118,34mg/dL (DE 34,42mg/dL).

Respecto a la hemoglobina glicosilada, el mayor porcentaje (70,3%) de los pacientes no tenían registrado un valor, porcentaje que es compatible con el porcentaje de pacientes diabéticos. Seguido en frecuencia se encuentra el porcentaje de pacientes con un %HbA1c <7,5% (23,9%). La media es de 6,61 (DE 1,26).

Acerca de las comorbilidades en nuestra población las enfermedades cardiovasculares son las más frecuentes (72,9%), teniendo a los diagnósticos catalogados como trastornos mentales en segunda posición (61,8%). En la distribución según grupo de antidepresivo, en el grupo de TCA encontramos que en segunda posición de frecuencia aparecen las dislipemias. Por otro lado, el mayor porcentaje de diagnósticos de migraña/dolor de cabeza, dolor neuropático y fibromialgia se encuentra en el grupo de TCA (Ver Tabla 9).

Tabla 9. Descripción de las comorbilidades y estratificado por grupo de antidepresivos

Diagnósticos	Total		TCA		ISRS		Otros antidepresivos	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Enfermedad cardiovascular	145.277	72,9	14.817	68,7	91.329	72,8	41.159	74,8
Trastornos mentales	123.079	61,8	10.151	47,1	82.980	66,1	31.785	57,7
Dislipemias	97.305	48,9	11.320	52,5	62.295	49,6	24.979	45,4
Diabetes	49.111	24,7	5.149	23,9	30.061	24,0	14.644	26,6
Tumores/neoplasias	36.387	18,3	3.605	16,7	22.014	17,5	11.272	20,5
Enfermedad Renal crónica	23.113	11,6	1.963	9,1	13.667	10,9	7.800	14,2
Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica	20.263	10,2	1.886	8,7	11.927	9,5	6.751	12,3
Ictus (incluido AIT)	17.393	8,7	1.242	5,8	10.501	8,4	6.035	11,0
Demencias	14.699	7,4	332	1,5	6.535	5,2	8.225	14,9
Otras enfermedades degenerativas del SN	7.454	3,7	139	0,6	3.109	2,5	4.206	7,6
Migraña/Dolor de cabeza	7.227	3,6	2.328	10,8	3.711	3,0	1.292	2,3
Enfermedad de Parkinson	4.348	2,2	284	1,3	2.368	1,9	1.767	3,2
Enfermedades de la coagulación/ Anomalías plaquetarias	2.799	1,4	307	1,4	1.680	1,3	852	1,5
Epilepsia/convulsiones	2.351	1,2	183	0,8	1.388	1,1	813	1,5
Dolor neuropático	2.179	1,1	655	3,0	992	0,8	557	1,0
Neumonía	2.038	1,0	199	0,9	1.131	0,9	738	1,3
Fibromialgia	1.920	1,0	517	2,4	926	0,7	505	0,9
Enfermedades del sistema digestivo	651	0,3	70	0,3	378	0,3	206	0,4

*los números superan el total de población pues un paciente podía tener más de un diagnóstico

En los tratamientos concomitantes prescritos en los pacientes encontramos, con mayor porcentaje los Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (C09) y las Benzodiazepinas (ATC N05BA/N05CD/N05CF) (Ver Tabla 10).

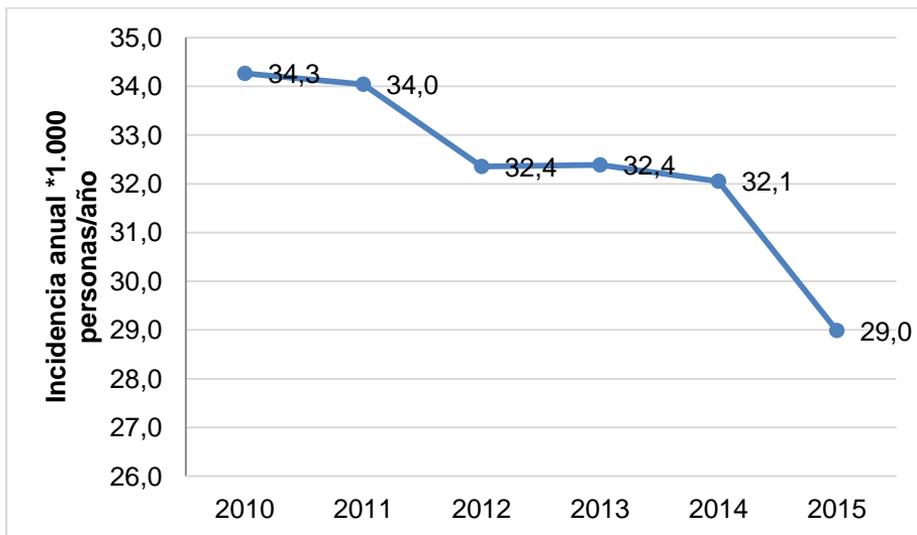
Tabla 10. Descripción de los cotratamientos

Código ATC	Nombre grupo	n	%
C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	99.124	49,8
N05BA/N05CD/N05CF	Benzodiazepinas	93.507	46,9
N02	Analgésicos	85.851	43,1
C10	Agentes modificadores de los lípidos	80.012	40,2
B01A	Agentes antitrombóticos	73.946	37,1
C03	Diuréticos	56.712	28,5
A10	Fármacos utilizados en la diabetes	41.218	20,7
C07	Beta-bloqueantes	34.815	17,5
C08	Antagonistas del calcio	32.216	16,2
M01A	Anti-inflamatorios y anti-reumáticos	29.599	14,9
C01	Terapia cardíaca	25.721	12,9
N03	Antiepilépticos	19.278	9,7
N05A	Antipsicóticos	16.117	8,1
N06D	Antidemencia	9.696	4,9
H02A	Corticosteroides de uso sistémico	8.228	4,1
N04	Fármacos anti-parkinsonianos	6.136	3,1
C02	Antihipertensivos	5.129	2,6
C04A	Vasodilatadores periféricos	4.048	2,0
N05CM	Otros hipnóticos y sedativos	3.198	1,6
N05CH	Agonistas de melatonina	5	0,0

Descripción del uso de antidepresivos en el tiempo

Describimos la incidencia de nuevos usuarios de antidepresivos en nuestro período de estudio (Ver Figura 5.)

Figura 5. Incidencia anual de nuevos usuarios de antidepresivos en el período de estudio



Además, lo catalogamos según grupo de antidepresivo, sexo y franjas de edad (Ver Figura 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Figura 6. Incidencia anual según grupo de antidepresivo

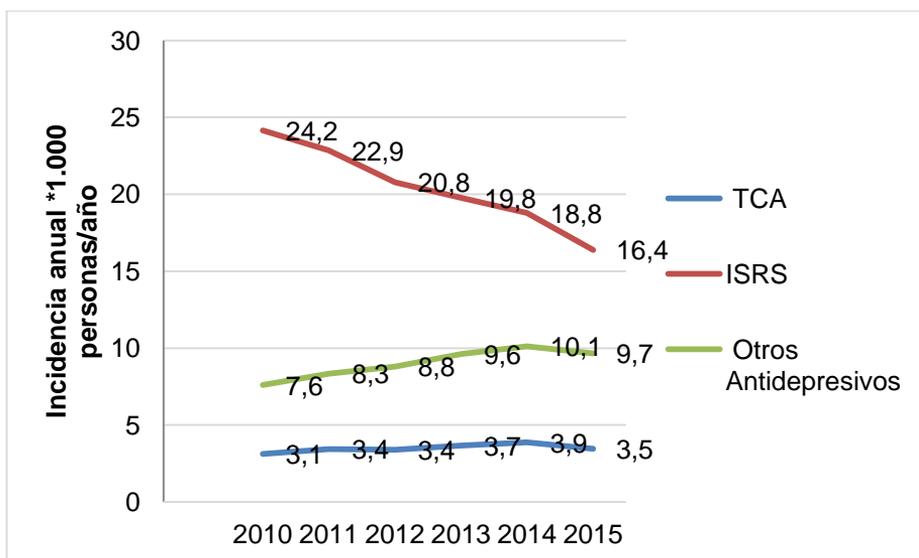


Figura 7. Incidencia anual de grupo de antidepresivos en mujeres

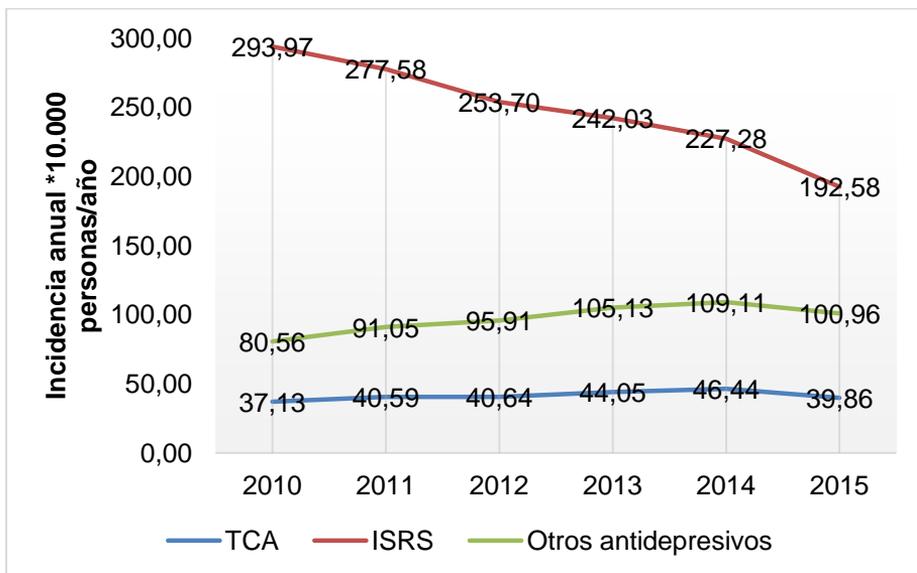
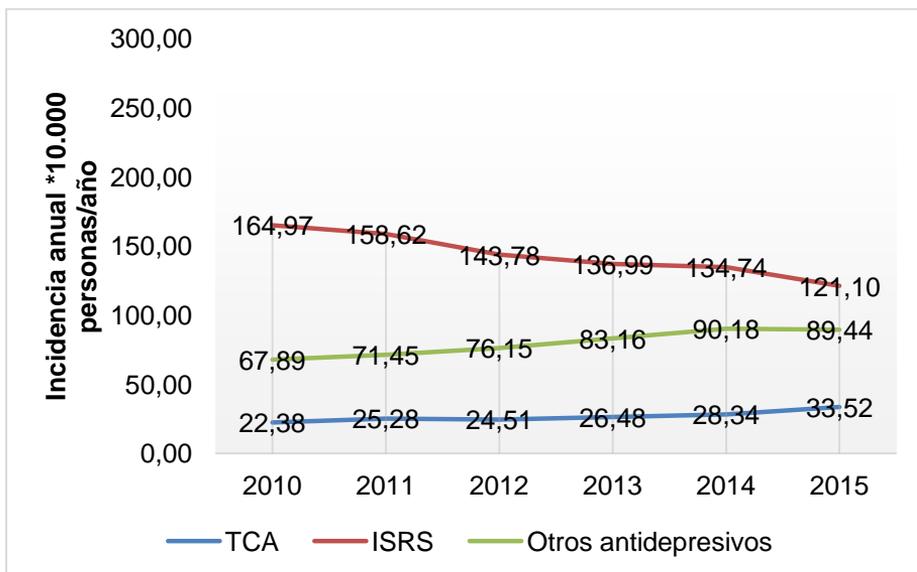


Figura 8. Incidencia anual de grupo de antidepresivos en hombres



Los resultados en tablas se encuentran en Anexo 5.

Figura 9. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre 65-74 años

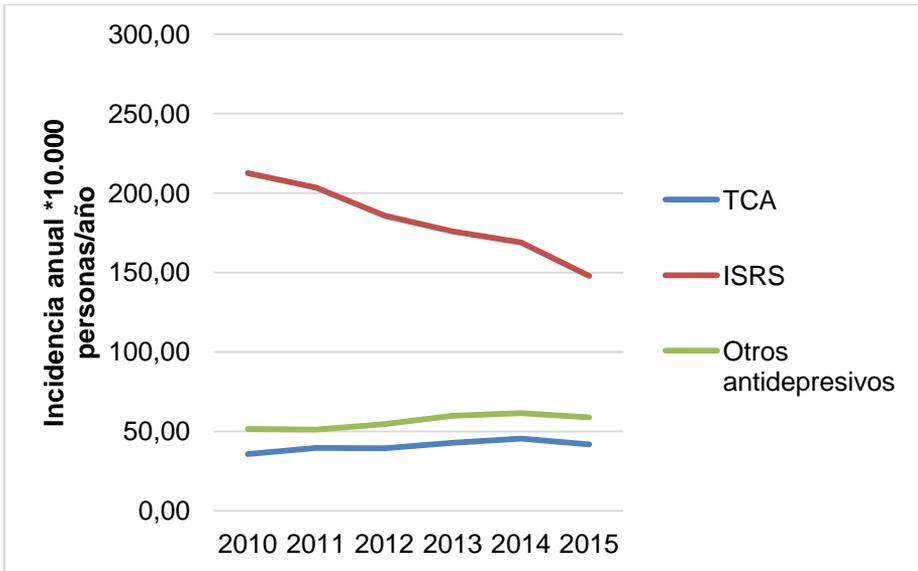


Figura 10. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre 75-84 años

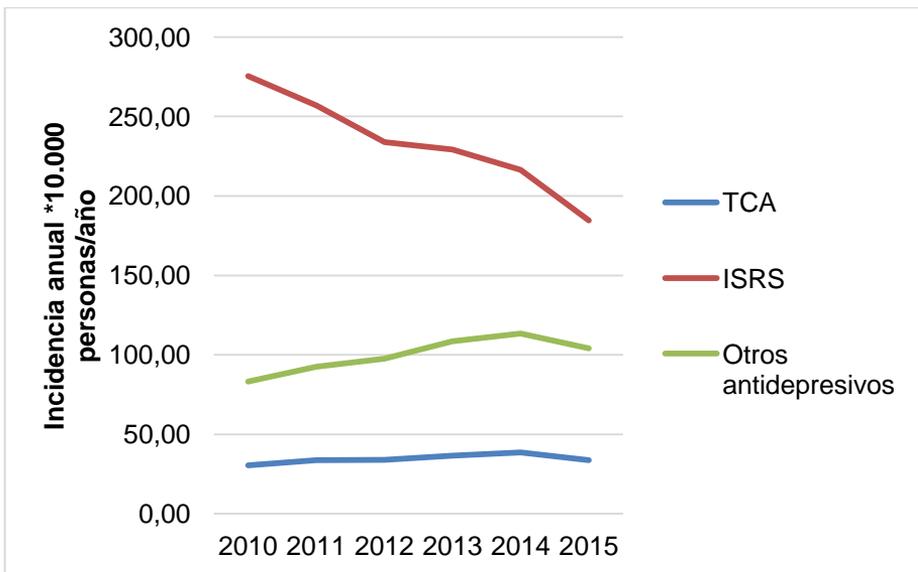


Figura 11. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre 85-94 años

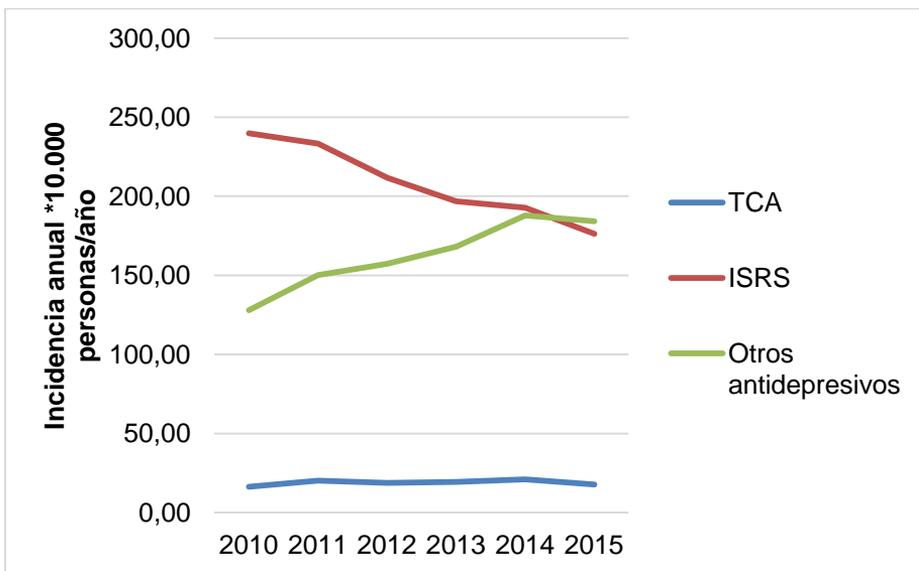
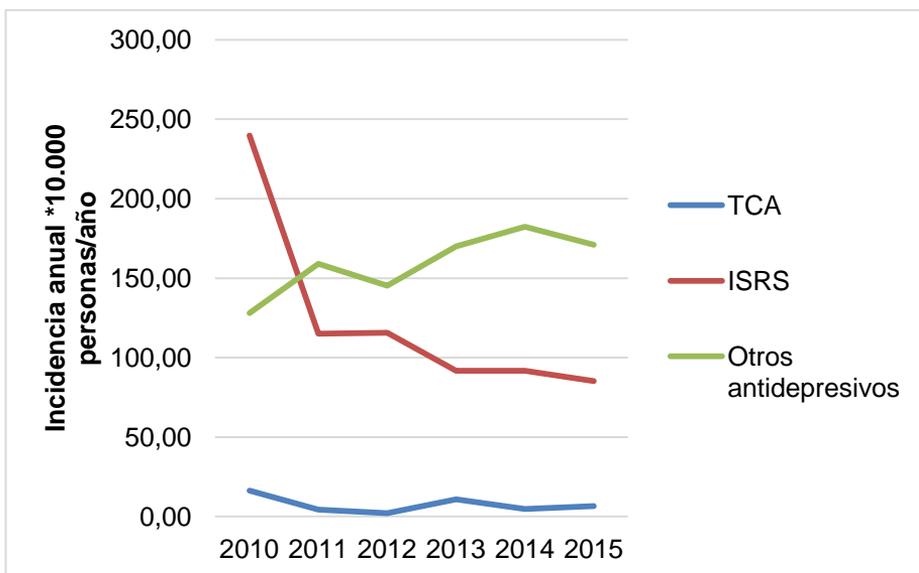


Figura 12. Incidencia anual de grupo antidepresivos entre >95 años



Resultados

Se evaluó la duración de uso del primer episodio de antidepresivo basado en prescripción. La mediana de duración más larga la tuvo el grupo de los ISRS con 210,5 días, luego los *Otros antidepresivos* con 156 días y por último los TCA con 120 días. Los tres grupos tienen como máximo tiempo de duración 2187 días, es decir el tiempo de duración de nuestro estudio. (Ver Anexo 7).

Adherencia primaria, cambios y discontinuación de antidepresivos

Respecto a la *adherencia primaria*, encontramos que de los 199.168 pacientes que tenían una prescripción nueva de un antidepresivo, 170.305 pacientes presentaban al menos la facturación de una receta, lo que significa que un 85,5% retiró de farmacia mínimo una receta.

La población con adherencia primaria tenían una distribución por sexo y edad similar a la de la población total usuaria de antidepresivos. (Ver Tabla 11)

Tabla 11. Descripción demográfica de población con adherencia primaria

Adherencia primaria		n	%
Sexo	Femenino	115.044	67,6
	Masculino	55.306	32,5
	Missing	0,0	0,0
Edad	65-74	69.387	40,7
	75-84	69.337	40,7
	85-94	29.659	17,4
	>95	1.967	1,2
	Missing	0	0,0

Sobre los pacientes que recogieron al menos una prescripción 2.899 pacientes (1,70%) realizaron el cambio a otro tratamiento antidepresivo (Tabla 12).

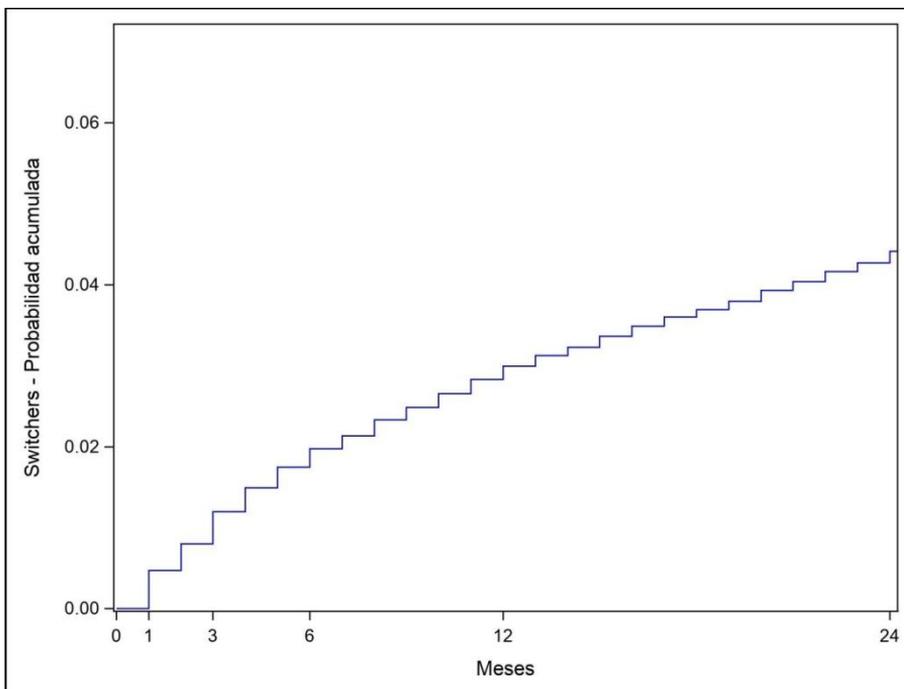
Tabla 12. Principios activos prescritos al momento del cambio de antidepresivo

Cód.ATC	Nombre AD	n*	%
N06AB04	citalopram	739	24,1
N06AX05	trazodona	451	14,7
N06AB06	sertralina	390	12,7
N06AB10	escitalopram	368	12,0
N06AB05	paroxetina	328	10,7
N06AX11	mirtazapina	206	6,7
N06AB03	fluoxetina	168	5,5
N06AA09	amitriptilina	164	5,3
N06AX16	venlafaxina	90	2,9
N06AX21	duloxetina	62	2,0
N06AX22	agomelatina	22	0,7
N06AX03	mianserina	19	0,6
N06AA04	clomipramina	16	0,5
N06AA21	maprotilina	9	0,3
N06AB08	fluvoxamina	8	0,3
N06AX12	bupropion	8	0,3
N06AA02	imipramina	7	0,2
N06AX18	reboxetine	4	0,1
N06AA10	nortriptilina	3	0,1
N06AA12	doxepina	3	0,1
N06AX23	desvenlafaxina	2	0,1
N06AA06	trimipramina	0	0,0
N060X01	oxitriptan	0	0,0
N06AX14	tianeptina	0	0,0
N06AX25	hierba hypericum	0	0,0
N06AX26	vortioxetina	0	0,0

* un paciente puede tener inicialmente más de un antidepresivo

Evaluamos la probabilidad de cambiar de un antidepresivo a otro en su primer episodio de tratamiento mediante un análisis de Kaplan-Meier, mostrando en el primer mes poco cambio de antidepresivos. (Ver Figura 13).

Figura 13. Análisis de Kaplan-Meier para switchers



Por otro lado, se encontró que 84.201 pacientes (49,4%) no tuvieron otra facturación de antidepresivos durante los 60 días posteriores a la última facturación dentro del episodio de tratamiento. Este grupo de discontinuadores presenta una distribución de edad y sexo similar a la de la población inicial (Ver Tabla 13).

Tabla 13. Características demográficas de discontinuadores

Descontinuadores		n	%
Sexo	Femenino	56.536	67,1
	Masculino	27.665	32,9
	Missing	0	0
Edad	65-74	33.844	40,2
	75-84	33.816	40,2
	85-94	15.461	18,4
	>95	1.080	1,3
	Missing	0	0,0

La descripción de la frecuencia que cada antidepresivo representa en el grupo de pacientes discontinuadores se encuentra en la Tabla 14. El fármaco con mayor discontinuación y cambios de tratamiento ha sido el citalopram.

Tabla 14. Antidepresivos prescritos al momento de la discontinuación

Cód. ATC	Nombre AD	n*	%
N06AB04	citalopram	21.833	25,64
N06AX05	trazodona	14.255	16,74
N06AB06	sertralina	11.987	14,08
N06AB05	paroxetina	9.409	11,05
N06AA09	amitriptilina	6.764	7,94
N06AB10	escitalopram	6.586	7,74
N06AX11	mirtazapina	5.406	6,35
N06AB03	fluoxetina	3.843	4,51
N06AX16	venlafaxina	1.726	2,03
N06AX21	duloxetina	1.576	1,85
N06AX03	mianserina	457	0,54
N06AX22	agomelatina	293	0,34
N06AA04	clomipramina	226	0,27
N06AB08	fluvoxamina	192	0,23
N06AX12	bupropión	184	0,22
N06AA02	imipramina	107	0,13
N06AX23	desvenlafaxina	89	0,10
N06AA10	nortriptilina	61	0,07
N06AA12	doxepina	61	0,07
N06AA21	maprotilina	56	0,07
N06AX18	reboxetina	28	0,03
N06AA06	trimipramina	4	0,00
N06AX14	tianeptina	1	0,00
N060X01	oxitriptan	0	0,00
N06AX25	hierba hypericum	0	0,00
N06AX26	vortioxetina	0	0,00

* un paciente podía tener más de un antidepresivo y discontinuarlos a la misma vez

En estos pacientes describimos los diagnósticos activos en el momento de la prescripción. La mayoría de pacientes (72,4%) tenían algún diagnóstico relacionado con una Enfermedad Cardiovascular (Ver Tabla 15). El 50% de pacientes NO tenía uno de los diagnósticos escogidos en nuestro estudio.

Tabla 15. Diagnósticos de los pacientes discontinuadores

Grupo de diagnósticos	n*	%
Enfermedad cardiovascular	60.963	72,4
Trastornos mentales	51.446	61,1
Dislipemias	40.567	48,2
Diabetes	20.484	24,3
Tumores/neoplasias	15.384	18,3
Enfermedad Renal crónica	9.307	11,1
Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica	8.758	10,4
Ictus (incluido AIT)	7.634	9,1
Demencias	6.818	8,1
Otras enfermedades degenerativas del SN	3.466	4,1
Migraña/Dolor de cabeza	2.878	3,4
Enfermedad de Parkinson	1.847	2,2
Enfermedades de la coagulación/ Anomalías plaquetarias	1.125	1,3
Epilepsia/convulsiones	972	1,2
Dolor neuropático	870	1,0
Neumonía	867	1,0
Fibromialgia	772	0,9
Enfermedades del sistema digestivo	274	0,3
Sin diagnósticos solicitados	42.103	50,0

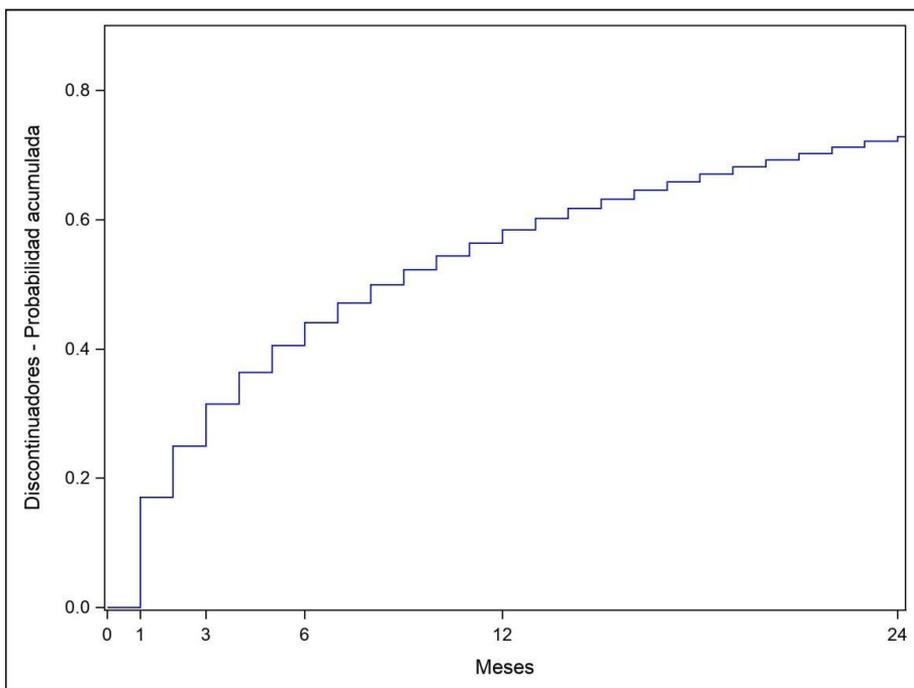
En la Tabla 16 se presentan los diagnósticos de los discontinuadores según el grupo de antidepresivos. En el grupo de *Otros antidepresivos* se concentra gran porcentaje de diagnósticos de demencias e ictus, en los ISRS los trastornos mentales tenían un mayor porcentaje, y en el grupo de TCA la migraña/dolor de cabeza, dolor neuropático y fibromialgia tienen un mayor porcentaje.

Tabla 16. Diagnósticos de discontinuadores según grupo antidepressivo

Grupo de diagnósticos	TCA		ISRS		Otros antidepresivos	
	n	%	n	%	n	%
Enfermedad cardiovascular	4.965	69,7	38.983	73,5	18.069	76,2
Trastornos mentales	3.446	48,4	35.603	67,1	13.315	56,1
Dislipemias	3.776	53,0	26.803	50,5	10.642	44,9
Diabetes	1.680	23,6	12.802	24,1	6.399	27,0
Tumores/neoplasias	1.218	17,1	9.564	18,0	4.866	20,5
Enfermedad Renal crónica	608	8,5	5.505	10,4	3.352	14,1
Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica	627	8,8	5.262	9,9	3.045	12,8
Ictus (incluido AIT)	435	6,1	4.561	8,6	2.855	12,0
Demencias	103	1,4	2.725	5,1	4.209	17,7
Otras enfermedades degenerativas del SN	48	0,7	1.315	2,5	2.223	9,4
Migraña/Dolor de cabeza	835	11,7	1.582	3,0	506	2,1
Enfermedad de Parkinson	118	1,7	946	1,8	820	3,5
Enfermedades de la coagulación/ Anomalías plaquetarias	95	1,3	693	1,3	350	1,5
Epilepsia/convulsiones	58	0,8	553	1,0	380	1,6
Dolor neuropático	260	3,6	414	0,8	203	0,9
Neumonía	60	0,8	492	0,9	331	1,4
Fibromialgia	202	2,8	400	0,8	183	0,8
Enfermedades del sistema digestivo	27	0,4	154	0,3	95	0,4
Sin diagnósticos solicitados	3.653	51,3	25.012	47,2	14.313	60,4

Y la probabilidad de discontinuar el primer antidepresivo con un análisis de Kaplan-Meier evidencia casi un 20% de discontinuación el primer mes, llegando al año a un 60%. (Ver Figura 14).

Figura 14. Análisis de Kaplan-Meier para discontinuadores



Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad, se ha ampliado el período posterior permitido al fin de última facturación hasta 4 meses y 6 meses. La frecuencia de los discontinuadores ha disminuido con respecto a todos los pacientes, sin embargo el porcentaje entre los grupos de antidepresivos se mantiene en las tres ventanas evaluadas (Ver Tabla 17). En el Anexo 8 se presenta la comparación en los resultados de uso de antidepresivos por principio activo según el tiempo permitido.

Tabla 17. Comparación de porcentaje de discontinuadores con diferentes períodos de ventana*

	60 días	120 días	180 días
TCA	4,21	2,06	1,24
ISRS	31,16	18,67	11,23
Otros antidepresivos	13,90	8,74	5,30

* Sobre total de pacientes con adherencia primaria

5.2 “Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña”.

En este estudio comparativo la población de Cataluña, son los 199.168 nuevos usuarios de antidepresivos descritos en el estudio previo. En Holanda de la base de datos Nivel-PCD un total de 16.537 cumplían con los criterios de inclusión en el período 2010-2015.

Características demográficas

Al igual que ocurría en la base de datos SIDIAP, la mayoría de la población eran mujeres (63,5%). Respecto a la edad de los pacientes, encontramos en Nivel-PCD un mayor porcentaje de la población entre 65 y 74 años (47,4%) (Ver Tabla 18).

Tabla 18. Características demográficas de Holanda y Cataluña

	Holanda		Cataluña	
	n	%	n	%
TOTAL	16.537		199.168	
Sexo				
Mujer	10.495	63,5	134.157	67,4
Hombre	6.042	36,5	65.011	32,6
Edad (años)				
65-74	7.833	47,4	80.357	40,3
75-84	6.052	36,6	80.445	40,4
85-94	2.502	15,1	35.943	18,0
≥95	150	0,9	2.423	1,2
Missing	0	0	0	0,0
Media (SD)	75,9 (7,72)		77,06 (7,84)	

En la descripción del grupo de antidepresivo usado, encontramos que la mitad de los pacientes recibieron un fármaco del grupo de TCA (48,7%) en la base de datos Nivel-PCD, en contraste con los hallazgos de la base de datos SIDIAP, donde la mayoría recibió un antidepresivo del grupo ISRS (63,1%). No hubo diferencias en la prescripción del grupo de antidepresivos entre hombres y mujeres en cada base de datos. (Ver Tabla 19).

Tabla 19. Uso de antidepresivos por grupo y sexo

	Holanda			Cataluña		
	n (%)	Mujer n (%)	Hombre n (%)	n (%)	Mujer n (%)	Hombre n (%)
TCA	8.075 (48,7)	5.212 (49,7)	2.863 (47,4)	21.574 (10,8)	14.715 (11,0)	6.859 (10,6)
ISRS	4.848 (29,2)	3.073 (29,3)	1.775 (29,4)	125.603 (63,1)	87.461 (65,2)	38.142 (58,7)
Otros antidepresivos	3.667 (22,1)	2.249 (21,4)	1.418 (23,5)	55.844 (28)	34.527 (25,7)	21.317 (32,8)

*Número total de usuarios excede el número total de nuevos usuarios puesto que los pacientes pueden tener más de un antidepresivo prescrito.

El principio activo más prescrito fue la amitriptilina en la base de datos Nivel-PCD (39,9%), seguido de citalopram (16,1%) y mirtazapina (13,5%), mientras que en la base de datos SIDIAP el citalopram fue el fármaco prescrito con mayor frecuencia (24%), seguido de sertralina (15,3%) y trazodona (13,6%).

Indicaciones

Respecto al análisis de indicaciones encontradas en los nuevos usuarios de antidepresivos, se halló la *depresión* como la indicación seleccionada que apareció con más frecuencia en las bases de datos Nivel-PCD y SIDIAP (24% y 31,3% respectivamente). La *ansiedad* fue la segunda indicación más frecuente (12,5%), seguida de los *trastornos del sueño* (10,2%) en la base de datos Nivel-PCD; mientras que los *trastornos del sueño* (26,4%), seguida de la *ansiedad* (19,5%) fue el orden de frecuencia en la base de datos SIDIAP (Ver Tabla 20).

La *fibromialgia* y *dolor neuropático* fueron las categorías de indicaciones que menos se encontraron en Cataluña, mientras que en Holanda lo fue la categoría de *Otros trastornos mentales y del comportamiento*.

Ambas bases de datos coinciden en que la categoría de *indicaciones no seleccionada* tuvo la mayor proporción de presentación (Ver Tabla 20).

Tabla 20. Distribución de categorías de indicaciones durante todo el período de estudio

	Holanda		Cataluña	
	n*	%	n*	%
Depresión	3.963	24,0	62.360	31,3
Ansiedad	2.067	12,5	38.846	19,5
Trastornos del sueño	1.680	10,2	52.503	26,4
Dolor neuropático	1.339	8,1	2.111	1,1
Migraña/cefalea	792	4,8	7.607	3,8
Fibromialgia	565	3,4	2.140	1,1
Otros trastornos mentales y del comportamiento	514	3,1	10.401	5,2
Indicaciones no seleccionadas	7.695	46,5	76.897	38,6

*Número total excede el número total de usuarios de antidepresivos puesto que los pacientes pueden tener más de una indicación en su historia clínica.

El grupo de antidepresivos más prescrito en la categoría de *indicaciones no seleccionadas* para Nivel-PCD fueron los TCA y para la base de datos SIDIAP los ISRS.

Cuando se entró a explorar la categoría de *indicaciones no seleccionadas* en Nivel-PCD, se encontró que el 54% de las indicaciones se encontraron entre “Problemas musculoesqueléticos y de la piel” (Ver Anexo 9). Para la base de datos SIDIAP, esta descripción detallada no fue posible porque solo se solicitaron los diagnósticos de interés CIE-10 relacionados con medicamentos antidepresivos.

En cuanto al cambio de indicación a lo largo del tiempo, el porcentaje de indicaciones seleccionadas e incluidas en las categorías previamente descritas, respecto a los nuevos usuarios de antidepresivos, disminuyó a lo largo de los años en la base de datos Nivel-PCD en comparación con los años iniciales del estudio, a excepción de la *fibromialgia* que mostró

Resultados

un mayor porcentaje de aparición en el historial médico en el último año de estudio. Por el contrario, la proporción de indicaciones seleccionadas y categorizadas aumentó de 2010 a 2015 en la base de datos SIDIAP (Ver Tabla 21 y 22).

Tabla 21. Distribución en porcentaje de indicaciones en Nivel-PCD

Indicaciones	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Depresión	28,55	24,77	25,82	25,37	23,19	21,91
Ansiedad	12,72	13,27	13,77	13,30	12,35	11,18
Trastornos del sueño	12,40	11,89	12,85	10,38	9,82	8,12
Dolor neuropático	9,62	7,82	8,49	8,31	9,01	6,81
Migraña/cefalea	5,22	5,60	4,92	5,05	4,58	4,45
Fibromialgia	1,96	3,07	3,76	3,70	3,08	3,63
Otros trastornos mentales y del comportamiento	3,92	2,61	3,36	3,64	3,25	2,52
Indicaciones no seleccionadas	42,58	46,24	42,43	43,90	46,75	50,88

Tabla 22. Distribución en porcentaje de indicaciones en SIDIAP

Indicaciones	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Depresión	27,67	26,96	31,04	34,51	34,78	32,87
Ansiedad	14,24	14,87	17,56	21,43	23,54	25,60
Trastornos del sueño	23,51	24,68	25,98	27,72	27,84	28,50
Dolor neuropático	0,63	0,71	0,87	1,04	1,32	1,83
Migraña/cefalea	2,95	3,42	3,84	3,99	4,50	4,22
Fibromialgia	0,75	0,85	1,05	1,16	1,34	1,30
Otros trastornos mentales y del comportamiento	3,41	3,97	4,80	5,82	6,54	6,84
Indicaciones no seleccionadas	48,59	47,70	41,19	33,93	30,49	29,49

De modo completamente opuesto en cada base de datos, la categoría de *indicaciones no seleccionadas* mostró un aumento en el 2015 respecto al primer año de estudio (un 8,3%) en la base de datos NIVEL-PCD, mientras que la proporción de la categoría de *indicaciones no seleccionadas* mostró en la base de datos SIDIAP una franca disminución (un 19,1%).

Cuando se analizó el cambio en el tiempo de las indicaciones por incidencia anual durante nuestro período de estudio, se observó una tendencia al alza de 39,41 PYs en la categoría de *indicaciones no seleccionadas* en la población de la base de datos NIVEL-PCD, mientras que en la base de datos SIDIAP la tendencia para esta categoría mostró una disminución general de 79,24 PYs en todo el período de estudio. La Figura 15 y la Figura 16 muestran la incidencia de las indicaciones trimestralmente. En 2012, la incidencia de *depresión* tuvo un pico en ambas bases de datos, con un alza concomitante de la categoría

Resultados

ansiedad en la base de datos NIVEL-PCD. El resto de indicaciones tendieron a aumentar durante todo el período en la base de datos SIDIAP.

Figura 15. Indicaciones en el tiempo trimestralmente, Nivel-PCD

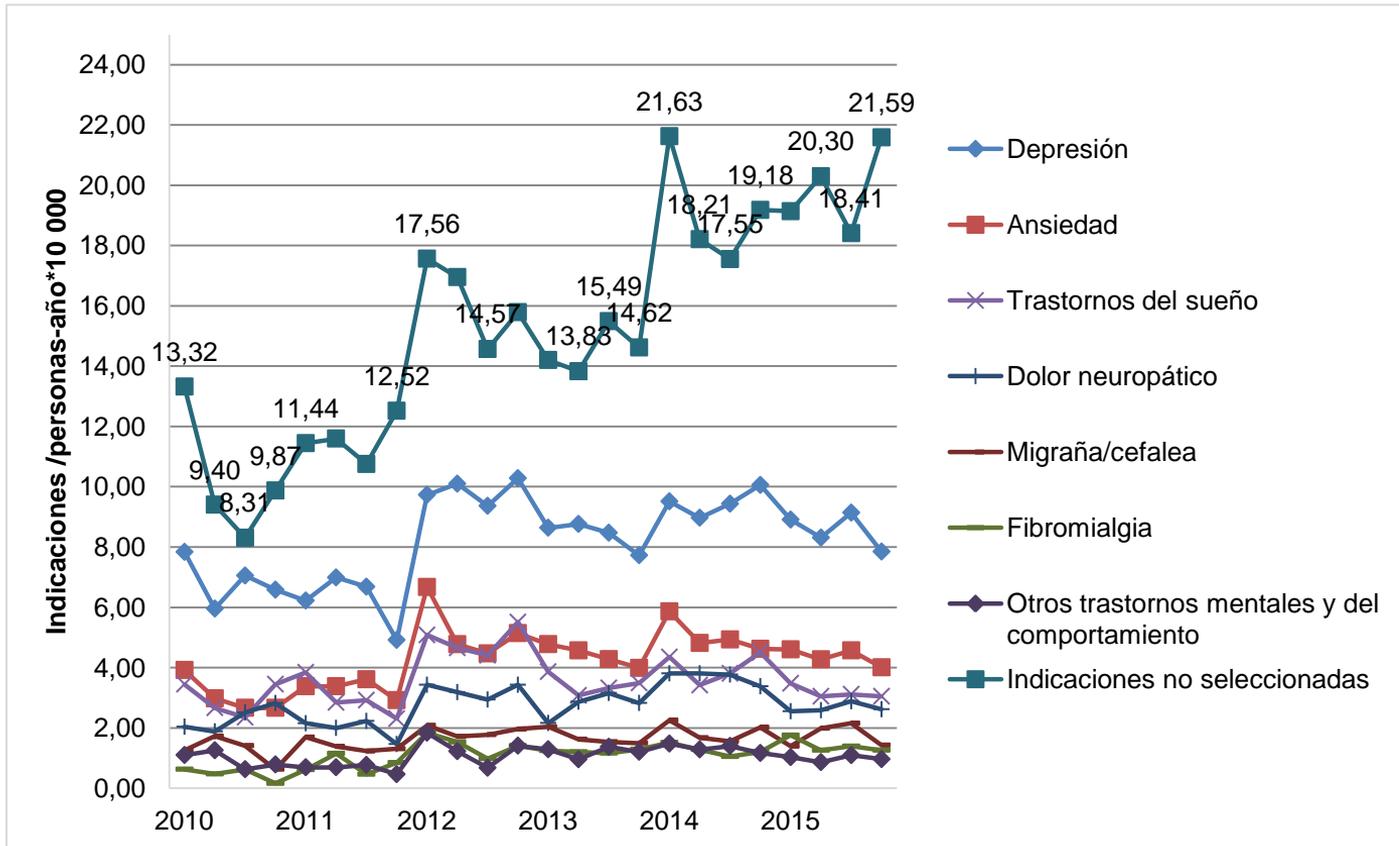
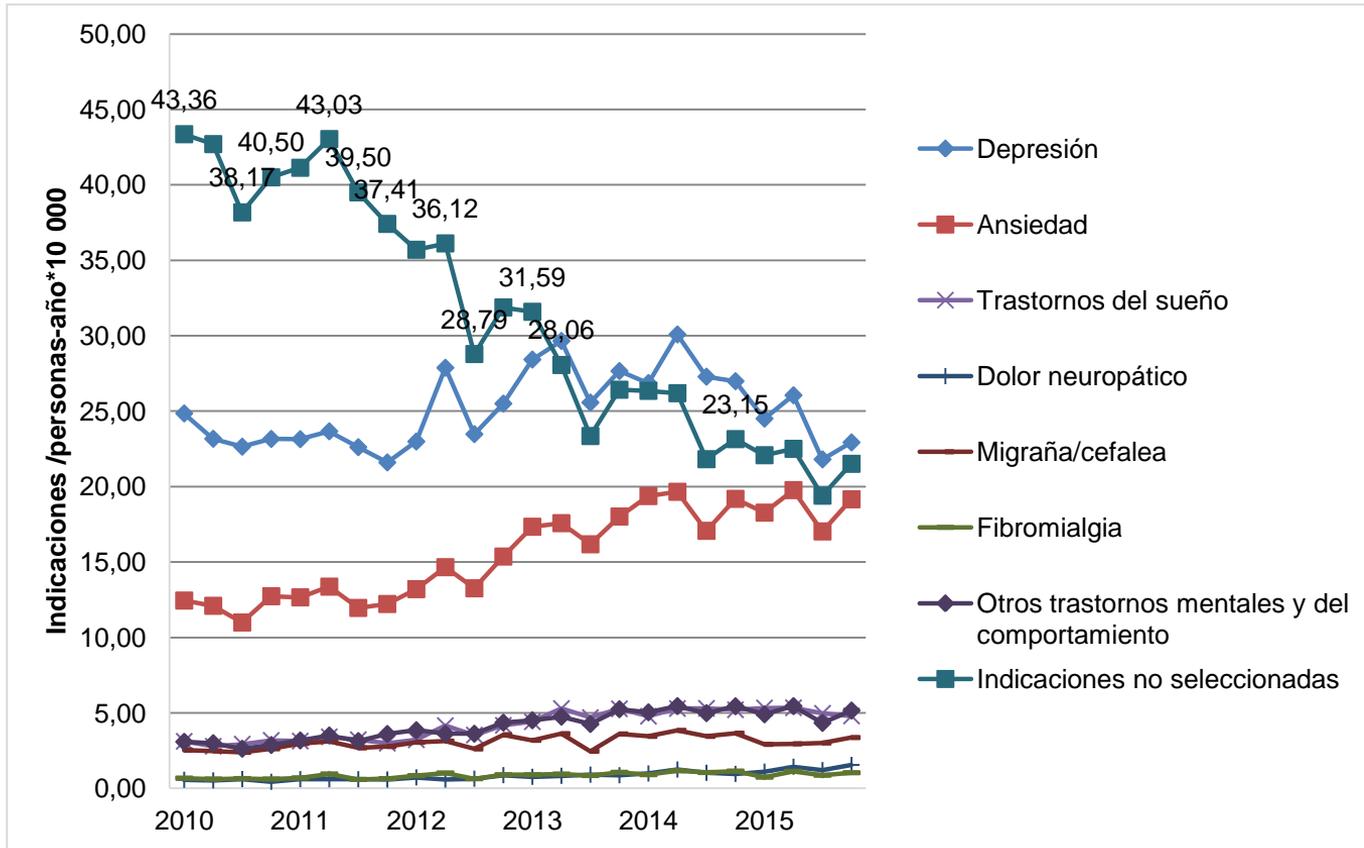


Figura 16. Indicaciones en el tiempo trimestralmente, SIDIAP



Análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad (Ver Tabla 23), en el que la ventana de tiempo para identificar las indicaciones se incrementó a 6 meses antes y después de la fecha índice, mostraron una disminución del 4,6% en la proporción de la categoría de indicaciones no seleccionadas en la base de datos holandesa. Y del 1,3% en la base de datos española, en comparación con la definición de ventana de tiempo de 3 meses antes y después del día índice. La detección de diagnósticos no mostró ninguna mejora para el resto de indicaciones.

Tabla 23. Análisis de sensibilidad con +/- 6 meses de fecha índice

Diagnósticos	Nivel-PCD		SIDIAP	
	n*	%	n*	%
Depresión	4.209	25,5	64.091	32,2
Ansiedad	2.351	14,2	40.313	20,2
Trastornos del sueño	2.044	12,4	38.583	19,4
Dolor neuropático	1.528	9,2	2.274	1,1
Migraña/cefalea	1.041	6,3	7.832	3,9
Fibromialgia	757	4,6	2.207	1,1
Otros trastornos mentales y del comportamiento	658	4,0	10.775	5,4
Indicaciones no seleccionadas	6.933	41,9	74.298	37,3

* Número total excede el número de nuevos usuarios de AD ya que el paciente puede tener más de una indicación registrada en su historia clínica.

6. DISCUSIÓN

6.1 *“Adherencia a los antidepresivos respecto a su cambio o discontinuación en Cataluña”*

Este estudio encontró que las mujeres tienen un mayor porcentaje de prescripciones de antidepresivos, siendo el grupo de antidepresivos más prescrito los ISRS, y siendo las franjas de edad entre 65 y 84 años los que tienen mayor frecuencia de prescripción. Respecto al cambio en el tiempo, encontramos una caída en la incidencia de uso de antidepresivos en el último año 2015, siendo sobre todo llamativa la disminución de la incidencia de los ISRS y el aumento del uso de *Otros antidepresivos* en los mayores de 85 años de edad.

Lo que atañe al estudio de adherencia, se obtuvo un 85,5% de población con adherencia primaria con posterior cambio de antidepresivo en el 1,7% y discontinuación en el 49,4% en nuestro período de estudio. Además, la probabilidad de discontinuación a los 12 meses desde la prescripción alcanza un 40%.

Los resultados encontrados en nuestro estudio tienen algunas similitudes con lo que presentan otros estudios publicados y se encuentra acorde con guías de práctica clínica, pero hay algunos hallazgos en los que debemos profundizar.

La utilización de antidepresivos mayoritariamente en mujeres y siendo el mayor porcentaje los ISRS es acorde a otros estudios realizados en ancianos sobre el consumo de antidepresivos fuera de España (37,62,63).

En España encontramos también información acorde, un estudio basado en información del servicio de salud público en la región de Lleida y otro con la base de datos española BIFAP, encontraron que el consumo de

ISRS era superior con respecto al resto de grupo de antidepresivos en adultos (4,64).

Con la base de datos SIDIAP, se ha publicado un estudio que tenía como objetivo describir patrones en iniciadores de 10 fármacos antidepresivos para el período 2009-2014 (30). Se encontró que los ISRS y el citalopram eran el grupo de antidepresivos y el principio activo más recetado, respectivamente, al igual que los resultados encontrados en nuestra investigación. Aunque este estudio incluyó iniciadores como en nuestro estudio, solo se centró en los patrones de prescripción de los 10 antidepresivos más utilizados en la población adulta.

Respecto a la tendencia de su uso en el tiempo, otros estudios de consumo de antidepresivos en adultos, han mostrado que la utilización en los años de nuestro estudio, tendía a aumentar (3,46,65-67). Si bien hay diferencias en la manera de medir este consumo, puesto que algunos describen prevalencia y otros incidencias, los resultados de estos estudios coinciden en un aumento de uso.

Sin embargo, el hallazgo de la caída en la incidencia en nuestro estudio, sobre todo a expensas de ISRS, que se inicia ligeramente en el 2010 y se hace predominantemente en el año 2015 contrasta. En el Informe de Utilización de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el período 2000-2013 (8), se expone un aumento del consumo a expensas de los ISRS y *Otros antidepresivos*. Si bien es cierto que este informe incluye a toda la población de España adulta, por lo que puede haber diferencias regionales y de rangos de edad.

En algunos estudios con períodos que se solapan con el nuestro, se encuentra una estabilidad o bajada del consumo de antidepresivos. Como en el estudio de psicofármacos llevado a cabo en ancianos en Estados Unidos, donde los ISRS se estabilizan en el 2010-2012 y

aparece además un leve aumento del grupo de *Otros antidepresivos* y leve disminución de TCA (9).

En Canadá, una investigación que comparaba el consumo incidente de antidepresivos mediante encuestas a todos pacientes en el año 2002 y 2012 en Canadá, encontró que el consumo disminuyó, describiendo una parada en el alza que presentaba los años previos (68). Los/las autores/as hipotetizan que este es el resultado de una decisión del paciente frente al beneficio del tratamiento y por lo mismo quizás la duración del mismo más extensa.

En la base de datos electrónica canadiense MedicalOffice of the 21st Century (MOXXI) se evaluó en adultos la tendencia de prescripción de antidepresivos en el período 2006-2015, mostrando que el porcentaje disminuyó a expensa de caída de todos los grupos de antidepresivos, excepto el grupo de *Otros antidepresivos* (69).

En Reino Unido, se llevo a cabo un estudio retrospectivo en la base de datos de atención primaria Clinical Practice Research Datalink en el período 1995-2011, que evaluaba la incidencia de uso de antidepresivos por primera vez, definida como al menos 3 años sin antidepresivos, en pacientes mayores de 14 años de edad con un registro en la base de datos de mínimo 3 años (70). Esta investigación encontró una disminución en la incidencia de 21,3 por 1.000PY en 1995 a 17,9 por 1.000PY en 2011. Esta caída se basa en la disminución en la prescripción de TCA y estabilidad en el grupo de *Otros antidepresivos*. Estos autores plantean que sus resultados pueden deberse al aumento de duración en los episodios de tratamiento por una disminución de los discontinuadores y por tanto una disminución en la posibilidad de ser nuevo usuario en el período de estudio (71).

Pensamos que la justificación que plantean los últimos autores sirve de explicación a nuestros resultados, añadiendo primero que el número de pacientes mayores de 65 años registrados en la base de datos va

aumentando cada año, hecho que puede diluir el estimador de la incidencia.

Y segundo, que por los criterios de inclusión de nuestro protocolo, una vez la persona ha sido incluido en el estudio con su primer episodio de tratamiento se ignoran los episodios de tratamiento posteriores. Por lo tanto a medida que transcurren los años de estudio, las personas que cumplen los criterios de inclusión, en realidad tienen más años previos sin uso de antidepresivos que los pacientes incluidos en el primer año, por lo que el número de nuevos usuarios puede ir disminuyendo.

En la población de ancianos de un estudio italiano se evaluó la tendencia de uso entre 2003-2009, describiendo una disminución de la incidencia acumulada de uso de ISRS pasando en el 2003 de 27,1 por 1.000 habitantes a 24,6 por 1.000 habitantes en 2009 (62), en la línea de nuestro estudio. Este estudio también observó la prevalencia del uso, encontrando en cambio que la prevalencia en el mismo período de los ISRS ha aumentado. Explican en su artículo, que la razón de esto podría ser el uso con mayor duración de los ISRS para condiciones crónicas que los *Otros antidepresivos*.

Al respecto, nuestro estudio no ha evaluado la prevalencia, sin embargo realizamos el cálculo de la duración del primer episodio de tratamiento, donde por grupos de antidepresivos también encontramos que los ISRS tenían la mediana de duración más larga y los TCA la más corta, hallazgos que pueden darse por lo explicado en el estudio Rotterdam como se comenta a continuación.

El estudio con la cohorte Rotterdam llevado a cabo en mayores de 45 años de edad, con un seguimiento desde 1991 hasta 2011 (72), evaluó la duración de tratamientos basado en datos de prescripción y dispensación en farmacia, permitiendo un tiempo de hasta 90 días sin dispensaciones. Este grupo describe que los ISRS y *Otros antidepresivos* presentan duraciones más largas que los TCA,

argumentando que pueda deberse a una mayor adherencia a las guías terapéuticas para mantener el fármaco luego de la mejoría del episodio de depresión.

Por otro lado, cuando describimos el uso de antidepresivos por grupo y franja de edad, llama la atención el aumento de la incidencia del grupo de *Otros antidepresivos* en los mayores de 85 años de edad a expensas de la trazodona y mirtazapina. Resultados similares sobre el elevado uso en ancianos de *Otros antidepresivos* están descritos en un estudio realizado en la base de datos BIFAP sobre el uso de trazodona en el período 2002-2011 (14). Como hallazgos adicionales en este estudio, encontraron una mayor relación de utilización de trazodona en pacientes con diagnósticos de trastornos del sueño, enfermedad de Alzheimer y síntomas relacionados con la demencia. Aunque se podría inferir que este elevado uso en personas mayores se debe a estos diagnósticos fuera de indicación, el mismo grupo detalla cómo el uso para estas indicaciones tiene poca evidencia científica a diferencia de los conocidos riesgos de eventos adversos (73,74).

Teniendo en cuenta la edad de la población de nuestro estudio, no parece extraño el hallazgo del mayor porcentaje de pacientes con algún tipo de comorbilidad como la enfermedad cardiovascular (72,9%) (62,75). Además de la epidemiología en Cataluña, otros estudios en ancianos corroboran que en esta población aparezcan las dislipemias y diabetes como diagnósticos frecuentes en este grupo de edad (62,76).

El grupo de diagnósticos de trastornos mentales, en donde se engloba tanto la depresión como la ansiedad, entre otros (Ver Anexo 3), se encuentran por frecuencia en segunda posición como esperábamos ante un estudio de uso de antidepresivos y además como estadísticas recientes describen a la depresión como segunda enfermedad crónica en mujeres mayores de 65 años (77).

La guía canadiense para el manejo de la ansiedad además explica la alta frecuencia de hallazgos de comorbilidades como la demencia en la población anciana con diagnóstico de ansiedad (76). Si bien en nuestro estudio la demencia no aparece entre los primeros, llama la atención que en el grupo de *Otros antidepressivos* el 14,9% de la población lo presentaran. Este resultado es similar al del estudio llevado a cabo en población anciana en Italia entre 2003-2009, que evaluaba la tendencia de uso de antidepressivos (62). Este grupo encontró que los *Otros antidepressivos*, sobre todo por los principios activos mirtazapina y trazodona, tenían más diagnóstico de demencia asociado, justificado su uso quizás más por su efecto sedante que antidepressivo o ansiolítico. Cabe anotar que este uso no se encuentra contemplado entre las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras (74,78).

Asimismo, los co-tratamientos encontrados en nuestra población de estudio, se encuentran relacionados con las comorbilidades más frecuentemente encontradas. Sin embargo, nos llama la atención el alto porcentaje de uso de benzodiazepinas (46,9%), en segunda posición, dado que son fármacos que se encuentran recomendados en algunas guías de práctica clínica como segunda opción en adultos con trastornos de ansiedad con una duración de corto tiempo, pero en ancianos solo en casos extremos y siendo el lorazepam la única recomendada benzodiazepina (76,79,80). El riesgo de su uso en ancianos se advierte en los criterios Beers, tanto por su riesgo de caídas, como de fracturas y accidentes automovilísticos (9,81).

La razón de este alto uso de benzodiazepinas puede hipotetizarse teniendo en cuenta que los analgésicos (tales como paracetamol y opioides) se encasillaron en la tercera posición de uso de nuestros pacientes, por lo que el dolor podría ser una de las razones de prescripción. Este hallazgo de benzodiazepinas y opioides como fármacos frecuentes en esta población, se ha observado en otros estudios en ancianos como el realizado en Estados Unidos, donde se

comparaba en dos períodos (2003-2005 y 2010-2012) en atención primaria el uso de fármacos psicotrópicos (9).

Es así como nos gustaría insistir en la posibilidad de deprescripción de estos fármacos que ponen en riesgo de reacciones adversas a los pacientes mayores, tal como lo han demostrado previos estudios donde el beneficio de la retirada es mayor que el riesgo de supresión del medicamento (82–85).

En cuarta posición de co-tratamientos encontramos los fármacos hipolipemiantes, de los que junto a los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, en la guía de manejo de depresión en personas ancianas, los sugieren como posibles detonantes que se deben evaluar al momento de diagnosticar un episodio de depresión mayor (24,86). Ahora bien, tampoco debemos despreciar que las mismas enfermedades cardiovasculares pueden llevar a la aparición de síndromes depresivos, por lo que es difícil de definir su causalidad (87).

Adherencia

Nuestro alto porcentaje de adherencia primaria, sin diferencias respecto al género, son similares a otros estudios realizados. En Suecia se evaluó la adherencia primaria de nuevos usuarios de antidepresivos en toda la población entre 2005-2008. La evaluación se basaba en la prescripción de 75 centros médicos de atención primaria del Registro de Medicamentos de Suecia y la recogida de medicación en las farmacias públicas (47). Como resultado se obtuvo un 85,1% de adherencia primaria en los 30 días posteriores a la primera prescripción. Cuando lo describen por edad, encontramos en la franja entre 65-79 años hasta un 90,2% y en mayores de 80 años 87,6% de adherencia. El alto nivel de adherencia en ancianos lo explican como la posible asiduidad con que las personas de esta edad toman medicaciones o la confianza que tienen en sus médicos de cabecera.

Otro estudio que compara la adherencia primaria con diferentes grupos de fármacos en Massachusetts (Estados Unidos), describen una tasa en el grupo de antidepresivos de 70,5% en nuevos usuarios, valores superados solo por los antihipertensivos, antimicrobianos e hipolipemiantes (88).

Aunque no encontramos un estudio que se enfoque en la adherencia primaria de antidepresivos en ancianos en España, nos parece importante a nombrar el estudio realizado con la base de datos SIDIAP que evaluaba la no-adherencia inicial a toda la medicación en los pacientes mayores de 14 años de edad en el 2013 y 2014 (89). Como resultado se vio un 11,51% de no-adherencia primaria a los ISRS, describiendo en su análisis como factor protector para mejorar la adherencia el aumento de la edad, lo que concuerda con nuestra alta tasa de adherencia en la misma base de datos.

En lo referente al cambio (switcher) de antidepresivo en nuestro estudio, encontramos que el mayor porcentaje de cambio se concentraba entre el citalopram, trazodona, sertralina y escitalopram. Que el citalopram se encuentre en primer lugar de cambio de tratamiento, parece estar acorde a la alerta de seguridad publicada en el 2011 por la AEMPS (90), donde se alertaba acerca del riesgo de prolongación de QT, añadiendo además que nuestra población presenta en el mayor porcentaje diagnósticos cardiovasculares.

Adicionalmente, algunos estudios de cambio de antidepresivos, como el llevado a cabo en la base de datos de reembolso IMS LifeLink Health Plan Database en USA entre 2002-2008, mostraban que el tener un ISRS prescrito puede ser un factor que predispone a cambiar de medicación (23). Respecto a la subpoblación mayor de 65 años, en este estudio presentaban una menor probabilidad de cambio al compararse con pacientes entre 18-40 años de edad. La posible explicación de este grupo de investigación, sobre la menor probabilidad de cambio en

ancianos, es el intento de un manejo menos agresivo en estos pacientes y la realización de titulación de dosis de manera progresiva antes de tomar la decisión de cambio de antidepresivo.

El cambio de los ISRS también podría deberse a su indicación de uso como ansiolíticos, lo que podría llevar a que al seguir recomendaciones como las guías canadienses, el uso de *Otros antidepresivos* se prefiera en ancianos más que los ISRS (76).

Teniendo en mente el diagnóstico de ansiedad y depresión, el resultado de nuestro análisis de probabilidad de cambio (switcher), mostró una baja probabilidad de cambiar de antidepresivo entre los 3-6 meses iniciales de prescripción, momento que las guías recomiendan la evaluación clínica y decisión de cambio de antidepresivo en caso de ser necesario (21,79,91). Esta baja probabilidad de cambio nos hace pensar que puede haber una pobre revaloración o que como el estudio estadounidense lo plantea, los/las médicos/as de cabecera prefieren titulaciones más largas antes que decidir un cambio de tratamiento.

El porcentaje de discontinuación de antidepresivos por parte del paciente en nuestra población de estudio (49,4%), se acerca al estudio italiano en anciano en la base de datos HSD, en la que su hallazgo fue de 55% con el mismo gap permisible de 60 días en sus datos de dispensación (62). En el mismo estudio, la franja de edad con mayor discontinuación fueron los pacientes entre 65-74 años de edad, en nuestro caso la discontinuación fue el mismo porcentaje para esta franja de edad como para la de los pacientes de 75-84 años.

Adicionalmente, el estudio italiano tuvo a los ISRS como el grupo de fármacos que más continuadores presentó, en contraste a nuestro estudio donde el citalopram (ISRS) fue el fármaco que más se discontinuó. Esta diferencia puede deberse al período de estudio que contempla el estudio en ancianos italianos (2003-2009), y el nuestro que incluye el 2011 donde aparece la alerta de la AEMPS sobre el riesgo de

prolongación de QT, que puede también promover el cambio de antidepressivo (90).

Nuestra evaluación de discontinuación mostró que al mes de inicio de tratamiento, aproximadamente un 20 % de los pacientes tienen probabilidad de discontinuación de antidepressivo, 30% a los 3 meses, 40% a los 6 meses y 60% a los 12 meses. El porcentaje de discontinuación a los 3 y 12 meses se acerca al del estudio australiano en pacientes iniciadores de antidepressivos mayores de 55 años de edad, entre 2005-2008 en la base de datos de reembolso Australia's Department of Veterans' Affairs (DVA) (92). Estos autores encontraron 38% en los primeros 3 meses, 50% a los 6 meses y 61% a los 12 meses.

Estas altas probabilidades de discontinuación al mes y al año alertan sobre la poca adherencia por parte de los pacientes a las recomendaciones de las guías de mantener los tratamiento al menos un año (21,24,79).

Los autores del estudio australiano realizaron además una evaluación de los posibles predictores de discontinuación, siendo las enfermedades oncológicas, demencia y condiciones respiratorias los diagnósticos asociados a mayor probabilidad de discontinuación (92). Si bien nuestro estudio tiene estas tres condiciones entre los 10 primeros diagnósticos en los discontinuadores, debemos decir que también se encontraban con la misma frecuencia en toda la población de nuestro estudio.

La discontinuación de casi un 20% en el primer mes, puede ser el resultado de poca información al paciente o no entendimiento del mismo respecto a la necesidad de esperar como mínimo hasta 6 semanas para ver el efecto farmacológico (21,25), o la aparición de algún efecto indeseado en la primera o segunda semana de tratamiento como un estudio norteamericano lo evidenció mediante encuestas telefónicas (93).

6.2 “*Estudio comparativo para identificar indicaciones y su cambio en el tiempo relacionadas con la prescripción por médicos de atención primaria de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años en dos bases de datos, Holanda y Cataluña*”.

Nuestra investigación utilizó dos bases de datos de atención primaria, una de Holanda y otra de Cataluña (España) para describir el uso de antidepresivos en los ancianos. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio transnacional que investiga las indicaciones para la prescripción de antidepresivos especialmente en la población anciana, un área de investigación que podría ayudar a explicar los patrones de uso de los fármacos antidepresivos en esta población.

Entre los hallazgos destacables de nuestro estudio, se encontró que los TCA tenían una frecuencia de casi el 50% en Nivel-PCD y el 11% en SIDIAP, mientras que los ISRS representaron el 62% en SIDIAP y el 29% en Nivel-PCD en 2010-2015. La amitriptilina fue el principio activo más prescrito en Nivel-PCD, mientras que el citalopram lo fue en SIDIAP. La depresión y la ansiedad fueron las indicaciones asociadas con mayor frecuencia en ambas bases de datos durante el período de estudio. Sin embargo, la categoría de *indicaciones no seleccionadas* tuvo el porcentaje más alto entre todas las categorías de diagnósticos en ambas bases de datos, alcanzando casi la mitad del porcentaje de todas las indicaciones en la base de datos Nivel-PCD (46,5%).

Los resultados de la base de datos Nivel-PCD acerca de los TCA como el grupo de antidepresivos recetados con mayor frecuencia contrastan con los datos presentados por la Foundation for Pharmaceutical Statistics, en las estadísticas de 1.836 farmacias comunitarias holandesas en 2010 (94), que mostraba que la paroxetina es el fármaco

antidepresivo más usado. Cabe anotar que del grupo de TCA la amitriptilina sigue siendo el principio activo más prescrito.

Otros estudios similares en Holanda han arrojado también diferencias sobre el uso de TCA. Un estudio de atención primaria en la población mayor de 10 años de edad en los Países Bajos (95), usando la base de datos Integrated Primary Care Information (IPCI), encontró que los ISRS fueron el grupo prescrito con más frecuencia entre 2006 y 2012. Aunque también se observó que la tasa de prescripción de TCA aumentó durante el período hasta 2012, situación que nuestro estudio que incluye años posteriores de prescripción podría demostrar. Si bien aquel estudio tenía también como objetivo describir la prevalencia e incidencia de prescripciones de antidepresivos en las historias clínicas de los médicos de atención primaria, el enfoque a una población mucho más joven que el nuestro podría explicar el uso de ISRS más frecuentemente.

En el estudio PROTECT sobre el uso de antidepresivos en el período 2001-2009 se incluyó población holandesa mediante dos bases de datos: Nivel-PCD y el grupo Almere Health Care (Mondriaan-AHC) (4). Los ISRS mostraron una mayor prevalencia de prescripción (271 y 311/10.000 personas-año respectivamente) que los TCA (128 /10.000 personas-año en ambas bases de datos) en 2008. Sin embargo, cabe señalar que metodológicamente, este estudio midió el uso de antidepresivos como la prevalencia del período. A diferencia de nuestro estudio además, esta investigación consideró a todas las edades y se realizó en un período de tiempo previo diferente. Todas estas cuestiones podrían explicar las diferencias observadas al comparar con los resultados del nuestro.

Por otro lado, el Banco de Datos GIP del Healthcare Institute Netherlands(96), una base de datos con información de reembolso de medicamentos de toda la población holandesa, muestra un aumento en la dispensación de amitriptilina en el período 2010-2015, siendo

actualmente la amitriptilina el medicamento antidepresivo más dispensado en Holanda. Aunque estos datos a diferencia de nuestro estudio se basan en datos de reembolso, los resultados sobre el uso de amitriptilina son similares a los nuestros.

Respecto al uso de TCA en otros países, encontramos que estudios que incluyen a las bases de datos de reembolsos alemanes the National Association of Statutory Health Insurance Physicians of Bavaria—Kassenärztliche Vereinigung Bayerns y la German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) (4,45), presentaron mayor prevalencia de TCA que de ISRS, similar a nuestros hallazgos en Nivel-PCD. Aunque estos resultados alemanes pueden tener algunos matices que los diferencian de nuestro estudio, empezando por la dificultad en las bases de datos de reembolso de seleccionar un denominador óptimo para estimar la prevalencia teniendo en la zona de Baviera solo información trimestral, la inclusión además de información de medicación prescrita por especialistas o la diferencia en las guías de prescripción.

También se encuentra la cohorte alemana ESTHER (97), que recoge en visitas a domicilio mediante interrogatorio dirigido la medicación que usaban personas mayores de 55 años de edad. Este estudio que incluía 3117 participantes, encontró que 230 pacientes recibían un tratamiento antidepresivo, siendo el grupo más prescrito los TCA con un 41,3%. De este estudio cabe añadir, que se pudo evidenciar dosis de TCA muy bajas en pacientes con síntomas somáticos marcados por lo que hipotetizan que su prescripción no parecía ser para depresión.

En cuanto a las indicaciones, nuestros resultados determinaron la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño como las indicaciones más frecuentemente relacionadas con el uso de medicamentos antidepresivos en Holanda y Cataluña (España). Estos resultados

también han sido mostrados por otros investigadores/as (4,36) a pesar que los períodos de estudio son diferentes al nuestro.

De manera llamativa, la categoría general de *indicaciones no seleccionadas* en la base de datos Nivel-PCD, representó casi la mitad del total de indicaciones. Al respecto, un estudio realizado en pacientes mayores de 18 años en la base de datos Nivel-PCD en 2001 (36), enumeró las indicaciones aprobadas por agencias reguladoras y algunas aceptadas clínicamente en la práctica clínica pero no aprobadas por agencias reguladoras. Además, incluyó una categoría que no incluía *ninguna de las anteriores indicaciones*. La categoría de *ninguna de las anteriores* presentó la segunda posición en aparición, después de la depresión. Además, al describir las indicaciones según grupo de antidepresivos, encontraron que el grupo de *ninguna de las anteriores* tenía un 51,4% de las prescripciones de TCA. Este equipo de investigación planteó que una de las razones de sus hallazgos podría ser que el personal médico registra el diagnóstico relacionado con la prescripción antes o después de la prescripción de un medicamento antidepresivo, y no en la misma visita que realizan la primera prescripción. Por lo que, podría haber algún grado de error en la clasificación del diagnóstico que se asocia a la prescripción. Es así, como decidimos evaluar esta opción con el análisis de sensibilidad, ampliando la ventana de tiempo a 6 meses antes y después de la fecha índice, sin embargo los resultados en la categoría de *indicaciones no seleccionadas* no mostraron cambios notables en ninguna base de datos.

Otra hipótesis que justifica esta frecuencia en la categoría de *indicaciones no seleccionadas*, es lo que se encontró en un estudio realizado en Reino Unido en el período de 1996-2006, donde evaluaron el registro en atención primaria de diagnóstico de depresión o síntomas depresivos en la base de datos electrónica The Health Improvement Network (THIN) (98). Este grupo describe una disminución de registro

del diagnóstico de depresión con un aumento de registro de síntomas depresivos. Por nuestra parte, las indicaciones las basamos en diagnósticos y no en síntomas relacionados con la depresión, por lo que muchos de los síntomas pueden estar encuadrados en la categoría *indicaciones no seleccionadas*.

En relación a la incidencia de depresión en pacientes mayores o igual de 65 años, encontramos un pico en la incidencia en 2012 en Nivel-PCD. Este pico podría explicarse por un aumento en la recolección de datos en Nivel-PCD proveniente de la inclusión de un mayor número de nuevos médicos generales, cuyos patrones de prescripción de antidepresivos y características de sus pacientes podrían ser diferentes a los correspondientes al período anterior.

En el estudio realizado con la base de datos de Holanda Integrated Primary Care Information entre 1996-2012 (95), se determinó que el porcentaje de diagnósticos de depresión tendía a disminuir, a expensas de un aumento de ansiedad, trastornos del sueño y dolor neuropático. Ahora bien, sus resultados contrastan con la estabilidad en la categoría de trastornos del sueño y el dolor neuropático de nuestra investigación, situación que podría ser explicada por la inclusión en el estudio con la base de datos IPCI de una población más joven a la nuestra.

Las diferencias entre la base de datos SIDIAP y Nivel-PCD deben relacionarse con algunas diferencias encontradas en las guías de prescripción para la depresión en el anciano en Holanda y Cataluña (21,99). Si bien ambas guías recomiendan los ISRS como el primer fármaco antidepresivo a utilizar en el anciano, en la guía holandesa los TCA aparecen como una segunda opción cuando el paciente presenta hiponatremia persistente, mientras que en la guía catalana el grupo TCA no aparece como una opción terapéutica para esta población. Teniendo esto en cuenta, debemos aclarar que las comorbilidades no fueron tomadas en cuenta en nuestra investigación, por lo que desconocemos

si nuestra muestra de la base de datos Nivel-PCD tenía más factores de riesgo para desarrollar trastornos del sodio, con un consecuente mayor uso de TCA como recomiendan sus guías. Siguiendo las guías regionales, en la base de datos SIDIAP, el grupo de *Otros antidepresivos* es el segundo grupo más usado, situación que estaría acorde a las recomendaciones de sus guías clínicas.

6.3 Limitaciones

Nuestra investigación tiene algunas limitaciones, en primer lugar aclarar que solo hemos analizado el primer episodio de tratamiento de los nuevos usuarios, por lo que algunos resultados pueden cambiar si evaluamos pacientes con usos más crónicos.

Respecto al resultado de la discontinuación del tratamiento por parte del paciente, la metodología y la información con la que contamos no nos permite dilucidar la razón real de discontinuación.

Toda la información ha sido recopilada a partir de la información de prescripción de dos bases de datos de Atención Primaria en las que no es obligatorio que los médicos registren un diagnóstico con cada prescripción, por lo que escogimos la metodología de seleccionar los códigos de diagnósticos que se encontraban en el momento de la prescripción del antidepresivo, siendo posible que estos códigos no reflejen el motivo real de la prescripción.

Por otro lado, cada base de datos tiene diferentes diccionarios de codificación de diagnósticos con distinta granularidad. El diccionario de diagnósticos ICPC (Nivel-PCD) tiene menos códigos de problemas de salud que CIE-10 (SIDIAP), sin embargo para realizar una armonización de códigos de ambas bases, realizamos un protocolo común además de hacer uso de mapeos que contrastan las dos codificaciones por el Ministerio de Sanidad (100). Esta diferencia en la codificación podría

tener alguna influencia en la clasificación de los diagnósticos y, por tanto, en la indicación atribuida para el uso de antidepresivos.

Es también una limitación a tener en cuenta el hecho que no analizamos la influencia de las comorbilidades de los pacientes con la indicación de uso de los antidepresivos. El análisis de esta asociación podría ayudar a la interpretación de su uso clínico

No hemos podido describir los códigos incluidos en la categoría de *indicaciones no seleccionadas* para SIDIAP como lo hacemos para Nivel-PCD (Anexo 9) ya que inicialmente no formaba parte de los objetivos del estudio.

Respecto a la base de datos Nivel-PCD, solo se incluyen médicos de atención primaria que cumplen con ciertos requisitos, esto llevó a que el número de médicos haya aumentado durante el período de estudio de 48 a 312. Este aumento podría representar una introducción de diferentes poblaciones de pacientes que atienden los nuevos médicos, incluyendo además posibles prácticas de prescripción diferentes. Este hecho puede justificar algunas de las diferencias observadas en algunas incidencias de indicación a lo largo del tiempo en Holanda.

Para mejorar todas estas limitaciones, queremos recalcar la necesidad de disponer de la conexión entre prescripción o dispensación en las bases de datos sanitarias con los diagnósticos para ayudar a realizar estudios farmacoepidemiológicos adecuados.

6.4 Fortalezas

Los puntos fuertes de este estudio se basan en ser un estudio con base de datos poblacional (SIDIAP), 80% de la población catalana, con validez interna y externa por estudios realizados previamente (17). Con resultados con aplicabilidad a la población de personas mayores de 65

años, que aporta información de datos de uso de adherencia de antidepresivos poco estudiados en esta población.

Nuestro estudio comparativo internacional es el primero en realizar una comparación de indicaciones con dos bases de datos europeas de diferentes países con muestras de poblaciones representativas, a pesar que no cubran a toda la población (Anexo 1) (17,39,56). Además, nos centramos en las indicaciones relacionadas con la prescripción en la población mayor, grupo de edad de la que se dispone de poca información publicada.

En ambos estudios se realizaron análisis de sensibilidad, en el primer estudio con ampliación de la ventana permitida de discontinuación. Y en el segundo, que amplió la ventana de tiempo para el diagnóstico, mostrando que una ventana de tiempo de 3 meses para conseguir el diagnóstico tuvo resultados similares a una ventana de 6 meses, lo que apoya los resultados obtenidos en el análisis principal.

Encontramos similitudes en las bases de datos Nivel-PCD y SIDIAP, ambas son bases de datos clínicas que contienen múltiples variables registradas por el equipo de atención primaria en su práctica clínica. Ambas bases de datos incluyen información demográfica, problemas de salud y prescripciones, además pueden vincularse a la información de dispensación de medicamentos. Adicionalmente, se ha trabajado con un protocolo común con el objetivo de armonizar la información de ambas bases de datos para realizar el estudio.

7. CONCLUSIONES

1. Entre los 65 y 84 años de edad se encuentra el mayor porcentaje de prescripción de antidepresivos en Cataluña a partir de la base de datos SIDIAP.
2. Los ISRS son el grupo de fármacos más prescritos en ancianos de Cataluña.
3. El uso de antidepresivos en Cataluña disminuye, con la mayor caída en el tiempo en el año 2015, a expensas de una disminución de prescripción de los ISRS y un leve aumento de los *Otros antidepresivos*.
4. En Cataluña, los pacientes mayores de 85 años tienen una mayor incidencia de uso de *Otros antidepresivos* a expensas de trazodona y mirtazapina, aumento que podría deberse a su uso para problemas de insomnio, agitación o síntomas relacionados con demencia.
5. La adherencia primaria de los pacientes en Cataluña alcanza cifras altas, valores que coinciden con lo observado en otros estudios.
6. El perfil de comorbilidades de los pacientes discontinuadores en Cataluña no es diferente al del resto de pacientes nuevos usuarios de antidepresivos.
7. El citalopram es el principio activo con mayor cambio y discontinuación en Cataluña.
8. La probabilidad de discontinuación por parte de los pacientes en el primer mes alcanza hasta el 20%, valores que podrían mejorarse si se enfatizara en la falta de efecto farmacológico en las primeras semanas.

Conclusiones

9. La depresión es la principal indicación de prescripción de antidepresivos seguida de la ansiedad y los trastornos del sueño en la población durante todo el período de estudio tanto en Cataluña como en Holanda.
10. Los antidepresivos tricíclicos se prescriben con más frecuencia en Holanda y los ISRS en Cataluña lo que parece estar más de acuerdo con las directrices nacionales en Cataluña que en Holanda.
11. El citalopram es el principio activo más prescrito en Cataluña y la amitriptilina en Holanda.
12. Las *indicaciones no seleccionadas* representan casi la mitad de diagnósticos en Holanda en todo el período de estudio, mostrando un aumento a lo largo de los años.
13. La falta de enlace entre la prescripción de un medicamento y su indicación puede limitar la interpretación de los resultados obtenidos.
14. Los estudios comparativos entre países puede ofrecer posibles hipótesis explicativas del uso de fármacos, especialmente si se aplican protocolos estandarizados de investigación tal y como se ha llevado a cabo en este estudio.
15. El acceso a bases de datos con información clínica y farmacéutica ha permitido la realización de una descripción detallada del uso de antidepresivos en dos áreas poblacionales distintas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in Older Adults: A Network Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(5):1002–9.
2. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343(aug02 1):d4551.
3. OECD/European Union. Health at a Glance: Europe 2014 [Internet]. OECD Publishing; 2014 Dic [citado 2021 Mar 18]. (Health at a Glance: Europe). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en
4. Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Souverein PC, de Abajo F, Leufkens HGM, Slattery J, et al. Antidepressant prescribing in five European countries: application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(7):849–57.
5. Hemels MEH, Koren G, Einarson TR, González L, Marcotte A. Increased use of antidepressants in Canada: 1981-2000. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1375–9.
6. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005-2008 [Internet]. NCHS Data Brief. 2011 [citado 2021 Abr 21]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76.pdf>
7. Simó Miñana J. Use of prescription drugs in Spain and Europe. *Aten Primaria.* 2012;44(6):335–47.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilización de medicamentos 14012015 de la AEMPS sobre Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. Ref. U/AD/V1/14012015 [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>
9. Maust DT, Blow FC, Wiechers IR, Kales HC, Marcus SC. National Trends in Antidepressant, Benzodiazepine, and Other Sedative-Hypnotic Treatment of Older Adults in Psychiatric and Primary Care. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(4):e363–71.
10. Hanlon JT, Handler SM, Castle NG. Antidepressant Prescribing in US Nursing Homes Between 1996 and 2006 and Its Relationship to Staffing Patterns and Use of Other Psychotropic Medications. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(5):320–4.

Bibliografia

11. Serna C, Cruz I, Galván L, Real J, Gascó E, Soler-González J. Evolution of the prevalence and incidence of consumption of antidepressants in a Spanish region (2002-2007). *Ment Health Fam Med*. 2010;7(1):9–15.
12. Carrasco-Garrido P, López De Andrés A, Barrera VH, Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R. National trends (2003-2009) and factors related to psychotropic medication use in community-dwelling elderly population. *Int Psychogeriatrics*. 2013;25(2):328–38.
13. González-López MC, Rodríguez-López CM, Parrón-Carreño T, Luna JD, Del Pozo E. Trends in the dispensation of antidepressant drugs over the past decade (2000–2010) in Andalusia, Spain. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(5):705–12.
14. Macías Saint-Gerons D, Huerta Álvarez C, García Poza P, Montero Corominas D, de la Fuente Honrubia C. Trazodone utilization among the elderly in Spain. A population based study. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018;11(4):208–15.
15. Elseviers M, Wettermark B, Poluzzi E, Taxis K, Almarsdóttir AB, Vlahovic-Palcevski V, et al., editores. *Drug Utilization Research*. Vol. 1. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2016.
16. Eriksson I, Ibáñez L. Secondary data sources for drug utilization research. En: Elseviers M, Wettermark B, Poluzzi E, Taxis K, Almarsdóttir AB, Vlahovic-Palcevski V, et al., editores. *Drug Utilization Research*. Vol. 1. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2016. p. 39–48.
17. Del Mar García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2012;19(3):135–45.
18. Ministry of Public Health, Welfare and Sport. *Healthcare in the Netherlands*. The Hague, The Netherlands: Ministry of Public Health, Welfare and Sport; 2016.
19. Generalitat de Catalunya. Sistema de salut. Canal Salut [Internet]. Cataluña: Generalitat de Catalunya; [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/sistema-de-salut/>
20. ICS, GENCAT IJG. 3clics - Depressió [Internet]. Cataluña: Generalitat de Catalunya; 2018 [citado 23 Ag 2019]. Disponible en: <https://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=117&idEsp=21>
21. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. [Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2014. 01/2014. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_pr

- professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Depressio_major/Pauta_Depressio-Major_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf
22. Unützer J, Park M. Older adults with severe, treatment-resistant depression. *JAMA*. 2012;308(9):909–18.
 23. Milea D, Guelfucci F, Bent-Ennakhil N, Toumi M, Auray JP. Antidepressant monotherapy: A claims database analysis of treatment changes and treatment duration. *Clin Ther*. 2010 Nov 1;32(12):2057–72.
 24. Kok RM, Reynolds CF. Management of Depression in Older Adults. *JAMA*. 2017;317(20):2114–22.
 25. Etchepare F, Pambrun E, Verdoux H, Tournier M. Trends in patterns of antidepressant use in older general population between 2006 and 2012 following publication of practice guidelines. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;32(8):849–59.
 26. 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(5):451–8.
 27. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705.
 28. Saragoussi D, Chollet J, Bineau S, Chalem Y, Milea D. Antidepressant switching patterns in the treatment of major depressive disorder: A General Practice Research Database (GPRD) Study. *Int J Clin Pract*. 2012;66(11):1079–87.
 29. Holvast F, Oude Voshaar RC, Wouters H, Hek K, Schellevis F, Burger H, et al. Non-adherence to antidepressants among older patients with depression: a longitudinal cohort study in primary care. *Fam Pract*. 2019;36(1):12–20.
 30. Fornis J, Pottegård A, Reinders T, Poblador-Plou B, Morros R, Brandt L, et al. Antidepressant use in Denmark, Germany, Spain, and Sweden between 2009 and 2014: Incidence and comorbidities of antidepressant initiators. *J Affect Disord*. 2019;249:242–52.
 31. Serna MC, Real J, Cruz I, Galván L, Martín E. Monitoring patients on chronic treatment with antidepressants between 2003 and 2011: analysis of factors associated with compliance. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1184.
 32. Barry LC, Abou JJ, Simen AA, Gill TM. Under-treatment of depression in older persons. *J Affect Disord*. 2012 Feb 1;136(3):789–96.
 33. Stone KJ, Viera AJ, Parman CL. Off-label applications for SSRIs. *Am Fam Physician*. 2003;68(3):498–504.
 34. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL,

- Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ*. 2017;356:j603.
35. Patten SB, Esposito E, Carter B. Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(7):746–52.
 36. Gardarsdottir H, Heerdink ER, van Dijk L, Egberts ACG. Indications for antidepressant drug prescribing in general practice in the Netherlands. *J Affect Disord*. 2007;98(1–2):109–15.
 37. Aarts N, Noordam R, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BH, Visser LE. Self-reported indications for antidepressant use in a population-based cohort of middle-aged and elderly. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(5):1311–7.
 38. SIDIAP, Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària. Aspectes generals SIDIAP [Internet]. Barcelona: SIDIAP; 2021 [citado 12 May 2021]. Disponible en: <https://www.sidiap.org/index.php/base-de-dades/aspectes-generals>
 39. Garcia-Gil M, Elorza J-M, Banque M, Comas-Cufi M, Blanch J, Ramos R, et al. Linking of primary care records to census data to study the association between socioeconomic status and cancer incidence in Southern Europe: a nation-wide ecological study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109706.
 40. CatSalut. Servei Català de la Salut. Sistema d'informació de farmàcia (SIF). [Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2012 [citado 13 May 2021]. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/portal-aplicacions/aplicacions-disponibles/si-farmacia>
 41. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):29–37.
 42. Bolibar B, Fina Aviles F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermosilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617–21.
 43. Gardarsdottir H, Souverein PC, Egberts TCG, Heerdink ER. Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap length. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(4):422–7.
 44. Simó R, Plana-Ripoll O, Puente D, Morros R, Mundet X, Vilca LM, et al. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The Barcelona case-control study. *PLoS One*. 2013;8(11).
 45. Jobski K, Schmedt N, Kollhorst B, Krappweis J, Schink T, Garbe E.

- Characteristics and drug use patterns of older antidepressant initiators in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):105–13.
46. Hafferty JD, Wigmore EM, Howard DM, Adams MJ, Clarke T-K, Campbell AI, et al. Pharmaco-epidemiology of antidepressant exposure in a UK cohort record-linkage study. *J Psychopharmacol*. 2019;33(4):482–93.
 47. Freccero C, Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Primary adherence to antidepressant prescriptions in primary health care: A population-based study in Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(1):83–8.
 48. López AP, Alós-Almiñana M, Peris JE. Health Outcomes and Primary Adherence to Secondary Prevention Treatment after ST-Elevation Myocardial Infarction: a Spanish Cohort Study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;14(2):308–16.
 49. Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, Serup J. One in 3 prescriptions are never redeemed: Primary nonadherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):27–33.
 50. Vrijens B. An introduction to adherence research. En: Elseviers M, Wettermark B, Poluzzi E, Taxis K, Almarsdóttir AB, Vlahovic-Palcevski V, et al., editores. *Drug Utilization Research*. Vol. 1. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2016. p.355-61.
 51. SEEDO. Consenso Seedo 2016. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad [Internet]. 2016;1–25. Disponible en: <http://www.seedo.es>
 52. Medea [Internet]. CIBER de Epidemiología y Salud Pública de España. 2021 [citado 2021 Jun 14]. Disponible en: <http://www.proyectomedea.org/>
 53. Freixedas R, Díaz E, Segura L. Registre del consum d'alcohol a l'e-CAP [Internet]. Barcelona: Subdirecció General de Drogodependències; [citado 14 Jun 2021]. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/butlletins/butlleti_beveu_menys/arxius/pdf/registre_consum_alcohol.pdf
 54. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004.
 55. Generalitat de Catalunya, REGICOR. Tablas para el cálculo del riesgo coronario a 10 años adaptación de las tablas de Framingham a la población española prevención primaria de la enfermedad coronaria [Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; [citado 14 Jun 2021]. Disponible en: <https://regicor.cat/wp-content/uploads/2019/07/Taules2012castella.pdf>
 56. Netherlands Institute for Health Services Research. Nivel-PCD [Internet]. Utrecht: Nivel. 2021. Disponible en: <https://www.nivel.nl/en>

57. van Oostrom SH, Picavet HSJ, de Bruin SR, Stirbu I, Korevaar JC, Schellevis FG, et al. Multimorbidity of chronic diseases and health care utilization in general practice. *BMC Fam Pract.* 2014;15(1):61.
58. Heins MJ, Bruggers I, van Dijk L, Korevaar JC. ADHD medication prescription: Effects of child, sibling, parent and general practice characteristics. *J Child Health Care.* 2016;20(4):483–93.
59. Ivanovska V, Hek K, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Age-Specific Antibiotic Prescribing and Adherence to Guidelines in Pediatric Patients in Primary Care. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;1.
60. Healthcare Institute Netherlands. *Pharmacotherapeutic Compass* [Internet]. 2021. Disponible en: www.farmacotherapeutischkompas.nl
61. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS CIMA [Internet]. 2017. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
62. Sultana J, Italiano D, Spina E, Cricelli C, Lapi F, Pecchioli S, et al. Changes in the prescribing pattern of antidepressant drugs in elderly patients: an Italian, nationwide, population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(4):469–78.
63. Loyola Filho AI de, Castro-Costa É, Firmo JOA, Peixoto SV. Trends in the use of antidepressants among older adults: Bambuí Project. *Rev Saude Publica.* 2014;48(6):857–65.
64. Serna MC, Cruz I, Real J, Gascó E, Galván L. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry.* 2010;25(4):206–13.
65. Huijbregts KM, Hoogendoorn AW, Slottje P, Van Balkom AJLM, Batelaan NM. Long-Term and Short-Term Antidepressant Use in General Practice: Data from a Large Cohort in the Netherlands. *Psychother Psychosom.* 2017;86(6):362–9.
66. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Use of antidepressants in the treatment of major depressive disorder in primary care during a period of economic crisis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:29–40.
67. Gualano MR, Bert F, Mannocci A, La Torre G, Zeppego P, Siliquini R. Consumption of Antidepressants in Italy: Recent Trends and Their Significance for Public Health. *Psychiatr Serv.* 2014;65(10):1226–31.
68. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Fiest KM, Bulloch AGM, Wang J. Antidepressant Use in Canada Has Stopped Increasing. *Can J Psychiatry.* 2014;59(11):609.
69. Wong J, Motulsky A, Eguale T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA.* 2016;315(20):2230–2.
70. Mars B, Heron J, Kessler D, Davies NM, Martin RM, Thomas KH, et

- al. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995–2011. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017;52(2):193–200.
71. Kendrick T, Stuart B, Newell C, Geraghty AWA, Moore M. Did NICE guidelines and the Quality Outcomes Framework change GP antidepressant prescribing in England? Observational study with time trend analyses 2003–2013. *J Affect Disord*. 2015;186:171–7.
72. Aarts N, Noordam R, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BH, Visser LE. Utilization patterns of antidepressants between 1991 and 2011 in a population-based cohort of middle-aged and elderly. *Eur Psychiatry*. 2014;29(6):365–70.
73. Iaboni A, Bronskill SE, Reynolds KB, et al. Changing Pattern of Sedative Use in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Drugs Aging*. 2016;33(7):523-33.
74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Trazodona Normon 100 mg [Internet]. 2014 [citado 14 Jul 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78585/FT_78585.html
75. Constante i Beitia C, Tresserras i Gaju R, Saltó i Cerezuela E, Mompart A, Gispert R, Freitas A, et al. Informe de Salud 2013. Generalitat de Catalunya [Internet]. 2018 [citado 15 Jul 2021]. Disponible en: https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/dades_de_salut_i_serveis_sanitaris/Informe-de-salut-de-Catalunya
76. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(Suppl 1):S1.
77. Abellán García A, Aceituno Nieto P, Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Ayala García A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2019. Indicadores estadísticos básicos. Madrid: Envejecimiento en red.es. 2019. Informes Envejecimiento en red n° 22. p. 38p. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2019.pdf>
78. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Mirtazapina Cinfa 30 mg [Internet]. 2020 [citado 14 Jul 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67068/FT_67068.html
79. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder overview - NICE Pathways [Internet]. NICE; 2021 [citado 13 Jul 2021]. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/generalised-anxiety-disorder>
80. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Problema

- de salud: Ansiedad generalizada - Guía Terapéutica [Internet]. Barcelona: SEMFYC; 2021 [citado 20 Jul 2021]. Disponible en: <https://guiaterapeutica.net/problemas/tipo/4/problema/61/>
81. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37–48.
 82. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socias I, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry*. 2014;204(6):471–9.
 83. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):890–8.
 84. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults: Addressing Polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1648–54.
 85. Barker M, Greenwood K, Jackson M, Crowe S. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(3):437–54.
 86. Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(4):288–300.
 87. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci*. 2018;47:1–5.
 88. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):284–90.
 89. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-María MT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(6):1328–40.
 90. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma [Internet]. AEMPS; 2011 [citado 16 Jul 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm
 91. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10.
 92. Lu CY, Roughead E. New users of antidepressant medications: First episode duration and predictors of discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(1):65–71.

93. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA*. 2002;288(11):1403–9.
94. Foundation for Pharmaceutical Statistics (Stichting Farmaceutische Kengetallen, SFK). Facts and figures 2010. 2010;1–85.
95. Noordam R, Aarts N, Verhamme KM, Sturkenboom MCM, Stricker BH, Visser LE. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: a dynamic population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(3):369–75.
96. Healthcare Institute Netherlands. GIPdatabank.nl [Internet]. 2021 [citado 12 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.gipdatabank.nl/>
97. Boehlen FH, Freigofas J, Herzog W, Meid AD, Saum K, Schoettker B, et al. Evidence for underuse and overuse of antidepressants in older adults: Results of a large population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(4):539–47.
98. Rait G, Walters K, Griffin M, Buszewicz M, Petersen I, Nazareth I. Recent trends in the incidence of recorded depression in primary care. *Br J Psychiatry*. 2009;195(6):520–4.
99. Van Weel-Baumgarten EM, Van Gelderen MG, Grundmeijer HGLM, Licht-Strunk E, Van Marwijk HWJ, Van Rijswijk HCAM, et al. NHG-Standaard Depressie. *Huisarts Wet*. 2012;55(6):252–9. Disponible en: <https://www.bewegenvoorjebrein.nl/wp-content/uploads/2013/01/nhg-depressie.pdf>
100. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Mapeos CIE9MC, CIE10 y CIAP2 hacia clasificación conjunta BDCAP de morbilidad en atención primaria [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2021.[citado 13 Jul 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/map_cie9mc_cie10_ciap2.htm
101. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. Oslo: WHO. [actualizado 2020; citado 13 May 2021]. Disponible en: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

ANEXOS

Anexo 1. Características de las bases de datos

	NIVEL-PCD	SIDIAP
Población de origen	1.713.009	7.0m
Cobertura poblacional	10%	80%
Período de estudio	2009-2015	2009-2015
Tipo de base de datos	Información de prescripción de médico de atención primaria.	Información de prescripción de médico de atención primaria/ información de reembolso.
Información disponible desde	2001	2006
Variables demográficas disponibles		
Fecha de registro	Si	Si
Fecha de transferencia	Si	Si
Fecha de nacimiento	Año/trimestre	MM-YY
Sexo	Si	Si
Información de medicación disponible		
Código Principio Activo	ATC	ATC
Código Nacional de la presentación	Si	Si
Fecha de prescripción/ dispensación	Si	Si
Cantidad prescrita/dispensada	Si	Si
Posología	Si	Si
Información clínica		
Diagnósticos atención primaria de paciente ambulatorio	ICPC	CIE-10
Diagnóstico al alta hospitalaria	No	No
Parámetros de laboratorio	Si	Si
Mortalidad		Si (no causa de exitus)

Anexo 2. Fármacos en estudio

Grupo de antidepresivos	Códigos (101)
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)	N06AB02, N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06, N06AB07, N06AB08, N06AB09, N06AB10
Antidepresivos Tricíclicos (TCA)	N06AA01, N06AA02, N06AA03, N06AA04, N06AA05, N06AA06, N06AA07, N06AA08, N06AA09, N06AA10, N06AA11, N06AA12, N06AA13, N06AA14, N06AA15, N06AA16, N06AA17, N06AA18, N06AA19, N06AA21, N06AA23, N06AA52
Otros antidepresivos	N06AX01, N06AX02, N06AX03, N06AX04, N06AX05, N06AX06, N06AX07, N06AX08, N06AX09, N06AX10, N06AX11, N06AX12, N06AX13, N06AX14, N06AX15, N06AX16, N06AX17, N06AX18, N06AX19, N06AX21, N06AX22, N06AX23, N06AX24, N06AX25, N06AX26

Anexo 3. Indicaciones autorizadas en Holanda y España

Grupo AD	Nombre AD	Holanda	España
N06AA02	imipramina	Depresión, especialmente con características vitales.	Depresión.
		Enuresis nocturna (a partir de 5 años, siempre que se excluyan las causas orgánicas).	Crisis de ansiedad.
			Dolor crónico.
			Enuresis nocturna (a partir de 5 años, siempre que se excluyan las causas orgánicas).
N06AA04	clomipramina	Depresión, especialmente aquellas con características vitales en adultos.	Depresión.
		Trastorno obsesivo compulsivo en adultos y niños > 5 años.	Trastorno obsesivo compulsivo en adultos y niños.
		Trastorno de pánico, ya sea con agorafobia del adulto o no.	Fobias
			Síndrome de narcolepsia con crisis de cataplejía.
			Ataques de pánico
			Enuresis nocturna (a partir de 5 años, siempre que se excluyan las causas orgánicas).
N06AA09	amitriptilina	Depresión	Trastorno depresivo mayor en adultos.
		Trastorno bipolar	Dolor neuropático en adultos.
		Enuresis nocturna en niños \geq 6 años cuando se excluyen las causas orgánicas.	Tratamiento profiláctico de la cefalea tensional crónica en adultos.

ANEXOS

			Profilaxis de la migraña.
			Enuresis nocturna en niños ≥ 6 años cuando se excluyen las causas orgánicas.
N06AA10	nortriptilina	Depresión, especialmente con características vitales.	Depresión.
			Trastorno bipolar de tipo depresivo.
			Distimia.
			Depresiones atípicas.
N06AB03	fluoxetina	Depresión, especialmente con características vitales.	Episodio depresivo mayor. (> 8 años)
		Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).	Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).
		Como coadyuvante en psicoterapia de bulimia nerviosa.	Como coadyuvante en psicoterapia de bulimia nerviosa.
		En combinación con psicoterapia en depresión moderada a severa, con efecto insuficiente de 4-6 sesiones de psicoterapia. (niños ≥ 8 años)	
N06AB04	citalopram	Episodio depresivo.	Episodio depresivo.
			Trastorno de pánico con o sin agorafobia.
N06AB05	paroxetina	Depresión.	Episodio depresivo mayor.
		Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).	Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).
		Trastorno de pánico con o sin agorafobia.	Trastorno de pánico con o sin agorafobia.
		Fobia social (trastorno de ansiedad social).	Trastorno de ansiedad social / fobia social
		Trastorno de ansiedad generalizada.	Trastorno de ansiedad generalizada
		Trastorno de estrés postraumático.	Trastorno de estrés postraumático.

N06AB06	sertralina	Episodios depresivos.	Episodio depresivo mayor.
		Prevención de la recurrencia de episodios depresivos.	Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).
		Trastorno de pánico, con o sin agorafobia.	Trastorno de pánico con o sin agorafobia.
		Trastorno obsesivo compulsivo en adultos y niños ≥ 6 años.	Trastorno de ansiedad social / fobia social
		Fobia social (trastorno de ansiedad social).	Trastorno de ansiedad generalizada
		Trastorno de estrés postraumático.	Trastorno de estrés postraumático.
N06AB08	fluvoxamina	Depresión, especialmente con características vitales.	Episodio depresivo mayor.
		Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).	Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).
N06AB10	escitalopram	Depresiones.	Episodio depresivo mayor.
		Depresiones con características vitales.	Trastorno obsesivo-compulsivo (OCS).
		Trastorno de pánico con o sin agorafobia.	Trastorno de pánico con o sin agorafobia.
		Trastorno de ansiedad social (fobia social).	Trastorno de ansiedad social / fobia social
		Trastorno de ansiedad generalizada.	Trastorno de ansiedad generalizada
		Trastorno obsesivo compulsivo (OCS).	
N06AX03	mianserina	Episodios de depresión severa en adultos.	Depresión.
			Episodio depresivo mayor.
N06AX05	trazodona	Trastorno depresivo mayor, con o sin ansiedad	Estados mixtos de depresión y ansiedad, con o sin insomnio secundario.
N06AX11	mirtazapina	Episodios de depresión severa en adultos.	Episodios de depresión severa en adultos.
N06AX12	bupropion	Depresión.	Depresión.

ANEXOS

		Como una herramienta para dejar de fumar en combinación con el apoyo a la motivación para dejar de fumar.	Como una herramienta para dejar de fumar en combinación con el apoyo a la motivación para dejar de fumar.
N06AX16	venlafaxina	Depresión, especialmente con características vitales.	Trastorno depresivo mayor.
		Trastorno de ansiedad generalizada (GAS).	Prevención del episodio depresivo mayor.
		Desorden de ansiedad social.	
		Trastorno de pánico, con o sin agorafobia.	
N06AX21	duloxetina	Desorden depresivo.	Trastorno depresivo mayor.
		Dolor neuropático periférico diabético en adultos.	Dolor neuropático periférico diabético.
		Trastorno de ansiedad generalizada.	Trastorno de ansiedad generalizada.
		Incontinencia urinaria de esfuerzo (SUI) de moderada a grave en mujeres.	
N06AX22	agomelatina	Depresión.	Episodios depresivos mayores.
N06AX25	hierba hypericum	Molestias depresivas leves a moderadas.	Tratamiento sintomático y transitorio de estados de caries y astenia, que se presentan con pérdida de interés, cansancio y alteraciones del sueño.
N06AX26	vortioxetina	Episodio con depresión en adultos.	Episodios depresivos mayores en adultos

Anexo 4. Clasificación de códigos por categorías de indicaciones y por tipo de codificación

Indicación	Códigos ICPC
Depresión	P03, P76
Ansiedad	P01, P74
Trastornos del sueño	P06
Migraña/Cefalea	N01, N02, N89, N90
Dolor neuropático	N92, N94
Fibromialgia	L18.01, P78
Otros trastornos mentales y del comportamiento	P02, P07, P08, P79, P80, T05, T06, X04, Y08

Indicación	Códigos CIE-10
Depresión	F32, F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9, F33, F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.4, F33.8, F33.9, F34, F34.0, F34.1, F34.8, F34.9, F38, F38.0, F38.1, F38.8, F39, F41.2, R45.2, R45.3, R45.8
Ansiedad	F41.1, F41.3, F41.8, F41.9, R45.0, R45.1, R45.7
Trastornos del sueño	F51, F51.0, F51.1, F51.2, F51.3, F51.4, F51.5, F51.8, F51.9, G47, G47.0, G47.1, G47.2, G47.3, G47.4, G47.8, G47.9
Migraña/Cefalea	G43, G43.0, G43.1, G43.2, G43.3, G43.8, G43.9, G44, G44.0, G44.1, G44.2, G44.3, G44.4, G44.8
Dolor neuropático	G50.0, G53.3, G58, G58.0, G58.7, G58.8, G58.9, G59, G59.0, G59.8, G54.6, M79.2
Fibromialgia	M79.7, F48.0, Z73.0, F48.8
Otros trastornos mentales y del comportamiento	F40.0, F40.1, F40.2, F40.8, F40.9, F42, F43, F43.0, F43.1, F43.2, F43.8, F43.9, F48.9, F50.0, F50.2, F50.8, F50.9, F52, F52.0, F52.1, F52.2, F52.3, F52.4, F52.5, F52.6, F52.8, F52.9, F60-F69

Anexo 5. Incidencia anual por 10.000 personas/año por principio activo en base de datos SIDIAP

Grupo AD	Cód ATC	Nombre AD	2010	2011	2012	2013	2014	2015
TCA	N06AA02	imipramina	0,5	0,5	0,5	0,5	0,2	0,2
	N06AA04	clomipramina	1,5	1,3	1,1	1,0	1,0	0,7
	N06AA06	trimipramina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	N06AA09	amitriptilina	27,6	31,1	31,5	34,1	36,7	32,9
	N06AA10	nortriptilina	0,5	0,4	0,1	0,2	0,2	0,2
	N06AA12	doxepina	0,4	0,4	0,2	0,3	0,4	0,4
	N06AA21	maprotilina	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
ISRS	N06AB03	fluoxetina	19,7	14,1	13,1	10,6	9,6	8,7
	N06AB04	citalopram	97,2	98,7	75,9	72,4	72,5	57,4
	N06AB05	paroxetina	44,0	35,4	38,0	35,4	29,5	23,4
	N06AB06	sertralina	33,9	36,3	49,3	56,5	60,2	62,7
	N06AB08	fluvoxamina	1,3	0,9	0,8	1,0	0,7	0,6
	N06AB10	escitalopram	43,0	41,3	29,6	21,2	15,0	11,1

Otros antidepresivos	N060X01	oxitriptan	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
	N06AX03	mianserina	2,1	1,9	1,9	2,0	1,8	1,4
	N06AX05	trazodona	33,1	39,2	43,5	47,0	50,9	51,9
	N06AX11	mirtazapina	19,8	21,8	22,2	26,0	27,3	26,2
	N06AX12	bupropion	1,5	1,3	0,7	1,2	1,1	1,4
	N06AX14	tianeptina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	N06AX16	venlafaxina	8,2	7,3	7,0	8,5	8,7	6,4
	N06AX18	reboxetine	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0
	N06AX21	duloxetina	8,3	7,9	9,3	9,3	9,2	7,5
	N06AX22	agomelatina	1,9	3,1	2,7	1,3	0,4	0,1
	N06AX23	desvenlafaxina	0,0	0,0	0,0	0,3	1,5	1,4
	N06AX25	hierba hypericum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	N06AX26	vortioxetina	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Anexo 6. Incidencia anual de grupo de antidepresivos por grupos de edad en base de datos SIDIAP

65-74						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
TCA	35,85	39,53	39,41	42,91	45,47	41,84
ISRS	212,64	203,46	185,86	175,82	168,87	147,85
<i>Otros antidepresivos</i>	51,53	51,12	54,63	59,94	61,54	58,80
75-84						
TCA	30,53	33,81	33,98	36,53	38,66	33,72
ISRS	275,40	256,99	233,87	229,27	216,35	184,50
<i>Otros antidepresivos</i>	83,18	92,48	97,68	108,50	113,41	104,14
85-94						
TCA	16,30	20,08	18,72	19,43	21,06	17,79
ISRS	239,73	233,30	211,72	196,91	192,65	176,29
<i>Otros antidepresivos</i>	128,02	150,22	157,37	168,11	187,90	184,28
>95						
TCA	16,30	4,40	2,06	10,82	4,80	6,51
ISRS	239,73	115,03	115,63	91,65	91,78	85,22
<i>Otros antidepresivos</i>	128,02	158,99	145,23	169,93	182,35	170,98

Anexo 7. Duración de primer episodio de tratamiento (días) en base de datos SIDIAP

Grupo AD	Nombre AD	Median	Q1	Q3	Mín	Máx
TCA	imipramina	114,0	49,0	421,0	1,0	1865,0
	clomipramina	248,0	50,0	749,5	0,0	2170,0
	trimipramina	293,0	50,0	1499,0	50,0	1801,0
	amitriptilina	66,0	24,0	264,0	0,0	2187,0
	nortriptilina	180,0	43,0	519,0	1,0	2137,0
	doxepina	90,0	30,0	180,0	1,0	2001,0
	maprotilina	120,0	30,0	428,0	3,0	2087,0
ISRS	fluoxetina	180,0	60,0	508,0	0,0	2186,0
	citalopram	255,0	65,0	648,0	0,0	2086,0
	paroxetina	215,0	56,0	623,0	0,0	2187,0
	sertralina	206,0	60,0	556,0	0,0	2187,0
	fluvoxamina	165,5	41,0	498,0	0,0	2177,0
	escitalopram	221,0	56,0	581,0	0,0	2180,0
Otros antidepresivos	oxitriptan	156,0	88,0	558,0	50,0	1020,0
	mianserina	181,0	50,0	532,0	0,0	2179,0
	trazodona	224,0	60,0	569,0	0,0	2187,0
	mirtazapina	180,0	43,0	501,0	0,0	2184,0
	bupropion	61,0	30,0	206,0	1,0	2178,0
	tianeptina	87,0	66,0	89,0	66,0	89,0
	venlafaxina	266,0	60,0	685,0	0,0	2180,0
	reboxetina	364,0	107,5	775,5	2,0	2077,0
	duloxetina	169,0	33,0	519,0	0,0	2180,0
	agomelatina	127,0	28,0	401,0	0,0	2183,0
	desvenlafaxina	132,0	50,0	358,0	0,0	780,0
	hierba hypericum	NA	NA	NA	NA	NA
	vortioxetina	NA	NA	NA	NA	NA

Anexo 8. Comparación de discontinuadores con diferentes períodos ventana posterior al fin de última facturación por principio activo (porcentajes)

Grupo AD	Nombre AD	60 días	120 días	180 días
TCA	imipramina	0,06	0,03	0,02
	clomipramina	0,13	0,08	0,05
	trimipramina	0,00	0,00	0,00
	amitriptilina	3,91	1,89	1,13
	nortriptilina	0,04	0,02	0,01
	doxepina	0,04	0,02	0,01
	maprotilina	0,03	0,02	0,01
ISRS	fluoxetina	2,22	1,23	0,71
	citalopram	12,63	7,58	4,61
	paroxetina	5,44	3,32	1,93
	sertralina	6,94	4,22	2,61
	fluvoxamina	0,11	0,07	0,04
	escitalopram	3,81	2,24	1,33
Otros antidepresivos	oxitriptan	0,00	0,00	0,00
	mianserina	0,26	0,15	0,09
	trazodona	8,25	5,36	3,09
	mirtazapina	3,13	1,93	1,30
	bupropion	0,11	0,05	0,03
	tianeptina	0,00	0,00	0,00
	venlafaxina	1,00	0,58	0,36
	reboxetine	0,02	0,01	0,01
	duloxetina	0,91	0,54	0,34
	agomelatina	0,17	0,11	0,07
	desvenlafaxina	0,05	0,02	0,01
	hierba hypericum	0,00	0,00	0,00
	vortioxetina	0,00	0,00	0,00

Anexo 9. Categoría indicaciones no seleccionadas de base de datos NIVEL-PCD

Indicación	Frecuencia	Porcentaje
HERPES ZÓSTER	601	7,8
SINDROME LUMBAR CON IRRADIACIÓN DEL DOLOR	302	3,9
ABUSO DEL TABACO	180	2,3
SIGNO/SÍNTOMA DEL MUSLO Y DE LA PIERNA	163	2,1
DEMENCIA	140	1,8
SIGNOS/SÍNTOMAS LUMBARES	89	1,2
SIGNO/SINTOMA DE LOS DEDOS DEL PIE	82	1,1
CANSANCIO GENERAL, DEBILIDAD, ASTENIA	80	1,0
SIGNO/SINTOMA DE LA ESPALDA (NO LUMBAR)	77	1,0
TRASTORNO DE LA MEMORIA	74	1,0
DOLOR GENERALIZADO/ DOLOR/ES MULTIPLE/S	69	0,9
SIGNO/SINTOMA DEL CUELLO	66	0,9
OTRO SIGNO/SINTOMA PSICOLOGICO/MENTAL	59	0,8
DOLOR EN LA CARA	52	0,7
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR/ICTUS/ACV	49	0,6
ENFERMEDAD MUSCULO NE	47	0,6
PRURITO	46	0,6
HTA NO COMPLICADA, HIPERTENSION ARTERIAL	45	0,6
OTRAS ALTERACIONES DE LA SENSIBILIDAD	44	0,6
NEOPLASIA M DE TRAQUEA/BRONQUIO/PULMON/PLEURA	42	0,5

ANEXOS

DIABETES NO-INSULINO DEPENDIENTE	41	0,5
SENSACION DE ENFERMEDAD/ DE ESTAR ENFERMO	41	0,5
SIGNO/SINTOMA DE LA CADERA	39	0,5
SINDROMES DEL CUELLO	39	0,5
OTRA ARTROSIS/NE	39	0,5
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	34	0,4
SIGNO/SINTOMA DEL HOMBRO	33	0,4
SIGNO/SINTOMA TORACICO ATRIBUIBLE AL AP. OSTEOMUSCULAR	32	0,4
SENSACION/SENTIMIENTO DE IRRITABILIDAD/ENOJO	32	0,4
PIERNAS INQUIETAS	32	0,4
SINDROME LUMBAR SIN IRRADIACION DEL DOLOR	31	0,4
ARTROSIS DE CADERA	28	0,4
OTRO DOLOR ABDOMINAL LOCALIZADO	27	0,4
ARTROSIS DE RODILLA	26	0,3
PARKINSONISMO	26	0,3
NEOPLASIA M DE COLONm	25	0,3
OSTEOPOROSIS	24	0,3
VERTIGO Y MAREO/S	24	0,3
SIGNO/SINTOMA DEL BRAZO	23	0,3
SIGNO/SINTOMA ARTICULAR, ARTICULACION NE	23	0,3
OTRO SIGNO/SINTOMA MUSCULAR NE	22	0,3
ATEROSCLEROSIS PERIFERICA/ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA	21	0,3
OTRO SIGNO/SINTOMA NEUROLOGICO	21	0,3

SIN ENFERMEDAD	21	0,3
ZUMBIDO/PITIDO/TINNITUS/ACUFENOS/ECO/ RUIDO OIDO	21	0,3
HORMIGUEO EN MANO/S Y PIE/S	20	0,3
SIGNO/SINTOMA DE LA RODILLA	19	0,2
NEOPLASIA M PROSTATATA	19	0,2
OTRO SIGNO/SINTOMA MUSCULAR NE	19	0,2
OTRA PSICOSIS ORGANICA	17	0,2
PSICOSIS AFECTIVA	16	0,2
SOLICITUD/DISCUSIÓN ACERCA DE LA EUTANASIA	16	0,2
FRACTURA DE OTRO HUESO NE	16	0,2
OTRO SIGNO/SINTOMA GENERAL	16	0,2
SINDROME DE HIPERVENTILACION	16	0,2
NEOPLASIA M MAMA MUJER	16	0,2
OTRA ENFERMEDAD NEUROLOGICA, SISTEMA NERVIOSO	16	0,2
OTRO SIGNO/SINTOMA PSICOLOGICO/MENTAL	16	0,2
SINDROME DEL TUNEL CARPIANO, DEL CARPO	15	0,2
SINDROME DE COLON IRRITABLE, ESPASTICO	15	0,2
SINDROMES DE HOMBRO	15	0,2
TRASTORNO DE SOMATIZACION/DE CONVERSION	14	0,2
ARTRITIS REUMATOIDE	13	0,2
OTRA NEOPLASIA M APARATO DIGESTIVO NE	12	0,2
DOLOR ABDOMINAL GENERALIZADO/RETORTIJONES	11	0,1
SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA MANO Y SUS DEDOS	11	0,1

ANEXOS

PALPITACIONES/PERCEPCIÓN DE LOS LATIDOS CARDIACOS	11	0,1
SÍNDROMES VERTIGINOSOS	11	0,1
ABUSO CRÓNICO DEL ALCOHOL	10	0,1
DERMATIIS DE CONTACTO/ALÉRGICA	10	0,1
NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VEJIGA URINARIA	10	0,1
PÉRDIDA DE PESO	10	0,1
DEFORMIDADES ADQUIRIDAS DE LA COLUMNA VERTEBRAL	9	0,1
SIGNOS/SÍNTOMAS DEL TOBILLO	9	0,1
HIPERTENSIÓN CON AFECTACIÓN DE ÓRGANOS DIANA	9	0,1
PROBLEMAS DE LAS ETAPAS DE LA VIDA EN ADULTOS	9	0,1
ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA	9	0,1
EFFECTO ADVERSO POR MEDICAMENTO A DOSIS CORRECTA	8	0,1
OTRAS LESIONES DEL APARATO LOCOMOTOR NO ESPECIFICADAS	8	0,1
SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA MANDÍBULA	8	0,1
OTRAS NEOPLASIAS GENITALES FEMENINAS	8	0,1
BRONQUITIS/BRONQUIOLITIS AGUDA	7	0,1
FIBRILACIÓN AURICULAR/ALETEO AURICULAR	7	0,1
ESTREÑIMIENTO	7	0,1
TOS	7	0,1
CISTITIS/OTRAS INFECCIONES URINARIAS	7	0,1
MIEDO A OTRA ENFERMEDAD NO ESPECIFICADA	7	0,1

SIGNOS/SÍNTOMAS DE FLANCOS Y AXILAS	7	0,1
TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO	7	0,1
CÁNCER/NEOPLASIA MALIGNA NO ESPECIFICADA	7	0,1
NEOPLASIAS MALIGNAS DE PÁNCREAS	7	0,1
SIGNOS/SÍNTOMAS DE BOCA, LENGUA Y LABIOS	7	0,1
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	7	0,1
INSUFICIENCIA CARDÍACA	6	0,1
NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA PIEL	6	0,1
NEOPLASIAS MALIGNAS DEL ESTÓMAGO	6	0,1
HORMIGUEO EN MANOS Y PIES	6	0,1
INCAPACIDAD/MINUSVALÍA NO ESPECIFICADA	6	0,1
OTRAS INFECCIONES DE LA PIEL	6	0,1
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA PIEL Y FANERAS	6	0,1
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	5	0,1
NEOPLASIAS BENIGNAS DEL SISTEMA NERVIOSO	5	0,1
ÚLCERA CRÓNICA DE LA PIEL	5	0,1
ENFERMEDAD DIVERTICULAR DEL INTESTINO	5	0,1
DOLOR DE OÍDO/OREJA	5	0,1
HIPOTIROIDISMO/MIXEDEMA	5	0,1
OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS NO ESPECIFICADAS	5	0,1
ISQUEMIA CARDÍACA CON ANGINA	5	0,1
OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS HEMATOLÓGICAS	5	0,1
NEOPLASIAS MALIGNAS DEL SISTEMA NERVIOSO	5	0,1
SIGNOS/SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS	5	0,1

ANEXOS

ENFERMEDADES DE LA BOCA/LENGUA/LABIOS	5	0,1
NÁUSEA	5	0,1
OTRAS PSICOSIS NO ESPECIFICADAS	5	0,1
SENTIMIENTOS/CONDUCTA SENIL	5	0,1
TOBILLOS HINCHADOS/EDEMATOSOS	5	0,1
SIGNOS/SÍNTOMAS DE DIENTES Y ENCÍAS	5	0,1
TRAUMATISMO/LESIÓN NO ESPECIFICADA	5	0,1
OTROS PROBLEMAS DE LA MICCIÓN	5	0,1
INTOXICACIÓN/ENVENENAMIENTO/SOBREDOSIS POR MEDICAMENTOS	5	0,1
MIEDO A OTRAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	4	0,1
PREOCUPACIÓN/MIEDO AL TRATAMIENTO	4	0,1
PARÁLISIS FACIAL/DE BELL	4	0,1
DESMAYO/SÍNCOPE	4	0,1
MIEDO A UNA ENFERMEDAD MENTAL	4	0,1
ISQUEMIA CARDÍACA SIN ANGINA	4	0,1
NEOPLASIAS BENIGNAS/INESPECÍFICAS DEL APARATO DIGESTIVO	4	0,1
ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO	4	0,1
NEUMONIA	4	0,1
SINUSITIS AGUDA/CRÓNICA	4	0,1
SUICIDIO/INTENTO DE SUICIDIO	4	0,1
DEFORMIDADES ADQUIRIDAS DE LOS MIEMBROS	3	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES	3	0,0
COMPLICACIÓN DE TRATAMIENTO MÉDICO	3	0,0

SIGNOS/SÍNTOMAS AUDITIVOS	3	0,0
FALLECIMIENTO/MUERTE	3	0,0
DERMATOMICOSIS	3	0,0
FRACTURA DE FÉMUR	3	0,0
FRACTURA DE TIBIA/PERONÉ	3	0,0
GOTA	3	0,0
OTRAS LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO	3	0,0
NEOPLASIAS MALIGNAS DEL RIÑÓN	3	0,0
OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS DEL APARATO RESPIRATORIO	3	0,0
OTITIS EXTERNA	3	0,0
OPRESIÓN/PRESIÓN CARDÍACA	3	0,0
PSORIASIS	3	0,0
ESQUIZOFRENIA	3	0,0
OPRESIÓN/PRESIÓN CARDÍACA	3	0,0
MIEDO A OTRAS ENFERMEDADES DE LA PIEL	3	0,0
ALTERACIONES FUNCIONALES DEL ESTÓMAGO	3	0,0
MICCIÓN IMPERIOSA/FRECUENTE	3	0,0
DÉFICIT VITAMÍNICO/NUTRICIONAL	3	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA VOZ	3	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA MUÑECA	3	0,0
DOLOR DE ESTÓMAGO/EPIGÁSTRICO	2	0,0
OTRAS ANEMIAS/INESPECÍFICAS	2	0,0
ASMA	2	0,0
NEOPLASIAS BENIGNAS/INESPECÍFICAS DE	2	0,0

ANEXOS

MAMA/APARATO GENITAL MASCULINO		
BURSITIS/TENDINITIS/SINOVITIS NO ESPECIFICADOS	2	0,0
DOLOR CARDIOVASCULAR NO ESPECIFICADO	2	0,0
CATARATA	2	0,0
ENTERITS CRÓNICA/COLITIS ULCERATIVA	2	0,0
DERMATITIS SEBORREICA	2	0,0
DIARREA	2	0,0
LUXACIÓN Y SUBLUXACIÓN	2	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS DEL CODO	2	0,0
SENSACIÓN DE TAPONAMIENTO	2	0,0
MIEDO A OTRAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	2	0,0
MIEDO A LA MUERTE/A LA AGONÍA	2	0,0
DOLOR GENITAL FEMENINO	2	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS AUDITIVOS	2	0,0
DOLOR CARDÍACO/ATRIBUÍDO AL CORAZÓN	2	0,0
ENFERMEDAD DE HODGKIN/LINFOMAS	2	0,0
IMPETIGO	2	0,0
OTRAS LESIONES DEL APARATO RESPIRATORIO	2	0,0
ICTERICIA	2	0,0
OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE MAMA/APARATO GENITAL MASCULINO	2	0,0
NEOPLASIAS MALIGNAS DE TIROIDES	2	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS NAALES	2	0,0
DOLOR EN EL ESCROTO/TESTÍCULOS	2	0,0

FLEBITIS Y TROMBOFLEBITIS	2	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS DEL APARATO RESPIRATORIO	2	0,0
OTROS SIG/SÍNTOMAS DE ESCROTO/TESTÍCULOS	2	0,0
ESGUINCES Y DISTENSIONES NO ESPECIFICADAS	2	0,0
PROBLEMAS DE LA DEGLUCIÓN	2	0,0
INFLAMACIÓN	2	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA GARGANTA/FARINGE/AMÍGDALAS	2	0,0
CÁLCULOS URINARIOS	2	0,0
MIEDO A OTRAS ENFERMEDADES EL APARATO URINARIO	2	0,0
PROLAPSO UTEROVAGINAL	2	0,0
VENAS VARICOSAS EN EXTREMIDADES INFERIORES	2	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS VULVARES	2	0,0
DISTENSIÓN ABDOMINAL	1	0,0
OTRAS HERNIAS ABDOMINALES	1	0,0
RESULTADOS ANORMALES DE PRUEBAS NO ESPECIFICADAS	1	0,0
LESIÓN AGUDA INTERNA DE LA RODILLA	1	0,0
RINITIS ALÉRGICA	1	0,0
SANGRE EN/DEL OÍDO	1	0,0
SANGRADO/HEMORRAGIA NO ESPECIFICADA	1	0,0
INFLAMACIÓN	1	0,0
DOLOR GENITAL FEMENINO	1	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS DEL COMPORTAMIENTO DEL NIÑO	1	0,0

ANEXOS

ESCALOFRÍOS	1	0,0
COLECISTITIS/COLELITIASIS	1	0,0
OTRAS LESIONES DEL APARATO LOCOMOTOR NO ESPECIFICADAS	1	0,0
ANOMALÍAS CONGÉNITAS CARDIOVASCULARES	1	0,0
OTRAS INFECCIONES/INFLAMACIONES DE LOS OJOS	1	0,0
DERMATITIS/ECCEMA ATÓPICO	1	0,0
OTROS PROBLEMAS/ENFERMEDADES DEL EMBARAZO/PARTO	1	0,0
ALTERACIONES DEL GUSTO Y DEL OLFATO	1	0,0
DISURIA/MICCIÓN DOLOROSA	1	0,0
ELEVACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	1	0,0
OTROS PROBLEMAS ENDOCRINOS/METABÓLICOS/NUTRICIONALES	1	0,0
EPILEPSIA	1	0,0
APETITO EXCESIVO	1	0,0
DOLOR OCULAR	1	0,0
SENSACIONES ANORMALES EN LOS OJOS	1	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS OCULARES	1	0,0
IEDO AL CÁNCER DE MAMA, EN LA MUJER	1	0,0
IEDO AL CÁNCER DEL SISTEMA NERVIOSO	1	0,0
IEDO AL CÁNCER NO ESPECIFICADO	1	0,0
IEDO A UN INFARTO DE MIOCARDIO	1	0,0
IEDO A OTRAS ENFERMEDADES DEL APARATO LOCOMOTOR	1	0,0
IEDO A UNA ENFERMEDAD DE TRANSMISIÓN SEXUAL, EN LA MUJER	1	0,0

FLATULENCIA/AEROFAGIA/DOLOR POR GASES	1	0,0
FRACTURA DE CARPO/TARSO Y HUESOS DE LA MANO/PIE	1	0,0
FRACTURA DEL CÚBITO/RADIO	1	0,0
OTRAS ENFERMEDADES DEL APARATO GENITAL FEMENINO/MAMAS	1	0,0
MIEDO A OTRAS ENFERMEDADES GENITALES FEMENINAS/DE MAMA	1	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS DEL APARATO GENITAL FEMENINO/MAMAS	1	0,0
GLAUCOMA	1	0,0
HEMORROIDES	1	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS PELO/CABELLERA	1	0,0
ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA	1	0,0
DOLOR ABDOMINAL GENERALIZADO/RETORTIJONES	1	0,0
HERNIA DE HIATO	1	0,0
HIPERTIROIDISMO/TIROTOXICOSIS	1	0,0
INCONTINENCIA URINARIA	1	0,0
INFECCIONES DEL APARATO LOCOMOTOR	1	0,0
HERNIA INGUINAL	1	0,0
OTROS TRAUMATISMOS DE ÓRGANOS HEMATOPÉYICOS/LINFÁTICOS/BAZO	1	0,0
ENFERMEDADES HEPÁTICAS NO ESPECIFICADAS	1	0,0
PÉRDIDA DE APETITO	1	0,0
ADENOPATÍA/DOLOR EN GANGLIO LINFÁTICO	1	0,0
LINFADENITIS AGUDA	1	0,0
NEOPLASIAS MALIGNAS DE CUELLO DE ÚTERO	1	0,0

ANEXOS

NEOPLASIAS MALIGNAS DEL APARATO LOCOMOTOR	1	0,0
MENINGITIS/ENCEFALITIS	1	0,0
RETRASO MENTAL	1	0,0
TRAUMATISMOS/LESIONES MÚLTIPLES	1	0,0
OTRAS NEOPLASIAS ENDOCRINAS/INESPECÍFICAS	1	0,0
NEOPLASIAS INESPECÍFICAS DEL SISTEMA NERVIOSO	1	0,0
NEOPLASIAS DEL APARATO URINARIO NE	1	0,0
PARÁLISIS/DEBILIDAD	1	0,0
PALPITACIONES/PERCEPCIÓN DE LOS LATIDOS CARDIACOS	1	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA PELVIS FEMENINA	1	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS	1	0,0
INCAPACIDAD/MINUSVALÍA DEL APARATO AUDITIVO	1	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS PROSTÁTICOS	1	0,0
ENFERMEDAD PULMONAR CARDÍACA	1	0,0
PIELITIS/PIELONEFRITIS	1	0,0
DOLOR RECTAL/ANAL	1	0,0
OTRAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS	1	0,0
OTRAS INFECCIONES RESPIRATORIAS	1	0,0
QUISTE SEBÁCEO	1	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS DE LOS SENOS PARANASALES	1	0,0
OTRAS LESIONES DE LA PIEL	1	0,0
SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA TEXTURA CUTÁNEA	1	0,0
EXPECTORACIÓN/FLEMAS ANORMALES	1	0,0

ESTRABISMO	1	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS DE LA ORINA	1	0,0
URTICARIA	1	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS VAGINALES	1	0,0
VAGINITIS/VULVITIS	1	0,0
OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS VISUALES	1	0,0

ANEXO 10. Póster presentado en 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT 2019)

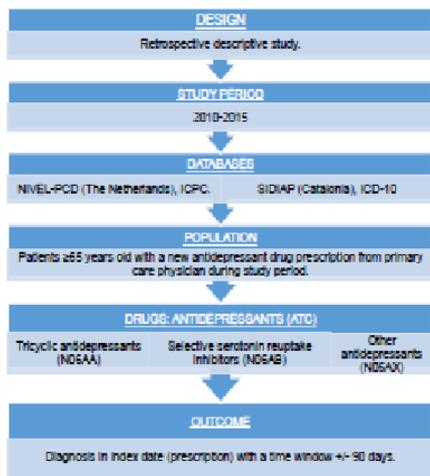
INDICATIONS RELATED TO ANTIDEPRESSANT DRUG PRESCRIBING IN THE ELDERLY POPULATION DURING 2010-2015 IN TWO PRIMARY CARE DATABASES: THE NETHERLANDS AND CATALONIA (SPAIN)

Camacho L.F.^{1,2}, Sabaté M.^{1,2,3}, Ballarín E.^{1,3}, Gardareddi H.^{4,5,6}, Souverein P.⁷, van Dijk L.⁷, Ibanez L.^{1,2,3}

¹Clinical Pharmacology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.
²Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain.
³Catalan Institute of Pharmacology/Foundation, Barcelona, Spain.
⁴Division of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Faculty Science, Utrecht University, The Netherlands.
⁵Department of Clinical Pharmacy Division Laboratory, Pharmacy and Biomedical Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.
⁶Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Iceland. ⁷Netherlands Institute for Health Services Research (NIVEL), Utrecht, The Netherlands.
 Contact information: camacho.lf@gmail.com

INTRODUCTION
 Antidepressant drug consumption in 18 European countries of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) reported that their consumption doubled between 2000 and 2012. Increase in the use of antidepressant drugs includes indications other than depression, some studies showed that prevalence of prescription is higher in the elder.

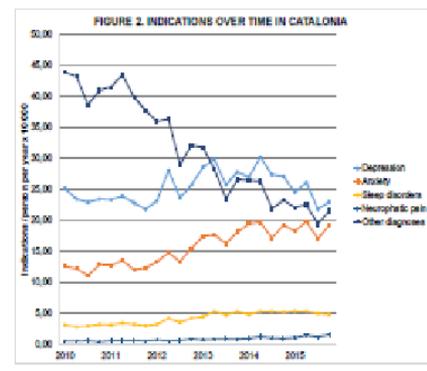
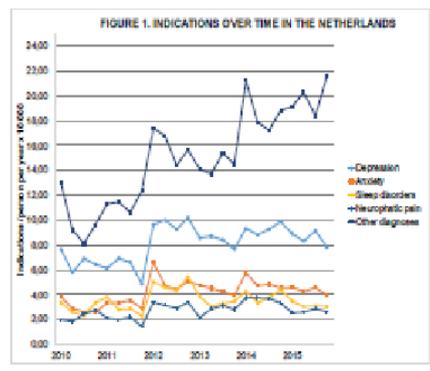
OBJECTIVES
 To describe the indications related to new antidepressant drug prescriptions in two primary care databases from The Netherlands and Catalonia, during the period 2010-2015.



RESULTS
 A total of 16,537 and 199,168 new antidepressant users were identified in NIVEL-PCD (Netherlands Institute for Health Services Research) and SIDIAF (Information System for Research in Primary Care), respectively, during the study period. Women 65-69 years old prevailed in both databases (22% and 26.5%, respectively). Depression was the most frequent active diagnosis in both databases during the study period (24% and 31%, respectively). Tricyclic antidepressants were the most commonly prescribed (48.7%) in NIVEL-PCD mainly for neuropathic pain and selective serotonin reuptake inhibitors in SIDIAF (63.1%) mainly for depression.

Table 1. Percentage of diagnosis in 2010 and 2015

Diagnosis	NIVEL(%)		SIDIAF(%)	
	2010	2016	2010	2016
Total users	613	4715	33099	31444
Depression	28.5	21.9	27.7	32.9
Anxiety	12.7	11.2	14.2	25.5
Sleep disorders	12.4	8.1	23.5	28.5
Neuropathic pain	9.6	6.8	0.6	1.8
Migraine/headache	5.2	4.5	3.0	4.2
Fibromyalgia	2.0	3.6	0.8	1.3
Other mental and behavioral disorders	3.9	2.5	3.4	6.8
Other diagnoses	42.6	50.9	48.6	29.5



CONCLUSION
 Depression, anxiety and sleep disorders were the most common diagnoses. Over time, they decreased in The Netherlands and increased in Catalonia. The increase of antidepressant use could be explained for their use in other diagnoses that we do not suspect. Antidepressants should be used with caution in the elderly.

P-073

Acknowledgments: This work was funded by Instituto de Salud Carlos III, grant PI1201428 cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF) and Utrecht University.



Anexo 11. Póster presentado en European Drug Utilisation Research Group Conference (EuroDURG 2020)



Adherence to antidepressant drugs in Catalonia, 2010-2015

Camacho L.F.^{1,2}, Sabaté M.^{1,2,3}, Ballarín E.^{1,3}, Vidal X.^{1,2,3}, Ibáñez L.^{1,2,3}¹Clinical Pharmacology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.²Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain.³Catalan Institute of Pharmacology Foundation, Barcelona, Spain.

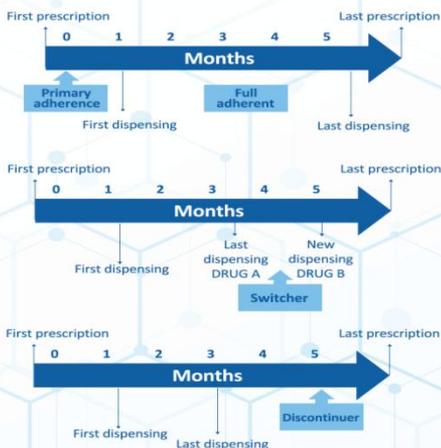
Contact information: camacho.lina@gmail.com

BACKGROUND

There are not specific adherence studies in patients over 65 about antidepressant use in Spain. We aimed to describe patterns of adherence to antidepressants such as primary adherence, switching and discontinuation in Catalonia.

METHODS

A retrospective descriptive study was conducted between 2010-2015, including new antidepressant users (excluding IMAO inhibitors) aged ≥ 65 years. Prescription information was retrieved from the SIDIAP (Information System for Research in Primary Care from Catalan Institute of Health) database, and dispensing information from DATAMART database.



Treatment episode: period of time of consecutive prescriptions (with an allowed 30 day gap) from the start of a new prescription.

Primary adherent patients: those patients filling the first prescription within the same or the following month.

Switcher: any patient with a dispensing of another antidepressant within one month before and two months after the last dispensing of the original discontinued antidepressant.

Discontinuer: A discontinuer was defined as any patient who does not receive a subsequent antidepressant for two months before the end of the treatment episode.

Analysis: Kaplan Meier described switching and discontinuation patterns.

RESULTS

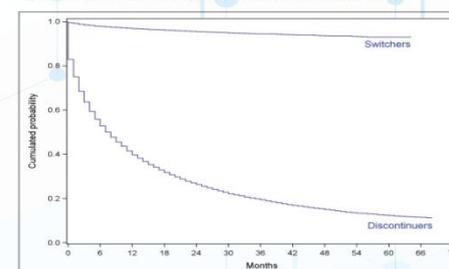
A total of 199,168 new antidepressant users were identified. Women (67.4%) and people aged 75-84 (40.4%) prevailed. At baseline, 72.9% new users had cardiovascular diseases followed by mental disorders (61.8%). SSRI was the major prescribed group. The pick up rate for the prescriptions was of 85.5%, 170 305 users who had at least a subsequent dispensing. Demographic and antidepressant drug information about switchers and discontinuers are described in Table 1.

Table 1. Characteristics of antidepressant drug primary adherent users, switchers and discontinuers

	Primary adherence, n (%)	Switchers, n (%)	Discontinuers, n (%)
TOTAL	170 305 (85,5)	2 899 (1,7)	84 201 (49,4)
Sex	Women 115 044 (67,6)	1 929 (66,5)	56 536 (67,1)
Men	55 306 (32,5)	970 (33,5)	27 665 (32,9)
Age	65-74 69 387 (40,7)	1 129 (38,9)	33 844 (40,2)
75-84	69 337 (40,7)	1 255 (43,3)	33 816 (40,2)
85-94	29 659 (17,4)	492 (17)	15 461 (18,4)
>95	1 967 (1,2)	23 (0,8)	1 080 (1,3)
Mean (SD)	76,94 (7,7)	77,05 (7,5)	77,10 (7,8)
AD group	TCA 18 449 (10,7)	202 (6,6)	7 279 (8,5)
SSRI	108 984 (63,1)	2 001 (65,2)	53 850 (63,2)
Others	45 373 (26,3)	864 (28,2)	24 015 (28,2)

AD: Antidepressant drug TCA: Tricyclic antidepressants SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

Figure 1. Kaplan Meier analysis for switchers and discontinuers



CONCLUSIONS

More than two thirds of the patients picked up their first prescription. Demographic characteristics were similar in switchers and discontinuers. Half of the population discontinued the antidepressant in their first episode of treatment. The highest withdrawal percentage was observed during the first year. The antidepressant group with the highest percentage of switchers was SSRI, however this group was the most frequently prescribed.

Acknowledgments: This work was funded by Instituto de Salud Carlos III, grant PI15/01429 cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF).



ANEXO 12. Estancia internacional Universidad de Utrecht

Evaluation

Research Internship of Lina Camacho, September to December 2017.

Lina Camacho spent 4 month months at our division to work on her research project. The focus of her research is prescribing of antidepressants in the elderly research project. During her stay we started by making a project plan and indicate how she would approach her project. This included performing an extensive literature review on the topic and drafting her manuscript including the introduction and methods. During our meetings we discussed extensively her research question and work on defining the question to allow for a focused analysis. Besides reviewing the literature she also deepened her understanding of drug utilization research as well as making statistical planning for her data. She did this through contact with other PhD students or discussions with staff of the division, including the statistician. She also learned about data programming, as she performed analysis in SAS using the NIVEL (Dutch) data.

During her stay Lina actively engaged in all activities of the department such as the PhD presentation and PhD class which is specifically designed for our PhD students. Besides that she was very social and got well acquainted with many of our PhD students and staff. She was very well received as an open and interested person. She is very friendly and outgoing. She was pro-active and enthusiastic in her work throughout the whole stay, not letting any drawbacks have an influence on her work. She was always open for feedback and used it in a constructive way to improve her work. It was a pleasure to have her with us in Utrecht and we hope that she will visit us again in the future.

Helga Gardarsdottir

Assistant professor of Drug Regulatory Sciences

Division Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA Y ESTANCIAS INTERNACIONALES

- Universidad de Utrecht (Holanda), Division Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology. Septiembre a Diciembre/2017.
- IV Jornades Doctorals en Farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona Barcelona, 17 i 19 de juny de 2019 16 de julio 2019. Presentación de seminario “Evolución de las indicaciones en el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 65 años. Resultados de dos bases de datos sanitarias (Países Bajos y Cataluña)”
- Presentación de póster en Congreso Internacional, 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT2019) con título “Indications related to antidepressant drug prescribing in the elderly population during 2010-2015 in two primary care databases: The Netherlands and Catalonia (Spain)”
- Presentación de póster en Congreso Internacional European Drug Utilisation Research Group Conference (EuroDURG 2020) con título “Adherence of antidepressant drugs in Catalonia, 2010-2015”
- Redacción de artículo científico con título “Indications related to antidepressant prescribing in the Nivel-PCD database and the SIDIAP database” a ser enviado próximamente a la revista indexada *The Journal of Affective Disorders*.



Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia
Programa de Doctorat en Farmacologia

La Dra. Mònica Sabaté Gallego, la Dra. Luisa Ibáñez Mora y el Dr. Xavier Vidal Guitart, profesores Asociados del Departamento de Farmacología, Terapèutica i Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, todos investigadores seniors del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, y el Dr. Albert Figueras Suñé, del Departamento de Farmacología, Terapèutica i Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, certifican:

Que la memoria titulada "Descripción, análisis temporal y adherencia al tratamiento de antidepresivos en atención primaria en la población mayor de 65 años de Cataluña entre 2010-2015" presentada por Lina Fernanda Camacho Arteaga para optar al grado de Doctora, ha sido realizado bajo su dirección y está en condiciones de ser presentada para su lectura y defensa antes el correspondiente tribunal.

Para que conste y tenga los efectos que corresponda, firmamos el presente documento en Barcelona, a 21 de Julio de 2021.

A handwritten signature in blue ink that reads 'Luisa Ibáñez Mora'. The signature is written in a cursive style and is underlined with a single horizontal line.

Dra. Mònica Sabaté Gallego

Dra. Luisa Ibáñez Mora

Co-directora de la Tesis

Co-directora de la Tesis hasta 4/07/2020

Certificado de Dirección

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'X. Vidal Gutiart', with a large, sweeping flourish at the bottom.

Dr. Xavier Vidal Gutiart

Co-director de la Tesis

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Figueras Suñé', with a large, sweeping flourish at the bottom.

Dr. Albert Figueras Suñé

Tutor de la Tesis