Enfermedades mentales. La aportación de los medicamentos al tratamiento de la depresión

EL VALOR DEL MEDICAMENTO

Farmaindustria

Enfermedades mentales. La aportación de los medicamentos al tratamiento de la depresión

EL VALOR DEL MEDICAMENTO

Esta publicación forma parte del programa de trabajo de FARMAINDUSTRIA sobre *El valor del medicamento,* realizado en colaboración con un equipo de Health Outcomes Research Europe dirigido por Xavier Badía.

El contenido de esta publicación es responsabilidad de sus autores y no refleja necesariamente el punto de vista de FARMAINDUSTRIA.

Abril 2002

Farmaindustria

Depósito legal: M-15771-2002

Tabla de contenidos

Puntos clave 3

Introducción 4

¿Qué son los trastornos mentales? 5

¿Qué es la depresión? 6

Trastornos mentales en el mundo 7

La depresión en España 8

El impacto de la depresión en España 9

El valor de los medicamentos antidepresivos desarrollados durante la última mitad del siglo 12

El impacto económico de los medicamentos antidepresivos 16

La difusión de los antidepresivos 18

El futuro de los trastornos mentales y la depresión 18

Conclusión 19

Notas bibliográficas 20

Puntos clave

1. De las 10 primeras causas de incapacidad en el mundo, cinco son trastornos mentales.
2. De todas las enfermedades, los trastornos mentales suponen el 11% de la carga de la enfermedad en términos de consumo de recursos, discapacidad laboral e impacto en la calidad de vida de los pacientes.
3. Los costes indirectos de la enfermedad son muy elevados, ya que actualmente hay 147.267 personas con discapacidades reconocidas asociadas a trastornos mentales.
4. En 1998 se produjeron 11.796 fallecimientos por trastornos mentales y 3.261 suicidios, lo que supone más de 70.000 años de vida perdidos.
5. La depresión es un trastorno altamente discapacitante y es el trastorno mental más frecuente.
6. En España, la prevalencia de la depresión es del 10% de la población y afecta a casi cuatro millones de ciudadanos.
7. El coste total de la depresión en España asciende a más de 745 millones de euros anuales. El coste en medicamentos es sólo de un 15,9%.
8. Los objetivos de la terapia antidepresiva son la reducción de los síntomas y signos y la prevención de recurrencias hasta la remisión de la enfermedad.
9. Casi el 100% de los pacientes debe tratarse con medicamentos antidepresivos.
10. La aparición de los medicamentos antidepresivos ha contribuido a que una enfermedad estigmatizada socialmente pase a considerarse una afección con alternativas terapéuticas disponibles.
11. Existen 27 principios activos disponibles en España para el tratamiento de la depresión.
12. La mejoría clínica de los pacientes con depresión después del tratamiento antidepresivo en todos los niveles de gravedad oscila entre el 60% y el 70%.
13. El 74% de pacientes tratados con antidepresivos percibe rápidamente la mejoría subjetiva, y el 77% mejora en todas las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud.
14. La eficacia de los antidepresivos a largo plazo en pacientes que responden es de un 90%, logrando que puedan llevar a cabo una vida normal a pesar de la enfermedad.
15. Los antidepresivos son eficaces desde el punto de vista económico: el tratamiento de los pacientes con antidepresivos cuesta 12.000 euros anuales menos que el no tratamiento.
16. Es necesario extender el tratamiento con antidepresivos a todos los pacientes según las recomendaciones internacionales.
17. La inversión de la industria farmacéutica en investigación y desarrollo permite esperar que mejore la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos. Actualmente hay 125 medicamentos en investigación y desarrollo para el tratamiento de trastornos mentales, 26 de ellos en el área de la depresión.

Introducción

De las 10 primeras causas de incapacidad en el mundo, cinco son trastornos mentales.

Los trastornos mentales son una de las principales causas de sufrimiento e incapacidad en el mundo

Los trastornos mentales son un conjunto de afecciones de origen diverso que padecen muchas personas y que constituyen actualmente una de las principales causas de sufrimiento e incapacidad en el mundo[1-2]. Se trata de trastornos generalmente crónicos, con episodios o crisis cada cierto tiempo[3]. Dada su cronicidad, y al no existir una cura definitiva, el objetivo del tratamiento es fundamentalmente el alivio de los síntomas hasta su desaparición, el mantenimiento del control de la enfermedad y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

La percepción de los trastornos mentales ha evolucionado mucho en los últimos siglos. Inicialmente, se consideraban fenómenos sobrenaturales o posesiones diabólicas[4-5-6]. Más tarde, se consideró a los enfermos mentales brujos o herejes[7] y, posteriormente, personas con *desviaciones voluntarias* que debían ser castigadas[8-9]. En el siglo XIX comenzó el reconocimiento y el tratamiento científico de estos trastornos y de los pacientes y, con el tiempo, se ha ido superando casi por completo el estigma social del enfermo mental y ha aumentado el nivel de tolerancia de la sociedad hacia los pacientes con este tipo de afecciones. Una mayor información y la adecuación de los servicios sanitarios para el tratamiento y control de los pacientes con trastornos mentales han contribuido a la normalización de estas enfermedades. Asimismo, la aparición de medicamentos altamente eficaces y cada vez más seguros, permite a los pacientes recuperar la capacidad para llevar a cabo sus actividades de la vida diaria y recuperar sus funciones sociales y laborales más rápidamente, permitiendo su integración social.

En este documento se revisa el curso natural de los trastornos mentales y de forma específica, la depresión, su prevalencia y la aportación que los medicamentos han hecho a los pacientes con esta enfermedad y a la sociedad en su conjunto.

¿Qué son los trastornos mentales?

Los trastornos mentales son un conjunto de afecciones —producto de muchos factores biológicos, psicológicos y sociales— que tienen una base física en el cerebro. Se trata de enfermedades que suelen provocar graves discapacidades y, de hecho, se considera que una persona tiene un trastorno mental cuando los síntomas le provocan un malestar significativo o un deterioro social, laboral o de otras actividades de la vida diaria del individuo[10].

La depresión es el más prevalente de los trastornos mentales. Es altamente incapacitante y constituye una importante carga económica y social

Desde el siglo XIX se ha tratado de clasificar los trastornos mentales en varios grupos y, actualmente, se suelen agrupar bajo cinco grandes categorías: psicosis, trastornos orgánicos, neurosis, trastornos de ansiedad y trastornos afectivos[3].

- La psicosis engloba varios trastornos en los que se da un deterioro de la función psíquica del paciente, que interfiere notablemente en la capacidad de introspección, en la capacidad para afrontar algunas actividades de la vida diaria y para mantener el contacto con la realidad. De los trastornos agrupados bajo la psicosis, la esquizofrenia es el más frecuente[11].

- Los trastornos orgánicos son alteraciones que conllevan un déficit clínicamente significativo de las funciones cognitivas y representan un cambio del nivel previo de la actividad del paciente. En estos casos, la alteración se debe a una lesión física o a una causa orgánica conocida, como una enfermedad o el consumo de algunas sustancias como drogas o alcohol.

- La neurosis está constituida por una serie de enfermedades mentales sin base orgánica conocida, en las que el paciente puede tener capacidad de introspección y puede conservar la capacidad de contactar con la realidad, pero su conducta y personalidad están alteradas, siendo incapaz de distinguir entre sus experiencias subjetivas y la realidad.

- Los trastornos de ansiedad provocan una serie de sufrimientos y alteraciones cognitivas (intranquilidad, inquietud, temores), de la conducta (hipermovilidad, evitación) y fisiológicas (taquicardias, mareos, inestabilidad, temblores, sudor)[12].

- Los trastornos afectivos son alteraciones del estado de ánimo o del humor. Los principales tipos son el trastorno bipolar, la distimia y la depresión mayor (comúnmente, depresión), sin duda, el más prevalente de los trastornos mentales. La depresión es altamente incapacitante y constituye una carga económica y social muy importante. Actualmente se estima que la depresión afecta del 5% y al 10% de la población, por lo que es uno de los objetivos más importantes de la política sanitaria y de las líneas de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica[13].

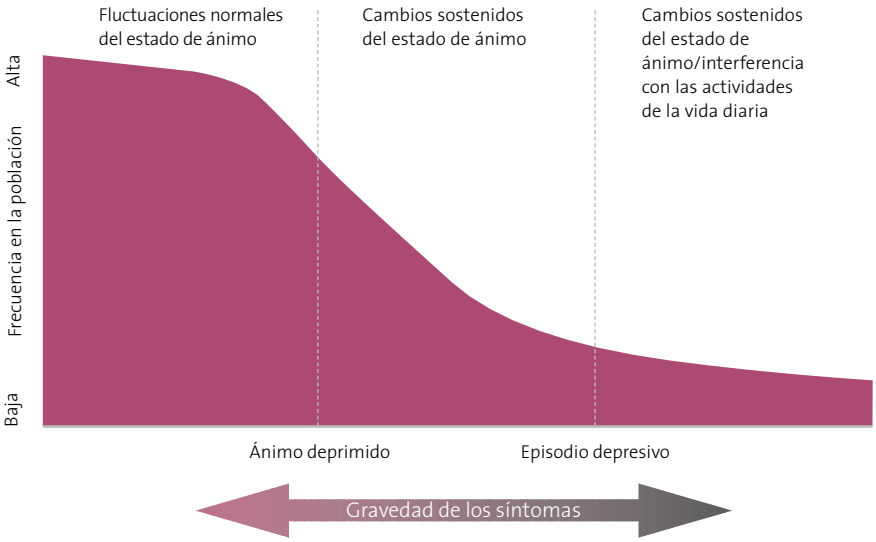
Actualmente, la depresión afecta del 5% al 10% de la población.

¿Qué es la depresión?

La depresión es un trastorno mental afectivo caracterizado por la presencia de síntomas como la tristeza, la pérdida de interés y la incapacidad para experimentar sentimientos de placer que se hace crónica en la mayor parte de los pacientes[14] y que evoluciona en episodios recurrentes[15]. En la gráfica 1 se muestra la frecuencia y la gravedad de los síntomas de la depresión[16].

Las personas con depresión ven afectadas su autoestima y su autoconfianza.

Síntomas de la depresión



Gráfica 1. Frecuencia y gravedad de los síntomas de la depresión.
Fuente: OMS. *The global burden of disease.* 2001.

Durante un episodio depresivo típico, el paciente sufre una bajada del estado de ánimo y una disminución de la energía y la actividad. La capacidad para disfrutar, el interés y la concentración también disminuyen. Tras realizar el mínimo esfuerzo, la persona se siente cansada, padece insomnio y pérdida de apetito. Las personas con depresión ven afectadas su autoestima y su autoconfianza y, generalmente, tienen sentimientos de culpabilidad.

Tristeza, pérdida de interés y la incapacidad para experimentar síntomas de placer son algunos de los síntomas

Según el número de síntomas y su gravedad, los episodios depresivos se califican como leves, moderados o graves[16]. En un episodio leve, se dan dos o tres síntomas de los especificados más arriba pero, en general, el paciente puede llevar a cabo la mayoría de sus actividades de la vida diaria. En un episodio moderado, el paciente presenta cuatro o más de los síntomas especificados y tiene gran dificultad para llevar a cabo sus actividades de la vida diaria. En un episodio grave, la mayoría de los síntomas especificados están presentes de forma intensa y las ideas de suicidio y otros intentos de autolisis son frecuentes.

Trastornos mentales en el mundo

No es fácil establecer la prevalencia y la incidencia de los trastornos mentales, puesto que existe gran variabilidad en los resultados de los estudios en función de los criterios diagnósticos utilizados y de la selección de la población en estudio[17-21]. Sin embargo, todas las evidencias apuntan a que los trastornos mentales son uno de los conjuntos de trastornos con más afectados y con mayor impacto socio-económico e incidencia en la calidad de vida de los pacientes.

Se estima que, en todo el mundo, una de cada cuatro personas se verá afectada por trastornos mentales en algún momento de su vida

Se estima que, en todo el mundo, una de cada cuatro personas se verá afectada por trastornos mentales en algún momento de su vida, aunque únicamente una de cada ocho tiene diagnosticada una enfermedad mental. Unos 450 millones de personas padecen actualmente alguna afección de este tipo, lo que sitúa los trastornos mentales entre las principales causas de enfermedad y discapacidad en el mundo[16]. La autolisis, es decir, las lesiones autoinfligidas, acaben o no en suicidio, están estrechamente asociadas a trastornos mentales subyacentes, sobre todo a la depresión. Además, las autolesiones están creciendo considerablemente, de modo que se estima que en el año 2020 serán la principal causa de enfermedad junto a las enfermedades infecciosas[16].

En los países desarrollados, estas afecciones las sufren la mitad de la población en algún momento de su vida y es previsible que, con el aumento de la esperanza de vida, esta cifra también aumente.

En el estudio del impacto de los trastornos mentales[22] es fundamental poner especial énfasis en la discapacidad[23], el impacto sobre la calidad de vida y la capacidad de los pacientes para llevar a cabo sus actividades de la vida diaria[24]. Aunque los trastornos mentales no sean una de las primeras causas de muerte en el mundo; sin embargo, son los responsables de, aproximadamente, el 11% de la carga de la enfermedad en términos de consumo de recursos, discapacidades laborales e impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se prevé que esta proporción aumente hasta casi un 15% en 2020, por lo que las intervenciones o tratamientos para los trastornos mentales serán cada vez más necesarios[25].

Unos 450 millones de personas padecen actualmente algún trastorno mental.

En 1990, de las 10 primeras causas de discapacidad en el mundo, la mitad eran trastornos mentales[26]: depresión, abuso del alcohol, trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo. El esquema siguiente muestra el total de años de discapacidad en el mundo según las principales causas.

Según la OMS, la depresión supone la primera causa de discapacidad en el mundo

Principales causas de discapacidad en el mundo	Nº de años de discapacidad	% sobre el total
Todas las causas	**188,5**	**100,00**
Depresión mayor	50,8	26,95
Anemia por falta de hierro	22	11,67
Caídas	22	11,67
Abuso de alcohol	15,8	8,38
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	14,7	7,80
Trastorno bipolar	14,1	7,48
Anomalías congénitas	13,5	7,16
Osteoartrosis	13,3	7,06
Esquizofrenia	12,1	6,42
Trastornos obsesivos-compulsivos	10,2	5,41

De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente la depresión supone la primera causa de discapacidad en el mundo, y es el origen del 27% de todos los años de discapacidad generados por todas las afecciones. Los grupos etarios más afectados por la depresión son los adultos hasta los 44 años y es más frecuente en las mujeres, con casi el doble de episodios depresivos que los hombres. La mayoría de los estudios sitúan la prevalencia de trastornos depresivos entre un 9% y un 20% de la población[27-28].

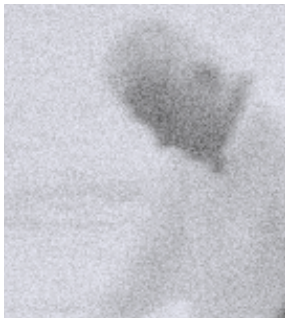
En España, la depresión es el trastorno mental más frecuente.

La depresión en España

Se estima que en torno a un 20% de los pacientes que consultan a médicos de atención primaria en España padece trastornos mentales bien definidos y esta población se incrementa hasta un 40% cuando se incluyen los trastornos mentales menores[29-30].

En España, la depresión es un problema de salud pública; es el trastorno mental más frecuente. Se estima una prevalencia de entre el 5% y el 10% de la población general española a lo largo de su vida[13]. Algunas estimaciones sitúan la prevalencia de la depresión en España en el 10,4% de la población (cuando se incluye tanto la depresión diagnosticada como la no detectada)[31]. Otros estudios la sitúan en torno a un 15% ó un 20% de las personas adultas[32]. En España, la depresión afectaría a menos personas que en otros países de nuestro entorno, como el Reino Unido o Irlanda, donde alcanza tasas del 17% y el 12,8%, respectivamente[27]. Con una prevalencia de la depresión, diagnosticada o no, del 10% de la población, en España habría en el año 2001 casi cuatro millones de personas con esta enfermedad (3.946.530 personas[33]) y en el supuesto más conservador (prevalencia del 5%), llegarían casi a los dos millones.

Además, la depresión es uno de los problemas concomitantes más frecuentes en los enfermos que padecen otros trastornos, como demencias. En el caso, por ejemplo, de los enfermos de Alzheimer, la depresión afecta hasta a un 90% de los



En España, la depresión afecta a un 90% de los enfermos de Alzheimer.

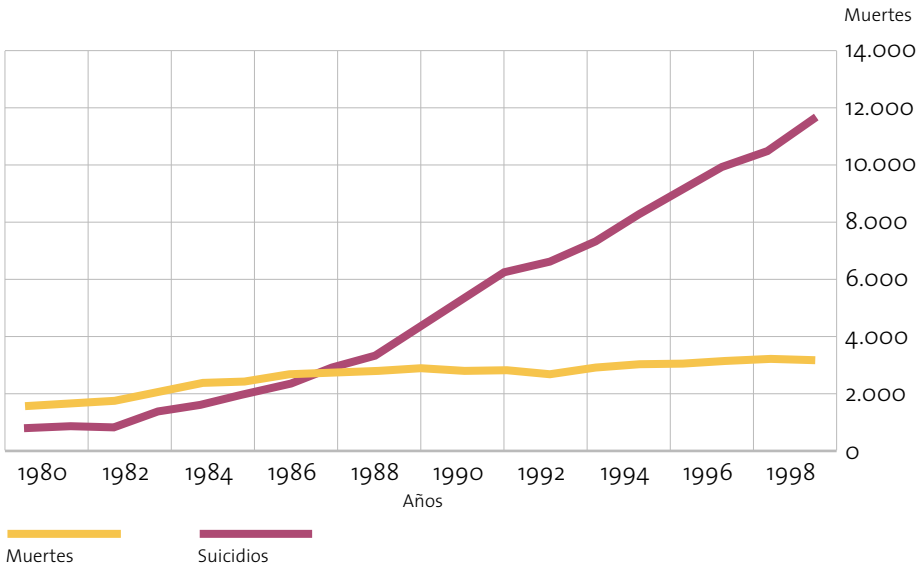
pacientes[34]. En España, las depresiones leves (52%) y las moderadas (36%) son las más prevalentes, aunque las depresiones graves, más discapacitantes y difíciles de tratar, afectan a un 11% de todos los pacientes con depresión. El 1% restante tendría depresión no clasificada por nivel de gravedad[32].

Impacto de la depresión en España

El principal objetivo del tratamiento de la depresión, como de muchos otros trastornos mentales, es la mejora de los síntomas y de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, existen otros objetivos terapéuticos importantes, como la reducción de la mortalidad por trastornos mentales y la prevención del suicidio. En 1998, se produjeron en España 11.796 fallecimientos por trastornos mentales. La tasa de mortalidad por suicidio está estimada entre siete y ocho por 100.000 habitantes, lo que coincide con los 3.261 suicidios[35] registrados en 1998, y supone que se pierden potencialmente más de 70.000 años de vida por esta causa[36-37]. Entre el 80% y el 90% de los casos de suicidio puede atribuirse a trastornos mentales.

La evolución de las muertes por trastornos mentales y por suicidios en España puede verse en la gráfica 2. El envejecimiento de la población por el aumento de la esperanza de vida y la reducción de la estigmatización social del paciente que genera una tendencia a reconocer el suicidio como causa de muerte, explican en gran medida esta tendencia creciente.

Muertes por suicidio y trastornos mentales en España entre 1980 y 1998



Gráfica 2
Evolución de las muertes por suicidio y por trastornos mentales en España entre 1980 y 1998.
Fuente: *INE 2001.*

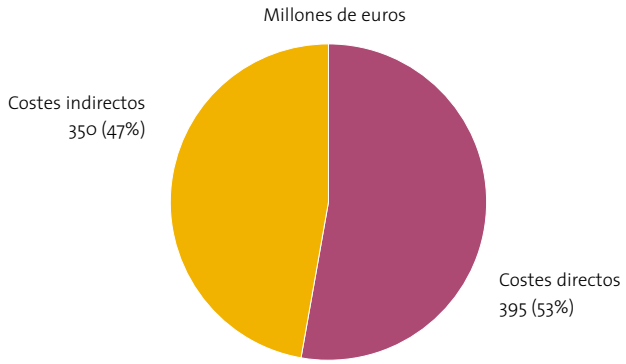
El coste de la depresión en España asciende a más de 745 millones de euros anuales.

Recientemente, la tasa de suicidios se ha ido estabilizando y puede ser debido, en gran medida, al mayor acceso y generalización de los cuidados de salud mental y a la aparición de medicamentos antidepresivos que ayudan a controlar los síntomas de la afección y su evolución clínica en el tiempo. En general, el suicidio se asocia estrechamente a un cuadro depresivo y se estima que la depresión genera acciones de autolisis (incluyendo suicidio e intentos de suicidio) en aproximadamente un 14,4% de los pacientes[32].

De todos los ingresos hospitalarios por trastornos mentales, se estima que, aproximadamente, una quinta parte está causada por depresión (24,1%)[32], lo que supone más de 1.543.000 estancias hospitalarias por esta enfermedad[32-33]. De todas las visitas a urgencias en psiquiatría, un 30,6% son debidas a depresión.

El coste total de la depresión en España varía según los estudios pero, con toda probabilidad, asciende a más de 745 millones de euros anuales, de los que un 53,5% corresponde a costes directos, es decir, derivados del manejo y tratamiento de los pacientes. El 46,5% restante se debe a costes indirectos, es decir, a pérdidas de productividad generadas por la muerte prematura de los pacientes o por la incapacidad temporal para trabajar causada por la depresión. Esta distribución aparece en la gráfica 3.

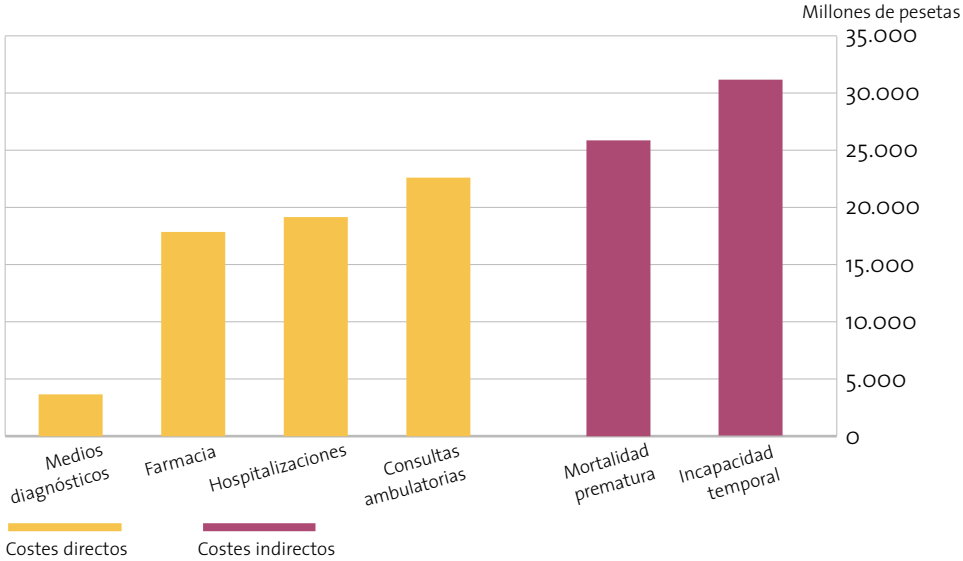
Costes producidos por la depresión en España



Gráfica 3
Costes directos e indirectos producidos por la depresión en España.
Fuente: Ofisalud.
El coste social de los trastornos de salud mental en España. 1998.

Si analizamos la composición de los costes directos, se observa que, a pesar de que el consumo de medicamentos ha aumentado como consecuencia de la extensión de los tratamientos, tan solo el 15,9% de los costes directos corresponde al tratamiento farmacológico[38]. Entre la medicación considerada, el 84,7% del gasto corresponde a antidepresivos y el 15,3%, a ansiolíticos. El capítulo más importante de gasto es el de consultas ambulatorias para llevar a cabo el diagnóstico y seguimiento de los pacientes y el control adecuado de la enfermedad (19% sobre el total de costes). Las hospitalizaciones, a pesar de tener costes unitarios elevados, suponen únicamente un 15,9% del gasto, en parte, gracias a que con los medicamentos actualmente disponibles para la depresión se evita el ingreso hospitalario de muchos pacientes.

Distribución de los costes por depresión en España



Gráfica 4
Distribución de los costes directos e indirectos causados por la depresión en España.
Fuente: Ofisalud.
El coste social de los trastornos de salud mental en España. 1998.

La población más afectada por la depresión es la comprendida entre los 18 y los 44 años, por lo que los costes indirectos asociados a las pérdidas de productividad para la sociedad son, en esta enfermedad, más acusados que en otras. Por lo que respecta a la composición de los costes indirectos, a pesar de que la mortalidad prematura es elevada, las pérdidas de productividad por incapacidad temporal en los pacientes depresivos son algo mayores que los derivados de la muerte (54,8% *versus* 45,2%, respectivamente).

287.329 españoles entre 6 y 64 años sufren discapacidad asociada a deficiencias mentales.

Actualmente, se estima que en España hay 287.329 personas entre los 6 y los 64 años con discapacidad reconocida asociada a deficiencias mentales[39]. Cuando se separan los retrasos mentales de cualquier otro tipo de trastornos mentales, el número de discapacitados por demencias y otros trastornos mentales es de 147.267 personas. Las demencias y otros trastornos mentales causan, por lo tanto, más del 20% de todas las incapacidades, tal como muestra el siguiente esquema:

	Personas con discapacidad	Proporción sobre el total (%)
TOTAL discapacidades	1.405.992	100
Subtotal trastornos mentales	287.329	20,44
Retrasos (varios)	142.500	10,14
Demencias	7.126	0,51
Otros trastornos mentales	140.141	9,97

Fuente: INE, *Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y estado de salud, 1999.*

Los trastornos mentales, y entre ellos la depresión, también tienen un impacto muy importante en la calidad de vida tanto de los pacientes[40] como de sus familiares y cuidadores formales o informales[41]. De acuerdo con los estudios que se han llevado a cabo, el impacto negativo de los trastornos mentales en la calidad de vida es sostenido[42], y a menudo sigue

deteriorada tras la recuperación del paciente después de un episodio debido, en gran medida, al estigma y a la discriminación social[43-44]. En algunos estudios se ha visto, además, que la depresión puede tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes mayor que otras enfermedades como la diabetes, el cáncer o la hemorragia cerebral[45].

Casi el 100% de los pacientes debe tratarse con medicamentos antidepresivos.

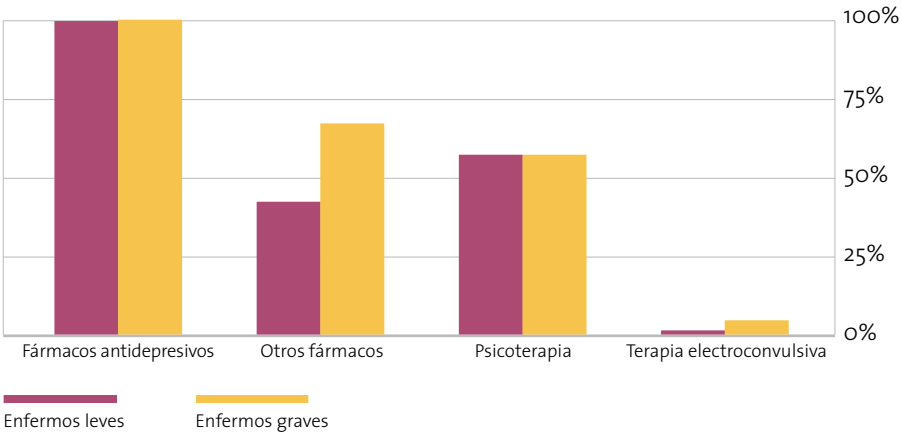
El valor de los antidepresivos desarrollados en la última mitad de siglo

Los objetivos del tratamiento antidepresivo son la reducción de los síntomas, la prevención de recurrencias y, por último, la remisión completa de la enfermedad a través de su control. Actualmente, el tratamiento de la depresión se basa en tres tipos fundamentales de terapia: los medicamentos (antidepresivos y otros), la psicoterapia y la terapia electroconvulsiva.

Como se observa en la gráfica 5, los medicamentos antidepresivos se utilizan en prácticamente el 100% de los casos, aunque se acompañan de otro tipo de medicamentos, sobre todo, en los casos graves. En menor proporción, también se utilizan la psicoterapia, tanto para los casos leves como los graves, y la terapia electroconvulsiva sólo en una pequeña proporción de pacientes graves. Así, los medicamentos antidepresivos cubren una necesidad clínica fundamental en el tratamiento de los pacientes con depresión.

Afortunadamente, hoy son muchos los medicamentos antidepresivos disponibles y, aunque cada uno tiene un mecanismo de acción distinto, todos actúan modificando los neurotransmisores, que son sustancias con actividad sobre las neuronas, concretamente la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA)[46].

Terapia en pacientes con depresión



Gráfica 5
Tipo de terapia aplicada en pacientes con depresión.
Fuente: Ofisalud.
El coste social de los trastornos de salud mental en España. 1998.

Los primeros medicamentos que la investigación farmacéutica descubrió en torno a 1952 para el tratamiento de la depresión fueron los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), una sustancia que desactiva la función de los neurotransmisores y que se cree que puede ser la causa de la depresión. El descubrimiento se produjo durante la investigación de un medicamento contra la tuberculosis: la iproniazida. Se observó que, aunque los enfermos no mejoraban, mostraban un estado anímico mejor que los pacientes que no se trataban con este medicamento. En poco tiempo se probó este medicamento en pacientes con depresión, mostrando buenos resultados clínicos.

Este descubrimiento abrió el campo a la investigación con otras sustancias con características químicas similares a la primera en el tratamiento de la depresión y, así, se consiguió desarrollar rápidamente varios medicamentos nuevos de esta familia. Éstos, aunque eficaces, presentan algunos efectos adversos, como el aumento de la presión arterial si se combinan con sustancias vasoconstrictoras, contenidas en algunos alimentos de consumo común. Más tarde, se desarrollaron los inhibidores de la monoamino oxidasa que evitaban este aumento de la presión arterial.

En 1957 se descubrió un nuevo antidepresivo tricíclico, la imipramina, cuando se investigaba un nuevo antipsicótico que, además de un importante efecto antidepresivo, tiene buen perfil de tolerabilidad. A partir de este descubrimiento se desarrollaron otros medicamentos antidepresivos tricíclicos en la década de los sesenta. Estos medicamentos, aunque indicados principalmente en el tratamiento de la depresión, han podido ser utilizados también en el tratamiento de otros trastornos, como ansiedad, ataques de pánico, insomnio o bulimia, entre otros.

En los ochenta surgieron los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que se han mostrado más eficaces y con buen perfil de tolerabilidad. Desde entonces se ha seguido investigando y desarrollando otros grupos de medicamentos antidepresivos, de modo que actualmente hay gran cantidad de medicamentos disponibles para el tratamiento de la depresión. Concretamente, existen 29 principios activos disponibles en España, que se muestran en el siguiente esquema según la familia a la que pertenecen[47-48].

En los ochenta surgieron los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Desde entonces se ha seguido investigando, de modo que disponemos de una amplia gama de tratamientos contra la depresión

La depresión ha dejado de ser una enfermedad estigmatizada socialmente.

Desde la aparición de los primeros medicamentos antidepresivos, tricíclicos, heterocíclicos o inhibidores de la monoamino oxidasa, pero sobre todo desde la aparición de los ISRS, la eficacia de la terapia antidepresiva en mejorar la sintomatología y evitar las recaídas y hospitalizaciones ha aumentado mucho

Antidepresivos tricíclicos clásicos	
	Amitriptilina
	Clomipramina
	Dosulepina
	Doxepina
	Imipramina
	Imipraminóxido
	Lofepramina
	Maprotilina
	Nortriptilina
	Trimipramina
	Viloxazina
Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)	
	Fenelzina
	Tranilcipromina
Inhibidores selectivos reversibles de la monoamino oxidasa (RIMA)	
	Moclobemida
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	
	Citalopram
	Fluoxetina
	Fluvoxamina
	Paroxetina
	Sertralina
Antagonistas e inhibidores de la 5-HT (SARI)	
	Nefazodona
	Trazodona
Antagonistas NA y 5-HT (NaSSA)	
	Mianserina
	Mirtazapina
Inhibidores duales	
	Milnacipran
	Venlafaxina
Inhibidores selectivos de la recaptación de la NA (NARI)	
	Reboxetina
Antidepresivos dopaminérgicos	
	Amineptina

Fuente: *Massana Ronquillo, 1998 y CGCOF, 2001.*

En la última mitad del siglo, la aparición de los medicamentos antidepresivos ha contribuido a que una enfermedad estigmatizada socialmente pase a considerarse una afección con alternativas terapéuticas. Actualmente, y desde hace años, en España los medicamentos antidepresivos ayudan a miles de personas a desarrollar normalmente su vida.

Desde la aparición de los primeros medicamentos antidepresivos, tricíclicos, heterocíclicos o inhibidores de la monoamino oxidasa, pero sobre todo desde la aparición de los ISRS, la eficacia de la terapia antidepresiva en mejorar la sintomatología y evitar las recaídas y las hospitalizaciones ha aumentado mucho. También ha mejorado la calidad de vida y la capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas. Los medicamen-

Históricamente, la tasa de éxito del tratamiento farmacológico nunca había sido tan alta como lo es actualmente

tos más utilizados son los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, que se utilizan tanto como tratamiento inicial de las fases agudas, como posteriormente como tratamiento de mantenimiento para prevenir las recurrencias.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, de última generación, tienen muy buen perfil de tolerabilidad. Por tanto, el tratamiento genera mayor satisfacción y aceptación por parte del paciente, lo que facilita el cumplimiento terapéutico y potencia la efectividad de los medicamentos. Se ha logrado, de este modo, que un número cada vez menor de pacientes abandone el tratamiento antidepresivo. Históricamente, la tasa de éxito del tratamiento farmacológico nunca había sido tan alta como lo es actualmente[49].

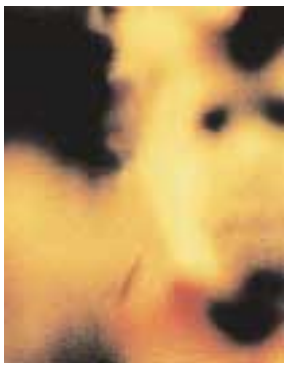
A las ocho semanas de tratamiento, el 74% de los pacientes percibe una clara mejoría.

La eficacia de todos los medicamentos antidepresivos disponibles es alta y similar[50-53] entre las diferentes familias de antidepresivos, no sólo en la tasa de repuesta en cuanto a la reducción de síntomas y signos de la depresión sino, también, en cuanto al impacto en la calidad de vida de los pacientes[54]. La aportación de las últimas generaciones de medicamentos es fundamentalmente la mejora del perfil de tolerabilidad de modo que las diferencias en las reacciones adversas son el atributo más importante que diferencia a las diversas generaciones de fármacos.

Los medicamentos antidepresivos, en general, son eficaces en todos los niveles de gravedad de la depresión. La tasa de respuesta (definida por convención como el descenso de signos y síntomas de depresión en más de un 50% respecto al inicio del tratamiento) oscila entre el 60% y el 70% de los pacientes después de cuatro u ocho semanas de tratamiento. Puede afirmarse que, en la actualidad, la mayoría de los pacientes con depresión son tratados de forma satisfactoria gracias a los medicamentos antidepresivos[55]. A las ocho semanas de tratamiento con antidepresivos, el 74% de pacientes percibe la mejora subjetivamente, declara sentirse mejor y mejora en prácticamente todas las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud. En otros estudios, utilizando instrumentos de medición diferentes, también se han observado mejoras significativas de la calidad de vida global hasta en un 77% de los pacientes con varias familias de antidepresivos[56].

El descenso de signos y síntomas de depresión en más de un 50% respecto al inicio del tratamiento oscila entre el 60% y el 70% de los pacientes después de cuatro u ocho semanas de tratamiento

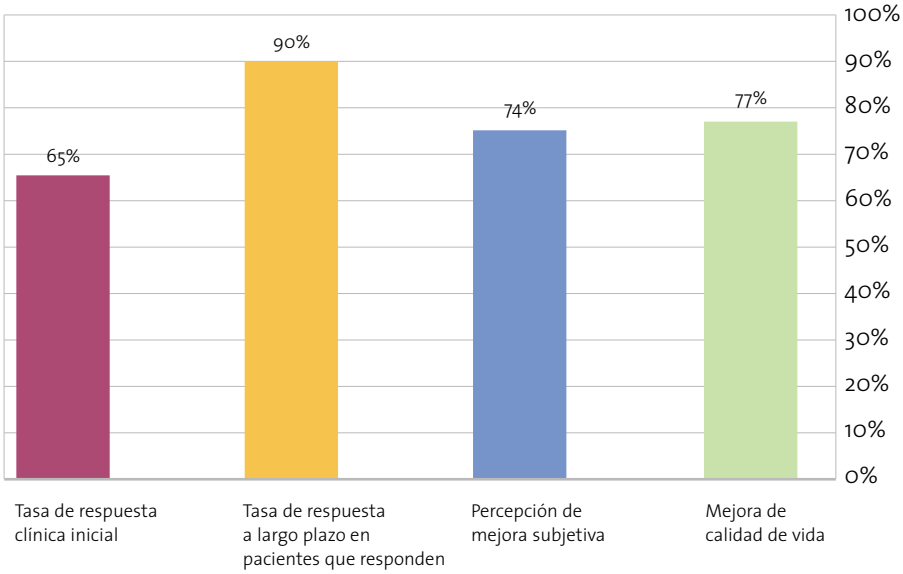
La eficacia a largo plazo de los medicamentos antidepresivos en los pacientes que responden es muy elevada. Los pacientes con depresión que responden inicialmente a la terapia mantienen dicha respuesta en un 90% de los casos si se continúa el tratamiento con los medicamentos antidepresivos. Es decir, que la práctica totalidad de los pacientes con depresión que responden al tratamiento inicial mejora con el tratamiento prolongado y puede llevar a cabo una vida normal a pesar de la enfermedad. La eficacia general según diversos indicadores de los medicamentos antidepresivos se muestra en la gráfica 6.



Sólo el 20% de los pacientes tiene brotes recurrentes a los tres años de iniciar la terapia.

Hoy, únicamente un 20% de los pacientes con depresión que toman medicamentos antidepresivos tiene brotes recurrentes en los tres años siguientes desde el inicio de la terapia. Se observa una diferencia significativa si se compara con el 90% de pacientes que tiene brotes recurrentes si no se trata con medicamentos antidepresivos[57].

La eficacia de los medicamentos antidepresivos



Gráfica 6
Resumen de la eficacia de los medicamentos antidepresivos.
Fuente: elaboración propia a partir *de Spigset et al. 1999. Longvist et al. 1994. Reynolds et al. 1999.*

Por otra parte, la investigación farmacéutica ha permitido que, en los pacientes que no responden inicialmente al tratamiento con medicamentos antidepresivos, diversas combinaciones de medicamentos proporcionen una respuesta satisfactoria[58-59].

Los pacientes con depresión bajo tratamiento con antidepresivos durante seis meses reducen el coste total directo de la atención sanitaria en casi 12.000 euros anuales

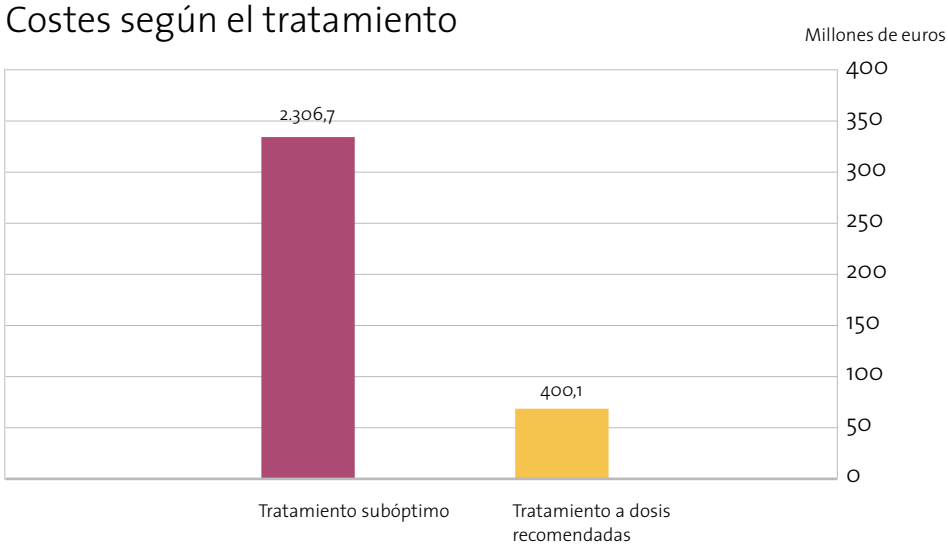
El impacto económico de los medicamentos antidepresivos

Los medicamentos antidepresivos son eficientes desde el punto de vista económico en el tratamiento de la depresión. Aunque en España los estudios del impacto económico global de los antidepresivos son escasos, los estudios disponibles a nivel internacional son concluyentes respecto al coste-efectividad de la terapia con medicamentos antidepresivos comparada con el no tratamiento o con el tratamiento subóptimo. Según algunos estudios, los pacientes con depresión bajo tratamiento con antidepresivos durante seis meses reducen el coste total directo de la atención sanitaria en casi 12.000 euros anuales[60]. Si hacemos un ejercicio teórico, y de acuerdo con el total de pacientes con depresión que hay en España, incluso en el supuesto más conservador y teniendo en cuenta el coste total de la enfermedad, se puede estimar que el trata-

miento con antidepresivos supone un ahorro respecto al no tratamiento de 23.439 millones de euros anuales en términos de hospitalizaciones evitadas.

Asimismo, los pacientes con depresión que reciben las dosis de antidepresivos recomendadas por las guías clínicas y consensos internacionales y nacionales incurren en menores costes totales que aquellos que reciben dosis inferiores a las recomendadas. Concretamente, a los seis meses de tratamiento, los pacientes con dosis de medicación inferiores a las recomendadas cuestan en promedio 829 euros más que los tratados con las dosis estándar[61]. En la gráfica 7 se muestra el coste hipotético de la depresión en el caso de que todos los pacientes con depresión fueran tratados con dosis de medicamentos inferiores a las recomendadas y en el caso de que recibieran las dosis adecuadas.

Costes según el tratamiento



Gráfica 7
Costes de la depresión en función del tratamiento de los pacientes
Fuente: elaboración propia a partir de *Ofisalud 1998*, Casanova J. 1996. y Revicki et al. 1998.

Cuando se compara el impacto económico de los distintos medicamentos antidepresivos, los estudios proporcionan resultados variables[62]. A pesar de que el gasto en medicamentos antidepresivos es considerable[63-64] y que las últimas generaciones, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, tienen un coste más elevado que los antidepresivos clásicos debido a los costes de investigación, desarrollo y producción de los medicamentos más innovadores, en algunos estudios las menores tasas de efectos adversos de estos medicamentos, y el impacto que esto tiene en el cumplimiento terapéutico, consiguen reducir los costes directos. En términos de hospitalizaciones se han observado reducciones de costes de hasta un 25% y reducciones en los costes indirectos de la enfermedad, al permitir que muchos pacientes con depresión respondan al tratamiento, puedan recuperar su capacidad laboral y consigan reincorporarse al trabajo[65].

Muchos pacientes responden al tratamiento y pueden reincorporarse al trabajo.

La difusión de los antidepresivos

La OMS recomienda que los medicamentos actualmente disponibles se hagan accesibles en todos los niveles asistenciales para garantizar el mejor cuidado para todos los pacientes

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, los programas de salud mental deben ser una prioridad de la planificación sanitaria por la prevalencia de los trastornos mentales y por el impacto humano y económico que tienen sobre los pacientes y la sociedad en su conjunto. La OMS recomienda que los medicamentos actualmente disponibles se hagan accesibles en todos los niveles asistenciales para garantizar el mejor cuidado para todos los pacientes. Asimismo, las guías de práctica clínica para el manejo y tratamiento de los pacientes con depresión recomiendan la utilización de medicamentos antidepresivos en los pacientes con depresión cualquiera que sea su gravedad[66]. Incluso en los países desarrollados, la depresión es una enfermedad todavía altamente infradiagnosticada e infratratada ya que, a menudo, los síntomas de culpabilidad y falta de motivación impiden que el paciente acuda a los profesionales sanitarios en busca de ayuda[14], con lo que los beneficios potenciales de los medicamentos serán mayores a medida que se extienda el diagnóstico y el tratamiento antidepresivo.

El futuro de los trastornos mentales y la depresión

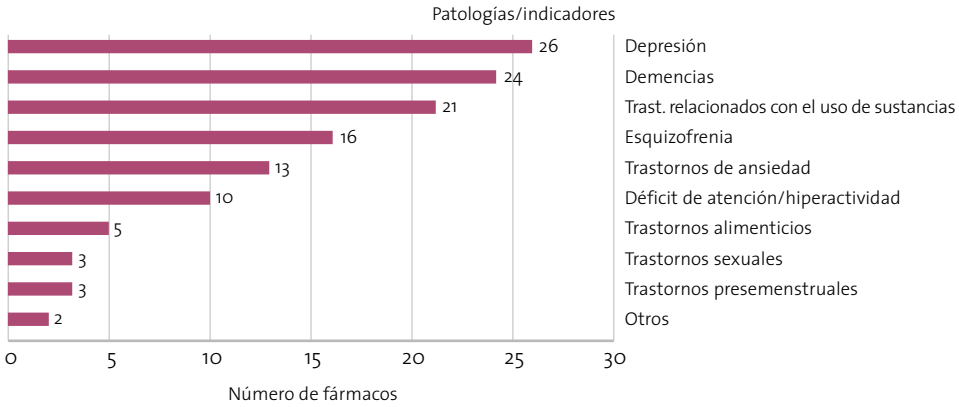
La industria farmacéutica mejora continuamente la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos.

Las perspectivas de futuro son optimistas. La detección precoz, junto con la aparición de nuevos medicamentos más potentes y seguros que retrasen y traten los síntomas de los trastornos mentales, son el principal objetivo de la investigación en este campo. Aunque la mayoría de los pacientes con depresión consigue un adecuado control de su enfermedad con los medicamentos actuales, todavía hay una proporción de pacientes para la que no existen tratamientos efectivos. El gran número de medicamentos que está actualmente en investigación y desarrollo permite esperar que haya nuevos tratamientos que consigan controlar la depresión en estos pacientes[67].

La investigación en neurociencias, las ciencias relacionadas con la fisiología, la bioquímica y la biología molecular del sistema nervioso, está en un momento de avance espectacular. En los últimos años, el conocimiento sobre la estructura y el funcionamiento del cerebro ha evolucionado mucho, pero los progresos más importantes se están haciendo gracias a la inversión de la industria farmacéutica en investigación, que está proporcionando mayor y mejor conocimiento sobre el funcionamiento neuronal y el análisis genético de estas enfermedades, lo que hace posible descubrir y desarrollar nuevos y más eficaces medicamentos con el objetivo de tratar los trastornos mentales.

En la gráfica 8 se muestra que actualmente hay 125 nuevos medicamentos en investigación y desarrollo por parte de la industria farmacéutica para mejorar el pronóstico de los enfermos mentales, 26 de ellos en el ámbito de la depresión.

Medicamentos en desarrollo para los trastornos mentales



Gráfica 8
Nuevos medicamentos en desarrollo para los trastornos mentales.
Fuente: PhRMA 2001.

Conclusión

Los progresos más importantes en el conocimiento de la estructura y funcionamiento del cerebro se están haciendo gracias a la inversión de la industria farmacéutica en investigación

Los trastornos mentales y, particularmente, la depresión, tienen un impacto socioeconómico y humano muy importante. Al constituir una de las primeras causas de discapacidad y de enfermedad en el mundo y en España, los avances en la investigación farmacéutica son fundamentales. Afortunadamente, el rápido desarrollo de medicamentos antidepresivos en los últimos 50 años ha conseguido controlar los síntomas clínicos, evitar recaídas y hospitalizaciones y aumentar la calidad de vida de los pacientes, constituyendo una de las herramientas más eficientes y fundamentales en el manejo de la enfermedad, porque ahorra costes globales a la sociedad respecto al no tratamiento o al tratamiento subóptimo. El arsenal terapéutico disponible actualmente permite ya que la mayoría de pacientes pueda llevar a cabo sus actividades normales de la vida diaria. Es de esperar que el mantenimiento de los niveles de inversión en I+D que existen actualmente por parte de la industria farmacéutica permita seguir avanzando en el conocimiento del funcionamiento del cerebro, de la enfermedad mental y de sus orígenes genéticos. Todo ello hará posible el desarrollo y la comercialización de nuevos medicamentos más eficaces y seguros en la lucha contra los trastornos mentales.

Notas bibliográficas

1 Paykel E.S., Priest R.G. *Recognition and management of depression in general practice: consensus statement*. B. M. J. 1992. 305: 1198-1202.

2 Eisenberg L. *Treating depression and anxiety in primary care. Closing the gap between knowledge and practice.* New Engl. J. Med. 1992. 326: 1080-1084.

3 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (D.S.M.) IV.* American Psychiatry Association. 1995.

4 Silvana de Rosa. 1987. «The social representations of mental illness». En Doise W., Moscovici S. *Current issues in European social psychology.* Vol. 2. Cambridge University Press.

5 Kroll J. *A reappraisal of psychiatry in the middle ages.* Arch. Gene Psychi. 1973. 26: 276-283.

6 Pfeifer S. *Beliefs in demons and exorcism in psychiatric patients in Switzerland.* B. J. Psychi. 1994. 165: 543-551.

7 Jarne A., Requena E. 1996. «Historia de los conceptos en neuropsicopatología». En *Psicopatología Clínica.* 1ª ed. Barcelona: PPU S.A.

8 Focault M. 1976. *Historia de la locura en la época clásica.* Fondo de cultura económica: Madrid.

9 Zaglul A. 1990. *Mis quinientos locos. Memorias del director de un manicomio.* Taller: Santo Domingo.

10 Álvaro J. L. *Salud mental: diccionario crítico de ciencias sociales 2001.* Disponible en http://www.ucm.es/info/eurotheo/dalvaro2.htm. Accedido en diciembre 2001.

11 Cirici R., Bel M. T., Guarch J., Arauxo A., Obiols J. *Competencia social de la esquizofrenia: discrepancias por sexos.* CUAD Med. Psicosom. 1998. 27: 6-11.

12 Sáiz J. 1993. «Concepto de ansiedad». En *La ansiedad.* Emeká: Barcelona.

13 Casanova J., Velasco J. J. *Fármacos antidepresivos.* Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 1996. Vol. 4.

14 Nystrom S. *Depression: factors related to 10 year prognosis.* Acta Psychiatr. Scand. 1979. 60: 225-238.

15 Ormel J., Maerten W., Koeter M. et al. *Recognition, management and course of anxiety and depression in general practice.* Arch. Gen. Psychiatry. 1991. 48: 700-706.

16 WHO. *Mental health: new understanding, new hope. The World Health Report 2001.* OMS 2001.

17 Spady D.W., Schopflocher D.P., Svenson L.W., Thompson A.H. *Prevalence of mental disorders in children living in Alberta, Canada, as determined from physician billing data.* Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2001. 155: 1153-1159.

18 Hansen M.S., Fink P., Frydenberg M., Oxhoj M., Sondergaard L., Munk-Jorgensen P. *Mental disorders among internal medical inpatients: prevalence, detection, and treatment status.* J. Psychosom Res. 2001. 50: 199-204.

19 Benítez C., Quintero J., Torres R. *Prevalence of risk for mental disorders among undergraduate medical students at the Medical School of the Catholic University of Chile.* Rev. Med. Chil. 2001. 129: 173-8.

20 Araya R., Rojas G., Fritsch R., Acuna J., Lewis G. *Common mental disorders in Santiago, Chile: prevalence and socio-demographic correlates.* Br. J. Psychiatry. 2001. 178: 228-233.

21 Weich S., Lewis G., Jenkins S.P. *Income inequality and the prevalence of common mental disorders in Britain.* Br. J. Psychiatry. 2001. 178: 222-227.

22 Murray C. J. L., López A.D., eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020.* Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organisation and the World Bank. (Global Burden of Disease and Injuries Series. Vol. I) 1996.

23 Murray C. J. L., López A. D. *Global Health Statistics. Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organisation and the World Bank.* (Global Burden of Disease and Injuries Series. Vol. II) 1996.

24 Geenberg P. E., Stiglin L. E., Finkelstein S. N., Berdnt E. R. *The economic burden of depression in 1990.* J. C. Psychiatr. 1993. 54: 405-418.

25 Menken M., Munsat T. L., Toole J. F. *The global burden of disease study.* Arch Neurol, 2000. 57: 418-420.

26 *World Health Organisation. The global burden of disease. Geneva: WHO 2001.* Disponible en: http://www.who.int/msa/mnh/ems/dalys/intro.htm#intro. Accedido en diciembre 2001.

27 Ayuso Gutiérrez J. L. (coord.). *Depresión. Psiquiatría en atención primaria.* Psico-media 2000.

28 Vázquez-Barquero J. L., Díez Marique J. F., Peña C. et al. *Patterns of psychotropic drug use in a Spanish rural community.* British Journal of Psychiatry. 1989. 155: 633-641.

29 Vázquez-Barquero J. L. «Mental Health in primary care settings». En *The public health impact of mental disorders.* Toronto: Hogrefe & Huber. 1990.

30 Goldberg D. *Epidemiology of mental disorder in primary care settings.* Epidemiologic reviews. 1995; 17:182-190.

31 Rice & Miller. «Economic burden of affective disorders». En *Advances in health economics and health services research.* Vol. 14. Greenwich, Connecticut: J. A. I. Press. 1993.

32 *El coste social de los trastornos de salud mental en España.* Madrid: Ofisalud, Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. 1998.

33 INE. *Estadísticas de población. 2001.*

34 Sociedad Iberoamericana de Información Científica. *Tratamiento de la depresión en pacientes con demencia. Epidemiología, fisiopatología y tratamiento.* CNS Drugs. 2000. 14: 191-201.

35 *Defunciones según la causa de muerte. Estadísticas del movimiento natural de la población correspondientes a 1994.* INE. Madrid. 2001.

36 *Indicadores de salud. Segunda evaluación en España del programa regional europeo salud para todos. Información sanitaria y epidemiología.* Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1993.

37 *Defunciones según la causa de muerte. Estadísticas del movimiento natural de la población correspondientes a 1994.* INE. Madrid. 1997.

38 Alonso M., De Abajo F. J., Martínez J. J., Montero D., Martín Serrano G., Madruga M. *Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.* Med. Clín. 1997. 108: 161-166.

39 *Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y estado de salud. 1999.* INE. 2000.

40 Orley J., Saxena S., Herman H. *Quality of life and mental illness: reflections from the perspective of WHOQOL.* British Journal of Psychiatry. 1998. 172: 291–293.

41 Lehman A. F., Steinwachs D.M. and the co-investigators of the PORT Project. *Translating research into practice. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations.* Schizophrenia Bulletin. 1998. 24: 1–10.

42 UK700 Group. *Predictors of quality of life in people with severe mental illness.* British Journal of Psychiatry. 1999. 175: 426–432.

43 Mendlowicz M. V., Stein M. B. *Quality of life in individuals with anxiety disorders.* American Journal of Psychiatry. 2000. 157: 669–682.

44 Orley J., Kuyken W. *Quality of life assessment: international perspectives.* Basel, Springer-Verlag. 1994.

45 International Psychogeriatric Association. *Depression among elderly affects quality of life more than strokes, diabetes, cancer and other serious ailments.* Disponible en http://www.ipa-pnline.org/ipaonline/

46 Barbui C., Hotopf M.*Forty years of antidepressant drug trials.* Acta Psychatr. Scand 2001. 104:92-95.

47 Massana Ronquillo J. *Apuntes de psicofarmacología en Atención Primaria.* FarmaPress. 1998.

48 *Base de datos del medicamento.* CGCOF. Disponible en http://www.portalfarma.com Accedido en diciembre de 2001.

49 *Selected medicines in development for mental illnesses.* PhRMA. Disponible en www.phrma.org/publications/profile00/precrip.phtml. Accedido en diciembre de 2001.

50 Mynor-Wallis L. et al. *Problem-solving treatment: evidence for effectiveness and feasibility in primary care.* International Journal of Psychiatric Medicine, 26; 249-262.

51 Schulberg H. C. et al. *Treating major depression in primary care practice : eight-month clinical outcomes.* Archives General Psychiatry. 58; 112-118.

52 Stahl S. M. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basic and practical applications.* Cambridge University Press 2000.

53 Forlenza O. V., Almeida O. P., Stoppe A., Hirata E. S., Ferreira R. C. R. *Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of depression in older adults: randomised controlled clinical trial.* 2001. 13: 75-84.

54 Simon G. E., VonKorff M., Heiligenstein J. H., Revicki D. A., Grothaus L., Katon W., Wagner E. H. *Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants.* JAMA. 1996. 275: 1897-1902.

55 Spigset O., Martensson B. *Drug treatment of depression.* B. M. J. 1999. 318: 1188-1191.

56 Longqvist J., Sintonen H., Syvalhti E., Appelberg B., Koskinen T., Mannikko T., Mehtonen O.P., Nárrala M., Sihvo S., Auvinen J et al. *Antidepressant efficacy and quality of life in depression: a double blind study with moclobemide and fluoxetine.* Acta Psychiatr. Scand. 1994. 89: 363-369.

57 Reynolds III, Charles F., Frank E. *Notriptyline and interpersonal psycotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomised controlled trial in patients older than 59 years.* JAMA 1999. 281: 39-45.

58 Ketter T. A., Post R. M., Parkh PI., Worthington K. *Addition of monoamine oxidase inhibitors to carbamazepine: preliminary evidence of safety and antidepressant efficacy in treatment-resistant depression.* J. Clin. Psychiatr. 1995. 56: 471-475.

59 Zajecka J. M., Jeffries H., Fawcett J. *The efficacy of fluoxetine combined with heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis.* J. Clin. Psychiatr. 1995. 56: 338-343.

60 Thomson D., Hylan T. R., McMullen W., Romeis M. E., Buesching D., Oster Gerry. *Predictors of a medical offset effect among patients receiving antidepressant therapy.* Am. J. Psychatr. 1998. 155: 824-827.

61 Revicki D. A., Simon G. E., Chan K., Katon W., Heiligenstein J. *Depression, health related quality of life and medical cost outcomes of receiveing recommended levels of antidepressant treatment*. J. Fam Pract. 1998. 47: 446-452.

62 Henry J. A., Rivas C. A. *Constraints on antidepressant prescribing and principles of cost-effective antidepressant use.* Pharmacoeconomics. 1997. 11: 515-537.73: *Measuring the prices of medical treatments.* National Bureau of Economic Research. 1997.

63 Rodríguez López A., Domínguez Santos M. D., Mateos Álvarez R., Angosto Saura R. *Gasto de psicofármacos en Galicia, datos de 1998.* I Congreso Virtual de Psiquiatría. Disponible en www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa45/conferencias/45_ci_a. Accedido en diciembre de 2001.

64 Henry J. A., Rivas C. A. *Constraints on antidepressant prescribing and principles of cost-effective antidepressant use. Part 1: depression and its treatment.* Pharmacoeconomics. 1997. 419-443.

65 *Measuring the prices of medical treatments.* National Bureau of Economic Research. 1997.

66 National Guideline Clearinghouse. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder.* NGC 2001.

67 *Selected medicines in development for mental illnesses.* PhRMA. Disponible en www.phrma.org/publications/development/mental.phtml. Accedido en diciembre de 2001.

Farmaindustria

Serrano, 116
28006 Madrid
T. +34 91 515 93 50
F. +34 91 563 73 80
www.farmaindustria.es