UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

TESIS DOCTORAL

ANTIDEPRESIVOS CON ALTA CARGA ANTICOLINÉRGICA EN ADULTOS MAYORES: USO, ADECUACIÓN TERAPÉUTICA E IMPACTO CLÍNICO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Santandreu Salvador

Directoras

Elena María González Burgos

María Pilar Gómez- Serranillos Cuadrado

© Javier Santandreu Salvador, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Programa de Doctorado en Farmacia

TESIS DOCTORAL

Antidepresivos con alta carga anticolinérgica en adultos mayores: uso, adecuación terapéutica e impacto clínico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Santandreu Salvador

Directores

Elena María González Burgos

María Pilar Gómez- Serranillos Cuadrado

Madrid, 2025

AGRADECIMIENTOS

Me resulta extraordinariamente difícil plasmar sólo en unas líneas el profundo agradecimiento que siento por todos los que habéis contribuido de una forma u otra a que esta Tesis Doctoral sea una realidad, aun así, lo intentaré.

A mis directoras, la Dra. Elena González Burgos y la Dra. M. Pilar Gómez-Serranillos, por vuestra dedicación. Elena, gracias por confiar en mí desde el primer momento y por acompañarme a lo largo de todo este proceso. Te agradezco profundamente el despliegue de compromiso, esfuerzo y, sobre todo, la paciencia que has tenido conmigo. Sé que un simple "gracias" no basta, pero aun así quiero expresarte mi sincero reconocimiento por todo el tiempo que me has dedicado, tiempo que podrías haber destinado a muchas otras cosas, pero que elegiste invertir en mí y en este trabajo.

Al Dr. Francisco Félix Caballero Díaz, Profesor Permanente Laboral de la Facultad de Medicina, UAM, quién sacó tiempo, muchas veces de donde no lo había, para sentarse conmigo a sacar adelante esta tesis. Gracias profe por enseñarme, de verdad, matemáticas. Por encajarme toda la estadística que necesitaba en la cabeza (y un poquito más, por si acaso) sin que esta explotase. Y, en esencia, gracias por compartir conmigo tu sabiduría, eso no tiene precio.

A la Dra. Teresa Pérez, profesora titular de la Facultad de Estudios Estadísticos, gracias por salvarme en los procesos de cribado y depuración de datos, labor que ahorró un tiempo muy valioso, y que realizaste de forma completamente altruista, sin ni siquiera conocernos.

A mi esposa Alicia, cuya labor técnico-operativa ha hecho posible que no hubiese pérdida de datos, y que el flujo de trabajo pudiera llevase a cabo sin muchos contratiempos. Gracias también por apoyarme y no dejar que me rindiese cuando más cansado me sentía.

A mi compañero, amigo y jefe Eduardo Puig de la Bellacasa, gracias por todo el interés mostrado a lo largo de todo este tiempo en este proyecto y por haberte convertido, igual sin quererlo, en mi mejor crítico. Además de permitir que me volviese loco, e incluso, volverte loco conmigo (de vez en cuando).

A mis padres, Juan Carlos y Alicia. En especial a mi madre, de lejos mi mayor fan. Gracias mamá, tú ya sabes por qué.

A mis padres

“Olvidar es humano, pero la lucha por recordar es un acto de valentía”

OLIVER SACKS

Índice

Resumen……1

Summary……5

Introducción……9

Demografía de adultos mayores……11

Uso de fármacos por adultos mayores: aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos……15

Depresión……16

Epidemiología……17

Factores de riesgo……19

Signos y síntomas……22

Diagnóstico……23

Tratamiento……26

Relación entre fármacos antidepresivos y demencia……35

Carga anticolinérgica……42

Criterios STOPP-START y criterios de Beers……46

Hipótesis y Objetivos……51

Hipótesis……53

Objetivos……53

Objetivo principal……53

Objetivos secundarios……53

Capítulo I. Uso de fármacos anticolinérgicos en adultos mayores en España: evaluación del cumplimiento de los criterios STOPP-START y Beers. Un estudio descriptivo……55

INTRODUCCIÓN……57

OBJETIVO……58

MATERIAL Y MÉTODOS……58

Diseño del estudio……58

Participantes……59

Descripción de la medicación……62

Criterios STOPP-START y criterios de Beers……63

Análisis estadístico……..63

RESULTADOS……64

DISCUSIÓN……68

CONCLUSIÓN……71

REFERENCIAS……72

Capítulo II Riesgo de demencia en adultos mayores que utilizan antidepresivos: análisis de cohorte poblacional en España……75

INTRODUCCIÓN……77

MÉTODOS……78

Fuente de datos……78

Diseño del estudio……78

Episodios de tratamiento y definición de exposición……79

Covariables……81

Outcomes……81

Análisis estadístico……81

RESULTADOS……82

Características de la muestra……82

Asociación entre cohortes y el riesgo de demencia en pacientes ancianos……84

DISCUSIÓN……87

CONCLUSIÓN……92

REFERENCIAS……92

Capítulo III Asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y los resultados en salud en adultos mayores: revisión sistemática y metaanálisis……95

INTRODUCCIÓN……97

MÉTODOS……98

Base de datos y estrategia de búsqueda……98

Recogida y análisis de datos……99

Análisis estadístico……100

RESULTADOS……101

Selección de estudios……101

Características de los estudios……102

Reacciones adversas……102

Resultados de los estudios y metaanálisis……104

DISCUSIÓN……107
CONCLUSIÓN……110
REFERENCIAS……111
APÉNDICE……115
Discusión integradora……119
Síntesis crítica de los principales resultados……122
Interpretación de los hallazgos en contexto……125
Fortalezas y limitaciones……127
Implicaciones prácticas y recomendaciones……129
Líneas futuras de investigación……130
Conclusiones……133
Referencias bibliográficas……137

Índice de figuras

Figura 1 Población de 65 y más años. España, 1908-2040. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)…….....11

Figura 2. Pirámide de población de España año 2022. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)…..12

Figura 3 Pirámide de población de España año 2052. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)…...13

Figura 4 Pirámide de población de España año 2072. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)…...13

Figura 5. Prevalencia de depresión por sexo y edad. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)……14

Figura 6. Incidencia de depresión en el mundo por región. Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS)…….17

Figura 7. Distribución de la depresión en España por edad y sexo. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)……18

Figura 8. Consumo de fármacos antidepresivos en España durante el período 2000-2013. Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)……...35

Figura 9. Evolución anual del número de Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día. Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)……..35

Figura 10. Número de pacientes por 1.000 habitantes consumidores de fármacos antidepresivos según edad y sexo. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)…….36

Figura11: Diagrama de flujo……80

Figura 12: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meyer……...87

Figura 13 Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios…….....99

Figura 14. Forest plot de estudios que reportan OR como efecto de tamaño……104

Figura 15. Forest plot de estudios que reportan HR como efecto de tamaño…….105

Figura 16. Funnel plot de estudios que reportan OR como efecto de tamaño……106

Figura 17. Funnel plot de estudios que reportan HR como efecto de tamaño……107

Índice de tablas

Tabla 1. Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo/protección de demencia……..39

Tabla 1 (continuación). Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo/protección de demencia……40

Tabla 1 (continuación). Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo/protección de demencia……41

Tabla 2. Resumen de los estudios y sus escalas anticolinérgicas……44

Tabla 3. Criterios STOPP-START y criterios de Beers para el uso potencialmente inapropiado de medicamentos en adultos mayores. Todos estos medicamentos están autorizados y comercializados en España……...60

Tabla 3. (continuación) Criterios STOPP-START y criterios de Beers para el uso potencialmente inapropiado de medicamentos en adultos mayores. Todos estos medicamentos están autorizados y comercializados en España……61

Tabla 4. Características de los pacientes……..65

Tabla 5. Cumplimiento de los criterios STOPP-START y los criterios de Beers y riesgo absoluto de demencia……66

Tabla 6. Prevalencia de medicaciones con alta potencia anticolinérgica basada en los criterios de Beers y en los criterios STOPP-START……67

Tabla 6. (continuación) Prevalencia de medicaciones con alta potencia anticolinérgica basada en los criterios de Beers y en los criterios STOPP-START……68

Tabla 7. Uso de antidepresivos entre los pacientes incluidos en el análisis……83

Tabla 8. Asociación entre condiciones crónicas y riesgo de demencia en los diferentes grupos de antidepresivos……...85

Tabla 9. Asociación entre cohortes y el riesgo de demencia en pacientes ancianos……..86

Tabla 10. Resumen de las principales características de los 18 estudios incluidos……..103

Tabla 11. Appendix 1: Risk of Bias Tool……115

Tabla 11 (continuación). Appendix 1: Risk of Bias Tool……116

Tabla 11 (continuación). Appendix 1: Risk of Bias Tool……117

RESUMEN

RESUMEN

Desde la década de 1970, la población española ha experimentado un envejecimiento sostenido, alcanzando en el año 2022 un 19,97% de adultos mayores, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Este fenómeno implica un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas y un mayor consumo de medicamentos, lo que a su vez incrementa los problemas asociados al uso de fármacos. La depresión, cuya prevalencia aumenta con la edad, suele manifestarse en los adultos mayores con síntomas más somáticos y menos expresivos a nivel emocional. Su tratamiento requiere un enfoque multidisciplinar que combine farmacoterapia (incluyendo ISRS, ATC, IMAO, entre otros) y psicoterapia, destacando especialmente las terapias cognitivo-conductuales. Aunque los antidepresivos son ampliamente utilizados en adultos mayores, la evidencia sobre su seguridad a largo plazo es limitada. En particular, los antidepresivos tricíclicos, debido a su efecto anticolinérgico acumulativo, conocido como carga anticolinérgica, podrían aumentar el riesgo de deterioro cognitivo, demencias, caídas y fracturas, entre otros. Por tanto, el abordaje de la depresión en esta población debe ser individualizado, teniendo en cuenta tanto los riesgos propios del envejecimiento como los posibles efectos adversos de los tratamientos utilizados.

Esta Tesis Doctoral se centró en evaluar el impacto clínico y la adecuación del uso de medicamentos con alta carga anticolinérgica, en particular antidepresivos, en adultos mayores, analizando su relación con la aparición de eventos adversos como demencia, caídas, fracturas y mortalidad, así como la frecuencia y justificación de su prescripción según los criterios STOPP-START y Beers.

El primer estudio, de diseño observacional y transversal, evaluó el cumplimiento de los criterios clínicos internacionales STOPP-START y Beers en la prescripción de anticolinérgicos en adultos mayores. Aunque la tasa de incumplimiento fue baja (2,6%), el amplio tamaño muestral permitió identificar que el riesgo absoluto de desarrollar demencia se duplicaba en los pacientes que no cumplían dichos criterios.

El segundo estudio, un análisis de cohortes realizado en España con más de 62.000 adultos mayores de 60 años, identificó un mayor riesgo de demencia asociado al uso de ISRS y otros antidepresivos, en comparación con los antidepresivos tricíclicos. Aunque este hallazgo puede parecer contradictorio, es importante considerar que, al clasificar los antidepresivos según la clasificación ATC, los mecanismos de acción de los fármacos en cada cohorte son diversos. Además, la causa exacta del aumento del riesgo de demencia en usuarios de ISRS no está completamente clara; una hipótesis

sugiere que podría deberse a la alteración de procesos regulados por la serotonina en distintas áreas cerebrales, como la regulación del ánimo y la memoria, lo que desencadenaría una disminución del metabolismo cerebral y favorecería la progresión de la demencia

El tercer estudio, una revisión sistemática con metaanálisis, encontró una asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y un mayor riesgo de caídas y fracturas, sin observar un aumento significativo en la mortalidad. La carga anticolinérgica se refiere al efecto acumulativo que se produce cuando una persona consume uno o varios medicamentos con actividad anticolinérgica. Este efecto acumulativo incrementa el riesgo de deterioro físico y cognitivo, riesgos que son particularmente frecuentes en adultos mayores debido a factores relacionados con el envejecimiento.

En definitiva, esta Tesis Doctoral pone de manifiesto que, aunque el uso de fármacos con efectos anticolinérgicos en adultos mayores está en descenso y sus riesgos son ampliamente conocidos, su empleo continúa siendo frecuente en este grupo poblacional, lo que incrementa la carga anticolinérgica acumulada. Esta carga es responsable de numerosos eventos adversos que deterioran la calidad de vida, aumentan la dependencia y generan un elevado coste económico. Asimismo, la carga anticolinérgica constituye un mecanismo fundamental para comprender el desarrollo y la progresión de la demencia, una patología cuya prevalencia crece con la edad.

SUMMARY

SUMMARY

According to data from the National Institute of Statistics (INE) the Spanish population has experienced a sustained aging process since the 1970s, reaching 19.97% of older adults in 2022. This phenomenon involves an increase in the prevalence of chronic diseases and greater use of medication, which raises problems associated with drug consumption. Depression, whose prevalence increases with age, often manifests in older adults with more somatic symptoms and less emotional expression. Its treatment requires a multidisciplinary approach combining pharmacotherapy (including SSRIs, TCAs, MAOIs, among others) and psychotherapy, with cognitive-behavioral therapies being especially noteworthy. Although antidepressants are widely used in older adults, evidence on their long-term safety is limited. In particular, tricyclic antidepressants, due to their cumulative anticholinergic effect, known as anticholinergic burden, may increase the risk of cognitive decline, dementia, falls and fractures among others. Therefore, the management of depression in this population must be individualized, considering both the risks inherent to aging and the potential adverse effects of the treatments used.

This doctoral thesis focused on evaluating the clinical impact and appropriateness of medications with a high anticholinergic burden, particularly antidepressants, in older adults, analyzing their relationship with adverse events such as dementia, falls, fractures, and mortality, as well as the frequency and justification of their prescription according to STOPP-START and Beers criteria.

The first study consisted of an observational cross-sectional design, assessing compliance with the international clinical criteria STOPP-START and Beers in the prescription of anticholinergics in older adults. Although the non-compliance rate was low (2.6%), the large sample size allowed identifying that the absolute risk of developing dementia doubled in patients who did not meet these criteria.

The second study contained a cohort analysis conducted in Spain with over 62,000 adults aged 60 and older, identified with a higher risk of dementia associated with the use of SSRIs and other antidepressants compared to tricyclic antidepressants. Although this finding may seem contradictory, it is important to consider that, when classifying antidepressants according to the ATC classification, the mechanisms of action of drugs in each cohort differ. Furthermore, the exact cause of the increased risk of dementia in SSRI users is not fully understood; one hypothesis suggests it may be due to the alteration of serotonin-regulated processes in various brain areas, such as

mood and memory regulation, triggering a decrease in cerebral metabolism and promoting dementia progression.

The third study consists of a systematic review with meta-analysis, which found an association between the use of tricyclic antidepressants and an increased risk of falls and fractures, without observing a significant increase in mortality. Anticholinergic burden refers to the cumulative effect produced when a person consumes one or more medications with anticholinergic activity. This cumulative effect increases the risk of physical and cognitive decline, risks that are particularly common in older adults due to factors related to aging.

In conclusion, this doctoral thesis highlights that, although the use of medications with anticholinergic effects in older adults is declining and their risks are widely known, their usage remains frequent in this population group, increasing the cumulative anticholinergic burden. This burden is responsible for numerous adverse events that impair quality of life, increase dependence and generate significant economic costs. Additionally, anticholinergic burden represents a fundamental mechanism for understanding the development and progression of dementia, a condition whose prevalence grows with age.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

DEMOGRAFÍA DE ADULTOS MAYORES

La población española ha experimentado un envejecimiento progresivo que se ha registrado de forma continua desde la década de 1970 hasta la actualidad. Este fenómeno no solo ha incrementado la edad promedio de la población, sino también la proporción de personas mayores en el conjunto demográfico. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a 1 de enero de 2022 había 9.479.010 personas mayores, lo que representa el 19,97% de la población total. De este grupo, los octogenarios constituyen el 6% de la población. Además, las personas de 100 años o más, que antes eran una minoría anecdótica, han comenzado a tener una presencia significativa en los censos poblacionales, con aproximadamente 14.283 personas en la actualidad (Pérez Díaz et al., 2023; Instituto Nacional de estadística (INE), 2024).

Esta cifra sigue en aumento, tanto en número como en proporción. De acuerdo con la proyección del INE para el período 2023-2040, en 2040 podría haber más de 14 millones de personas mayores, lo que representaría el 27,4% del total de una población que alcanzaría aproximadamente los 52 millones de habitantes. Se prevé que, en los próximos años, especialmente a partir del año 2030, se produzcan los mayores aumentos en la población mayor, coincidiendo con la llegada a la vejez de la cohorte de personas nacidas durante el "baby boom" (Figura 1) (INE, 2024).

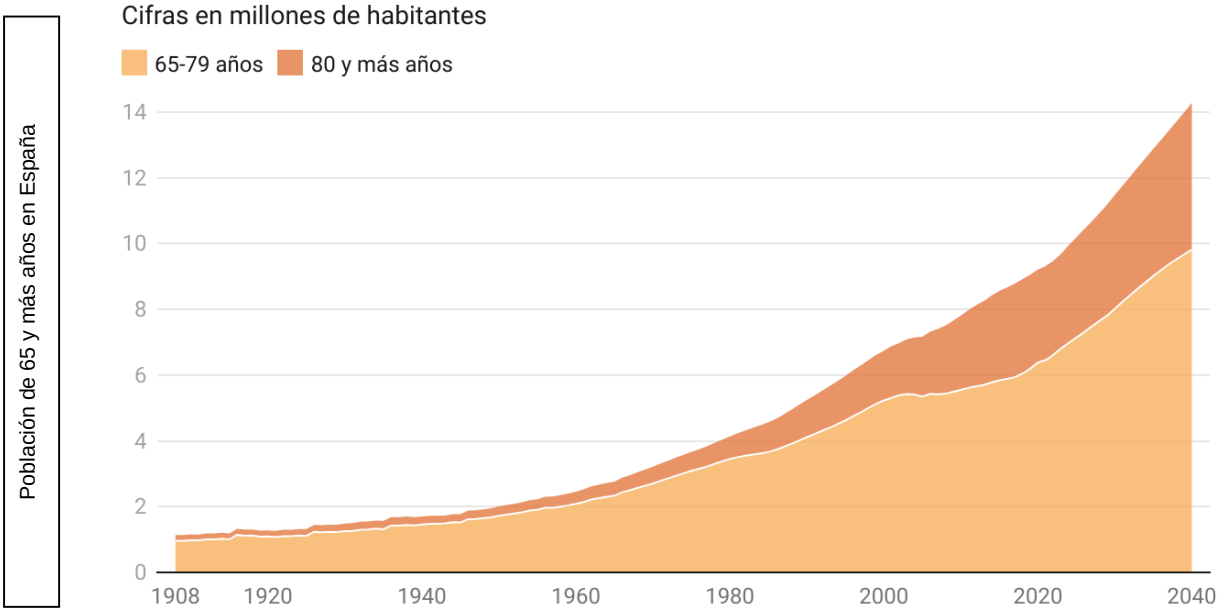

Figura 1. Población de 65 y más años. España, 1908-2040. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

En lo que respecta a la distribución por sexos, las mujeres son mayoritarias en la vejez, superando a los hombres en un 30,5% en 2022, con 5.367.334 mujeres frente a

4.111.676 hombres (Figura 2). La feminización de la población se intensifica a medida que aumenta la edad, debido a la mayor mortalidad masculina en todas las edades. Aunque al nacer hay más hombres que mujeres, esta diferencia disminuye con el tiempo, hasta que el número de mujeres supera al de hombres. En el año 2021, la esperanza de vida al nacer en España fue de 85,83 años para las mujeres y 80,27 años para los hombres, con una media de 83,07 años (Pérez Díaz et al., 2023). Aunque la esperanza de vida ha aumentado de manera constante a lo largo de los siglos XX y XXI, sufrió un ligero descenso por la pandemia de la enfermedad COVID-19. Sin embargo, se prevé que siga creciendo en los próximos años, alcanzando los 90 años para las mujeres y los 85 años para los hombres (Pérez Díaz et al., 2023, INE 2024).

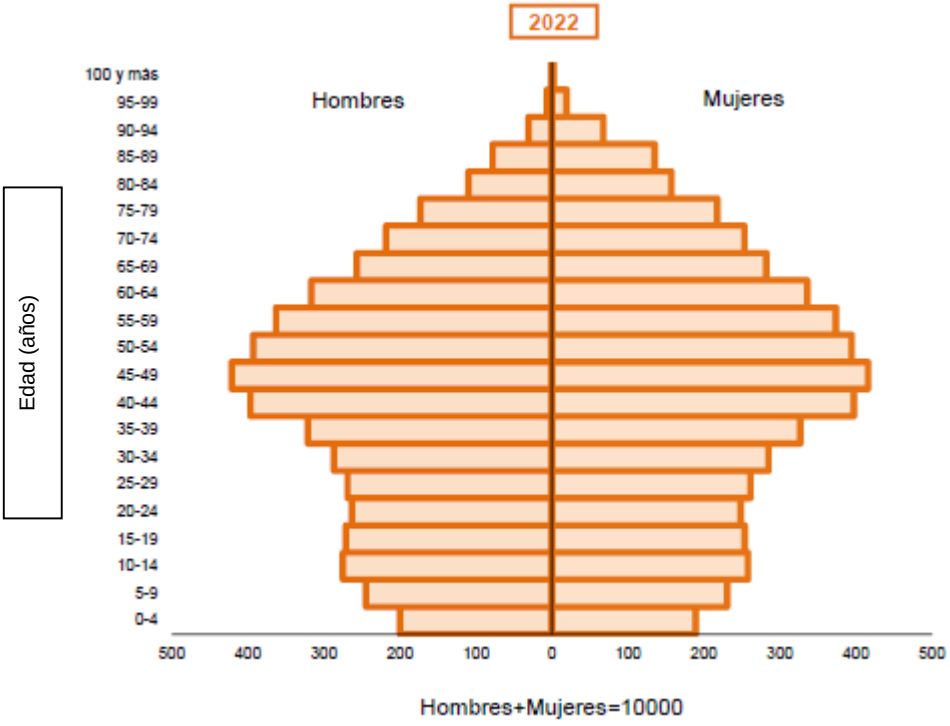

Figura 2. Pirámide de población de España año 2022. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

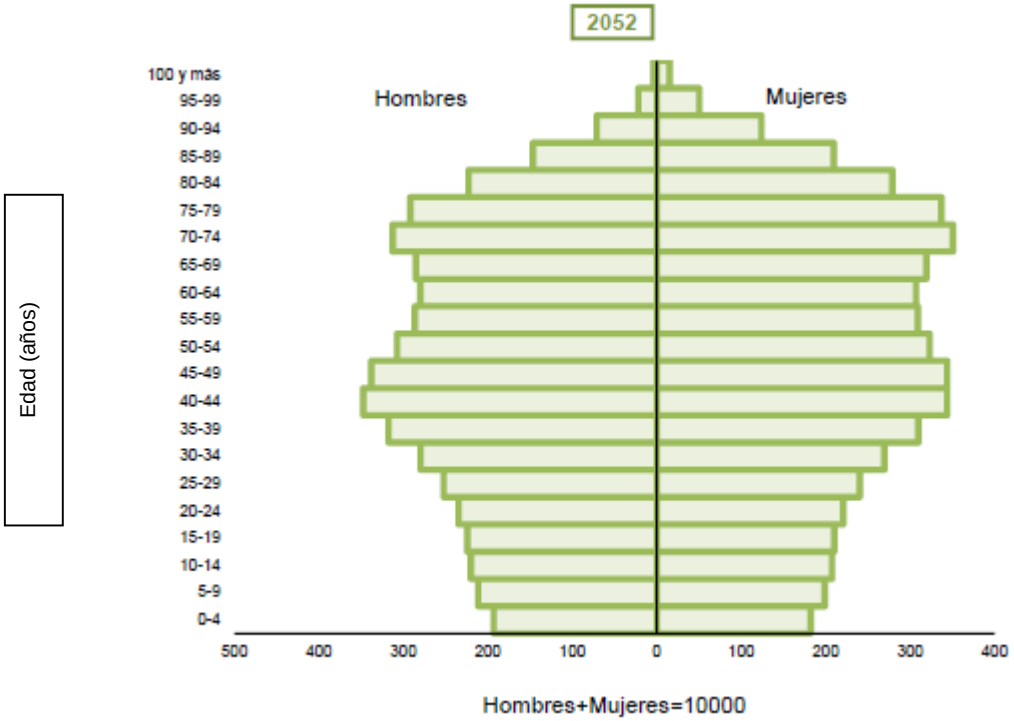

Figura 3 Pirámide de población de España año 2052. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

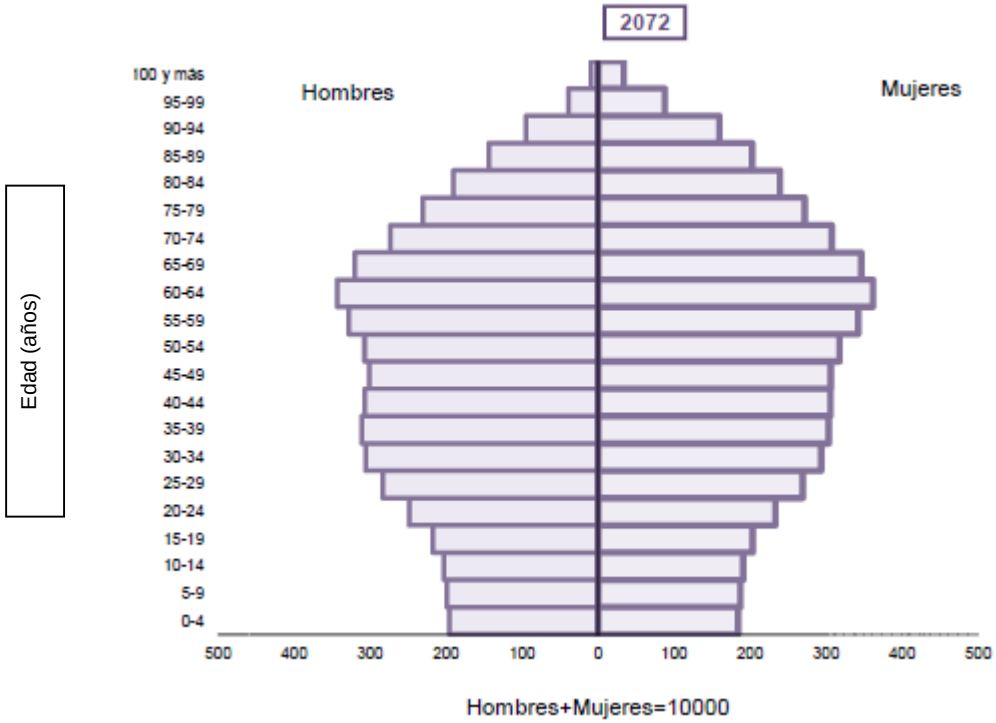

Figura 4 Pirámide de población de España año 2072. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

Es fundamental diferenciar entre el concepto de esperanza de vida, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como el promedio de años que viviría una persona en función de su año de nacimiento y el nivel de mortalidad de su grupo poblacional (Organización Mundial de la salud (OMS), 2017; Karunarathne et al., 2025), y el indicador de esperanza de vida en buena salud. Este último incluye una variable adicional que mide la calidad de vida, basándose en datos sobre morbilidad crónica y salud autopercibida. Así, la esperanza de vida en buena salud se refiere al número de años que las personas pueden vivir sin limitaciones por enfermedad o discapacidad (Cantu et al., 2019). Entre las personas de 65 años o más, las mujeres superan a los hombres en esperanza de vida, aunque su esperanza de vida en buena salud es ligeramente inferior (Cantu et al., 2019).

Al considerar las variables utilizadas para estimar la esperanza de vida en buena salud, se observa que además del estado de salud auto percibido, se evalúa la morbilidad crónica de la población. Se entiende por enfermedad crónica cualquier problema o enfermedad de larga duración, generalmente de progresión lenta. Aunque no existe un consenso sobre el tiempo que define una enfermedad como crónica, generalmente se acepta que se trata de cualquier enfermedad con una duración superior a seis meses (OMS, 2017, Ardilla, 2018). Existen numerosos casos de enfermedades crónicas, o que se cronifican, en adultos mayores. Un ejemplo de enfermedad crónica en este grupo poblacional es la depresión, cuya prevalencia aumenta con la edad y es más común en mujeres que en hombres (Figura 5) (Kuehner, 2016; INE, 2024).

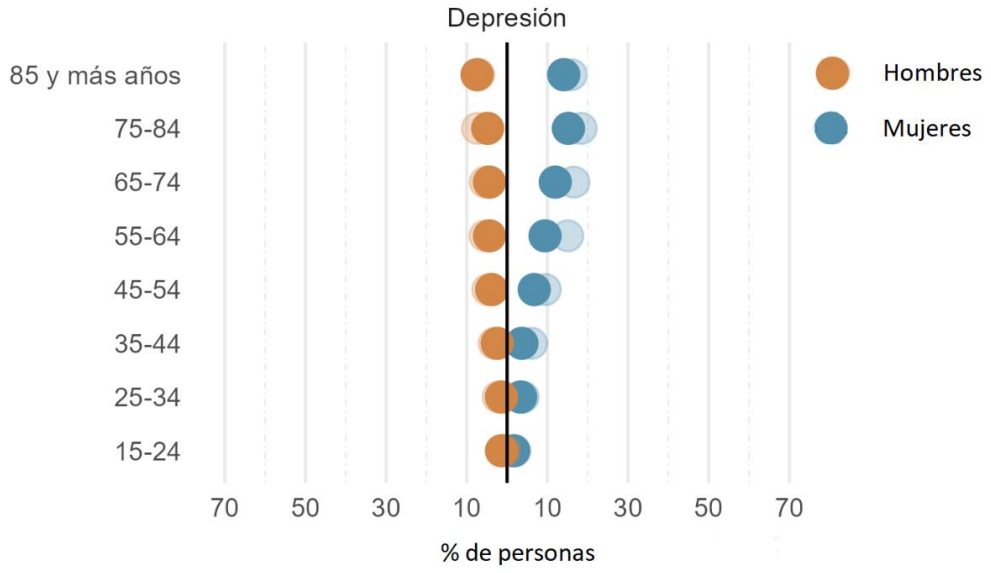

Figura5 Prevalencia de depresión por sexo y edad. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

En cuanto al envejecimiento poblacional en Europa, en el año 2022, los países de la Unión Europea (UE) con mayor número de personas mayores fueron Alemania (18,4 millones), Francia (14,2 millones), Italia (14,1 millones) y España (9,5 millones). Sin embargo, al considerar cifras relativas, el orden cambia; los países más envejecidos son Italia (23,8%), Portugal (23,7%), Finlandia (23%), Grecia (22,7%), Croacia (22,5%) y Alemania (22,2%), todos con una proporción que aumenta año tras año. España, con un 20,1%, se sitúa ligeramente por debajo de la media de la UE, que alcanza el 21,1% (Pérez Díaz et al., 2023).

USO DE FÁRMACOS POR ADULTOS MAYORES: ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS

Al abordar la farmacoterapia en adultos mayores, es fundamental considerar las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas que surgen debido al envejecimiento (Osakidetza, 2012; Wang et al., 2025). Este proceso conlleva un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas, lo que se traduce en un mayor consumo de fármacos y, por ende, en un incremento de los problemas relacionados con la medicación (Frydenlund et al., 2025; Wang et al., 2025).

Teniendo en cuenta las modificaciones en esta población en comparación con otros grupos, junto con el aumento de problemas como el incumplimiento terapéutico, las interacciones farmacológicas y la polimedicación, se puede concluir que los adultos mayores están en mayor riesgo, convirtiéndose esto en un grave problema sanitario. Por lo tanto, es crucial realizar una adecuada selección y dosificación de los fármacos a administrar, prestando especial atención a los cambios que experimenta el adulto mayor debido al envejecimiento, ya que estos alteran la farmacocinética y la farmacodinamia, influyendo en su tratamiento (Frydenlund et al., 2025; Wang et al., 2025).

Durante el envejecimiento, se altera el proceso de distribución de fármacos, ya que aumenta el porcentaje de masa grasa en el organismo. Esto provoca una mayor distribución de fármacos liposolubles y su acumulación en el cuerpo. Además, se reduce la funcionalidad de varios sistemas y órganos, lo que conlleva una disminución en el metabolismo y la excreción de los fármacos (Sultana, 2015; Drenth-van Maanen et al., 2020). En relación con los fármacos que actúan en el sistema nervioso central, los cambios en el sistema cerebrovascular, el menor metabolismo de la glucosa, las alteraciones en la concentración de diversas hormonas y neurotransmisores, así como las modificaciones fisiológicas en las neuronas y en el proceso de neurotransmisión,

resultan en un aumento de la sensibilidad de los pacientes mayores a estos fármacos (Sultana, 2015, Drenth-van Maanen et al., 2020). Por lo tanto, su uso en esta población requiere un ajuste en la dosificación y/o posología.

En el caso de los fármacos con efectos anticolinérgicos, como los antidepresivos tricíclicos, los pacientes adultos mayores presentan una mayor sensibilidad, lo que puede atribuirse a una disminución en el proceso de neurotransmisión de la acetilcolina debido a la edad (Sultana, 2015, Drenth-van Maanen et al., 2020). Además, los antidepresivos tricíclicos son metabolizados por citocromos específicos (CYP450), como CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4. Si se administran inhibidores de estos citocromos junto con los antidepresivos tricíclicos, la concentración plasmática de estos últimos podría aumentar por encima de lo esperado, lo que conlleva un potencial riesgo de toxicidad. Este hecho, sumado a la mayor sensibilidad de los adultos mayores a los efectos anticolinérgicos, ha llevado a los profesionales de la salud a considerar otras clases de antidepresivos, que tengan menos o ningún efecto anticolinérgico, como primera opción para tratar a esta población en lugar de los antidepresivos tricíclicos, aunque estos antidepresivos (como los ISRS) tampoco están exentos de riesgo y deben ser prescritos con precaución en adultos mayores (American Geriatrics Society, 2023).

DEPRESIÓN

La depresión se manifiesta como un trastorno que incluye una serie de síntomas mayormente emocionales, tales como apatía, incapacidad para sentir placer, desesperanza, tristeza, abatimiento, irritabilidad y una sensación subjetiva de malestar. Sin embargo, además de estos síntomas afectivos, se presentan otros síntomas somáticos como el enlentecimiento psicomotor, el tono de voz bajo, y el malestar físico inespecífico, así como síntomas cognitivos como verbalización de ideas pesimistas (sentimientos de culpa, fracaso o incapacidad), alteraciones del sueño, y disminución de la atención, siendo una enfermedad tanto psíquica como física, que tiende a volverse recurrente (Hegeman et al., 2012; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto (GPC), 2014; Buckman et al., 2018). Es importante destacar que los síntomas entre individuos son variables, y dependen en gran medida del sexo y la edad del paciente. Así, los síntomas conductuales y las alteraciones del comportamiento son más comunes en pacientes jóvenes, mientras que en pacientes de mayor edad son más habituales los síntomas somáticos (Hegeman et al., 2012).

La depresión puede manifestarse a cualquier edad, pero afecta más frecuentemente a personas entre los 15 y los 45 años, y su prevalencia va aumentando conforme aumenta la edad, hasta el grupo de los 70 a los 79 años, teniendo un gran impacto en los ámbitos social, educativo y laboral. Además, es una patología cuya presentación puede variar, ya que a menudo se asocia con otras enfermedades o condiciones, como ansiedad, abuso de alcohol y sustancias estupefacientes, así como trastornos de la conducta alimentaria y de la personalidad (GPC, 2014; Stieglitz et al., 2023).

Epidemiología

La depresión afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, lo que representa aproximadamente el 4,4% de la población mundial, con mayor incidencia en las regiones del sudeste asiático y del oeste del Pacífico (Figura 6) (Devi Bastida et al., 2015; Quingquing et al., 2020). Entre los años 2005 y 2015, el número de personas con depresión aumentó en un 18,4% (OMS, 2017; Gbadamosi et al., 2022). Además, la depresión es la principal causa de discapacidad a nivel mundial, siendo el trastorno mental más común y responsable de alrededor de 800.000 suicidios al año (OMS, 2017; Wigner et al., 2018; Gbadamosi et al., 2022). Se estima que en los próximos años la depresión sea la segunda causa mundial de pérdida de salud y carga económica, sólo por detrás de las cardiopatías isquémicas (Wigner et al., 2018).

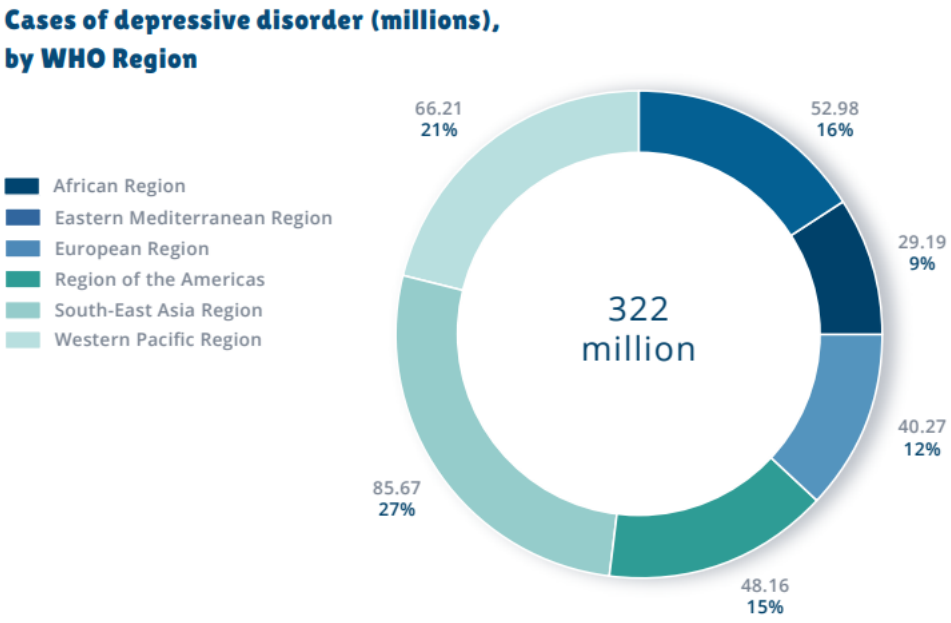

Figura 6. Incidencia de depresión en el mundo por región. Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS).

La depresión es más prevalente en mujeres, con una tasa global del 5,1%, en comparación con el 3,6% en hombres (OMS, 2017; Gbadamosi et al., 2022).
La prevalencia de la depresión aumenta con la edad. En pacientes de 15 a 19 años, es del 3,8%; en el grupo de 30 a 34 años, del 5,6%; y en aquellos de 45 a 49 años, del 6,1%. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia alcanza el 6,7%. Sin embargo, a partir de los 70 años, se observa una disminución, con una prevalencia del 6,5% en pacientes de 70 a 74 años y del 6,4% en aquellos de 75 a 79 años (Figura 7) (OMS, 2017; Gbadamosi et al., 2022).

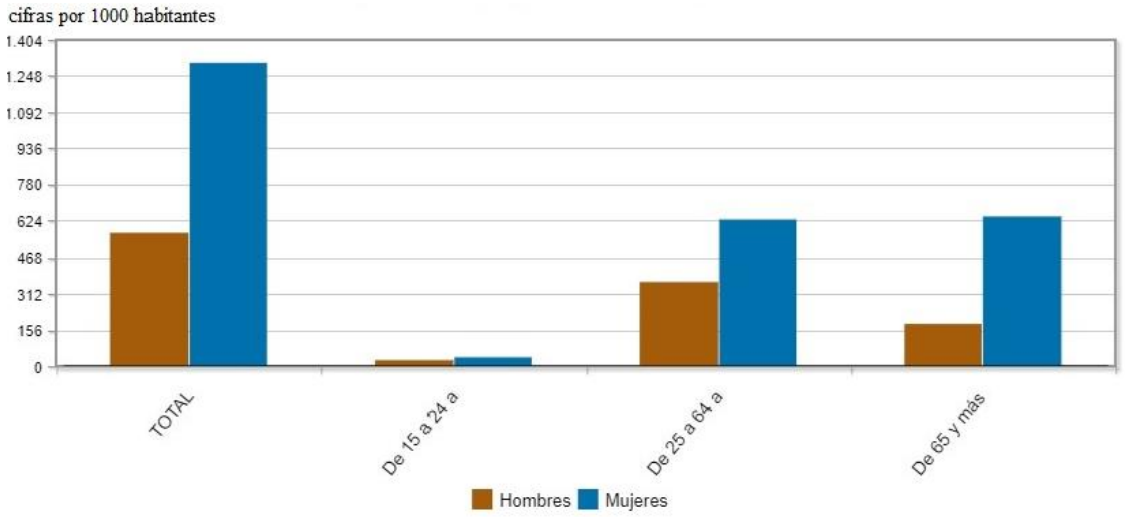

Figura 7. Distribución de la depresión en España por edad y sexo. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

En España, la prevalencia de la depresión se incrementa con la edad y es siempre mayor en mujeres que en hombres. En el año 2020, se estimó que alrededor de 784.000 personas mayores de 65 años padecían depresión, lo que contribuyó a un total de más de 1.248.000 afectados en el país (Denche-Zamorano et al., 2022).

En Europa, la prevalencia de la depresión es relativamente homogénea en los países del sur, con tasas de 5,1% en Italia, 5,2% en España y 5,7% en Portugal y Grecia. En contraste, los países del norte de Europa muestran una mayor variabilidad en sus cifras, con prevalencias que oscilan entre el 4,7% en Noruega y los Países Bajos, 4,8% en Francia, 5,0% en Dinamarca, 5,2% en Alemania y 5,6% en Finlandia (OMS, 2017). En Estados Unidos, las tasas de prevalencia de la depresión son superiores a las de Europa, con una variabilidad considerable entre estados que varía entre el 12,7% y el 27,5% (Lee et al., 2020).

Factores de riesgo

La etiología de la depresión es desconocida. Se cree que resulta de una compleja interacción entre variables ambientales, genéticas, cognitivas y sociales (Alshaya, 2022).

Uno de los factores más importantes y estudiados con el desarrollo de la depresión es la genética. Los factores genéticos son incontrolables por los pacientes, y pueden transmitirse a la descendencia. Tener antecedentes de depresión en familiares de primer grado supone un riesgo dos veces mayor de padecer depresión (Eleonore et al., 2020). Estudios realizados en niños han demostrado una estrecha relación entre la existencia de familiares de primer grado con depresión diagnosticada y el desarrollo posterior de depresión en estos niños. Aquellos con familiares de primer grado con depresión tienen un 40% más de probabilidades de desarrollar depresión en un seguimiento de 20 años. Además, estudios realizados en gemelos han mostrado una heredabilidad de la depresión en un 37%, lo que también refleja la influencia del ambiente familiar y las condiciones sociales que rodean al núcleo familiar (Shadrina et al., 2018). Un reciente estudio ha señalado que polimorfismos en un solo nucleótido en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo del triptófano están asociados con el desarrollo de la depresión. Esto se debe a que alteraciones en el metabolismo del triptófano pueden conducir a niveles bajos de este aminoácido, que es precursor de neurotransmisores como la serotonina y de hormonas como la melatonina. También pueden producirse acumulaciones de sustancias intermedias de su metabolismo que resultan tóxicas como la kineurina o el ácido quinolínico. Niveles elevados de la relación kineurina/triptófano son responsables de síntomas característicos de la depresión, como el anhedonismo (Wigner et al., 2018). Otros genes implicados en la depresión incluyen polimorfismos en el gen KAT1 (que produce una enzima cuyo sustrato es la kineurina) y polimorfismos simultáneos en los genes AADAT e IDO1 (ambos genes que codifican enzimas con actividad en diferentes puntos del metabolismo del triptófano) (Wigner et al., 2018). Además, dentro del metabolismo de la serotonina, el gen que codifica el transportador de serotonina 5-HTTLPR [SLC6A4] en su variante alélica corta posee una menor eficacia, lo que conduce a una disminución en el transporte de este neurotransmisor y, como resultado, a un mayor riesgo de padecer depresión (GPC, 2014; Shadrina et al., 2018).

Por tanto, no sólo es necesaria una predisposición genética para padecer depresión, sino también la presencia de condiciones sociales y ambientales propicias para el desarrollo del trastorno depresivo (Hammen C, 2018). Entre los factores sociales que

predisponen a la aparición de la depresión se encuentran los niveles educativos bajos, las experiencias de discriminación y el nivel socioeconómico. La prevalencia de la depresión es mayor en grupos poblacionales más desfavorecidos, que presentan un menor poder adquisitivo y condiciones laborales más precarias. Además, los estados civiles de soltero/a, viudo/a y divorciado/a también se consideran factores de riesgo para el desarrollo de la depresión. El padecer enfermedades (especialmente crónicas e incapacitantes) también puede desencadenar depresión (GPC, 2014; Hammen, 2018; Ma et al., 2021). Las variables ambientales, familiares y endocrino-hormonales, entre otras, influyen en la percepción del estrés, que a su vez es un factor de riesgo para desarrollar depresión (Hammen, 2018). Además, la percepción del estrés está condicionada por experiencias pasadas; los pacientes que se han enfrentado al estrés previamente, especialmente en la etapa de la infancia, tienden a tener un umbral de tolerancia al estrés más bajo (Hammen, 2018).

Dentro de la variabilidad interpersonal entre pacientes que predisponen a la depresión, los pensamientos automáticos juegan un papel destacado. Estos son imágenes distorsionadas de la realidad que surgen de manera espontánea ante situaciones específicas, y suelen ser difíciles de controlar e incluso de detectar por parte del individuo (Beck, 2008; Ryum & Kazantzis, 2024.). Las distorsiones cognitivas, como la sobregeneralización, la abstracción selectiva y el pensamiento dicotómico, también son relevantes. Estos errores en el procesamiento de la información generan sesgos que dificultan la correcta interpretación de las situaciones (Beck, 2008; Ryum & Kazantzis, 2024.). Otros factores de riesgo personales incluyen perspectivas pesimistas y creencias disfuncionales, que predisponen negativamente al paciente al enfrentarse a diversas situaciones. Estas creencias pueden hacer que se sientan incapaces de realizar ciertas acciones, lo que a su vez empeora su autoimagen (Beck, 2008; Ryum & Kazantzis, 2024). Los pensamientos rumiativos, que son patrones mentales obsesivos y repetitivos considerados disfuncionales, junto con los rasgos neuróticos de la personalidad, son factores importantes que favorecen la aparición de depresión en situaciones adversas y predisponen a los pacientes a sufrir ansiedad (Hammen, 2018). La ansiedad ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de la depresión, y a menudo los trastornos de ansiedad coexisten con la depresión, constituyendo una patología en sí mismos (GPC, 2014; Andrews & Hobbes, 2016). Además, la propensión a los ataques de pánico se ha correlacionado con un mayor riesgo de padecer depresión, especialmente en hombres (GPC, 2014). Este hallazgo es relevante, ya que uno de los principales factores de riesgo para la depresión es el sexo.

Las mujeres son más propensas a sufrir depresión que los hombres, independientemente de la edad (Abate, 2013; GPC, 2014). Esto se traduce en mayores pérdidas económicas y laborales, existiendo una fuerte correlación entre la depresión en mujeres y la pérdida de empleo (Martínez et al., 2020). Por otro lado, en el caso del desempleo, algunos estudios indican que la pérdida de empleo es un factor de riesgo de depresión, especialmente en hombres (Martínez et al., 2020).

Además, es importante considerar que la depresión es una enfermedad recurrente; incluso después de superarla, existe una alta probabilidad de que vuelva a manifestarse. Se estima que un tercio de los pacientes que atraviesan un primer episodio de depresión experimentan recaídas (Buckman et al., 2018). Aproximadamente, el 26% de las recurrencias de la depresión se producen en el primer año después de la remisión de los síntomas, y el 76% ocurren en los diez años posteriores (Park & Zarate, 2019). Estas recaídas no solo prolongan el proceso de recuperación, sino que también deterioran la calidad de vida de los pacientes. Entre los factores de riesgo se encuentran los síntomas residuales tras el tratamiento (Buckman et al., 2018) y el historial personal de recaídas del paciente, ya que el riesgo de recurrencia aumenta en un 16% con cada nuevo episodio de depresión sufrido (Severe et al., 2020).

En el caso de las personas mayores, aunque comparten factores de riesgo de depresión con otros grupos, son particularmente sensibles a algunos de ellos debido a los cambios propios de la vejez. Factores como la pérdida de un ser querido, las alteraciones del sueño, la comorbilidad, la dependencia, antecedentes de depresión y el género femenino destacan entre los ancianos como los factores de riesgo más significativos (Osakidetza, 2012; Sekhon et al., 2023). El envejecimiento suele acompañarse de un aumento en enfermedades crónicas e incapacidades físicas, lo que deriva en limitaciones psicofísicas que incrementan el riesgo de desarrollar depresión en esta población (Sekhon et al., 2023). Además, la mayor frecuencia de pérdidas personales y la dificultad para aceptarlas también afectan considerablemente a este grupo poblacional (Sekhon et al., 2023).

Desde un enfoque fisiopatológico, la depresión se asocia con alteraciones en el sistema neuroendocrino, como un aumento de los niveles de corticotropina y una reducción de los receptores de esta hormona en el hipotálamo y la pituitaria, lo que conduce a la atrofia del hipocampo. Este deterioro del hipocampo afecta las respuestas conductuales a estímulos sensoriales, contribuyendo a síntomas de anhedonia, apatía y sentimientos de fracaso característicos de la depresión. La desregulación crónica del

eje hipotalámico-pituitario-adrenal también daña diversos sustratos neuronales, lo que puede resultar en muerte neuronal en el hipocampo, afectando tanto el comportamiento como la memoria (Devi Bastida et al., 2015; Mikulska et al., 2021). Además, en personas con depresión se identifican desequilibrios en neurotransmisores claves como la serotonina y la noradrenalina (Devi Bastida et al., 2015; Tingyu et al., 2024).

Signos y Síntomas

La depresión presenta un espectro de síntomas y manifestaciones que varía considerablemente según el sexo y la edad del paciente (Stieglitz et al., 2023). Se pueden identificar síntomas afectivos, cognitivos, y físicos.

Síntomas afectivos. Entre los síntomas afectivos, el ánimo depresivo es el más característico. Se caracteriza por una sensación subjetiva de profunda tristeza, sensación de vacío, o desesperanza con tendencia a llorar. Esta sensación suele estar presente prácticamente a diario y persistir durante la mayor parte del día. En pacientes más jóvenes, este estado de ánimo depresivo puede manifestarse con irritabilidad y, en algunos casos, con conductas agresivas. Por otro lado, en los adultos mayores, la tristeza asociada a la depresión aparece con menor frecuencia y se manifiesta de una manera distinta en calidad y tonalidad emocional. A menudo, esta tristeza patológica es difícil de describir para el paciente, y muchos tienen problemas para identificar o expresar cómo se sienten. Esta particularidad hace que el diagnóstico de la depresión en adultos mayores sea más complejo, ya que la presentación de los síntomas difiere de la típica tristeza observada en poblaciones más jóvenes (Osakidetza, 2012; Devita et al., 2022). También la depresión puede manifestarse con sentimientos intensos de inutilidad y ruindad, que en ocasiones pueden adquirir un carácter delirante, como ideas de perjuicio, persecución o hipocondría (Osakidetza, 2012; Devita et al., 2022). Aunque los sentimientos de culpa excesivos son menos comunes en esta población, la baja autoestima, la sensación de inferioridad y la falta de confianza suelen ser evidentes (GPC, 2014; Devita et al., 2022). También es frecuente la anhedonia, que se presenta como una pérdida del placer y del interés en actividades cotidianas, junto con una reducción de las respuestas emocionales ante eventos que normalmente provocarían reacciones afectivas (Devita et al., 2022).

Síntomas cognitivos. Entre los síntomas cognitivos, destacan la dificultad para pensar, la incapacidad para concentrarse, la pérdida de creatividad y la disminución en la toma de decisiones. En adultos mayores, estos síntomas suelen ir acompañados de

alteraciones en la atención y la memoria, lo que puede llevar a una condición conocida como pseudodemencia. A esta pseudodemencia se suma una exacerbación del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, así como una disminución más pronunciada en el funcionamiento intelectual, que en ciertos aspectos puede llegar a retroceder a niveles infantiles (Osakidetza, 2012; Devita et al., 2022). Además, los pacientes ancianos pueden experimentar alteraciones del sueño recurrentes, como hipersomnia e insomnio. De estos, el insomnio es el síntoma más común, y su impacto es generalmente más severo en esta población que en los pacientes más jóvenes (Osakidetza, 2012; Devita et al., 2022). También es frecuente que los pacientes con síntomas cognitivos experimenten pensamientos recurrentes sobre la muerte, los cuales pueden manifestarse como miedo a la muerte, ideación suicida y tendencias auto lesivas (GPC, 2014; Devita et al., 2022).

Síntomas físicos. Entre los síntomas que afectan al plano físico, destacan las alteraciones no intencionadas en el peso corporal como pérdida o ganancia de peso. En el caso de los adultos mayores, es común observar una pérdida de apetito que puede resultar en pérdida de peso significativa e, incluso, conducir a la anorexia (Devita et al., 2022). Otros síntomas físicos destacables son fatiga, cansancio y enlentecimiento psicomotor. También puede darse el caso contrario y aparecer agitación (Hegeman et al., 2012; Devita et al., 2022). En los adultos mayores, es frecuente que se presenten preocupaciones somáticas, que pueden manifestarse como un mayor cansancio, molestias digestivas vagas, vértigos y dolores difusos y erráticos, los cuales varían a lo largo del día e incluso pueden llegar a cronificarse (Devita et al., 2022). Asimismo, en estos pacientes, los rasgos premórbidos tienden a acentuarse desde una perspectiva psicológica (Osakidetza, 2012; Devita et al., 2022). No obstante, se ha observado que los pacientes ancianos con depresión a menudo presentan comorbilidades, múltiples patologías y un régimen de polimedicación (Osakidetza, 2012; Devita et al., 2022).

Diagnóstico

El diagnóstico de la depresión se realiza basándose en manuales de validez demostrada como la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE), y la clasificación de la American Psychiatric Association (DSM) (GPC, 2014; Malhi & Mann, 2018).

El manual CIE, al igual que el DSM, basa el diagnóstico de depresión en la clínica del paciente. La sospecha de depresión debe durar, como mínimo, dos semanas, y

presentar dos de los tres síntomas típicos de la depresión: el ánimo depresivo, pérdida del interés y de la capacidad de disfrutar, y aumento de la fatigabilidad. Es importante tener en cuenta que, si este episodio ocurre en el contexto de abuso de sustancias psicoactivas o trastornos mentales de origen orgánico, no se puede considerar como un episodio de depresión (GPC, 2014; Thomas & Seedat, 2018). Además, en un episodio de depresión pueden aparecer otros síntomas como ausencia de reacciones emocionales ante estímulos, insomnio, empeoramiento matutino del ánimo depresivo, agitación o enlentecimiento motor, pérdida notable del apetito, pérdida de peso de al menos el 5% en el último mes, o disminución del interés sexual. Cuando coexisten cuatro o más de estos síntomas durante un episodio de depresión, se considera que existe un síndrome somático (GPC, 2014).

El manual CIE clasifica la depresión como un episodio aislado o recurrente, y también la diferencia según la gravedad. Si no hay otra sintomatología además de la descrita anteriormente, el episodio de depresión se considera leve y probablemente no afecte significativamente la vida diaria del paciente. Sin embargo, si existen otros síntomas adicionales, alcanzando un mínimo de seis, el episodio se considera moderado. Los posibles síntomas en un episodio de depresión moderada pueden incluir sentimientos de inferioridad, baja autoestima y pérdida de confianza, sentimientos de culpa inadecuados o excesivos, auto reproches desproporcionados, falta de concentración o quejas sobre la dificultad para concentrarse, vacilaciones e indecisión, así como pensamientos o actos auto lesivos o suicidas. En este caso, los pacientes tienen dificultades para continuar con sus actividades y rutinas diarias. Finalmente, la depresión se considera grave cuando se presentan al menos 8 síntomas, incluidos los tres típicos de la depresión. En este estado, el paciente es incapaz de continuar con sus actividades diarias. Los síntomas son pronunciados, especialmente aquellos relacionados con los sentimientos de inutilidad, culpa y baja autoestima. Además, se presentan síntomas compatibles con el síndrome somático, y las ideaciones y acciones auto lesivas y suicidas son muy frecuentes. Asimismo, la depresión grave puede acompañarse de sintomatología psicótica, como delirios, alucinaciones, estupor y retraso psicomotor (GPC, 2014; Malhi & Mann, 2018).

La guía DSM presenta ciertas similitudes con el manual CIE en los criterios de diagnóstico y clasificación de la depresión según gravedad y recurrencia. Sin embargo, se diferencia en aspectos como el proceso de duelo y la consideración de la depresión con distintos especificadores que modifican la enfermedad, tales como ansiedad, melancolía, periparto y distimia (GPC, 2014; Malhi & Mann, 2018). Además, en

referencia a la gravedad y/o número de síntomas, la DSM contempla que pueden darse casos en los que los pacientes presentan suficientes síntomas depresivos para ser diagnosticados de depresión, pero con una gravedad mínima, o, por el contrario, tener síntomas depresivos graves, pero en un número insuficiente para realizar un diagnóstico (Malhi & Mann, 2018).

En el diagnóstico de la depresión es importante considerar que la sintomatología puede deberse a una condición del paciente o ser consecuencia de una enfermedad previa. Se estima que alrededor de un tercio de los pacientes con síntomas depresivos no sufren realmente depresión, sino que padecen otra condición médica que produce dicha sintomatología como hipotiroidismo, anemia, epilepsia, apnea del sueño, déficits en vitaminas B12 y B9, o enfermedades infecciosas como VIH, sífilis, o enfermedad de Lyme (Thomas & Seedat, 2018; Park & Zarate, 2019). Además, en el diagnóstico de la depresión es fundamental descartar que la aparición de los síntomas sea debida al consumo de sustancias, ya sean ilegales o no. El consumo de ciertos fármacos, como barbitúricos, β-bloqueantes, glucocorticoides, estatinas, hormonas sexuales, levodopa, metildopa, opiáceos, algunos antibióticos (fluoroquinolonas o metronidazol), y drogas de abuso como marihuana, heroína, y cocaína, pueden producir síntomas depresivos (Malhi & Mann, 2018; Park & Zarate, 2019). La evaluación psiquiátrica de la depresión puede complementarse con pruebas de laboratorio, como recuentos sanguíneos completos y diferenciales, estudios metabólicos, exámenes de funcionalidad tiroidea, pruebas de detección de sustancias tóxicas en sangre y orina, y comprobación de los niveles de folatos, vitamina B12, e incluso, de hormonas (Thomas & Seedat, 2018; Park & Zarate, 2019).

Por otro lado, es importante considerar que otras patologías psiquiátricas pueden presentar síntomas depresivos. Este es el caso de la esquizofrenia, cuyos síntomas negativos son muy similares a los de una depresión, o el trastorno bipolar, que cursa con períodos depresivos en los que el paciente parece estar sufriendo una depresión, seguidos de períodos de manía o hipomanía, caracterizados por hiperactividad, conductas compulsivas, euforia y sentimientos de grandiosidad (Malhi & Mann, 2018) El tratamiento del trastorno bipolar únicamente con antidepresivos, sin la administración de fármacos estabilizadores del estado de ánimo, aumenta el riesgo de desarrollar síntomas maníacos (Park & Zarate, 2019). Otras condiciones psiquiátricas que pueden confundirse con la depresión incluyen trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos adaptativos, y trastornos esquizoafectivos, así como patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia

frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer (Malhi & Mann, 2018). Esta última se correlaciona con la depresión debido a la posibilidad de confundirlas en el diagnóstico y porque la depresión podría aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (Bature et al., 2017).

Además, se han desarrollado sistemas y programas de cribado de la depresión que son muy sencillos y rápidos de aplicar. Estos combinan aspectos de autoayuda, cuestionarios y técnicas de relajación y prevención. Pueden realizarse en salas de espera, en el propio domicilio o a través de aplicaciones y programas informáticos (Campagne, 2017). La principal limitación de estos sistemas de cribado es la ausencia de categorías entre los síntomas de la depresión, lo que en la práctica se traduce en que la gravedad de la enfermedad se considera igual en todos los casos (Malhi & Mann, 2018).

Por último, para evaluar el riesgo de suicidio en personas afectadas por depresión, el grupo operativo de servicios preventivos de Estados Unidos ha desarrollado un cuestionario de 5 preguntas con respuestas de si o no que se realiza en el centro de atención primaria. Si el paciente responde negativamente a las cuatro primeras preguntas, se da por concluido el cuestionario y se determina que no hay riesgo de suicidio. Sin embargo, si las primeras cuatro preguntas reciben respuestas positivas, o si el paciente se niega a responderlas, se considera que el cribado es positivo y es necesario plantear la quinta pregunta. Si la respuesta a la quinta pregunta es positiva, indica un riesgo máximo e inminente de suicidio. En cambio, si es negativa, se considera un riesgo alto (Park & Zarate, 2019).

Tratamiento

El tratamiento de la depresión implica una intervención multidisciplinar con el objetivo de aliviar los síntomas de la depresión y prevenir la recurrencia (Simon & Ciechanowski, 2016).

Tratamiento farmacológico

Los fármacos antidepresivos pueden clasificarse según su mecanismo de acción: (Williams et al., 2000; Mann et al., 2005; Ausejo et al., 2006):

- *Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa (IMAO)* como moclobemida. Estos antidepresivos actúan inhibiendo de manera reversible la enzima monoaminoxidasa, que juega un papel clave en el metabolismo de neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina y la dopamina. Al inhibir

esta enzima, se evita la metabolización de estos neurotransmisores, lo que resulta en un aumento de su concentración en el espacio sináptico y, por ende, en una potenciación de los efectos asociados a ellos (Grabowski, 2021). Los IMAO presentan un mecanismo de acción que los hace particularmente eficaces. Sin embargo, no se consideran fármacos de elección en el tratamiento de la depresión dado su bajo perfil de seguridad, asociado a sus efectos sobre varios neurotransmisores simultáneamente (Mitsch, 2012). Por otro lado, los IMAO contribuyen a aumentar la carga anticolinérgica de los pacientes (Mitsch, 2012).

- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)* como citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, vortioxetina y fluvoxamina. Los ISRS actúan bloqueando de manera selectiva la recaptación de este neurotransmisor por parte de la neurona presináptica, principalmente en la zona somatodendrítica de la misma. después de su liberación en el espacio sináptico. Al impedir que la serotonina sea recaptada, se prolonga su presencia en el espacio sináptico, lo que a su vez potencia los efectos que este neurotransmisor ejerce en la transmisión neuronal. De esta forma, los ISRS aumentan la disponibilidad de la serotonina y potencian su acción en el sistema nervioso. Sin embargo, a largo plazo, las concentraciones altas de serotonina en el espacio sináptico provocan una desensibilización de los receptores somatodendríticos de serotonina, lo que conduce a una resistencia a la inhibición de impulsos mediada por serotonina. Este hecho lleva a un aumento compensatorio de serotonina en los terminales axónicos, y al final, a una desensibilización de los receptores postsinápticos de serotonina, lo cual explica sus efectos secundarios (Yildiz et al., 2002). Constituyen una clase de medicamentos antidepresivos más nueva, con una eficacia similar a las clases de antidepresivos más antiguas, pero con una tolerancia superior por parte de los pacientes (Mitsch, 2012). Esta superior tolerancia, unido a sus escasos efectos anticolinérgicos, han convertido a los ISRS en los antidepresivos de elección en adultos mayores. Sin embargo, no están exentos de riesgos, ya que se ha observado que los ISRS se asocian a desajustes en los niveles de electrolitos, disfunciones cardiovasculares, aumento del riesgo de sangrado, insomnio, disminución de la libido e incluso, ansiedad (Yildiz et al., 2002, Mitsch, 2012). Por otro lado, al aumentar la concentración de serotonina en el espacio sináptico, estos fármacos aumentan el riesgo de padecer un síndrome serotoninérgico (Mitsch, 2012).

- *Inhibidores de la recaptación de noradrenalina* como reboxetina. Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de noradrenalina actúan bloqueando de manera selectiva la recaptación de este neurotransmisor por la neurona presináptica después de que haya sido liberado en el espacio sináptico. Al evitar que la noradrenalina sea recaptada, se incrementa su concentración en el espacio sináptico, lo que prolonga su acción y potencia los efectos mediadores que ejerce sobre la transmisión neuronal. Esto resulta en una mayor actividad noradrenérgica en el cerebro, contribuyendo así a la mejora de los síntomas depresivos. La alta especificidad de la reboxetina por la inhibición de la recaptación de noradrenalina la convierte en un fármaco seguro con un buen perfil de efectos adversos. Sin embargo, al ser tan sumamente específica la reboxetina, resulta útil en el tratamiento de ciertos síntomas asociados a la depresión, pero no de todos. Así, se ha observado que la reboxetina como inhibidor de la recaptación de noradrenalina es efectiva en el tratamiento de la desesperanza, la falta de energía, de interés y de concentración, siendo menos efectiva en el tratamiento de la tristeza, el anhedonismo o la irritabilidad (Yildiz et al., 2002).

- *Antidepresivos tricíclicos* como amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina. Los antidepresivos tricíclicos funcionan bloqueando la recaptación de varios neurotransmisores, como la noradrenalina y la serotonina, por parte de la neurona presináptica en el espacio sináptico tras su liberación. Esto permite que los neurotransmisores permanezcan en el espacio sináptico durante más tiempo, lo que aumenta su efecto en la neurotransmisión y ayuda a aliviar los síntomas depresivos. Además de su acción principal, los antidepresivos tricíclicos presentan otros importantes efectos, como el bloqueo de canales iónicos de sodio, potasio y NMDA, que se manifiestan tanto a nivel central como en la médula. También tienen potentes propiedades anticolinérgicas, debido a su acción antagonista sobre los receptores muscarínicos y los receptores adrenérgicos alfa (α1 y α2). Asimismo, ejercen efectos antagonistas sobre los receptores histaminérgicos H1 y H2, lo que puede contribuir a su perfil de efectos secundarios (Yildiz et al., 2002). Esta falta de especificidad en los efectos que producen los antidepresivos tricíclicos los convierte en fármacos con un perfil de riesgo muy alto, que contribuyen de forma considerable a aumentar la carga anticolinérgica de los pacientes, y que presentan numerosas reacciones adversas, relacionadas, a menudo, con sus marcados efectos anticolinérgicos, como el aumento del riesgo de caídas y fracturas, y la exacerbación de síntomas relacionados con la demencia

y el declive cognitivo (Mitsch, 2012). Aunque también presentan reacciones adversas no relacionadas con sus efectos anticolinérgicos, como la disfunción cardiovascular, el aumento del riesgo de sangrado, y la alteración en la concentración de electrolitos (Mitsch, 2012).

- *Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina* (IRSN) como venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina. Los IRSN actúan bloqueando la recaptación de varios neurotransmisores, como la noradrenalina y la serotonina, por parte de la neurona presináptica en el espacio sináptico tras su liberación. Esto permite que los neurotransmisores permanezcan en el espacio sináptico durante más tiempo, lo que aumenta su efecto en la neurotransmisión y ayuda a aliviar los síntomas depresivos. Este mecanismo de acción es compartido con los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, los IRSN han demostrado ser algo más selectivos que los antidepresivos tricíclicos en su mecanismo de acción, lo que conlleva una menor tasa de efectos adversos asociados con su administración (Also Fontanet et al., 2024). Aun así, los IRSN no presentan ventajas significativas en comparación con otros antidepresivos en cuanto a eficacia o seguridad (Also Fontanet et al., 2024).

- *Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina* (IRDN) como bupropión. Los IRDN actúan bloqueando de manera selectiva la recaptación de estos neurotransmisores por parte de la neurona presináptica después de su liberación en el espacio sináptico. Al impedir que la noradrenalina y la dopamina sean recaptados, estos neurotransmisores permanecen en el espacio sináptico por más tiempo, lo que amplifica sus efectos en la neurotransmisión. Esta acción contribuye a mejorar algunos síntomas asociados a la depresión y a otros trastornos del estado de ánimo, como el retraso psicomotor, la anhedonia, la hipersomnia, el enlentecimiento cognitivo, la falta de atención, la pseudodemencia y el ansia de consumo (Yildiz et al., 2002). Debido a su actividad dopaminérgica y noradrenérgica, sin afectación de la vía serotoninérgica, el bupropión puede resultar especialmente útil en la disminución de la ansiedad de consumo, por lo que se ha utilizado en el proceso de deshabituación tabáquica (Yildiz et al., 2002). Debido a su especificidad en sus mecanismos de acción, el bupropión resulta útil en el tratamiento de algunos síntomas de la depresión, pero no de todos. Además, aunque presenta un buen perfil de efectos adversos, no está libre de los mismos,

presentando sobreestimulación, agitación, insomnio o náuseas como consecuencia de sus efectos proadrenérgicos (Yildiz et al., 2002).

- *Bloqueantes de los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos o ambos* como mirtazapina, mianserina y trazodona. Los antidepresivos que bloquean los receptores serotoninérgicos actúan inhibiendo los receptores postsinápticos de serotonina 5-HT2a, lo que resulta en un aumento de la concentración de serotonina disponible en el espacio sináptico. Esto permite que la serotonina se una a otros receptores serotoninérgicos, potenciando sus efectos, sin provocar algunos de los efectos adversos asociados a otros fármacos que aumentan los niveles de serotonina en el espacio sináptico como los ISRS. Por ello, la trazodona no se asocia al aumento de la ansiedad, el insomnio, o la disfunción sexual más propios de los ISRS (Yildiz et al., 2002). Por otro lado, los antidepresivos que bloquean los receptores alfa-adrenérgicos dificultan la recaptación de noradrenalina por parte de la neurona presináptica. Esta acción incrementa la disponibilidad de noradrenalina en el espacio sináptico, mejorando así la neurotransmisión y contribuyendo al alivio de algunos de los síntomas depresivos. Por otro lado, dentro de los efectos adversos observados con la administración de estos fármacos, resulta llamativa la sedación y el aumento de peso que se observa con estos fármacos, especialmente con la mirtazapina, lo cual se explica por el efecto antihistamínico que muestra de forma secundaria (Yildiz et al., 2002).

- *Agonistas de los receptores melatoninérgicos* como agomelatina. La agomelatina se une a los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2, cuyo sustrato natural es la melatonina, lo que le permite resincronizar los ritmos circadianos (Stahl, 2014). Aunque, este efecto por sí mismo no explica un efecto antidepresivo, se ha observado que la agomelatina actúa inhibiendo los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} que actúan, a su vez, inhibiendo la liberación de dopamina y noradrenalina por parte de las neuronas de la corteza frontal, cuando es activado por la serotonina (Stahl, 2014). Por tanto, la agomelatina al inhibir a los receptores 5-HT_{2C} aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, lo que conduce al efecto antidepresivo (Stahl, 2014). Sin embargo, la agomelatina no está libre de efectos adversos, siendo el más notable la hepatotoxicidad, además de pancreatitis, ideación suicida, agresividad y síndrome de Stevens-Johnson (Osakidetza, 2017) y en menor medida, somnolencia, cefalea, y náuseas (Frota Aragao et al., 2018).

- La hierba de San Juan, (*Hypericum perforatum* L.). La hierba de San Juan actúa aumentando las concentraciones de serotonina, dopamina y noradrenalina al inhibir su recaptación. Por otro lado, ha mostrado una actividad inhibidora débil de la enzima monoamino oxidasa A y B (MAO-A y MAO-B), así como cierta afinidad por receptores GABA y glutamatérgicos (Butterweck, 2003). Por lo que posee un mecanismo de acción como antidepresivo muy inespecífico. Se ha observado que este efecto es parcialmente irreversible y que los tratamientos subcrónicos con la hierba de San Juan reducen la concentración de receptores presinápticos de noradrenalina (Butterweck, 2003). Por otro lado, la hierba de San Juan ha mostrado ser un inductor de la isoenzima 3A4 del sistema citocromo oxidasa (CYP3A4), así como del transportador glicoproteína-P, por lo que el principal riesgo que presenta la hierba de San Juan deriva, principalmente, de su interacción con el metabolismo de numerosos fármacos, entre los que destacan anticonceptivos orales e inmunosupresores (Knüppel & Linde, 2004).

En casos de depresión leve, algunos clínicos prefieren terapias no farmacológicas debido a que la eficacia de los fármacos es discutible, dado el menor balance beneficio/riesgo (Gartlehner et al., 2015). Sin embargo, a medida que aumenta la gravedad de la depresión, se observa una mayor eficacia de los tratamientos antidepresivos (Park & Zarate, 2019). La elección de la farmacoterapia depende del balance beneficio/riesgo, la sintomatología, la presencia de comorbilidades psiquiátricas, y el historial del paciente (Park & Zarate, 2019). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son generalmente la primera opción de tratamiento farmacológico debido a su favorable beneficio/riesgo (Osakidetza, 2017), seguidos por los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), la mirtazapina, y fármacos de estructura heterocíclica como amitriptilina, nortriptilina o imipramina (Park & Zarate, 2019).

El tratamiento farmacológico comienza con dosis bajas, y puede aumentarse de forma paulatina cada 2 semanas. Aunque los pacientes pueden experimentar mejoras antes de las 2 semanas, la remisión completa de los síntomas generalmente requiere de 8 a 12 semanas de tratamiento a la dosis adecuada. Una vez alcanzada la remisión completa de la depresión, el tratamiento con antidepresivos debe mantenerse durante un período de 6 meses a 2 años, o más, dependiendo del riesgo individual de recaída del paciente (Park & Zarate, 2019). La retirada del fármaco antidepresivo debe ser gradual, ya que una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un síndrome de discontinuación, caracterizado por síntomas gripales, insomnio, náuseas, mareos,

vértigos, dificultad para caminar, parestesias, ansiedad y agitación (Osakidetza, 2017, Rizkalla et al., 2020).

En el caso de que un antidepresivo no resulte efectivo, se sugiere añadir otro antidepresivo antes de cambiar a un fármaco diferente, ya que existe el riesgo de perder la acción antidepresiva obtenida con el primer fármaco prescrito (Malhi & Mann, 2018). Sin embargo, algunos clínicos prefieren cambiar de fármaco antes que asociarlo con otro, debido al riesgo de interacciones y reacciones adversas (Al-Harbi, 2012; Osakidetza, 2017). Otra estrategia sería aumentar la dosis, siendo especialmente eficaz en fármacos de metabolismo rápido, ya que esto aumentaría sus concentraciones plasmáticas y, por ende, su biodisponibilidad. Esta estrategia terapéutica se reserva para fármacos con un amplio margen terapéutico (Malhi & Mann, 2018). Si la depresión persiste, se pueden prescribir otros fármacos modificadores del comportamiento, como los antipsicóticos atípicos, que tienen propiedades sedantes y ansiolíticas (Al-Harbi, 2012; Malhi & Mann, 2018). Además, es común asociar el litio con antidepresivos en el tratamiento de la depresión resistente; el litio tarda entre 7 y 10 días en mejorar los síntomas depresivos. Es importante tener en cuenta que una vez que se incluye el litio al tratamiento antidepresivo no se debe retirar, salvo en casos excepcionales, ya que podría provocar una recaída de la depresión (Al-Harbi, 2012; Malhi & Mann, 2018).

Además de los tratamientos mencionados, se están investigando otros fármacos para el tratamiento de la depresión resistente, como la ketamina (y su S-enantiómero, la esketamina). El mecanismo de acción propuesto para la acción antidepresiva de la ketamina es el bloqueo de los receptores glutamatérgicos NMDA presinápticos, lo que lleva a un aumento de la concentración de glutamato. El aumento del glutamato en el espacio sináptico incrementa su unión a los receptores AMPA, lo que desencadena una cascada de señalización intracelular que culmina en la exocitosis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Este BDNF, al unirse a los receptores TrKB y activar diversas vías de señalización, activa el complejo mTOR, lo que a su vez aumenta la traducción de proteínas sinápticas responsables de la sinaptogénesis y de los efectos antidepresivos (Pérez-Esparza et al., 2020; Krystal et al., 2023). La ketamina ha demostrado un efecto muy rápido en los síntomas de la depresión, incluso en casos de depresión resistente al tratamiento, siendo efectiva en algunas investigaciones en las primeras horas posteriores a su administración. Este hallazgo ha abierto nuevas vías de investigación para explorar otras posibles estrategias en el tratamiento de la depresión (Pérez-Esparza et al., 2020). Otros fármacos incluyen la

buprenorfina, un opioide semisintético derivado de la tebaína, y el bexpiprazol, un antipsicótico atípico que actúa como agonista parcial del receptor D2 de dopamina y del receptor 5-HT1A. Además, el bexpiprazol también funciona como antagonista de los receptores de serotonina 5-HT2A y de los receptores noradrenérgicos α1B y α2C (Ralovska et al., 2023). De hecho, el bexpiprazol está aprobado en los Estados Unidos como tratamiento adyuvante para los antidepresivos en el manejo del trastorno depresivo mayor (Garay et al., 2017). Sin embargo, en España, su indicación se limita al tratamiento de la esquizofrenia. En la misma línea, se ha investigado la cariprazina, un antipsicótico que actúa como agonista parcial de los receptores D2 y D3 de dopamina y de los receptores 5-HT1A de serotonina. Además, ejerce un efecto antagonista sobre los receptores 5-HT2A, 5-HT2B de serotonina y H1 de histamina, que parece ser efectivo en el tratamiento de la anhedonia, un síntoma muy presente en la depresión. En España, sólo está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia (Garay et al., 2017; Selvan et al., 2024).

En cuanto a las reacciones adversas a medicamentos (RAM), en los fármacos ISRS las más comunes son náuseas y vómitos (que pueden exacerbarse en el caso de la vortioxetina), dispepsia, diarrea, cefalea, y disfunción sexual. Por otro lado, los IRSN pueden producir somnolencia, mareos, náuseas, sequedad de boca, cefaleas y disfunción sexual. En el caso de la mirtazapina se puede experimentar una somnolencia y sedación importantes, similares a las producidas por la trazodona. Además, la mirtazapina puede aumentar el apetito, y, en consecuencia, provocar aumento de peso. El bupropión puede causar cefaleas, mareos, somnolencia, temblores, síntomas neuropsiquiátricos, reacciones alérgicas y defectos congénitos. Por último, en el caso de los fármacos heterocíclicos, las RAM pueden incluir efectos anticolinérgicos como sedación, sequedad de boca, hipotensión ortostática, arritmias, taquicardias, síntomas gripales y aumento de peso (Mitsch, 2012; Kok & Reynolds 2017; Osakidetza, 2017).

Por otro lado, es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas entre antidepresivos y fármacos que son sustratos de otras enzimas del citocromo P450, ya que muchos antidepresivos actúan como inhibidores de estas enzimas (Osakidetza, 2017; Ozbey et al., 2022).

En el caso de adultos mayores, se deben evitar los antidepresivos heterocíclicos debido a las posibles RAM de carácter anticolinérgico; si se deben administrar, se hará a dosis bajas (Kok & Reynolds, 2017). Además, la agomelatina debe evitarse en pacientes mayores de 75 años debido a que puede producir hepatitis, pancreatitis,

ideación suicida, agresividad y síndrome de Stevens-Johnson (Osakidetza, 2017; Frota Aragao et al., 2018).

Tratamiento no farmacológico

La psicoterapia, ha demostrado ser especialmente eficaz e incluso se considera como tratamiento de primera línea en el caso de la depresión leve a moderada. En estas intervenciones psicoterapéuticas, se han observado tasas de respuesta de hasta el 48%, en comparación con el 19% en el grupo control (Park & Zarate, 2019).

Entre las terapias psicológicas destacan las terapias cognitivo-conductales que se enfocan en los factores de riesgo psicológicos personales de la depresión que afectan negativamente la conducta de los pacientes. Este tipo de psicoterapia también puede emplearse en pacientes con trastornos depresivos mayores para ayudarles a identificar patrones de pensamiento negativos y enseñarles técnicas para abordarlos (Malhi & Mann, 2018; Nakao et al., 2021). Además, las terapias de activación conductual pueden utilizarse, involucrando interacciones y actividades con un enfoque positivo (Turner & Leach, 2012; Park & Zarate, 2019). Por otro lado, las psicoterapias interpersonales se enfocan en identificar y solucionar aquellos problemas y relaciones sociales interpersonales, teniendo siempre en cuenta los síntomas, percepciones y estado de ánimo del paciente, de una manera altamente estructurada (Malhi & Mann, 2018; Park & Zarate, 2019). Es importante que la psicoterapia elegida sea dinámica y adecuada para cada caso; se pueden alternar las psicoterapias mencionadas a lo largo del tratamiento en un mismo paciente, utilizando la psicoterapia interpersonal para abordar los factores personales que influyen en la depresión, las terapias conductuales para mejorar la autoestima y la motivación, o las terapias cognitivo-conductuales para tratar las distorsiones en la percepción del paciente (Park & Zarate, 2019).

La psicoterapia presenta ciertas limitaciones, como la necesidad de períodos de tiempo prolongados para que sea efectiva, el alto costo asociado y la necesidad de contar con personal especializado en su aplicación (Mohr et al., 2010; Malhi & Mann, 2018).

Otras posibilidades de tratamiento incluyen la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), la estimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda y la terapia electroconvulsiva (TEC) (Al-Harbi, 2012).

Relación entre fármacos antidepresivos y demencia

Los antidepresivos son comúnmente utilizados por personas mayores (Kodesh et al., 2019), aunque la información sobre su seguridad a largo plazo es limitada (Wang et al., 2016). Pese a ello, su uso en España a lo largo del tiempo ha ido aumentando progresivamente (Figuras 8 y 9).

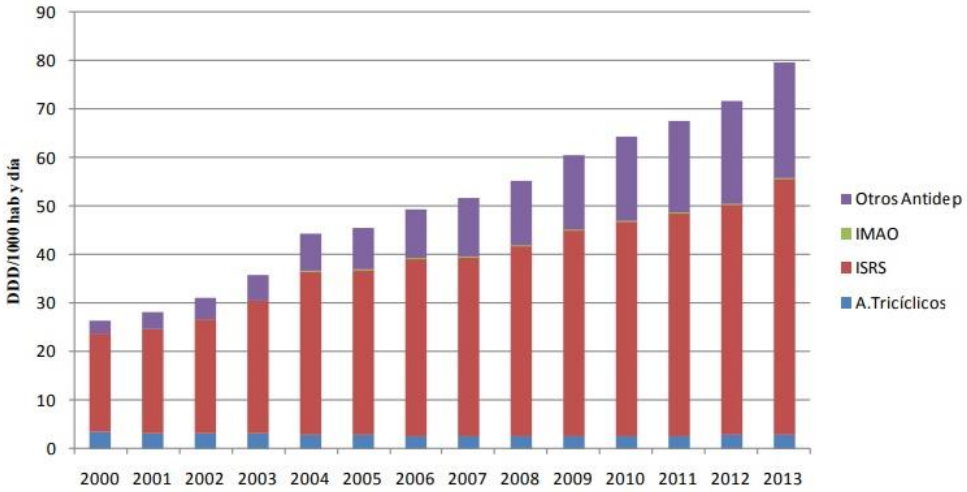

Figura 8. Consumo de fármacos antidepresivos en España durante el período 2000-2013. Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

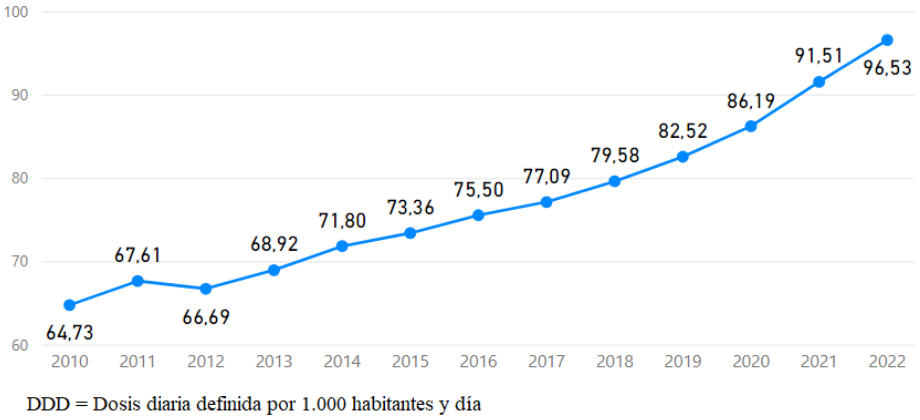

Figura 9. Evolución anual del número de Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día. Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Al considerar el subconjunto de pacientes mayores, se evidencia que el uso de antidepresivos es muy común en este grupo, y que, además, tiende a incrementarse con la edad de los pacientes (Figura 10).

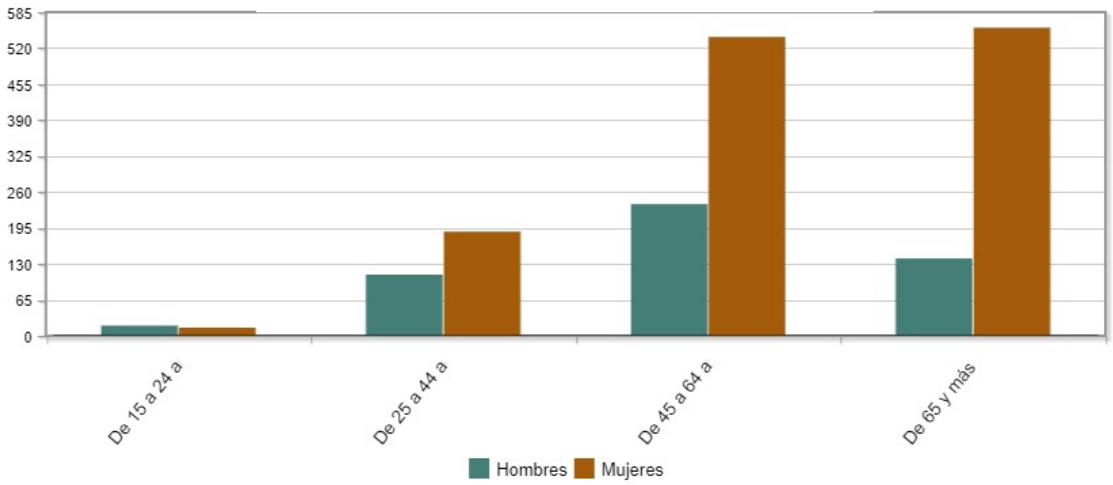

Figura 10. Número de pacientes por 1.000 habitantes consumidores de fármacos antidepresivos según edad y sexo. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE).

Diversos estudios indican que el uso de antidepresivos en la población de mayores podría incrementar el riesgo de desarrollar demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. En particular, se ha observado que el efecto anticolinérgico asociado a ciertos grupos de antidepresivos, como los tricíclicos, puede impactar negativamente en la función cognitiva, elevando así el riesgo de demencia y Alzheimer (Jessen et al., 2010; Mitsch, 2012; Gray et al., 2015; Kodesh et al., 2019). Además, se ha sugerido que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), al incrementar los niveles de serotonina, podrían reducir el metabolismo cerebral, lo que podría aumentar el riesgo de demencia (Wang et al., 2018). Por otro lado, algunos estudios sugieren que la medicación antidepresiva podría ejercer un efecto neuroprotector y reducir el riesgo de demencia, posiblemente a través de la modulación de la activación de las células gliales, la promoción de la neurogénesis o mediante efectos antiinflamatorios (Kodesh et al., 2019).

Las diferencias en el diseño y las limitaciones de estos estudios, junto con la duración del seguimiento, la población seleccionada y las covariables consideradas, pueden explicar las discrepancias observadas en la relación potencial entre el uso de antidepresivos y la neuroprotección, así como entre el uso de antidepresivos y el riesgo de demencia (Heser et al., 2018; Kodesh et al., 2019).

La Tabla 1 resume diferentes estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo/protección de demencia.

Tabla 1. Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo/protección de demencia

Referencia País	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Tipo de pacientes	Intervención	Resultados
Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo de demencia					
Brauer et al., 2019 Reino Unido	Estudio prospectivo de cohortes poblacional	Cohorte de expuestos: 4.596 Cohorte no expuestos: 22.980	Pacientes ≥ 50 años. Sin antecedentes o diagnóstico de demencia/ deterioro cognitivo. Seguimiento desarrollo demencia durante 17 años	• Cohorte de expuestos: recibieron dos o más recetas consecutivas de trazodona (entre 01/01/2000 y 01/01/2017) • Cohorte no expuestos: recibieron dos o más recetas consecutivas de otro antidepresivo	El uso de trazodona no se correlaciona con una reducción del riesgo de demencia en comparación con otros antidepresivos
Kodesh et al., 2019 Israel	Estudio prospectivo de cohortes emparejadas	Cohorte expuestos: 3.688 Cohorte no expuestos: 67.827	Ciudadanos israelíes ≥ 60 años Sin medicación ni diagnóstico de demencia Seguimiento desarrollo EA durante tres años y medio	• Cohorte expuestos: recibieron un antidepresivo para al menos 60 días de tratamiento Cohorte no expuestos: sin depresión ni tratamiento con antidepresivos	↑ Riesgo de demencia en la cohorte expuesta a antidepresivos No diferencia entre los distintos grupos farmacológicos
Puranen et al., 2017 Finlandia	Estudio de casos y controles emparejados	Número de casos: 62.104 Número de controles: 62.104	Personas diagnosticadas de EA entre 2005 y 2011, sin hospitalizaciones durante más de 6 meses. Sin uso de antidepresivos durante un año, 10 años antes del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Seguimiento prescripción de antidepresivos desde 9 años antes del diagnóstico de EA y hasta 4 años después.	• Casos: Pacientes diagnosticados de EA entre 2005 y 2011. • Controles: Personas sin diagnóstico de EA entre 2005 y 2011, emparejados con cada caso en edad y sexo.	↑ Incidencia del uso de antidepresivos en enfermos de EA que en personas sin EA. Existe controversia con el uso de antidepresivos en pacientes de EA, debido al efecto negativo observado en síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia.

Tabla 1 (continuación). Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo/protección de demencia

Referencia País	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Tipo de pacientes	Intervención	Resultados
Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo de demencia (continuación)					
Wang et al., 2016 EEUU	Estudio retrospectivo de cohortes	Cohorte de expuestos a ISRS: 156 Cohorte de expuestos a antidepresivos no ISRS: 403 Cohorte de expuestos a ISRS + otros antidepresivos: 272 Cohorte de enfermos de depresión sin antidepresivos: 548 Cohorte sin depresión y sin antidepresivos: 2.309	Pacientes ≥60 años entre 1991 y 1993 sin antecedentes ni diagnóstico de deterioro cognitivo o demencia. Sin discapacidad auditiva, angloparlantes, que no estuviesen internados en residencias geriátricas ni prisiones. Seguimiento desarrollo de demencia.	• Cohortes de expuestos: prescripción de antidepresivo o prescripciones de varios antidepresivos simultáneamente. • Cohortes de no expuestos: No recibieron ninguna prescripción de antidepresivos.	Los usuarios de ISRS poseen un mayor riesgo de desarrollo de demencia que los pacientes no expuestos, padezcan depresión o no.
Kostev et al., 2019 Alemania	Estudio prospectivo de cohortes poblacional	Cohorte expuestos a citalopram: 11.439 Cohorte expuestos a venlafaxina: 2.593 Cohorte expuestos a sertralina: 2.062 Cohorte expuestos a duloxetina: 1.552 Cohorte expuestos a escitalopram: 1.269 Cohorte expuestos a paroxetina: 708 Cohorte expuestos a fluoxetina: 547	Pacientes entre 70 y 90 años diagnosticados de depresión y en tratamiento con ISRS o IRNS enero 2010 y diciembre 2015. Seguimiento de hasta 10 años desde la prescripción de antidepresivo.	Todas las cohortes recibieron una primera receta de un antidepresivo ISRS o IRNS entre enero 2010 y diciembre 2015. • La cohorte de expuestos a citalopram se utilizó como cohorte control.	El tratamiento con fluoxetina, venlafaxina (especialmente) y duloxetina reduce el riesgo de demencia comparado con citalopram

Tabla 1 (continuación). Estudios que relacionan el uso de antidepresivos con el riesgo/protección de demencia

Referencia País	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Tipo de pacientes	Intervención	Resultados
Estudios que NO relacionaron el uso de antidepresivos con el riesgo de demencia o con relación protectora					
Bartels et al., 2018 EEUU y Canadá	Estudio prospectivo de cohortes poblacional	Cohorte sin depresión: 532 Cohorte con depresión sin tratamiento: 60 Cohorte con depresión y tratamiento ISRS: 116 Cohorte con depresión y tratamiento con otros antidepresivos: 47	Pacientes entre 55 y 90 años sin un diagnóstico de depresión mayor, ni síntomas relevantes de la misma en el año previo a la recogida de datos (Julio 2013). Seguimiento y evaluación cada 6 meses.	• Cohorte sin depresión • Cohorte con depresión sin tratamiento • Cohorte con depresión y tratamiento ISRS • Cohorte con depresión y tratamiento con otros antidepresivos	Retraso de 3 años en la evolución de declive cognitivo a EA en pacientes en tratamiento con ISRS a largo plazo

CARGA ANTICOLINÉRGICA

Numerosos estudios y revisiones sistemáticas han demostrado una asociación entre el uso de fármacos con propiedades anticolinérgicas y un mayor riesgo de deterioro de la función física y cognitiva (Osakidetza, 2019). No obstante, estos medicamentos continúan utilizándose en el tratamiento de diversas condiciones clínicas, como la incontinencia urinaria, la enfermedad de Parkinson y la depresión, entre otras (Osakidetza, 2019).

Algunos medicamentos, como los empleados en el tratamiento de la incontinencia urinaria, se prescriben específicamente por sus efectos anticolinérgicos. Sin embargo, en otros casos, dicha actividad no forma parte del objetivo terapéutico principal, pero está presente como efecto secundario no deseado (Osakidetza, 2019; Araklitis & Robinson, 2020). Estos efectos anticolinérgicos pueden tener repercusiones negativas en múltiples niveles fisiológicos y, además, tienden a acumularse con el uso simultáneo de varios fármacos, fenómeno conocido como carga anticolinérgica.

La carga anticolinérgica hace referencia al efecto acumulativo que se produce cuando una persona toma uno o más medicamentos con potencial para causar efectos adversos derivados de su actividad anticolinérgica. Este riesgo acumulado depende principalmente de la potencia anticolinérgica de cada principio activo y de la dosis administrada. Se estima que más de 100 fármacos comercializados pueden contribuir a dicha carga (Candel Molina et al., 2020).

A medida que aumenta el número de medicamentos con efectos anticolinérgicos en un régimen terapéutico, también lo hace el riesgo de deterioro cognitivo y/o aparición de demencia. No obstante, es importante señalar que, aunque diversos estudios han identificado esta asociación, la evidencia disponible hasta el momento no permite establecer una relación causal concluyente.

Los efectos adversos anticolinérgicos a nivel central están determinados, en gran medida, por la capacidad del fármaco para atravesar la barrera hematoencefálica (Araklitis & Robinson, 2020). Entre los efectos más frecuentes asociados al uso de medicamentos con actividad anticolinérgica se incluyen alteraciones cognitivas, confusión, desorientación, agitación, alucinaciones, delirium, caídas, déficit de atención, dificultades en la concentración y trastornos de la memoria (Osakidetza, 2019).

Estos efectos se producen como consecuencia de la interacción de dichos fármacos con los receptores muscarínicos M1 a M5 en el sistema nervioso central, especialmente aquellos implicados en funciones como el aprendizaje y la memoria. Así, cuando un medicamento con

propiedades anticolinérgicas logra atravesar la barrera hematoencefálica, puede interferir negativamente con estos procesos cognitivos (Araklitis & Robinson, 2020).

Los adultos mayores constituyen el grupo más vulnerable a este tipo de efectos, dado que la edad avanzada representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de demencia. En este contexto, sigue existiendo controversia sobre si el uso prolongado de determinados fármacos con propiedades anticolinérgicas podría inducir o acelerar el deterioro cognitivo en esta población.

Entre los medicamentos con potencial anticolinérgico más estudiados en adultos mayores destacan los antidepresivos. Numerosos estudios científicos han abordado esta cuestión, aunque con resultados dispares: mientras algunos trabajos señalan una posible asociación entre ciertos antidepresivos y un mayor riesgo de demencia, otros no encuentran una relación estadísticamente significativa en este sentido.

A partir del conocimiento del impacto de los medicamentos con efectos anticolinérgicos en adultos mayores, se han desarrollado diversas herramientas para cuantificar la carga anticolinérgica. La primera, propuesta por Summers en 1978, fue la Drug Risk Number (DRN), que clasificaba el riesgo de delirios inducidos por fármacos, aunque actualmente se considera obsoleta (Summers, 1978; Lavrador et al., 2023). En el año 2001, Han y colaboradores desarrollaron una escala que asignaba puntuaciones a los medicamentos según su contribución a la carga anticolinérgica, actualizada en 2008 para incluir nuevos fármacos (Han et al., 2001; Han et al., 2008; O'Donnell et al., 2016). Esta base sirvió para desarrollar la Anticholinergic Drug Scale (ADS) de Carnahan y colaboradores, que se apoya en la medición de la actividad anticolinérgica sérica (Carnahan et al., 2006; Krüger et al., 2021).

Posteriormente, surgieron otras escalas como la Anticholinergic Burden Classification (ABC), la Anticholinergic Load Scale (ACL) y la Anticholinergic Activity Scale (AAS), que combinan datos clínicos con mediciones *in vitro* de actividad anticolinérgica (Aizenberg et al., 2002; Ancelin et al., 2006; Chew et al., 2008; O'Donnell et al., 2016). Por su parte, Minzenberg et al. (2004) elaboraron una tabla específica para fármacos psiquiátricos, considerando su afinidad por receptores muscarínicos cerebrales y su potencial para efectos adversos centrales (Minzenberg et al., 2004; Lavrador et al., 2023).

También se desarrollaron escalas centradas en el impacto cognitivo, como la Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), la Anticholinergic Risk Scale (ARS) y la escala Cancelli (Boustani et al., 2008; Rudolph et al., 2008; Cancelli et al., 2008a, 2008b). Destaca el Drug Burden Index

(DBI) de Hilmer et al. (2007), que cuantifica la exposición acumulada a fármacos anticolinérgicos y sedantes incluyendo la dosis prescrita, siendo una herramienta especialmente completa para población geriátrica. A partir de esta herramienta, Byrne et al. (2018) llevó a cabo un estudio en el que clasificó los principios activos incluidos en el DBI según su naturaleza anticolinérgica o sedante, con el fin de afinar su aplicabilidad clínica.

En años recientes, se han publicado nuevas escalas como la AAS revisada por Ehrt et al. (2010), la Escala de Carga Anticolinérgica (ALS) de Sittironnarit et al. (2011), y la escala basada en ABC por Whalley et al. (2012). En el año 2013, Duran y colaboradores publicaron una escala con un listado detallado de fármacos puntuados según su potencial anticolinérgico (Duran et al., 2013), seguida por las escalas de Salahudeen y Kiesel, y la Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale (MARANTE) de Klamer y colaboradores, que además incorpora las dosis prescritas (Salahudeen et al., 2015; Klamer et al., 2017; Kiesel et al., 2018).

Los estudios mencionados, junto con sus características principales, se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de los estudios y sus escalas anticolinérgicas

Escala	**Estudio**	**Tipo de estudio**	**Asociación entre fármacos anticolinérgicos y riesgo de reacciones adversas**
DRN	Summers et al., 1978	Investigación clínica	Sí
Cr-AS	Han et al.,2001	Longitudinal	No
	Han et al.,2008	Cohorte prospectiva	Sí
ABS	Aizenberg et al., 2002	Prospectivo	Sí
	Minzenberg et al., 2004	Ensayo in vitro/Estudio de cohortes	Sí
ADS	Carnahan et al., 2006	Transversal	Sí
ABC	Ancelin et al., 2006	Longitudinal	Sí
DBI	Hilmer et al., 2007	Transversal	Sí
	Chew et al., 2008	Ensayo in vitro	Sí
ACB	Boustani et al., 2008	Revisión sistemática	Sí
ARS	Rudolph et al., 2008	Cohortes, retrospectivo	Sí
Cancelli	Cancelli et al., 2008a	Retrospectivo	Sí
	Cancelli et al., 2008b	Transversal	Sí
AAS	Ehrt et al., 2010	Cohorte longitudinal	Sí
ALS	Sittironnarit et al., 2011	Transversal	Sí
Whalley	Whalley et al., 2012	Longitudinal	No
Duran	Duran et al., 2013	Revisión sistemática	Sí
DBI	Salahudeen et al., 2015	Longitudinal	Sí
MARANTE	Klamer et al., 2017	Revisión sistemática	Sí
German ACB	Kiesel et al., 2018	Revisión sistemática	Sí
DBI	Byrne et al., 2018	Transversal	Sí

Entre los distintos estudios dedicados al desarrollo de escalas de carga anticolinérgica, se evidencian diferencias en las metodologías empleadas (O'Donnell et al., 2016). En términos generales, estas escalas buscan elaborar listados de fármacos con efectos anticolinérgicos, clasificándolos según su potencia. No obstante, las variaciones en la definición de dicha potencia anticolinérgica han generado discrepancias entre los medicamentos incluidos en cada escala, de modo que algunos fármacos aparecen en ciertos listados, pero no en otros (O'Donnell et al., 2016). Por ejemplo, se encuentran escalas que incluyen un gran número de medicamentos, como la escala de Kiesel, que contabiliza 334 fármacos (Kiesel et al., 2018), frente a otras más reducidas, como la escala MARANTE, que contiene solo 41 fármacos (Klamer et al., 2017).

En relación con las diferencias metodológicas entre las escalas, se observa que los criterios empleados para determinar la contribución de cada fármaco a la carga anticolinérgica total han generado que un mismo medicamento aparezca en varias escalas con diferentes valores de potencia anticolinérgica (O'Donnell et al., 2016). Por ejemplo, algunos autores, como Carnahan y colaboradores, basan la elaboración de la escala ADS en la medición directa de la actividad anticolinérgica sérica para estimar la potencia de los fármacos (Carnahan et al., 2006; Krüger et al., 2021). En contraste, otros autores prefieren apoyarse en la evaluación clínica y en el consenso de paneles de expertos sobre medicamentos con efectos anticolinérgicos y escalas previas, como es el caso de la escala AAS desarrollada por Ehrt y colaboradores (Ehrt et al., 2010). Estas diferencias metodológicas también explican que algunas escalas incluyan medicamentos sedantes además de aquellos con efectos anticolinérgicos, como sucede con la escala Drug Burden Index (DBI) de Hilmer et al., lo que contribuye a una mayor variabilidad entre las distintas herramientas disponibles (Hilmer et al., 2007).

Considerando la mencionada variabilidad entre escalas, resulta fundamental evaluar la concordancia entre las distintas herramientas de medición de la carga anticolinérgica. En este contexto, el estudio de Lozano-Ortega et al. (2019) analizó la concordancia entre las puntuaciones asignadas a los fármacos en seis escalas diferentes. Para ello, calcularon los coeficientes de correlación de Spearman entre las puntuaciones de potencial anticolinérgico asignadas a los medicamentos comunes en dichas escalas. Los resultados mostraron una alta concordancia entre las escalas ACB y ADS, mientras que la correlación entre las escalas ABC y ALS fue baja (Lozano-Ortega et al., 2019).

Considerando todas las diferencias entre escalas, se concluye que, según la herramienta utilizada, un mismo nivel de carga anticolinérgica puede asociarse con distinta gravedad de reacciones adversas, ingresos hospitalarios, costos económicos, entre otros efectos. Esta

variabilidad genera controversia a la hora de elegir una escala u otra, dependiendo del resultado clínico que se desea evaluar (Lozano-Ortega et al., 2019). Además, dado que no existe una herramienta de referencia definitiva para medir la carga anticolinérgica, ninguna de las escalas disponibles puede considerarse un estándar aceptado para su cuantificación (O'Donnell et al., 2016; Park et al., 2019).

CRITERIOS STOPP-START Y CRITERIOS DE BEERS

La población de edad avanzada se caracteriza por presentar multimorbilidad, fragilidad y polimedicación frecuente (Delgado-Silveira et al., 2023; O'Mahony et al., 2023). En este contexto, aumenta la probabilidad de prescripciones inapropiadas de medicamentos (PIM). Para comprender qué son las PIM, es necesario definir primero la prescripción adecuada. En términos generales, un fármaco se considera apropiado cuando cuenta con sólida evidencia que respalda su uso para una indicación específica, es adecuado para la situación clínica del paciente, se tolera bien en la mayoría de los casos y presenta una favorable relación coste-efectividad (Silveira et al., 2009; Delgado-Silveira et al., 2023). Además, en los adultos mayores, la prescripción debe considerar la esperanza de vida individual, evitando terapias preventivas en quienes tienen un pronóstico de supervivencia limitado, y priorizando medicamentos con un balance beneficio/riesgo positivo (Gallagher et al., 2007; Silveira et al., 2009).

Por tanto, una prescripción se considera inapropiada cuando el riesgo de efectos adversos supera el beneficio clínico esperado, especialmente si existen alternativas terapéuticas más seguras y/o efectivas (Silveira et al., 2009; Delgado-Silveira et al., 2023). Dentro de las prescripciones inapropiadas (PIM) destacan las prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI), que incluyen la administración de fármacos en dosis, frecuencia o duración superiores a las recomendadas, así como la prescripción de medicamentos con alta probabilidad de interacciones medicamentosas o con patologías específicas, y la duplicidad de fármacos de la misma clase (Silveira et al., 2009; Delgado-Silveira et al., 2023).

Asimismo, se consideran PIM las prescripciones potencialmente inapropiadas por omisión (PPO), que ocurren cuando no se prescribe un medicamento beneficioso y clínicamente indicado sin justificación válida (Gallagher et al., 2007; Silveira et al., 2009; Delgado-Silveira et al., 2023). Este concepto fue introducido por Gallagher y colaboradores en la primera edición de los criterios STOPP/START en 2007 (Gallagher et al., 2007).

Las PIM representan un problema de gran relevancia, ya que afectan directamente la salud de los pacientes, reducen su funcionalidad y calidad de vida, y pueden provocar efectos adversos,

interacciones medicamentosas o tratamientos ineficaces. Además, las PIM generan un incremento en el gasto de recursos y costes sociosanitarios (Delgado-Silveira et al., 2023; O'Mahony et al., 2023).

Las PIM son consecuencia de una selección inadecuada de la medicación, ya sea en cuanto a dosis, posología o duración del tratamiento. A pesar de la gravedad de este problema, aún no existe un consenso claro que guíe de forma definitiva la prevención de las PIM en pacientes mayores (Gallagher et al., 2007; Silveira et al., 2009).

Para optimizar la farmacoterapia y reducir la polifarmacia, así como minimizar las PIM, se pueden aplicar diversas estrategias. La más común consiste en realizar revisiones periódicas de la medicación crónica, con el fin de identificar y corregir posibles PIM (Delgado-Silveira et al., 2023).

De hecho, en el año 2018, la Red de Atención Farmacéutica de Europa definió la revisión de la medicación como "una evaluación estructurada de los medicamentos de un paciente con el objetivo de optimizar su uso y mejorar los resultados en salud, lo que implica detectar problemas relacionados con los medicamentos y recomendar intervenciones" (O'Mahony et al., 2023).

En este contexto, diversos autores han desarrollado criterios explícitos que resumen la evidencia disponible sobre las prescripciones potencialmente inapropiadas, así como las situaciones en las que la solución a una PIM pasa por la desprescripción del medicamento (Delgado-Silveira et al., 2023; O'Mahony et al., 2023).

Los primeros criterios publicados para identificar prescripciones inapropiadas en adultos mayores fueron los criterios de Beers, desarrollados en el año 1991 por Beers y colaboradores. Estos criterios tenían como objetivos examinar el uso inadecuado de medicamentos en personas mayores, definir intervenciones para mejorar su atención y servir como herramienta para evaluar el desempeño clínico de los médicos prescriptores y las instituciones, funcionando, así como un sistema de garantía de calidad (Beers et al., 1991). Además, el diseño de estos criterios buscaba ser sencillo y fácil de aplicar, con el fin de apoyar la formación tanto del personal en residencias de ancianos como de los cuidadores de pacientes no institucionalizados, quienes en muchas ocasiones carecían de formación sanitaria (Beers et al., 1991). Desde su primera edición, los criterios de Beers han sido revisados y actualizados periódicamente, llegando a su versión más reciente en el año 2023, publicada por la American Geriatrics Society (American Geriatrics Society, 2023).

Aunque los criterios de Beers fueron los primeros en publicarse y gozan de amplia difusión internacional, su aplicación en Europa ha sido relativamente limitada. Esta situación generó la necesidad de desarrollar criterios explícitos más ajustados a las características de los adultos mayores europeos y a los medicamentos aprobados y comercializados en este continente (Silveira et al., 2014). Como respuesta, en Irlanda se crearon en el año 2008, los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) y START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment), desarrollados por Gallagher y colaboradores y, posteriormente respaldados por la European Union Geriatric Medicine Society (Gallagher et al., 2007; Silveira et al., 2014).

Estos criterios están organizados según los sistemas fisiológicos y se basan en la evidencia disponible para identificar problemas clínicos relacionados con la prescripción inadecuada de medicamentos (criterios STOPP), así como para detectar la omisión de prescripciones necesarias (criterios START). Además, al agruparse por sistemas fisiológicos, permiten correlacionar las recomendaciones con el diagnóstico específico del paciente y facilitan su integración en sistemas informáticos de prescripción (Gallagher et al., 2007; Silveira et al., 2014; Delgado-Silveira et al., 2023; O'Mahony et al., 2023).

Desde su publicación inicial en el año 2008, los criterios STOPP-START han sido actualizados en varias ocasiones, llegando a su versión más reciente en el año 2023 (O'Mahony et al., 2023). Es importante destacar que todas las versiones han sido traducidas al español, lo que ha favorecido su uso y difusión en países hispanohablantes, además de haber sido adaptados en el año 2013 para su aplicación específica en atención primaria (Silveira et al., 2014).

Los criterios explícitos para identificar prescripciones potencialmente inapropiadas (PIM) en adultos mayores han ido ganando protagonismo desde la publicación de la primera versión de los criterios de Beers en el año 1991 (O'Mahony et al., 2023). Estos criterios juegan un papel cada vez más relevante tanto en la práctica clínica diaria como en la investigación sobre prescripciones inapropiadas, las cuales deben evitarse siempre que sea posible para minimizar los daños relacionados con la medicación en adultos mayores (Delgado-Silveira et al., 2023; O'Mahony et al., 2023).

Actualmente, la detección y prevención de las PIM es un componente esencial en la revisión rutinaria de la medicación, especialmente en personas de edad avanzada con multimorbilidad y polifarmacia, donde se ha demostrado que estas intervenciones aportan beneficios significativos (Delgado-Silveira et al., 2023; O'Mahony et al., 2023). En este contexto, los criterios STOPP-START y los criterios de Beers constituyen herramientas reproducibles, fáciles de aplicar y

estandarizadas que facilitan la revisión de la medicación por parte de los profesionales sanitarios responsables. Su uso ha demostrado reducir la polifarmacia, disminuir los eventos adversos y optimizar el uso de los recursos sanitarios (Delgado-Silveira et al., 2023).

La eficacia de estas herramientas radica en que se basan en criterios definidos a partir de evidencia científica y del consenso de paneles de expertos para identificar las PIM. No obstante, su principal limitación es que requieren actualizaciones periódicas para evitar quedar obsoletas debido a la constante evolución del conocimiento farmacológico (Silveira et al., 2014).

Además de los criterios explícitos mencionados, y ante la creciente preocupación por el impacto de las PIM en adultos mayores, se han desarrollado también métodos implícitos como herramientas para su detección (Silveira et al., 2014). Estos métodos se basan en el juicio clínico individual de cada medicamento prescrito, considerando las características específicas del paciente y la indicación para la cual se ha prescrito el fármaco en cuestión (Silveira et al., 2014).

Entre los métodos implícitos destaca el Medication Appropriateness Index (MAI), desarrollado por Hanlon y colaboradores en el año 1992 (Hanlon et al., 1992; Silveira et al., 2014). Aunque estos métodos son altamente fiables, presentan ciertas limitaciones en comparación con los criterios explícitos: su aplicación es mucho más laboriosa y requiere un tiempo considerable, además de depender en gran medida del conocimiento y experiencia del profesional que los emplea (Silveira et al., 2014).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

En la población adulta mayor, la administración de fármacos con alta actividad anticolinérgica, como los antidepresivos tricíclicos, incrementa de manera significativa el riesgo de experimentar eventos adversos graves relacionados con dichos efectos farmacológicos. Entre estos eventos se incluyen caídas y fracturas óseas, que aumentan la morbilidad y disminuyen la calidad de vida; el deterioro cognitivo progresivo y la demencia, condiciones que agravan la vulnerabilidad funcional y social de estos pacientes; así como un incremento en la mortalidad asociada, ya sea directa o indirectamente, a estas complicaciones.

Este riesgo es particularmente relevante debido a que los adultos mayores presentan una mayor susceptibilidad fisiológica a los efectos anticolinérgicos derivados del envejecimiento, la polifarmacia y la presencia de múltiples comorbilidades. A pesar de la evidencia acumulada y las recomendaciones clínicas contenidas en guías como los criterios STOPP-START y de Beers, que alertan sobre el potencial daño de estos fármacos en esta población, su prescripción continúa siendo frecuente y en muchas ocasiones no está adecuadamente justificada o monitorizada.

Por tanto, se plantea que una evaluación rigurosa y un manejo clínico más cuidadoso de la prescripción de fármacos anticolinérgicos en adultos mayores podrían disminuir la incidencia de estos eventos adversos, mejorando los resultados en salud y la calidad de vida de este grupo vulnerable.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar el impacto clínico y la adecuación del uso de medicamentos con alta carga anticolinérgica, en particular antidepresivos, en adultos mayores, analizando su relación con la aparición de eventos adversos como demencia, caídas, fracturas y mortalidad, así como la frecuencia y justificación de su prescripción según los criterios STOPP-START y Beers.

Objetivos secundarios

1. Analizar la adecuación de la prescripción de fármacos con alta actividad anticolinérgica en adultos mayores de 65 años, aplicando los criterios STOPP-START y Beers, e identificar situaciones en las que su uso no esté clínicamente justificado.

2. Identificar y describir los fármacos con mayor potencial anticolinérgico que se prescriben

con mayor frecuencia en la población geriátrica.

3. Evaluar y comparar la incidencia de demencia en adultos mayores tratados a largo plazo con antidepresivos que presentan efectos anticolinérgicos frente a aquellos tratados con antidepresivos sin dichos efectos.

4. Examinar la asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos, fármacos con alta actividad anticolinérgica, y la ocurrencia de eventos adversos como caídas, fracturas y mortalidad en adultos mayores.

Capítulo I:

Uso de fármacos anticolinérgicos en adultos mayores en España: evaluación del cumplimiento de los criterios STOPP-START y Beers. Un estudio descriptivo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común, y su prevalencia aumenta con la edad (Niu et al., 2017). Diversos estudios han demostrado una asociación entre el uso de fármacos anticolinérgicos y un riesgo elevado de deterioro de la función física y cognitiva (Ruxton et al., 2015; Araklitis & Robinson, 2020; Pieper et al., 2020).

Los fármacos anticolinérgicos se prescriben para diversas afecciones clínicas, como la incontinencia urinaria, la enfermedad de Parkinson y la depresión, entre otras (Osakidetza, 2019). Algunos de estos medicamentos, como los utilizados para la incontinencia urinaria, se prescriben específicamente por sus propiedades anticolinérgicas. En cambio, en otros casos, sus efectos anticolinérgicos no están relacionados con su finalidad terapéutica principal (Osakidetza, 2019). Los efectos anticolinérgicos de estos fármacos pueden repercutir negativamente en múltiples sistemas fisiológicos, y la evidencia sugiere que estos efectos son acumulativos, un fenómeno conocido como carga anticolinérgica.

La carga anticolinérgica se refiere al impacto acumulativo de tomar uno o más medicamentos que potencialmente pueden causar efectos adversos anticolinérgicos (Candel Molina et al., 2020). Los factores que influyen en la carga global incluyen la potencia anticolinérgica de cada fármaco y su dosificación. Se estima que existen más de 100 medicamentos en el mercado que pueden contribuir a esta carga (Candel Molina et al., 2020). En consecuencia, a mayor número de fármacos anticolinérgicos utilizados, mayor es el riesgo potencial de deterioro cognitivo y/o demencia. No obstante, las evidencias disponibles sobre una relación causal directa aún no son concluyentes (Gray et al., 2015; Richardson et al., 2018; Kodesh et al., 2019).

Los fármacos que atraviesan más fácilmente la barrera hematoencefálica tienden a causar efectos adversos en el sistema nervioso central con más frecuencia que los fármacos con una capacidad limitada para atravesar dicha barrera. (Ghossein et al., 2023). Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran el deterioro cognitivo, la confusión, la desorientación, la agitación, las alucinaciones, el delirio, las caídas, los déficits de atención, los problemas de concentración y la pérdida de memoria (Osakidetza, 2019).

Los receptores muscarínicos M1–M5, implicados en procesos de aprendizaje y memoria, se localizan en diversas regiones del cerebro. Por ello, cuando los fármacos anticolinérgicos atraviesan la barrera hematoencefálica, pueden interferir con funciones cognitivas fundamentales (Araklitis & Robinson, 2020).

Los adultos mayores son especialmente vulnerables a estos efectos, ya que la edad avanzada constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de demencia (Niu et al., 2017). Actualmente, existe un debate abierto en la literatura científica sobre si el uso prolongado de ciertos anticolinérgicos, prescritos para múltiples afecciones, podría contribuir o incluso acelerar la aparición de demencia en esta población (Gray et al., 2015).

Nuestra hipótesis plantea que el aumento de la esperanza de vida, junto con la creciente prevalencia de enfermedades crónicas, ha contribuido a una mayor incidencia de polifarmacia en la población de edad avanzada. Como consecuencia, y a pesar de los riesgos bien documentados asociados a la carga anticolinérgica, riesgos contemplados en los criterios STOPP-START y Beers, estas recomendaciones no se aplican de forma sistemática en la práctica clínica.

La complejidad inherente a la multimorbilidad y la polifarmacia en adultos mayores dificulta la implementación rigurosa de estos criterios, que a menudo son pasados por alto o ignorados. Es probable que el incumplimiento de dichas directrices se haya acentuado en los últimos años, lo que podría estar contribuyendo al incremento de efectos adversos a largo plazo asociados a una elevada carga anticolinérgica, como el deterioro cognitivo y la demencia.

OBJETIVO

Este estudio tiene como objetivo evaluar el grado de cumplimiento de los criterios STOPP-START y Beers en pacientes de 65 años o más, específicamente en relación con el uso concomitante de medicamentos con alta potencia anticolinérgica en contextos donde su prescripción no está clínicamente justificada. Como objetivo secundario, este trabajo pretende calcular el riesgo absoluto de desarrollar demencia entre aquellos pacientes que cumplen con los criterios STOPP-START y criterios de Beers y entre aquellos pacientes que no los cumplen.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio corresponde a un análisis observacional de tipo descriptivo, basado en datos procedentes de la Base de Datos Española de Investigación Farmacoepidemiológica (BIFAP). BIFAP es una base de datos informatizada, dinámica y longitudinal que recopila historias clínicas anonimizadas de atención primaria procedentes de doce comunidades autónomas de España.

Esta base de datos es financiada y gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y forma parte de DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network), una iniciativa de *big data* impulsada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Red Europea de Regulación de Medicamentos (EMRN).

El estudio fue aprobado por el Comité Científico del BIFAP (referencia: 24_2022) y por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos de la Comunidad de Madrid (CEIm-R) (número: 3_05Mayo2023).

Participantes

La población del estudio estuvo compuesta por pacientes de ambos sexos con una edad igual o superior a 65 años durante el periodo de observación. El análisis se centró en aquellos pacientes que presentaban dos o más prescripciones simultáneas de medicamentos con alta potencia anticolinérgica, autorizados y comercializados en España (según se detalla en la Tabla 3), mantenidas durante un periodo mínimo de seis meses.

El periodo de estudio comprendió desde enero de 2008 hasta diciembre de 2023, último año con datos completos disponibles en la base de datos BIFAP. A efectos de este estudio, se consideró que un paciente tenía riesgo de alta carga anticolinérgica cuando presentaba dos o más prescripciones simultáneas de fármacos con alta potencia anticolinérgica, mantenidas durante al menos seis meses consecutivos dentro del periodo de análisis.

Cabe señalar que, en el sistema de atención primaria en España, el intervalo máximo entre revisiones de la medicación suele ser de hasta 12 meses. Sin embargo, un periodo de estudio de solo un año podría resultar insuficiente para identificar un número representativo de pacientes con exposiciones prolongadas (≥6 meses) a estos medicamentos. Por este motivo, se optó por ampliar el periodo de estudio a 16 años, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2023.

Tabla 3. Criterios STOPP-START y criterios de Beers para el uso potencialmente inapropiado de medicamentos en adultos mayores. Todos estos medicamentos están autorizados y comercializados en España.

Fármacos (códigos ATC) con alta carga anticolinérgica	Razonamiento	Recomendación
Atropina (A03BA01) (excluida vía oftálmica) Butilescopolamina (A03BB01) Mebeverina (A03AA04)	Importantes efectos anticolinérgicos, eficacia incierta	Evitar. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.
Fesoterodina (G04BD1) Flavoxato (G04BD02) Oxibutinina (G04BD04) Propiverina (G04BD06) Solifenacina(G04BD08) Tolterodina (G04BD07) Trospio (G04BD09)	Importantes propiedades anticolinérgicas	Evitar. Minimizar el número de fármacos anticolinérgicos. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.
Amitriptilina (N06AA09) Clomipramina (N06AA04) Doxepina (N06AA12) Imipramina (N06AA02) Nortriptilina (N06AA10) Trimipramina(N06AA06)	Altamente anticolinérgico, sedante, causan hipotensión ortostática; Perfil de seguridad de la doxepina a dosis bajas (≤6 mg/día) comparable al del placebo.	Evitar. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.
Clorpromazina (N05AA01) Clozapina (N05AH02) Levomepromazina (N05AA02) Olanzapina (N05AH03)	Aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (ictus) y mayor tasa de deterioro cognitivo y mortalidad en personas con demencia Evitar los antipsicóticos para los problemas de conducta de la demencia o el delirio a menos que no hayan fracasado o no sean posibles otras opciones farmacológicas (por ejemplo, intervenciones conductuales) y el adulto mayor amenace con un daño sustancial a sí mismo o a otros.	Evitar, excepto en esquizofrenia o trastorno bipolar, o para uso a corto plazo como antiemético durante la quimioterapia. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas aumenta el riesgo de toxicidad anticolinérgica.

Tabla 3 (continuación). Criterios STOPP-START y criterios de Beers para el uso potencialmente inapropiado de medicamentos en adultos mayores. Todos estos medicamentos están autorizados y comercializados en España.

Fármacos (códigos ATC) con alta carga anticolinérgica	Razonamiento	Recomendación
Biperideno (N04AA02) Trihexifenidilo (N04AA01)	No se recomienda para la prevención o el tratamiento de síntomas extrapiramidales con antipsicóticos, ya que existen agentes más eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.	Evitar. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.
Ciproheptadina (R06AX02) Clorfenamina (R06AB04) Difenhidramina (R06AA02) Dimenhidrinato (R06AA11) Dexclorfeniramina (R06AB02) Doxilamina (R06AA09) Hidroxicina (N05BB01) Meclozina (R06AE05)	Altamente anticolinérgico; el aclaramiento se reduce con la edad avanzada y se desarrolla tolerancia cuando se utiliza como hipnótico; riesgo de confusión, sequedad de boca, estreñimiento y otros efectos anticolinérgicos o toxicidad Puede ser apropiado el uso de difenhidramina en situaciones como el tratamiento agudo de una reacción alérgica grave.	Evitar. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.
Ciclobenzaprina (M03BX08) Tizanidina (M03BX02)	La mayoría de los relajantes musculares son mal tolerados por los adultos mayores porque algunos tienen efectos adversos anticolinérgicos, sedación, aumento del riesgo de fracturas; eficacia a dosis toleradas por los adultos mayores cuestionable.	Evitar. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.
Aclidinio (R03BB05) Ipratropio (R03BB01) Tiotropio (R03BB04) Umeclidinio (R03BB07)	Propiedades anticolinérgicas	Evitar; minimizar el número de fármacos anticolinérgicos. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.
Dicicloverina (A03AA07) Disopiramida (C01BA03)	Importantes propiedades anticolinérgicas	Evitar; minimizar el número de fármacos anticolinérgicos. El uso simultáneo de 2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad anticolinérgica.

Este criterio permite identificar prescripciones que pueden contribuir a una mayor carga anticolinérgica, lo que podría reflejar una falta de adherencia a los criterios STOPP (O'Mahony et al., 2023) y un posible uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores, tal como se señala en los criterios de Beers (American Geriatrics Society, 2023).

Además, el estudio evaluó la presencia de diagnósticos relacionados con deterioro cognitivo y/o demencia durante el mismo periodo, utilizando los sistemas de codificación CIE-10 y SNOMED, tal como están implementados en la base de datos BIFAP.

Con el fin de controlar posibles sesgos, también se registraron las prescripciones de fármacos indicados para el tratamiento del deterioro cognitivo y la demencia, incluyendo: donepezilo (ATC: N06DA02), galantamina (N06DA04), rivastigmina (N06DA03) y memantina (N06DX01). Estos medicamentos se detallan en la Tabla 6.

No obstante, el uso de fármacos con efectos anticolinérgicos puede ser clínicamente apropiado en determinadas situaciones, tales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, patologías cardiovasculares, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria (tras la falta de respuesta a intervenciones no farmacológicas), espasmos musculares, lumbalgia, dolor neuropático, así como en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, trastorno delirante, trastornos afectivos, trastorno bipolar, depresión endógena, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de ansiedad generalizada, insomnio grave, distonía aguda inducida por fármacos y parkinsonismo secundario.

Por esta razón, se excluyeron del análisis todos los pacientes que presentaban, en su historial clínico, un registro en SNOMED correspondiente a cualquiera de los 59 códigos diagnósticos relacionados con estas patologías, así como aquellos con códigos descendientes asociados.

La idoneidad del tratamiento con fármacos anticolinérgicos en estas condiciones clínicas depende de la gravedad y persistencia de los síntomas, y debe ser valorada individualmente.

Descripción de la medicación

Los fármacos anticolinérgicos incluidos en este estudio fueron clasificados conforme al sistema Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) de la Organización Mundial de la Salud. Estos medicamentos, que se presentan en la Tabla 3, poseen un alto potencial anticolinérgico y estaban autorizados y comercializados en España antes del inicio del periodo de estudio (2008). No obstante, debido a que existen condiciones clínicas específicas en las cuales el uso de fármacos con efectos anticolinérgicos resulta apropiado y justificado, ciertos medicamentos con

propiedades anticolinérgicas fueron excluidos del análisis. Las condiciones clínicas que avalan su uso adecuado se describen en detalle en la sección “Participantes” previamente mencionada.

Criterios STOPP-START y criterios de Beers

La selección de fármacos con alto potencial anticolinérgico se fundamentó en la versión más reciente de los criterios STOPP-START (versión 3, actualizada en 2023) de O’Mahony et al. (O’Mahony et al., 2023), así como en la versión 7 actualizada en 2023 de los criterios Beers, publicados por la American Geriatrics Society (American Geriatrics Society, 2023).

Según los criterios Beers, los fármacos listados en la Tabla 3 se asocian con una elevada actividad anticolinérgica y pueden contribuir a un aumento significativo de la carga anticolinérgica global (American Geriatrics Society, 2023). La única excepción son los fármacos anticolinérgicos inhalados, que presentan efectos secundarios anticolinérgicos principalmente locales y de baja intensidad. No obstante, su administración concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede incrementar la carga anticolinérgica total.

Los criterios Beers recomiendan evitar o minimizar la prescripción simultánea de fármacos con efectos anticolinérgicos significativos, debido al riesgo incrementado de deterioro cognitivo asociado a esta práctica (American Geriatrics Society, 2023).

Según los criterios STOPP-START, la prescripción simultánea de dos o más fármacos con propiedades anticolinérgicas incrementa el riesgo de toxicidad muscarínica y anticolinérgica, constituyendo un criterio STOPP para evitar esta práctica (O'Mahony et al., 2023). Por lo tanto, esta recomendación coincide con la de los criterios Beers, que aconsejan evitar o minimizar el número de prescripciones concomitantes de medicamentos con efectos anticolinérgicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características de los pacientes, incluyendo el sexo, la proporción de pacientes perdidos durante el seguimiento, el cumplimiento de los criterios STOPP-START y Beers, la mortalidad y la incidencia de demencia, se expresan en porcentajes. Para las variables continuas, como la edad y la duración del seguimiento, se calcularon la media y la desviación estándar.

Se evaluó la incidencia de demencia y otras formas de deterioro cognitivo en la población del estudio. El riesgo absoluto de demencia o deterioro cognitivo se calculó tanto para los pacientes que utilizaban dos o más fármacos simultáneos con alta potencia anticolinérgica como para aquellos que no los utilizaban.

Este riesgo absoluto se determinó comparando la proporción de pacientes con diagnóstico de demencia entre quienes cumplían los criterios STOPP-START y Beers y quienes no los cumplían. Además, se analizó el riesgo absoluto de demencia en la población expuesta a fármacos anticolinérgicos, considerando tanto a los pacientes adherentes como no adherentes a dichos criterios.

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el software STATA, versión 17.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 2.751.169 pacientes, de los cuales 1.194.263 (43,4%) eran hombres y 1.556.906 (56,6%) mujeres. De estos, 678.499 pacientes (24,7%) no completaron el seguimiento. Las razones para la no finalización fueron: fallecimiento (205.937 pacientes, 7,5% de la cohorte total), exclusión por criterios de edad (167 pacientes, 0,01%) y falta de datos durante el seguimiento (472.395 pacientes, 17,2%).

La edad media al inicio del estudio fue de 72,8 años (DE = 7,9), con un rango de 65 a 109 años. Al finalizar, la edad media era de 75,4 años (DE = 9,9), con un máximo de 110 años. La duración media del seguimiento fue de 3.229 días (DE = 1.076,3), con un rango de 0 a 5.843 días. Sin embargo, los pacientes con seguimiento de 0 días fueron excluidos por considerarse perdidos durante el seguimiento, correspondiendo al 17,2 % de pacientes con datos incompletos.

Además, el tiempo medio de registro y seguimiento en la base de datos BIFAP fue de 4.682,7 días (DE = 2.145,5), con un rango de 1 a 9.161 días. De los 2.751.169 pacientes al inicio, 2.072.670 (75,3%) completaron el seguimiento, y de estos, 81.405 (3,9%) desarrollaron demencia o alguna forma de deterioro cognitivo durante el periodo estudiado.

Por otra parte, 529.398 pacientes (25,5%) recibieron prescripciones de dos o más fármacos anticolinérgicos listados en la Tabla 3. De ellos, 53.926 (10,2%) incumplieron los criterios STOPP-START y Beers al usar simultáneamente dos o más fármacos con alta potencia anticolinérgica. En contraste, 475.472 pacientes (89,8%) con múltiples prescripciones anticolinérgicas no los utilizaron de forma simultánea, cumpliendo así con dichos criterios (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los pacientes

Características	Pacientes (N= 2.751.169)
Hombres [n (%)]	1.194.263 (43,4)
Mujeres [n (%)]	1.556.906 (56,6)
Final del seguimiento por muerte [n (%)]	205.937 (7,5)
Final del seguimiento por edad [n (%)]	167 (0,01)
Final del seguimiento por pérdida durante el seguimiento [n (%)]	472.395 (17,2)
Total de pacientes perdidos en el seguimiento [n (%)]	678.499 (24,7)
Pacientes que finalizan el seguimiento [n (%)]	2.072.670 (75,3)
Media del tiempo de seguimiento, días (Standard dev.)	3.228.995 (1.076,3)
Tiempo medio en BIFAP, días (Standard dev.)	4.682.706 (2.145,5)
Tiempo en BIFAP, pacientes perdidos [n (%)]	59.241 (2,2)
Edad inicial, media (Standard dev.)	72.756 (7,9)
Edad al final, media (Standard dev.)	75.428 (9,9)
Demencia entre pacientes que finalizan el estudio [n (%)]	81.405 (3,9)
Uso de dos o más fármacos anticolinérgicos entre los pacientes que finalizan el estudio [n (%)]	529.398 (25,5)
Incumplimiento de los criterios STOPP-START y los criterios de Beers entre los usuarios de dos o más fármacos anticolinérgicos [n (%)]	53.926 (10,2)
Cumplimiento de los criterios STOPP-START y los criterios de Beers entre los usuarios de dos o más fármacos anticolinérgicos [n (%)]	475.472 (89,8)

De los 81.405 pacientes que desarrollaron demencia durante el periodo de estudio, 43.361 (53,3%) no estaban expuestos a fármacos anticolinérgicos, mientras que 38.044 (46,7%) sí recibieron uno o más de estos medicamentos. Entre los pacientes expuestos, 30.845 (81,1%) no utilizaron simultáneamente varios fármacos anticolinérgicos, mientras que 7.199 (18,9%) sí lo hicieron, práctica considerada inapropiada según los criterios STOPP y no conforme con los criterios Beers.

Por otro lado, dentro de los 529.398 pacientes con múltiples prescripciones de fármacos anticolinérgicos, 53.926 (10,2%) incumplieron los criterios STOPP-START y Beers, y 475.472 (89,8%) los cumplieron.

El riesgo absoluto de desarrollar demencia fue del 6,5% entre los pacientes que cumplían ambos criterios, frente al 13,4 % en aquellos que no los cumplían.

En conjunto, la incidencia global de deterioro cognitivo y/o demencia en la población estudiada fue del 3,9% (ver Tabla 5).

Tabla 5. Cumplimiento de los criterios STOPP-START y los criterios de Beers y riesgo absoluto de demencia

	Cumplen criterios n(%)	NO cumplen criterios n(%)	TOTAL
Demencia	30.845 (81,1)	7.199 (18,9)	38.044*
NO demencia	444.627 (90,5)	46.727 (9,5)	491.354
TOTAL	475.472	53.926	529.398
Riesgo absoluto (%)	6,5	13,4	7,2**

* El número de pacientes que desarrollaron demencia y tenían varias prescripciones de fármacos anticolinérgicos (cumplimiento y no cumplimiento de los criterios STOPP-START y los criterios Beers). El número de pacientes que desarrollaron demencia pero no utilizaron varios fármacos anticolinérgicos fue de 43.361 pacientes.

** El riesgo absoluto puede indicar la magnitud del riesgo en el grupo de pacientes expuestos a varios fármacos anticolinérgicos, pero no tiene en cuenta el riesgo de demencia en pacientes que no están expuestos a varios fármacos anticolinérgicos (43.361 pacientes). Así pues, el riesgo absoluto en toda la población expuesta no indica si la exposición se asocia a un mayor riesgo de demencia.

En el estudio, el fármaco más prescrito fue el tiotropio, con un total de 1.010.269 prescripciones, representando el 19,3% del total. Le siguieron la amitriptilina, con 749.319 prescripciones (14,3%), el ipratropio, con 474.511 prescripciones (9,1%), y la solifenacina, con 402.366 prescripciones (7,7%). La cantidad de prescripciones para el resto de los medicamentos incluidos en el estudio fue similar, tal como se detalla en la Tabla 6.

No obstante, cabe señalar que algunos fármacos considerados, como la butilescopolamina, la clorfenamina, la difenhidramina, el dimehidrinato y la doxilamina, pueden ser dispensados sin receta médica en España, lo que podría ocasionar una subestimación en el recuento total de prescripciones para estos medicamentos.

Tabla 6. Prevalencia de medicaciones con alta potencia anticolinérgica basada en los criterios de Beers y en los criterios STOPP-START

Fármacos (Códigos ATC)	N	(%)
TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO (A)		
Fármacos para desórdenes funcionales gastrointestinales (A03)		
Atropina (A03BA01)	199	(0,0)
Butilescopolamina (A03BB01)	155.211	(3,0)
Diciclovering (A03AA07)	0	(0,0)
Mebeverina (A03AA04)	86.562	(1,7)
SISTEMA CARDIOVASCULAR (C)		
Terapia cardiaca (C01)		
Disopiramida (C01BA03)	3.938	(0,1)
SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES (G)		
Urológicos (G04)		
Fesoterodina (G04BD1)	226.106	(4,3)
Flavoxato (G04BD02)	673	(0,01)
Oxibutinina (G04BD04)	71.375	(1,4)
Propiverina (G04BD06)	91.315	(1,7)
Solifenacina(G04BD08)	402.366	(7,7)
Tolterodina (G04BD07)	110.841	(2,1)
Trospio (G04BD09)	15.888	(0,3)
SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO (M)		
Relajantes musculares (M03)		
Ciclobenzaprina (M03BX08)	82.399	(1,6)
Tizanidina (M03BX02)	85.744	(1,6)
SISTEMA NERVIOSO (N)		
Fármacos antiparkinsonianos (N04)		
Biperideno (N04AA02)	45.029	(0,9)
Trihexifenidilo (N04AA01)	16.580	(0,3)
Psicolépticos (N05)		
Chlorpromazina (N05AA01)	9.721	(0,2)
Clozapina (N05AH02)	9.602	(0,2)
Hydroxizina (N05BB01)	241.794	(4,6)
Levomepromazina (N05AA02)	54.761	(1,1)
Olanzapina (N05AH03)	0	(0,0)
Psicoanalépticos (N06)		
Amitriptilina (N06AA09)	749.319	(14,3)
Clomipramina (N06AA04)	116.321	(2,2)
Donepezilo (N06DA02)[1]	413.452	(7,9)
Doxepina (N06AA12)	4.299	(0,1)
Galantamina (N06DA04)[1]	63.293	(1,2)
Imipramina (N06AA02)	4.474	(0,1)
Memantina (N06DX01)[1]	145.446	(2,8)
Nortriptilina(N06AA10)	14.135	(0,3)
Rivastigmina (N06DA03)[1]	189.307	(3,6)
Trimipramina(N06AA06)	76	(0,0)

Tabla 6 (continuación). Prevalencia de medicaciones con alta potencia anticolinérgica basada en los criterios de Beers y en los criterios STOPP-START

SISTEMA RESPIRATORIO (R)		
Fármacos para patologías obstructivas de las vías aéreas (R03)		
Aclidinio (R03BB05)	140.471	(2,7)
Ipratropio (R03BB01)	474.511	(9,1)
Tiotropio (R03BB04)	1.010.269	(19,3)
Umeclidinio (R03BB07)	74.105	(1,4)
Antihistamínicos para uso sistémico (R06)		
Ciproheptadina (R06AX02)	91	(0,0)
Clorfenamina (R06AB04)	0	(0,0)
Difenhidramina (R06AA02)	237	(0,0)
Dimenhidrinato (R06AA11)	0	(0,0)
Dexclorfeniramina (R06AB02)	128.788	(2,5)
Doxilamina (R06AA09)	400	(0,01)
Meclozina (R06AE05)	1	(0,0)
Total	5.239.099	(100,0)

[1]Fármacos sin efectos anticolinérgicos, pero usados en el tratamiento de la demencia. Observados en el estudio para el control de sesgos.

Para minimizar el riesgo de sesgo, también se analizaron los fármacos autorizados y comercializados en España para el tratamiento de la demencia y el deterioro cognitivo. El donepezilo fue el medicamento más prescrito en esta categoría, con 413.452 recetas, representando el 7,9% del total. Le siguieron la rivastigmina con 189.307 recetas (3,6%), la memantina con 146.446 recetas (2,8%) y la galantamina con 63.293 recetas (1,2%). En total, se registraron 811.498 recetas de tratamientos para la demencia durante el periodo de estudio.

De los pacientes incluidos, 81.405 desarrollaron demencia o deterioro cognitivo, por lo que los diagnósticos reflejados en el estudio corresponden a casos confirmados y no a sospechas o diagnósticos no verificados.

DISCUSIÓN

Este estudio a gran escala tuvo como objetivo analizar la relación entre el uso de medicamentos anticolinérgicos y la incidencia de demencia y deterioro cognitivo en una población envejecida. Con una cohorte de 2.751.169 pacientes, el trabajo ofrece un análisis exhaustivo de los patrones de prescripción de fármacos anticolinérgicos y su asociación con la aparición de demencia, destacando aspectos clave en el manejo farmacológico de los adultos mayores.

Entre los fármacos con efectos anticolinérgicos más frecuentemente prescritos en la población adulta mayor, destacan los antidepresivos. Sin embargo, existe un debate persistente en la literatura científica sobre si el uso de ciertos tipos de antidepresivos incrementa el riesgo de

demencia en esta población (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007). Algunos estudios sugieren que los efectos anticolinérgicos de ciertas clases, como los antidepresivos tricíclicos, pueden afectar negativamente la función cognitiva y aumentar el riesgo de demencia (Araklitis & Robinson, 2020). Por otro lado, investigaciones recientes indican que algunos antidepresivos podrían tener efectos neuroprotectores y reducir potencialmente el riesgo de demencia. Estos efectos beneficiosos se atribuyen a mecanismos como la modulación de la activación de células gliales, la promoción de la neurogénesis y sus propiedades antiinflamatorias (Kodesh et al., 2019).

Basándose en la hipótesis de que el mecanismo anticolinérgico contribuye al deterioro cognitivo y/o a la demencia en pacientes de edad avanzada, los antidepresivos con mayor potencial anticolinérgico han sido objeto de numerosos estudios. Los antidepresivos tricíclicos (ATC), cuyos efectos anticolinérgicos están bien documentados, fueron investigados por Gray et al. (2015), quienes concluyeron que el uso a largo plazo (más de tres años) de fármacos anticolinérgicos, como la doxepina a una dosis diaria de 10 mg, incrementa significativamente el riesgo de demencia. Además, recomendaron que estos antidepresivos se prescriban en pacientes mayores únicamente cuando no existan alternativas terapéuticas y siempre a la dosis efectiva más baja. Por otra parte, la carga anticolinérgica no es el único factor que influye en el riesgo de deterioro cognitivo y demencia; la duración de la exposición a estos fármacos también es crucial. En este sentido, Richardson et al. (2018) encontraron una fuerte asociación entre el uso prolongado de ciertas clases de fármacos anticolinérgicos y el desarrollo posterior de demencia.

Más allá de los antidepresivos, otros fármacos con efectos anticolinérgicos han sido estudiados por su posible contribución al desarrollo de demencia. Por ejemplo, Harnod et al. (2021) analizaron la relación entre la dosis y duración del tratamiento con antimuscarínicos vesiculares y el riesgo de demencia en una población taiwanesa de 55 años o más. Sus resultados mostraron que los pacientes que usaron estos fármacos (oxibutinina, propiverina, tolterodina, solifenacina, trospio, darifenacina y fesoterodina) durante al menos un año presentaron un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar demencia en comparación con quienes no estuvieron expuestos. Además, el riesgo aumentó de forma proporcional con dosis más altas y tratamientos más prolongados, lo cual se atribuye a la carga acumulativa de efectos anticolinérgicos.

Sin embargo, es importante destacar que no todos los agentes antimuscarínicos implican el mismo riesgo de efectos adversos sobre la función cognitiva. Algunos fármacos, como el trospio y la darifenacina, presentan una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica

y/o una mayor selectividad por los receptores muscarínicos M3, que son menos abundantes en el sistema nervioso central (Callegari et al., 2011). Además, existen diferencias significativas en la penetración cerebral entre los antimuscarínicos vesicales y los anticolinérgicos empleados para tratar trastornos del sistema nervioso central. Por ello, son necesarios más estudios que permitan esclarecer el riesgo de desarrollar demencia asociado al uso de fármacos con efectos anticolinérgicos vesicales en comparación con aquellos con efectos anticolinérgicos centrales (Harnod et al., 2021).

Del mismo modo, el estudio de Coupland et al. (2019) evaluó el riesgo de demencia en pacientes ancianos tratados con fármacos anticolinérgicos, sin considerar la patología subyacente para la cual se prescribieron. Los resultados indicaron un mayor riesgo de demencia entre los pacientes expuestos a antidepresivos, fármacos antiparkinsonianos, antipsicóticos, antimuscarínicos para el tratamiento de enfermedades vesicales y antiepilépticos. De manera destacada, aunque los antiepilépticos fueron menos prescritos en comparación con otros medicamentos anticolinérgicos, su uso se asoció con un riesgo relativamente mayor de desarrollar demencia (Coupland et al., 2019).

Por lo tanto, se recomienda actuar con precaución al prescribir fármacos con efectos anticolinérgicos en adultos mayores, ya que estos medicamentos se consideran potencialmente inapropiados para esta población según los criterios de Beers (American Geriatrics Society, 2023). Asimismo, los criterios STOPP resaltan situaciones de riesgo específicas como la presencia de demencia, el estreñimiento crónico y el uso simultáneo de dos o más fármacos anticolinérgicos que refuerzan la necesidad de implementar prácticas de prescripción cuidadosas y basadas en evidencia (Osakidetza, 2019; O'Mahony et al., 2023).

Dada la amplia variedad de antidepresivos y los resultados variables respecto a su posible asociación con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, Heser et al. (2018) elaboraron una lista de antidepresivos clasificados como Medicamentos Potencialmente Inapropiados (PIM, por sus siglas en inglés). Los PIM se definen como aquellos fármacos cuyo riesgo de efectos adversos supera sus beneficios clínicos en pacientes de edad avanzada (Heser et al., 2018). Esta lista incluye inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, como imipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, doxepina y maprotilina; el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina; y el inhibidor no selectivo de la monoaminooxidasa (IMAO) tranilcipromina. Excepto la maprotilina, todos los inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas presentan un alto potencial anticolinérgico, mientras que la fluoxetina tiene un efecto anticolinérgico bajo (Osakidetza, 2019). Según los criterios de Beers,

estos inhibidores no selectivos deben evitarse en pacientes que ya reciben medicación anticolinérgica debido a sus potentes propiedades anticolinérgicas. Estos fármacos, junto con otros medicamentos con potencia anticolinérgica establecida, se consideraron en el presente estudio y se detallan en la Tabla 3.

El presente estudio demuestra que la mayoría de los pacientes adultos mayores expuestos a múltiples fármacos con efectos anticolinérgicos cumplen los criterios STOPP-START y Beers. Sin embargo, una pequeña proporción (10,2%) no cumple estos criterios a pesar de las claras indicaciones para su aplicación. El incumplimiento de los criterios Beers y STOPP-START, que conlleva un aumento de la carga anticolinérgica, se asoció con un riesgo absoluto del 13,4% de desarrollar demencia o deterioro cognitivo, más del doble del riesgo observado (6,5%) en pacientes que cumplían dichos criterios mientras utilizaban medicamentos anticolinérgicos.

Por tanto, los pacientes de edad avanzada con alta carga anticolinérgica presentan un riesgo significativamente elevado de demencia o deterioro cognitivo en comparación con aquellos con menor exposición. No obstante, dada la incidencia relativamente baja y el riesgo absoluto modesto dentro del periodo estudiado, la carga anticolinérgica, aunque contribuyente, no parece ser el factor de riesgo más influyente para el desarrollo de demencia, siendo la edad el determinante más significativo.

Cabe destacar que, debido al diseño observacional de este estudio, no es posible establecer una relación causal entre el uso de fármacos con efectos anticolinérgicos y el riesgo incrementado de demencia. Además, existen limitaciones importantes, como la dificultad para registrar la exposición a fármacos anticolinérgicos de alta potencia que pueden adquirirse sin receta médica (por ejemplo, difenhidramina, clorfeniramina, doxilamina), lo que puede llevar a una subestimación de la carga anticolinérgica real en algunos pacientes, clasificándolos erróneamente como no expuestos.

CONCLUSIÓN

La prescripción injustificada de dos o más fármacos anticolinérgicos de potencia media o alta, especialmente cuando se administran de forma simultánea y prolongada, representa un incumplimiento de los criterios STOPP-START y Beers. Sin embargo, esto no es una práctica frecuente en la población adulta mayor en España. No obstante, su incumplimiento contribuye significativamente a la aparición de trastornos graves, como el deterioro cognitivo y la demencia.

Por ello, es necesario prestar especial atención al cumplimiento riguroso de los criterios STOPP-

START y Beers en la prescripción de fármacos con efectos anticolinérgicos de media/alta potencia. Asimismo, se requiere investigación adicional para profundizar en las consecuencias a largo plazo de una carga anticolinérgica elevada y sostenida, así como para identificar con mayor precisión los factores de riesgo asociados a la demencia y al deterioro cognitivo, con el objetivo de minimizar su incidencia en esta población vulnerable.

REFERENCIAS

American Geriatrics Society. (2023). Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023; 71(7), 2052–2081.

Candel Molina, M., Esteban Reboll, A. & Puig Ferrer, M. (2020). Carga anticolinérgica: notas para revisión farmacoterapéutica de los tratamientos según potencia. *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*. 2023; 2.

Coupland, C., Hill, T., Dening, T., Morriss, R., Moore, M., & Hippisley-Cox, J. (2019). Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA internal medicine*. 2019; 179(8), 1084–1093.

Araklitis, G., Robinson, D. (2020). The cognitive safety of antimuscarinics in the treatment of overactive bladder, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020; 19(10):1303-1313.

Gray, S. L., Anderson, M. L., Dublin, S., et al. (2015). Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(3), 401–407.

Harnod, T., Yang, Y.C., Chiu, L.T., Wang, J.H., Lin, S.Z., Ding, D.C. (2021). Use of bladder antimuscarinics is associated with an increased risk of dementia: a retrospective population-based case-control study. *Sci Rep*. 2021; 1;11(1):4827.

Heser, K., Luck, T., Röhr, S., et al. (2018). Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 226, 28–35.

Kodesh, A., Sandin, S., Reichenberg, A., Rotstein, A., Pedersen, N.L., Ericsson, M., Karlsson, I.K., Davidson, M., Levine, S.Z. (2019). Exposure to Antidepressant Medication and the Risk of Incident Dementia*. Am J Geriatr Psychiatry*. 2019; 27(11):1177-1188.

Pieper, N. T., Grossi, C. M., Chan, W. Y., Loke, Y. K., Savva, G. M., Haroulis, C., Steel, N., Fox, C., Maidment, I. D., Arthur, A. J., Myint, P. K., Smith, T. O., Robinson, L., Matthews, F. E., Brayne, C., & Richardson, K. (2020). Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and

cognitive decline: a meta-analysis. *Age and ageing*. 2020; 49(6), 939–947.

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2007). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. *Leicester (UK): British Psychological Society (UK)*; 2007.

Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017; 32(8), 523–532.

O'Mahony, D., Cherubin,i A., Guiteras, A.R., et al. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023; 14(4):625-632. Erratum in: *Eur Geriatr Med*. 2023; 14(4):633.

Osakidetza. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. (2019). Carga anticolinérgica: ¿cómo aligerarla?. *Información Farmacoterapéutica (INFAC).* 2019; 27 (5)

Richardson, K., Fox, C., Maidment, I., et al. (2018). Anticholinergic drugs and risk of dementia: casecontrol study. *BMJ*. 2018. 25;361: 1315

Ruxton, K., Woodman, R.J., Mangoni, A.A. (2015). Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(2):209-220

Wagg, A., Nitti, V.W., Kelleher, C., Castro-Diaz, D., Siddiqui, E., Berner, T. (2016). Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Current medical research and opinion*. 2016; 2;32(4):621-38

Capítulo II:

Riesgo de demencia en adultos mayores que utilizan antidepresivos: análisis de cohorte poblacional en España

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome crónico y progresivo que afecta la función cognitiva y el comportamiento, manifestándose en síntomas como pérdida de memoria, agnosia, apraxia y alteraciones del lenguaje. Esta condición provoca discapacidad y aumenta la mortalidad en los pacientes, además de generar un impacto significativo tanto económico como emocional en las familias y en el sistema sanitario (Duong et al., 2017; Villarejo Galende et al., 2021). Actualmente, más de 55 millones de personas en el mundo padecen demencia, y el riesgo de desarrollarla se incrementa exponencialmente en personas mayores de 60 años (World Alzheimer Report, 2021). Se estima que para el año 2050, España será uno de los países con mayor envejecimiento poblacional, y cerca de un millón de sus habitantes padecerán demencia (Barry et al., 2014, Villarejo et al., 2021) Por estas razones, el abordaje de la demencia se ha convertido en una prioridad de salud pública (World Health Organization, 2013).

La depresión es un trastorno mental común que afecta aproximadamente al 5,7% de las personas mayores de 60 años (Evans-Lacko et al., 2018). En España, la prevalencia de diagnóstico de depresión es mayor en mujeres que en hombres (9,2% frente a 4,0%). Además, las mujeres constituyen el grupo con mayor prescripción y consumo de antidepresivos (7,9% frente a 3,2% en hombres) (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2017). Los antidepresivos se emplean principalmente para tratar la depresión, aunque algunos también se utilizan para otras afecciones mentales y físicas, como el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la bulimia y ciertos tipos de dolor (Sabella, 2018). En España, el uso de antidepresivos se ha incrementado en un 200% entre los años 2000 y 2013, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (código ATC N06AB) y el grupo denominado “otros antidepresivos” (código ATC N06AX) los más utilizados (Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios, 2015). El uso de antidepresivos puede estar asociado tanto a efectos neuroprotectores como a un posible deterioro cognitivo o desarrollo de demencia (Kessing et al., 2011, Goveas et al., 2012, Wang et al., 2016). El efecto neuroprotector se atribuye a sus propiedades antiinflamatorias y a la estimulación de la neurogénesis en el hipocampo, (Dranovsky and Hen, 2006, Hwang et al., 2008, Hashioka et al., 2009) mientras que el aumento del riesgo de demencia se relaciona con sus efectos anticolinérgicos (Jessen et al., 2010). La evidencia disponible sobre el uso a largo plazo de antidepresivos en personas mayores con funciones cognitivas intactas es controvertida y limitada (Goveas et al., 2012; Wang et al., 2016). Por ello, resulta fundamental identificar qué tratamientos antidepresivos pueden incrementar el riesgo de demencia en este grupo poblacional, para así desarrollar estrategias terapéuticas más adecuadas y personalizadas.

El objetivo del presente estudio ha sido investigar la incidencia de demencia entre pacientes ancianos expuestos a diferentes clases de antidepresivos utilizando la Base de Datos Española de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). Se trata del primer estudio de este tipo realizado en España, y sus resultados respaldan la necesidad, señalada en investigaciones previas, de confirmar el riesgo potencial de demencia asociado al uso de ciertos antidepresivos en diferentes poblaciones (Wang et al., 2016).

MÉTODOS

Fuente de datos

Este estudio se realizó utilizando datos de la Base de Datos Española de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). BIFAP es una base de datos longitudinal y dinámica, de carácter poblacional, que recopila historias clínicas electrónicas anonimizadas de 6.419 médicos de atención primaria y 1.147 pediatras de diez regiones distintas de España. La base de datos está financiada y gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), dependiente del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, y se encuentra registrada en la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP). BIFAP incluye información detallada sobre demografía, factores de estilo de vida, diagnósticos, vacunaciones y prescripciones médicas de más de 11 millones de pacientes, lo que representa el 17,3% de la población total española.

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité Científico de BIFAP (número 20_2019).

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo de base poblacional utilizando los datos registrados en BIFAP entre los años 2005 y 2018. La muestra elegible incluyó pacientes de 60 años o más sin diagnóstico previo de demencia al inicio del estudio, a quienes se les prescribió por primera vez un antidepresivo en monoterapia autorizado y comercializado en España. Para considerarse tratamiento a largo plazo, el antidepresivo debía estar prescrito durante al menos 90 días. Además, los pacientes contaban con un seguimiento previo mínimo de un año antes del inicio del estudio.

Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que recibieron tratamiento con varios antidepresivos (de forma consecutiva o simultánea), usuarios de antipsicóticos o litio, y aquellos con antecedentes de abuso de sustancias. También se descartaron pacientes con diagnóstico previo de demencia, esquizofrenia y/o trastorno bipolar. Asimismo, se excluyeron los pacientes

que fueron diagnosticados con demencia en un periodo igual o menor a 12 meses tras su inclusión en el estudio, así como aquellos que utilizaron fármacos indicados para el tratamiento de la demencia (donepezilo, rivastigmina, galantamina o memantina) antes de ingresar al estudio.

El principal resultado evaluado fue la incidencia de demencia durante el periodo de seguimiento. La fecha de inicio del seguimiento se estableció en la primera prescripción del antidepresivo. Los pacientes fueron seguidos desde ese momento hasta la aparición de demencia o hasta la interrupción del seguimiento, la cual ocurrió por muerte del paciente, finalización del periodo de estudio o salida de la base de datos.

El diagrama de flujo que resume el proceso de selección de pacientes se presenta en la Figura 11.

Episodios de tratamiento y definición de exposición

La población del estudio se dividió en cinco cohortes de exposición, basadas en el sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC, anatómico-terapéutico-química): (1) N06AA Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (antidepresivos tricíclicos, ATC); (2) N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); (3) NO6AF Inhibidores no selectivos de la aminooxidasa (IMAO NS); (4) NO6AG Inhibidores de la monoaminooxidasa A (IMAO A) y (5) N06AX Otros antidepresivos.

Los antidepresivos autorizados y comercializados en España para cada uno de estos grupos son para N06AA: imipramina (N06AA02), clomipramina (N06AA04), trimipramina (N06AA06), amitriptilina (N06AA09), nortriptilina (N06AA10), doxepina (N06AA12), maprotilina (N06AA21); para N06AB: fluoxetina (N06AB03), citalopram (N06AB04), paroxetina (N06AB05), sertralina (N06AB06), fluvoxamina (N06AB08) y escitalopram (N06AB10); para NO6AG: moclobemida (N06AG02) y para N06AX: mianserina (N06AX03), trazodona (N06AX05), mirtazapina (N06AX11), bupropión (N06AX12), venlafaxina (N06AX16), reboxetina (N06AX18), duloxetina (N06AX21), agomelatina (N06AX22), desvenlafaxina (N06AX23), hierba de San Juan (N06AX259) y vortioxetina (N06AX26).

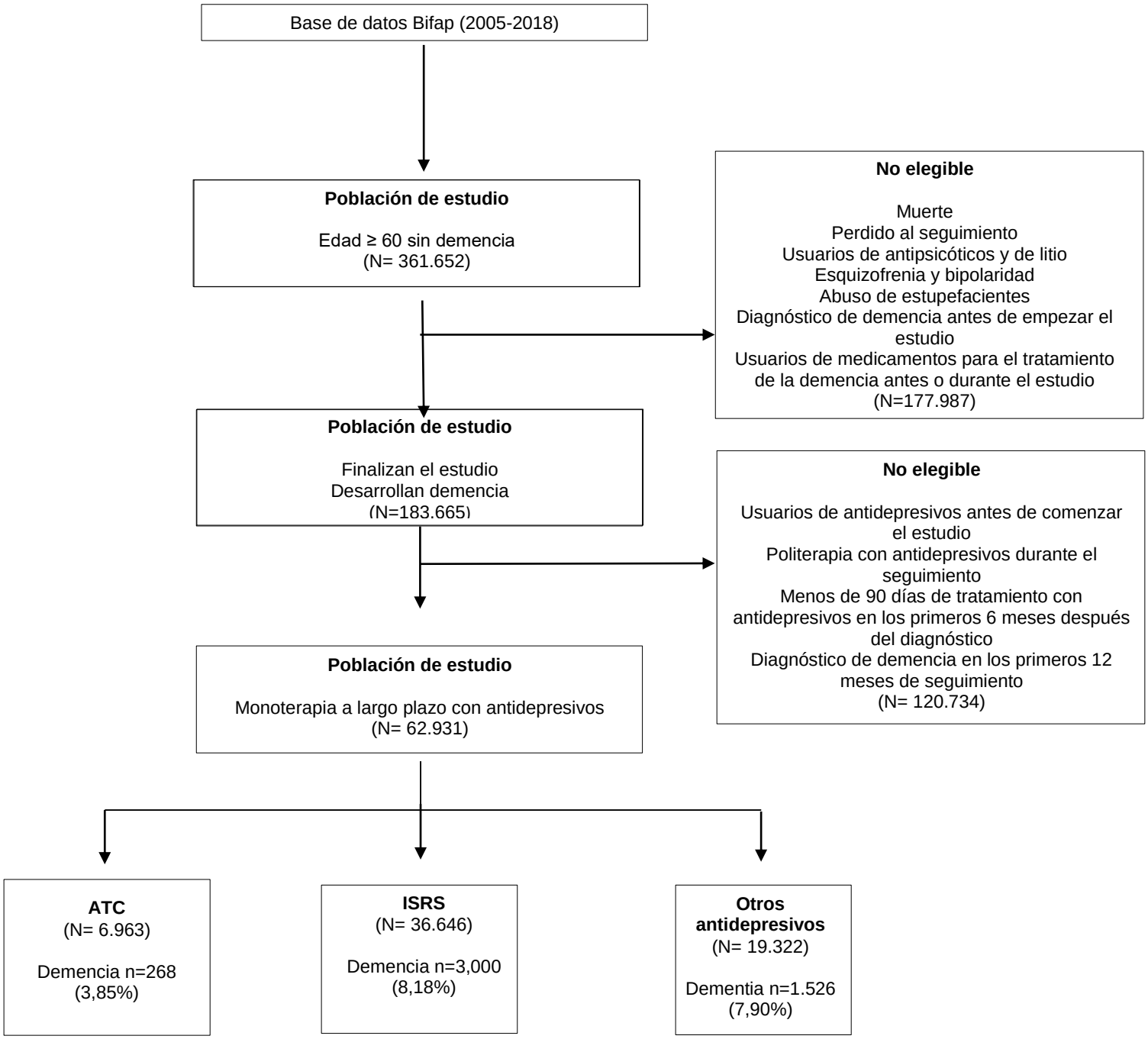

Figura11: Diagrama de flujo**.**

Covariables

Las covariables se seleccionaron a partir de una revisión bibliográfica centrada en la relación entre antidepresivos y demencia. La información sociodemográfica incluía edad y sexo, además de los antecedentes de tabaquismo. Las comorbilidades consideradas en el estudio fueron: infarto agudo de miocardio, asma, arritmias cardiacas, evento cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, epilepsia o convulsiones, traumatismo craneoencefálico, insuficiencia cardiaca, hemorragia, hipercolesterolemia, hipertensión, hipertiroidismo, hipotiroidismo, neuralgia, obesidad, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, dolor psicógeno, dolor neuropático y artritis reumatoide.

Outcomes

La información diagnóstica sobre demencia se identificó en la base de datos BIFAP utilizando el código P70 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (ICPC-2) y los códigos 046, 290–292, 294, 331 y 333 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9).

Análisis estadístico

Se describieron las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables continuas mediante medias y desviaciones estándar. Los pacientes se clasificaron en grupos según la exposición a antidepresivos, basándose en el sistema ATC. El primer grupo incluyó a pacientes con prescripción de antidepresivos tricíclicos (ATC) y se consideró como cohorte de control; el segundo grupo comprendió usuarios de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y el tercero, usuarios de otros antidepresivos. Durante el periodo de estudio no se registraron pacientes tratados con inhibidores no selectivos de la monoaminooxidasa (IMAO NS) ni inhibidores de la monoaminooxidasa A (IMAO A).

La asociación bruta entre edad, sexo, hábito tabáquico y las comorbilidades consideradas con el riesgo de demencia se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado. Para estimar el riesgo incidente de demencia asociado a la exposición a diferentes antidepresivos, se aplicaron modelos de regresión de Cox, expresados mediante hazard ratios (HR) e intervalos de confianza del 95%.

Se construyeron tres modelos de regresión de Cox con un enfoque secuencial:

- Modelo 1: estimó el riesgo de demencia en los grupos de ISRS y otros antidepresivos, en comparación con el grupo de antidepresivos tricíclicos (grupo de referencia), sin ajuste por covariables.
- Modelo 2: ajustó adicionalmente por sexo.
- Modelo 3: ajustó por sexo y todas las covariables seleccionadas, que incluyeron: hábito tabáquico, infarto agudo de miocardio, asma, arritmias cardiacas, evento cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, epilepsia/convulsiones, traumatismo craneoencefálico, insuficiencia cardiaca, hemorragia, hipercolesterolemia, hipertensión, hipertiroidismo, hipotiroidismo, neuralgia, obesidad, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, dolor psicógeno, dolor neuropático y artritis reumatoide.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier.

La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con los programas STATA versión 14 y XLSTAT.

RESULTADOS

Características de la muestra

Un total de 62.928 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis. La edad media fue de 64,82 años (DE = 8,835), y la distribución por sexo fue de 63,4% mujeres y 36,6% hombres.

De los pacientes elegibles, 6.962 (11,0%) pertenecían al grupo de antidepresivos tricíclicos (ATC); de estos, 6.666 (95,75%) usaban amitriptilina, mientras que el resto consumía otros fármacos de este grupo. Durante el seguimiento, 268 pacientes (3,85%) desarrollaron demencia.

La cohorte de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incluyó 36.645 pacientes (58,2%), de los cuales 3.000 (8,2%) desarrollaron demencia.

Por último, el grupo de otros antidepresivos estuvo conformado por 19.321 pacientes (30,7%), con 1.526 casos (7,9%) de demencia durante el seguimiento (ver Tabla 7).

Se observaron diferencias significativas en edad y sexo entre los usuarios de ISRS y otros antidepresivos en comparación con la cohorte de ATC. En particular, las mujeres presentaron un mayor riesgo de desarrollar demencia que los hombres (HR = 1,101; p = 0,007).

Tabla 7
Uso de antidepresivos entre los pacientes incluidos en el análisis

	ATC						
	amitriptilina	clomipramina	doxepina	imipramina	maprotilina	nortriptilina	trimipramina
N	6.666	104	50	45	56	36	5
Edad (media (SD))	62,5 (8,3)	62,9 (8,3)	64,9 (8,4)	64,1 (7,5)	65,4 (8,2)	61,9 (7,6)	74,2 (11,7)
Hombres (%)	2.457 (36,8)	37 (35,5)	24 (48)	29 (64,4)	25 (44,6)	10 (27,7)	0 (0)
Mujeres (%)	4.209 (63,1)	67 (64,4)	26 (52)	16 (35,5)	31 (55,3)	26 (72,2)	5 (100)

	ISRS					
	citalopram	escitalopram	fluoxetina	fluvoxamina	paroxetina	sertralina
N	4.070	14.241	2.474	118	7.117	8.625
Edad (media (SD))	66,4 (8,8)	63,6 (8,8)	61,9 (8,5)	68,2 (9,0)	63,9 (8,7)	65,9 (8,7)
Hombres (%)	1.256 (30,8)	4.922 (34,5)	807 (32,6)	43 (36,4)	2.078 (29,2)	3.187 (36,9)
Mujeres (%)	2.814 (69,1)	9.319 (65,4)	1.667 (67,3)	75 (63,5)	5.039 (70,8)	5.438 (63,0)

	Otros antidepresivos				
	agomelatina	bupropion	desvenlafaxina	duloxetina	mianserina
N	267	281	826	3.490	321
Edad (media (SD))	62,9 (8,8)	57,5 (7,1)	61,0 (8,6)	63,6 (8,3)	68,8 (9,0)
Hombres (%)	122 (45,6)	177 (62,9)	350 (42,3)	1.357 (38,8)	107 (33,3)
Mujeres (%)	145 (54,3)	104 (37,0)	476 (57,6)	2.133 (61,1)	214 (66,6)

	Otros antidepresivos *(continuación)*				
	mirtazapina	reboxetina	trazodona	venlafaxina	vortioxetina
N	5.238	9	6.962	1.584	351
Edad (media (SD))	67,5 (9)	63,6 (11,0)	69,6 (9,3)	64,8 (8,8)	61,5 (8,5)
Hombres (%)	2.138 (40,8)	3 (33,3)	3.210 (46,1)	565 (35,6)	152 (43,3)
Mujeres (%)	3.100 (59,1)	6 (66,6)	3.752 (53,8)	1.019 (64,3)	199 (56,7)

La asociación entre las diferentes comorbilidades y el riesgo de demencia se presenta en la Tabla 8 para los tres grupos de usuarios de antidepresivos. Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en los tres grupos para evento cerebrovascular, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, hipercolesterolemia, hipertensión, hipotiroidismo y enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, lo que sugiere que estas condiciones son factores de riesgo para desarrollar demencia.

Además, arritmias cardiacas, traumatismo craneoencefálico y obesidad se identificaron como factores de riesgo significativos en las cohortes de ISRS y otros antidepresivos ($p < 0,05$).

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos para enfermedad arterial coronaria, hipertiroidismo, neuralgia, dolor psicógeno, dolor neuropático ni artritis reumatoide.

Asociación entre cohortes y el riesgo de demencia en pacientes ancianos

La incidencia de demencia fue mayor en el grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (7,15%) y en el grupo de otros antidepresivos (6,0%) en comparación con el grupo de antidepresivos tricíclicos (ATC), que se tomó como referencia (3,6%).

Al ajustar por las covariables consideradas, los usuarios de ISRS presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar demencia en comparación con los usuarios de ATC (HR = 1,792; IC 95 % = 1,557–2,061; $p < 0,001$). Asimismo, los usuarios de otros antidepresivos también mostraron un riesgo significativo elevado (HR = 1,958; IC 95 % = 1,687–2,271; $p < 0,001$).

Además, tras ajustar por sexo, se observó que el riesgo de demencia fue mayor en mujeres que en hombres (ver Tabla 9).

Tabla 8. Asociación entre condiciones crónicas y riesgo de demencia en los diferentes grupos de antidepresivos.

Covariables	Expuestos a ATC (N=6.962)	Prueba Chi cuadrado (df)/ANOVA (df)	Valor p	Expuestos a ISRS (N=36.645)	Prueba Chi cuadrado (df)/ANOVA (df)	Valor p	Expuestos a Otros antidepresivos (N= 19.321)	Prueba Chi cuadrado (df)/ANOVA(df)	Valor p
Edad (media)	65,14	referencia		65,20	ANOVA= 185,086 (1)	**<0,001**	64,13	ANOVA=798,386 (1)	**<0,001**
Sexo: masculino n, (%)	2.582 (37,1)			12.293 (33,5)			8.181 (42,3)		
Sexo: femenino n, (%)	4.380 (62,9)	Referencia		24.352 (66,4)	155,64 (1)	**<0,001**	11.140 (57,6)	149,50	**<0,001**
Habituación tabáquica n, (%)	1.389 (19,9)	1,26 (1)	0,261	7.320 (19,9)	23,38 (1)	**<0,001**	3.887 (20,1)	12,13 (1)	**<0,001**
Infarto agudo de miocardio (n, %)	163 (2,3)	0,09 (1)	0,76	1.313 (3,5)	24,73 (1)	**<0,001**	821 (4,2)	1,16 (1)	0,281
Asma (n, %)	463 (6,6)	0,50 (1)	0,48	2.321 (6,3)	0,001 (1)	0,999	1.370 (7,0)	5,82 (1)	**0,016**
Arritmias cardiacas (n, %)	738 (10,6)	3,02 (1)	0,082	5.163 (14,0)	32,64 (1)	**<0,001**	3.491 (18,0)	28,70 (1)	**<0,001**
Accidente cerebrovascular (n, %)	352 (5,0)	14,62 (1)	**<0,001**	2.619 (7,1)	73,10 (1)	**<0,001**	1.586 (8,2)	49,96 (1)	**<0,001**
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n, %)	419 (6,0)	3,24 (1)	0,07	2.240 (6,1)	21 (1)	**<0,001**	1.774 (9,1)	2,15 (1)	0,142
Enfermedad coronaria arterial (n, %)	75 (1,0)	3,03 (1)	0,08	571 (1,56)	2,49 (1)	0,115	452 (2,3)	0,23 (1)	0,634
Diabetes mellitus (n, %)	1.459 (20,9)	9,22 (1)	**0,02**	7.333 (20,0)	57,11 (1)	**<0,001**	4.764 (24,6)	4,89 (1)	**0,027**
Epilepsia/convulsiones (n, %)	96 (1,3)	1,52 (1)	0,22	518 (1,4)	9 (1)	**0,003**	334 (1,7)	1,84 (1)	0,175
Traumatismo craneoencefálico (n, %)	133 (1,9)	0,16 (1)	0,69	718 (1,9)	6,27 (1)	**<0,05**	537 (2,7)	4,86 (1)	**0,027**
Fallo cardiaco (n, %)	204 (2,9)	11,42 (1)	**0,001**	1.548 (4,2)	74,75 (1)	**<0,001**	1.535 (7,9)	33,59 (1)	**<0,001**
Hemorragia (n, %)	35 (0,5)	0,094 (1)	0,76	345 (0,9)	8,48 (1)	**0,004**	213 (1,1)	0,66 (1)	0,417
Hipercolesterolemia (n, %)	2.436 (34,9)	10,47 (1)	**<0,001**	12.049 (32,8)	43,93 (1)	**<0,001**	6.784 (35,1)	36,97 (1)	**<0,001**
Hipertensión (n, %)	3.875 (55,6)	3,94 (1)	**<0,05**	22.101 (60,3)	39,64 (1)	**<0,001**	12.607 (65,2)	9,94 (1)	**0,002**
Hipertiroidismo (n, %)	138 (1,9)	0,34 (1)	0,56	854 (2,3)	1,04 (1)	0,307	463 (2,4)	0,90 (1)	0,343
Hipotiroidismo (n, %)	738 (10,6)	5,33 (1)	**<0,05**	3.507 (9,5)	34,82 (1)	**<0,001**	1.865 (9,6)	5,22 (1)	**0,022**
Neuralgia (n, %)	671 (9,6)	1,19 (1)	0,275	574 (1,5)	3,39 (1)	0,066	415 (2,1)	0,05 (1)	0,822
Obesidad (n, %)	2.450 (35,1)	0,03 (1)	0,864	12.509 (34,1)	18,86 (1)	**<0,001**	6.836 (35,3)	23,51 (1)	**<0,001**
Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo (n, %)	97 (1,3)	11,09 (1)	**0,001**	636 (1,7)	79,04 (1)	**<0,001**	526 (2,7)	57,98 (1)	**<0,001**
Dolor psicogénico y dolor neuropático (n, %)	77 (1,1)	3,12 (1)	0,077	58 (0,1)	3,23 (1)	0,072	80 (0,4)	1,9 (1)	0,168
Artritis reumatoide (n, %)	121 (1,7)	0,10 (1)	0,75	437 (1,1)	0,32 (1)	0,571	258 (1,3)	1,04 (1)	0,309

Tabla 9. Asociación entre cohortes y el riesgo de demencia en pacientes mayores

Modelo 1. Regresión de Cox

Cohorte	Incidencia (%)	n/N	HR	(95% CI)	Valor p
ATC	3,6	**221/6.104**	referencia	referencia	referencia
ISRS	**7,1**	**2.324/32.471**	**1,86**	**(1,62-2,14)**	**<0,001**
Otros antidepresivos	**6,7**	**1.052/15.694**	**2,10**	**(1,82-2,43)**	**<0,001**

Modelo 2. Regresión de Cox ajustado por sexo

Cohorte	I masculina/I femenina (%)	n/N masculina; n/N femenina	HR	(95% CI)	Valor p
ATC	**2,5/4,2**	**58/2.234;163/3.870**			
ISRS	**6,8/7,3**	**727/10.638;1.597/21.833**			
Otros antidepresivos	**5,68/7,4**	**368/6.475;684/9.219**			
Hombres	**5,9**	**1.153/19.347**	referencia	referencia	referencia
Mujeres	**6,9**	**2.444/34.922**	**1,10**	**(1,03-1,18)**	**0,007**

Modelo 3. Regresión de Cox ajustado por todas las covariables

Cohorte	Incidencia (%)	n/N	HR	(95% CI)	Valor p
ATC	3,6	**221/6.104**	referencia	Referencia	referencia
ISRS	**7,1**	**2.324/32.471**	**1,79**	**(1,56-2,06)**	**<0,001**
Otros antidepresivos	**6,7**	**1.052/15.694**	**1,96**	**(1,69-2,27)**	**<0,001**
Habituación tabáquica	**37,7**	**10.539/27.932**	**0,77**	**(0,70-0,84)**	**<0,001**
Infarto agudo de miocardio	**3,4**	**1.874/54.269**	**1,37**	**(1,17-1,59)**	**<0,001**
Asma	6,3	3.444/54.269	0,97	(0,85-1,12)	0,709
Arritmias cardiacas	**13,9**	**7.572/54.269**	**1,29**	**(1,18-1,42)**	**<0,001**
Accidente cerebrovascular	**6,8**	**3.719/54.269**	**1,54**	**(1,39-1,72)**	**<0,001**
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	**6,6**	**3.614/54.269**	**1,31**	**(1,16-1,48)**	**<0,001**
Enfermedad coronaria arterial	**1,6**	**870/54.269**	**1,53**	**(1,20-1,95)**	**<0,001**
Diabetes mellitus	**21,0**	**11.400/54.269**	**1,31**	**(1,21-1,42)**	**<0,001**
Epilepsia/convulsions	1,4	791/54.269	1,24	(0,97-1,58)	0,0897
Traumatismo craneoencefálico	**1,9**	**1.070/54.269**	**1,44**	**(1,16-1,78)**	**<0,001**
Fallo cardiaco	**4,6**	**2.509/54.269**	**1,75**	**(1,53-2,00)**	**<0,001**
Hemorragia	**0,8**	**472/54.269**	**1,53**	**(1,12-2,08)**	**0,007**
Hipercolesterolemia	**33,3**	**18.104/54.269**	**0,78**	**(0,73-0,84)**	**<0,001**
Hipertensión	**60,7**	**32.944/54.269**	**1,30**	**(1,21-1,40)**	**<0,001**
Hipertiroidismo	2,2	1.216/54.269	1,05	(0,84-1,31)	0,659
Hipotiroidismo	**9,4**	**5.126/54.269**	**0,83**	**(0,73-0,95)**	**0,0048**
Neuralgia	2,5	1.406/54.269	0,97	(0,78-1,21)	0,788
Obesidad	**34,3**	**18.646/54.269**	**0,76**	**(0,71-0,82)**	**<0,001**
Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo	**1,8**	**990/54.269**	**2,38**	**(2,00-2,83)**	**<0,001**
Dolor psicogénico y dolor neuropático	**0,3**	**181/54.269**	**0,27**	**(0,09-0,82)**	**0,02**
Artritis reumatoide	1,1	648/54.269	1,09	(0,81-1,46)	0,584

Como muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en la Figura 12, existen diferencias en la distribución de la supervivencia libre de demencia entre los usuarios de los distintos grupos de antidepresivos. Al comparar las curvas de supervivencia del grupo de antidepresivos tricíclicos (ATC, grupo control) con las del grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se observa una distribución similar, aunque la tasa de demencia es mayor en los usuarios de ISRS.

En cambio, las diferencias fueron mucho más evidentes al comparar las curvas del grupo ATC con las del grupo tratado con otros antidepresivos, ya que en este último el desarrollo de demencia fue más temprano y afectó a un mayor número de pacientes.

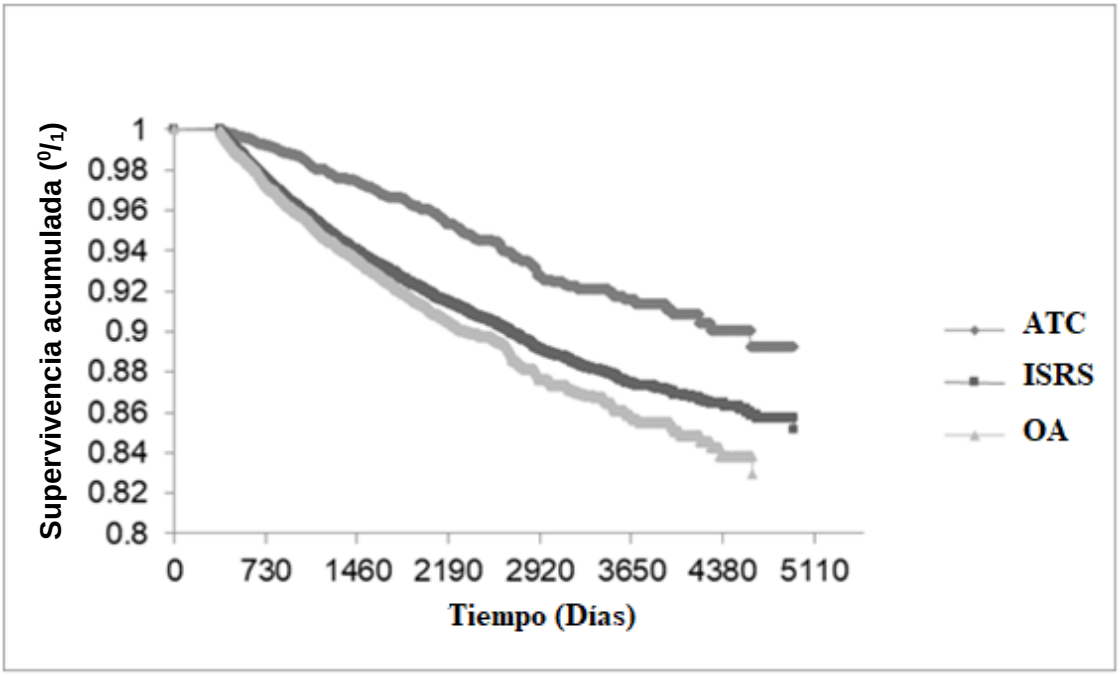

Figura 12: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meyer.

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo de cohortes de base poblacional incluye a 62.928 pacientes de 60 años o más en monoterapia a largo plazo con antidepresivos. El objetivo principal ha sido el de investigar el riesgo de demencia entre los diferentes grupos de usuarios de antidepresivos.

Los antidepresivos autorizados y comercializados en España para ancianos con depresión, y que se incluyen en este estudio, se agrupan en inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (ATC: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS: citalopram,

escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina) y otros antidepresivos (agomelatina, bupropión, desvenlafaxina, duloxetina, mianserina, mirtazapina, reboxetina, trazodona, venlafaxina y vortioxetina).

Las guías clínicas para el tratamiento de la depresión en adultos recomiendan evitar los ATC en pacientes con convulsiones, epilepsia, infarto de miocardio reciente, o en combinación con otros fármacos anticolinérgicos (como antihistamínicos y antipsicóticos) (GPC, 2014). Nuestro estudio confirma que, en la población adulta mayor española, los fármacos más prescritos pertenecen a los grupos de ISRS y otros antidepresivos.

Estudios previos han demostrado que los adultos mayores que consumen antidepresivos presentan un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con aquellos que no utilizan estos fármacos (Kodesh et al., 2019). Por ello, se recomienda que los profesionales de la salud prescriban antidepresivos con precaución (Shilyansky et al., 2016, Wang et al., 2018). Sin embargo, existen pocos estudios que analicen específicamente qué grupo farmacológico dentro de los antidepresivos está más asociado con este riesgo, y los resultados disponibles son contradictorios. Estas discrepancias podrían deberse a diferencias en el uso de antidepresivos entre países, a la duración de los tratamientos, y a la inclusión de distintas covariables en los análisis (Then et al., 2017, Kodesh et al., 2019).

Nuestra hipótesis se centra en que los antidepresivos con efecto anticolinérgico, en particular los antidepresivos tricíclicos (ATC), se asocian a un mayor riesgo de demencia. La enfermedad de Alzheimer y otras demencias se caracterizan por un déficit colinérgico en diversas neuronas. El tratamiento habitual se basa en inhibidores de la acetilcolinesterasa, que aumentan la concentración de acetilcolina en la hendidura sináptica. (Then et al., 2017).

En pacientes con deterioro cognitivo leve, se ha observado una disminución en la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, mientras que la colina acetiltransferasa muestra una actividad aumentada. Este incremento enzimático solo ocurre en las fases iniciales de la enfermedad, y disminuye a medida que la demencia progresa. Esto sugiere que, al inicio, el organismo intenta compensar la pérdida de acetilcolina para mantener la función sináptica. El uso de fármacos con propiedades anticolinérgicas, como los ATC, podría acelerar el deterioro cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve, ya que el organismo no lograría mantener niveles adecuados de acetilcolina (Then et al., 2017). Sin embargo, nuestros resultados indican que el riesgo de desarrollar demencia se duplica, y el tiempo hasta la aparición del evento de interés se reduce, en los usuarios de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en comparación con los usuarios de ATC. En particular, los pacientes que consumen otros antidepresivos tardan diez años en reducir en un 14% la supervivencia libre de

demencia, mientras que los usuarios de ISRS y ATC necesitan catorce años o más para alcanzar esa misma disminución.

Aunque se conoce el mecanismo de acción por el cual los ATC podrían aumentar el riesgo de demencia, y existen diversos estudios que respaldan esta asociación en comparación con otros grupos de antidepresivos, los resultados aún no son concluyentes. Así, Kessing et al. (2011) observaron que la monoterapia con ATC incrementa el riesgo de demencia, aunque este efecto se evidenció únicamente en tratamientos a corto plazo. En cambio, cuando los ATC se utilizaron como monoterapia a largo plazo, el riesgo de demencia se redujo (Kessing et al., 2011). Por otro lado, Then et al. (2017) hallaron que los usuarios de ISRS, como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, presentaban un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con los usuarios de ATC como amitriptilina, imipramina y doxepina. Sin embargo, también encontraron que los usuarios de venlafaxina presentaban un riesgo aún mayor que los usuarios de ISRS (Lee et al., 2016). De forma similar, Lee et al. (2016) reportaron que los usuarios de ISRS tenían un mayor riesgo de demencia en comparación con los usuarios de ATC y de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (Schmitt et al., 2006). Este estudio retrospectivo de casos y controles también evidenció que el riesgo de demencia aumenta con la dosis acumulada de antidepresivos, siendo más pronunciado en los usuarios de ISRS. En contraste, las dosis acumuladas de ATC se asociaron con una disminución del riesgo (Schmitt et al., 2006, Kessing et al., 2011). Asimismo, Wang et al. (2016), en un estudio retrospectivo de cohortes, concluyeron que el riesgo de demencia era mayor en los usuarios de ISRS en comparación tanto con los usuarios de otros antidepresivos como con quienes no consumían antidepresivos (Wang et al., 2016).

La vía biológica que explica el aumento del riesgo de demencia asociado al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aún no se comprende con claridad. Una de las principales hipótesis plantea que dicho riesgo podría deberse a la alteración de los procesos regulados por la serotonina en diversas regiones cerebrales (Lee et al., 2016). La serotonina participa en funciones cognitivas esenciales, como la regulación del estado de ánimo, la atención y la memoria. Por lo tanto, su disrupción puede inducir una disminución del metabolismo cerebral y acelerar la progresión de la demencia (Wang et al., 2018, Lavrador et al., 2021). Otra hipótesis sugiere una implicación de la vía del zinc. Niveles anormalmente altos o bajos de zinc en el cerebro pueden favorecer la formación de ovillos neurofibrilares, una de las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer. Este desequilibrio estaría mediado por una regulación al alza del receptor GPR39, una proteína sensible a los niveles de Zn^{2+}. Esta regulación se ha observado en modelos animales tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pero no con antidepresivos tricíclicos (ATC), lo que sugiere la

posible existencia de un mecanismo diferencial de neurotoxicidad asociado al uso de ISRS (Wang et al., 2016).

Por otro lado, el grupo de "otros antidepresivos" incluye fármacos con mecanismos de acción diversos, lo que dificulta una interpretación homogénea de sus efectos sobre el riesgo de demencia. Este grupo incluye antidepresivos que bloquean el autorreceptor 5-HT2 y/o receptores serotoninérgicos, como la mianserina, la mirtazapina y la trazodona; inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina, como el bupropión; moduladores de los receptores de serotonina, como la vortioxetina; e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, como la reboxetina. También se incluyen fármacos que actúan sobre múltiples neurotransmisores, como la noradrenalina y la serotonina (por ejemplo, desvenlafaxina, venlafaxina y duloxetina), así como la agomelatina, un agonista de los receptores de melatonina.

Esta heterogeneidad farmacodinámica podría explicar el mayor riesgo de demencia observado en los usuarios de este grupo de antidepresivos, en comparación con quienes utilizan antidepresivos tricíclicos (ATC).

La carga anticolinérgica se refiere al efecto acumulativo resultante de la exposición simultánea a múltiples fármacos con propiedades anticolinérgicas (Heser et al., 2018). Es importante destacar que los ATC presentan una carga anticolinérgica significativamente mayor en comparación con otros antidepresivos con acción inhibidora de la recaptación no selectiva. En particular, seis de los siete fármacos ATC incluidos en nuestro estudio están clasificados como medicamentos potencialmente inapropiados para personas mayores, según los criterios establecidos.

Por último, es fundamental considerar el amplio número de covariables incluidas para ajustar el modelo de regresión de Cox, dado que múltiples patologías y condiciones clínicas pueden actuar como factores de riesgo para el desarrollo de demencia. En particular, diversas enfermedades vasculares han sido ampliamente reconocidas como factores predisponentes. Asimismo, otras condiciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes mellitus, los traumatismos craneoencefálicos, la enfermedad de Parkinson y los síndromes parkinsonianos también se han asociado con un mayor riesgo de demencia. La inclusión de estas covariables permite un ajuste más preciso del modelo y una mejor interpretación de la relación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de demencia.

Entre las principales fortalezas de nuestro estudio se encuentran la prolongada duración del seguimiento y el elevado número de pacientes incluidos, lo que permite contar con una muestra representativa de la población española. Sin embargo, también existen algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. Durante el periodo analizado (2005–2018), se observaron cambios

significativos en las tendencias de prescripción de antidepresivos. Algunos medicamentos, como la vortioxetina —disponible en España desde 2014—, fueron introducidos recientemente en el mercado, lo que conlleva un menor número de usuarios y un tiempo de seguimiento más limitado desde su primera prescripción.

Por otro lado, algunos antidepresivos, como los tricíclicos, han caído en desuso. Dentro de este grupo, la amitriptilina representa la gran mayoría de las prescripciones (n = 6.666 de un total de 6.962 pacientes que utilizaron ATC), lo que limita la comparabilidad interna dentro del grupo. Además, el estudio no cuenta con información detallada sobre variables importantes como la dosis administrada, la aparición de reacciones adversas, las características socioeconómicas de los pacientes o la eficacia clínica de los tratamientos utilizados. Estas limitaciones podrían influir en la interpretación de los resultados y deben ser tenidas en cuenta al considerar las conclusiones del estudio.

La falta de información sobre características sociodemográficas y antecedentes familiares se debe a la falta de disponibilidad de estas variables en la base de datos BIFAP, lo que constituye una limitación relevante del estudio. En este contexto, no puede descartarse que los prescriptores hayan evitado el uso de antidepresivos tricíclicos (ATC) en pacientes con mayor riesgo de desarrollar demencia, lo que podría introducir un sesgo de selección. No obstante, el modelo de regresión de Cox utilizado en el análisis incluye un ajuste por múltiples covariables clínicas, muchas de las cuales están reconocidas como factores de riesgo para la demencia, lo que permite controlar parcialmente dicho riesgo basal.

Otra limitación importante es que los antidepresivos no se prescriben exclusivamente para el tratamiento de la depresión. En la práctica clínica, estos fármacos también se utilizan para otras patologías como el insomnio, ciertos tipos de dolor crónico o trastornos de ansiedad. Dado que la depresión en sí misma se ha identificado como un posible factor de riesgo para el desarrollo de demencia, la inclusión de pacientes con indicaciones no depresivas podría introducir un factor de confusión si no se ha controlado adecuadamente en el análisis.

Sin embargo, todos los antidepresivos incluidos en este estudio tienen como indicación principal el tratamiento de la depresión. Por tanto, es razonable asumir que la mayoría de los pacientes que han utilizado estos fármacos durante varios años y en tratamientos prolongados lo han hecho para tratar esta enfermedad. Además, ciertos antidepresivos, como la doxepina y la nortriptilina (ambos ATC), están indicados exclusivamente para la depresión y los síntomas depresivos. Estos factores, junto con el tamaño considerable de la muestra, la extensa duración del seguimiento y el enfoque secuencial empleado en la construcción de los tres modelos de regresión de Cox, contribuyen a minimizar el sesgo de indicación previamente mencionado.

Una tercera limitación del estudio se relaciona con el cumplimiento terapéutico, ya que se asumió que todos los pacientes seguían correctamente la medicación prescrita, lo cual podría no reflejar la adherencia real al tratamiento. Por otro lado, es bien sabido que la demencia suele estar infradiagnosticada, por lo que algunos pacientes no diagnosticados podrían haber presentado deterioro cognitivo durante el seguimiento. Finalmente, el número de mujeres varió entre los distintos grupos de antidepresivos; dado que el sexo puede ser un factor de riesgo para demencia, esta diferencia podría haber provocado una sobreestimación del riesgo en algunos grupos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestros resultados indican que los adultos mayores usuarios de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos presentan un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con aquellos que utilizan antidepresivos tricíclicos (ATC). No obstante, estos hallazgos no son definitivos para la población adulta mayor en general, por lo que se requieren estudios adicionales que permitan definir y optimizar las estrategias terapéuticas más adecuadas para este grupo etario.

REFERENCIAS

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2015). Utilización de Medicamentos Antidepresivos en España Durante el Periodo 2000–2013. 2015; 1: 1-4

Barry, A., McGwire, S., Porter, K. (2014). Índice Global de Envejecimiento, *AgeWatch*. 2014, 1: 1-28

Dranovsky, A., Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants.*Biol Psychiatr.* 2006; 59:1136–1143.

Duong, S., Patel, T., Chang, F. (2017). Dementia: What pharmacists need to know. *Canadian pharmacists journal.* 2017;150: 118–129.

Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., et al. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med.* 2018; 48:1560–1571.

Goveas, J.S., Hogan, P.E., Kotchen, J.M. et al. (2012). Depressive symptoms, antidepressant use, and future cognitive health in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *Int Psychogeriatr.* 2012; 24: 1252–1264.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. (2014). Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*. 2014.

Hashioka, S., McGeer, P.L., Monj,i A., et al. (2009). Anti-inflammatory effects of antidepressants: possibilities for preventives against Alzheimer's disease. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009; 9:12–19.

Heser, K., Luck, T., Röhr, S. et al. (2018). Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *J Affect Disord.* 2018; 226: 28–35.

Hwang, J., Zheng, L.T., Ock, J., et al. (2008). Inhibition of glial inflammatory activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacology*. 2008; 55:826–834.

Jessen, F., Kaduszkiewicz, H., Daerr, M. et al. (2010). Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.* 2010; 260: S111–S115.

Kessing, L.V., Forman, J.L., Andersen, P.K. (2011). Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder?. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26:316–322.

Kodesh, A., Sandin, S., Reichenberg, A., et al. (2019). Exposure to Antidepressant Medication and the Risk of Incident Dementia. *Am J Geriatr Psychiatr.* 2019;27: 1177–1188.

Lavrador, M., Castel-Branco, M.M., Cabra,l A.C. et al. (2021). Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacol Res.* 2021; 163:105306.

Lee, C.W., Lin, C.L., Sung, F.C. et al. (2016). Antidepressant treatment and risk of dementia: a population-based, retrospective case-control study. *J Clin Psychiatr.* 2016;77: 117–122.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (2017). *Encuesta Nacional de Salud ENSE*. 2017.

Sabella, D. Antidepressant Medications. *Am J Nurs.* 2018; 118:52–59.

Schmitt, J.A., Wingen, M., Ramaekers, J.G., Evers, E.A., Riedel, W.J. (2006) Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(20):2473-86.

Shilyansky, C., Williams, L.M., Gyurak, A., Harris, A., Usherwood, T., Etkin, A. (2016). Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *The lancet. Psychiatry*. 2016; 3:425–435.

Then, C.K., Chi, N.F., Chung, K.H., Kuo, L., Liu, K.H., Hu, C.J., Shen, S.C., Lin, Y.K. (2017). Risk analysis of use of different classes of antidepressants on subsequent dementia: A nationwide cohort study in Taiwan.*PloS one.* 2017; 12(4): 175-187.

Villarejo Galende, A., Eimil Ortiz, M., Llamas Velasco, S., et al. (2021). Report by the Spanish Foundation of the Brain on the social impact of Alzheimer disease and other types of dementia. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurologia*. 2021; 36:39–49.

Wang, C., Gao, S., Hendrie, H.C., Kesterson, J., Campbell, N.L., Shekhar, A., Callahan, C.M. (2016). Antidepressant Use in the Elderly Is Associated with an Increased Risk of Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016; 30:99–104.

Wang, Y.C., Tai, P.A., Poly, T.N., Islam, M.M., Yang, H.C., Wu, C.C., Li, Y.J. (2018). Increased Risk of Dementia in Patients with Antidepressants: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Behav Neurol*. 2018;2018: 5315098.

World Alzheimer Report 2021. (2021). Journey through the diagnosis of dementia. *Alzheimer´s Disease International*. 2021; 1: 1-314

World Health Organization. (2013) Dementia: a public health priority. *World Health Organization.* 2013; 1: 1-112

Capítulo III:

Asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y los resultados en salud en adultos mayores: revisión sistemática y metaanálisis

INTRODUCCIÓN

Los antidepresivos tricíclicos constituyen una clase de fármacos principalmente empleados para el tratamiento de la depresión, aunque también se utilizan para manejar otros trastornos, como el dolor neuropático y los ataques de ansiedad. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina, así como en el antagonismo de receptores muscarínicos, alfa adrenérgicos (alfa1 y alfa2) e histaminérgicos (H1 y H2).

Este grupo de fármacos ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento de la depresión en personas mayores, con una tasa de recuperación del 75% en comparación con el 51% observado en el grupo placebo (Lindblad et al., 2019). Aunque diversos estudios han mostrado que los antidepresivos tricíclicos (ATC) son tan efectivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que actualmente son los más prescritos, los ATC presentan una mayor tasa de interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos (Mottram et al., 2006). Estas reacciones se deben, en gran medida, a sus potentes propiedades anticolinérgicas.

La incidencia de efectos adversos es mayor con el uso de antidepresivos tricíclicos (24%) en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), cuya tasa se sitúa en torno al 17% (Mottram et al., 2006). Este riesgo se incrementa con la edad, debido a factores como la polifarmacia, la mayor prevalencia de comorbilidades y los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, que pueden alterar la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos (Cadieux, 1999).

El aumento de los episodios depresivos asociados a factores socioeconómicos, junto con el impacto de la pandemia de COVID-19, ha provocado un incremento en el consumo de fármacos antidepresivos (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021, Stylianou & Ntelas, 2023). En particular, se estima que el mercado global de antidepresivos tricíclicos crecerá un 7,8% hasta el año 2027.

A pesar de sus efectos secundarios, que limitan su recomendación como tratamiento de primera línea en personas mayores, la prescripción de estos medicamentos sigue siendo elevada en muchos países (Hwang et al., 2018, Luo et al., 2020).

El objetivo de esta revisión sistemática es identificar y analizar estudios clínicos que examinen la relación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y la incidencia de caídas, fracturas y

mortalidad en personas mayores. Para evaluar la asociación entre el consumo de estos fármacos y el riesgo de caídas y fracturas, se realizó un metaanálisis

MÉTODOS

El protocolo de esta revisión sistemática fue registrado en PROSPERO bajo el número CRD42023451024. El estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cumpston et al., 2019) y se reportó conforme a los criterios establecidos por la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021).

Base de datos y estrategia de búsqueda

Las bases de datos utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron PubMed, ISI Web of Science, PsycINFO y Cochrane. Se incluyeron estudios de investigación que abarcaron ensayos controlados aleatorios, ensayos clínicos controlados, estudios de intervención pre-post no aleatorios, así como estudios observacionales prospectivos o retrospectivos. Los estudios seleccionados estaban publicados en inglés, español o francés, sin restricciones en cuanto a la fecha de publicación.

Los participantes elegibles para la inclusión fueron personas mayores de 65 años que hubieran recibido tratamiento con antidepresivos tricíclicos. Las intervenciones evaluadas se enfocaron en los resultados adversos relacionados con la salud, específicamente caídas, fracturas y mortalidad.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: (antidepressant drug OR antidepressant anticholinergic OR tricyclic antidepressant) AND (adverse health outcomes OR cognitive impairment OR falls OR hospitalization OR mortality) AND (older people OR all aged (65 and over)).

Se excluyeron estudios preclínicos (*in vitro* e *in vivo*), comentarios, resúmenes de congresos, informes de casos, cartas, editoriales, resúmenes de reuniones, estudios epidemiológicos, revisiones y revisiones sistemáticas. Asimismo, se descartaron aquellos trabajos que incluían antidepresivos no pertenecientes a la clase de los antidepresivos tricíclicos.

El diagrama de flujo que ilustra la estrategia de búsqueda se presenta en la Figura 13.

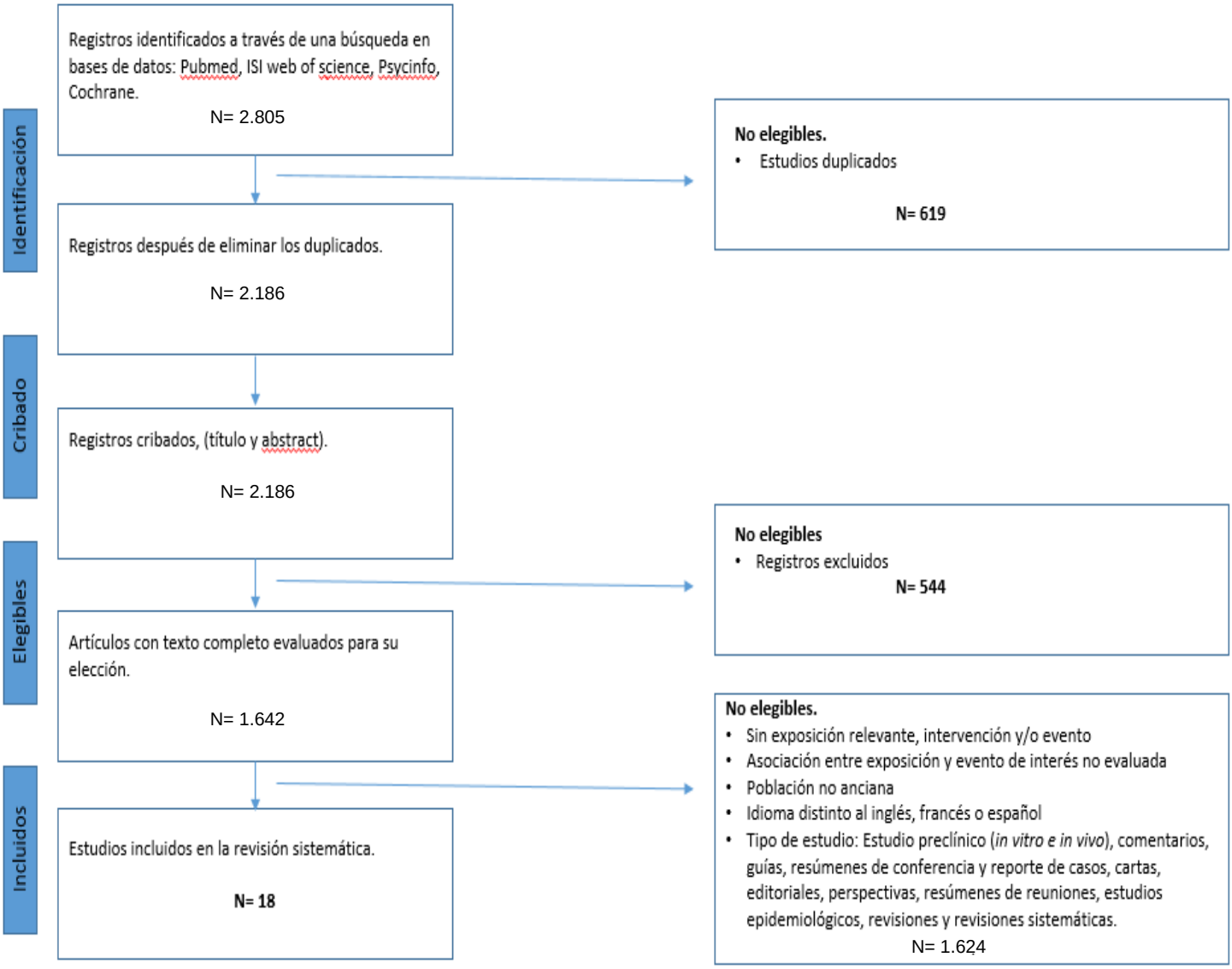

Figura 13 Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.

Recogida y análisis de datos

La recopilación de datos fue realizada por dos revisores independientes (J.S. y E.G.B. o F.F.C.), quienes llevaron a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, ISI Web of Science, PsycINFO y Cochrane para identificar todos los registros elegibles. Las referencias obtenidas se descargaron en una biblioteca EndNote, y se eliminaron los duplicados.

La selección de estudios se realizó en dos fases: primero, se evaluaron los títulos y resúmenes para un cribado inicial; posteriormente, se examinó el texto completo de los estudios potencialmente relevantes. Cualquier desacuerdo entre los revisores fue resuelto mediante

discusión entre los autores. En la Figura 13 se detallan los motivos de exclusión tras el cribado a texto completo.

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada por dos revisores independientes (J.S. y E.G.B. o F.F.C.) utilizando la herramienta de evaluación del índice de calidad desarrollada por Hoy et al. (2012) (Hoy et al., 2012). Esta herramienta consta de una guía de 10 ítems que permite una evaluación externa rigurosa, acompañada de explicaciones para facilitar su aplicación por parte de los revisores. Cada ítem se puntúa con 1 punto si el estudio no cumple el criterio, y con 0 puntos si lo cumple. La puntuación total determina el nivel de riesgo de sesgo del estudio. La herramienta utilizada para esta evaluación se incluye en el Anexo final.

Análisis estadístico

Se realizó un metaanálisis con 14 de los estudios incluidos en la revisión sistemática, tras excluir cuatro estudios que analizaban exclusivamente la relación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de mortalidad. El objetivo del metaanálisis fue describir la asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y el riesgo de caídas y fracturas en personas mayores.

Todos los estudios incluidos en el metaanálisis se centraron en una población adulta mayor (≥ 65 años), de ambos sexos, con prescripción activa de antidepresivos tricíclicos. Para el análisis, se utilizaron los resultados ajustados por el mayor número posible de covariables disponibles en cada estudio, con el objetivo de mejorar la precisión y minimizar el sesgo.

Los estudios que reportaron odds ratios (OR) o riesgos relativos (RR) se analizaron por separado de aquellos que presentaron hazard ratios (HR), dado que estos últimos provienen de modelos de regresión de Cox, mientras que los OR derivan de regresiones logísticas, por lo que sus estimaciones no son directamente comparables.

En todos los casos, se reportaron los intervalos de confianza (IC) al 95 % para las medidas del tamaño del efecto. Estos tamaños del efecto se transformaron a logaritmos naturales (ln) y se calcularon sus errores estándar correspondientes para su análisis.

Para la realización del metaanálisis se empleó un modelo de efectos aleatorios, ya que este enfoque considera la variabilidad entre los estudios y proporciona estimaciones más conservadoras en comparación con los modelos de efectos fijos (Jackson et al., 2010).

Se empleó el método de ponderación inversa de la varianza para calcular un tamaño del efecto global, acompañado de su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95 %. La heterogeneidad entre los estudios incluidos se evaluó mediante la prueba Q de Cochran, considerando

significativa una p < 0,10 (Hedges & Olkin, 2014). Además, se utilizó el estadístico I^2 para cuantificar la proporción de variación atribuible a la heterogeneidad entre estudios, considerando un nivel sustancial de heterogeneidad aquel igual o superior al 50 % (Higgins et al., 2003). Para identificar posibles fuentes de heterogeneidad, se llevó a cabo una metarregresión de efectos aleatorios. En este análisis, se introdujeron de forma individual en distintas etapas las siguientes variables explicativas: tamaño de la muestra, año de publicación, calidad metodológica del estudio (clasificada como riesgo de sesgo bajo o moderado) y duración del seguimiento de los participantes (medida en años).

El posible sesgo de publicación se evaluó mediante la prueba de regresión lineal de Egger (Egger et al., 1997). Para ello, se construyó un gráfico en embudo (*funnel plot*), en el que se representó la medida del efecto frente a la inversa de su error estándar. La asimetría observada en dicho gráfico puede ser indicativa de la presencia de sesgo de publicación. Además, se consideró que un valor de $p < 0,05$ en el intercepto estimado del modelo de regresión lineal de Egger indicaba un sesgo de publicación estadísticamente significativo

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software Stata, versión 14. Se emplearon los comandos metan y metareg para realizar el metaanálisis y la metarregresión, respectivamente, mientras que los comandos metabias y metafunnel se utilizaron para evaluar el riesgo de sesgo de publicación y construir los gráficos en embudo correspondientes.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se identificaron un total de 2.805 registros provenientes de cuatro bases de datos. Tras eliminar los resúmenes no elegibles y los duplicados, se seleccionaron 1.642 referencias, de las cuales 18 estudios informaron asociaciones entre la exposición a antidepresivos tricíclicos y diversos desenlaces en salud (caídas, fracturas y mortalidad) en personas mayores. Los detalles del proceso de selección se presentan en la Tabla 10.

De los 18 estudios, 14 fueron incluidos en el metaanálisis, ya que evaluaban la asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y el riesgo de caídas y fracturas. Los cuatro estudios restantes, que no se incluyeron en el metaanálisis, analizaron la relación entre dichos antidepresivos y la mortalidad. Dado que la mortalidad, las caídas y las fracturas representan desenlaces de distinta gravedad, su inclusión conjunta en un mismo metaanálisis no resulta metodológicamente adecuada.

Características de los estudios

La Tabla 10 presenta un resumen de las principales características de los estudios incluidos. Todas las publicaciones estaban redactadas en inglés. En conjunto, se estudiaron 2.509.743 pacientes, con una edad media que osciló entre los 72,5 y los 87 años. La duración del seguimiento en los estudios varió entre 9 meses y 12 años.

De los 18 estudios elegibles incluidos en el análisis, 11 reportaron un mayor riesgo de desenlaces adversos en salud (caídas, fracturas y mortalidad) asociados al uso de antidepresivos tricíclicos. Uno de los estudios encontró un efecto protector de estos fármacos sobre dicho riesgo, mientras que seis no identificaron una asociación estadísticamente significativa entre el uso de antidepresivos tricíclicos y los desenlaces adversos.

Asimismo, 15 de los 18 estudios evaluaron la relación entre el uso de cualquier antidepresivo tricíclico y los desenlaces adversos, mientras que los tres restantes se centraron específicamente en la amitriptilina, uno de los tricíclicos más prescritos.

Reacciones adversas

Nueve estudios evaluaron la posible relación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y el riesgo de caídas, en una población total de 130.061 personas mayores, con edades comprendidas entre 73,6 y 87 años. Cinco estudios analizaron la asociación con el riesgo de fracturas, abarcando una población de 628.577 adultos mayores, con edades entre 72,5 y 81,6 años. Los cuatro estudios restantes investigaron la relación entre el uso de estos fármacos y el riesgo de mortalidad, en una muestra de 1.751.105 personas mayores, cuyas edades oscilaron entre 72,6 y 83,9 años.

Tabla 10. Resumen de las principales características de los 18 estudios incluidos

Estudios	Riesgo de sesgo	Diseño	Número de pacientes	Media de edad	País	Duración del seguimiento	Problemas de salud reportados	Datos de asociación
Kollhorst et al., 2019	Bajo	Cohortes	376.846	74,5	Alemania	11 años	Riesgo de mortalidad	Hazard ratios
Brännström et al., 2019	Bajo	Cohortes	408.144	80,1	Suecia	6 años	Fractura de cadera	Odds ratio
Danielsson et al., 2015	Moderado	Caso-control	286.092	83,9	Suecia	6 años	Riesgo de mortalidad	Odds ratio
Enache et al., 2016	Moderado	Cohortes retrospectivo	20.050	78,1	Suecia	8 años	Riesgo de mortalidad	Hazard ratio
Haddad et al., 2021	Moderado	Cohortes	8.742	76	USA	5 años	Riesgo de caídas	Risk ratio
Hubbard et al., 2003	Moderado	Casos-series	6.452	79	UK	12 años	Riesgo de fractura de cadera	Odds ratio
Na et al., 2022	Bajo	Estudio longitudinal de casos	2.359	76,5	Corea del sur	2,5 años	Riesgo de caídas	Odds ratio
Jung et al., 2022	Bajo	Cohortes emparejadas	74.444	76,7	Corea del sur	3 años	Riesgo de caídas	Hazard ratios
Kallin et al., 2004	Moderado	Encuesta transversal	3.604	83,3	Suecia	1 año	Riesgo de caídas	Odds ratio
Liu et al., 1998	Moderado	Casos-controles	8.239	81,6	Canada	1 año	Fractura de cadera	Odds ratio
Lohman et al., 2021	Moderado	Cohortes	3.565	75,4	USA	3 años	Riesgo de caídas	Odds ratio
Macri et al., 2017	Moderado	Cohortes retrospectivas emparejadas	16.037	87	Canada	7 años	Riesgo de caídas	Odds ratio
Marcum et al., 2016	Moderado	Estudio longitudinal	2.948	73,6	USA	7 años	Riesgo de caídas	Odds ratio
Ön et al., 2022	Moderado	Cohortes	1.068.117	72,6	España	6 años	Riesgo de mortalidad	Hazard ratio
Pisa et al., 2019	Moderado	Casos-controles anidados en una cohorte	16.850	80	Alemania	10 años	Traumatismo craneoencefálico	Odds ratio
Pisa et al., 2020	Moderado	Casos controles anidados en una cohorte	39.853 fractura de cadera-pelvis	81	Alemania	10 años	Fractura de cadera-pelvis y otras fracturas no vertebrales	Odds ratio
			31.577 otras fracturas	79				
Tamblyn et al., 2020	Moderado	Cohortes retrospectivo	134.312	72,5	USA, Canada, UK y Taiwan	6 años	Riesgo de fracturas	Hazard ratio
Thapa et al., 1998	Moderado	Cohortes	1.512	82	USA	9 meses	Riesgo de caídas	Hazard ratio

Resultados de los estudios y meta-análisis

Los resultados agrupados del metanálisis de los estudios que utilizaron la razón de probabilidades (*odds ratio*, OR) como medida del efecto para evaluar la relación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y el riesgo de caídas y fracturas se presentan en la Figura 14.

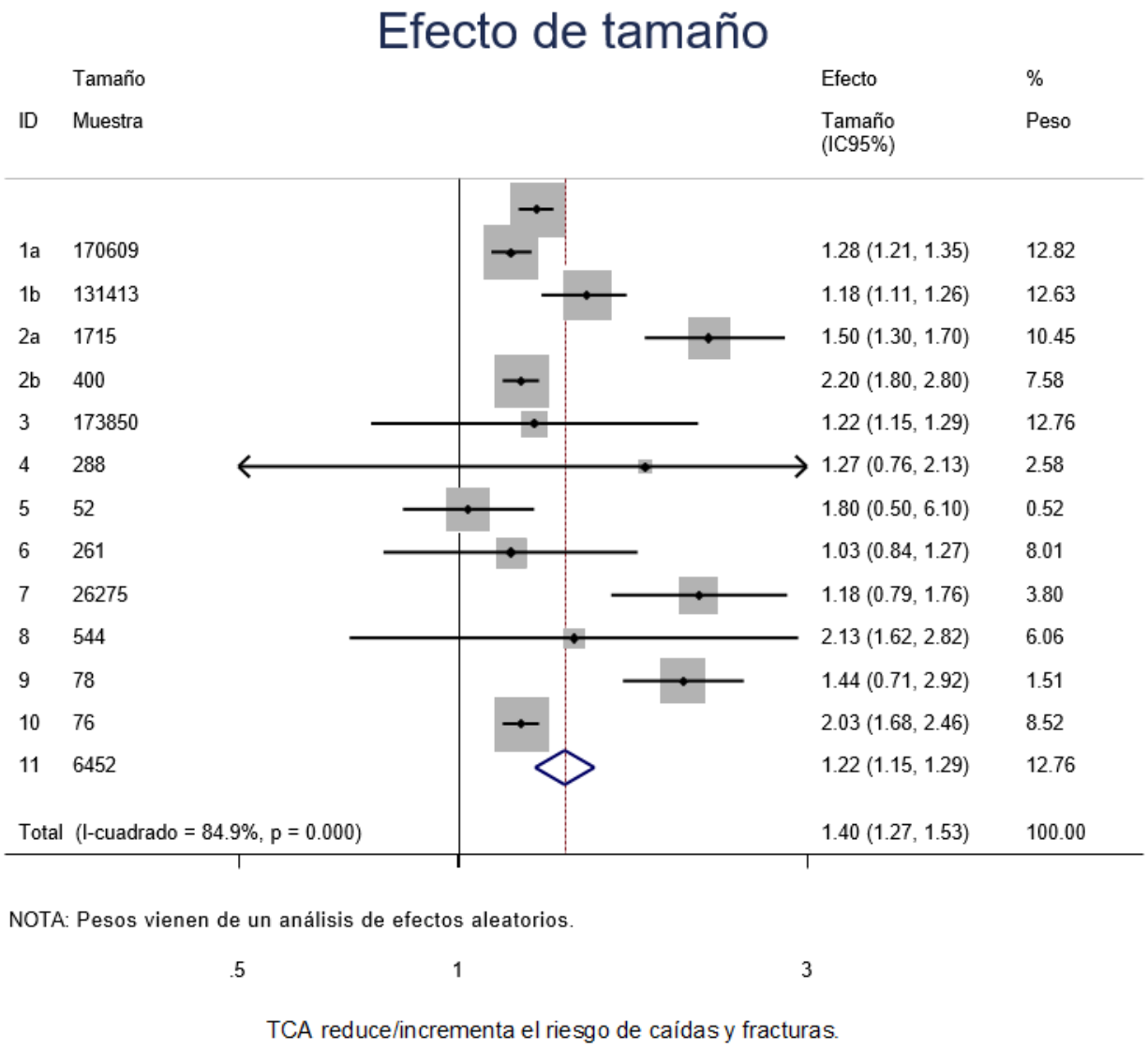

Figura 14. Forest plot de estudios que reportan OR como efecto de tamaño

La OR agrupada para la asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos (ATC) y el riesgo de caídas y fracturas fue de 1,40 (IC 95%: 1,27–1,53; $p < 0,001$), lo que indica un aumento significativo del riesgo. La prueba Q de Cochran fue significativa ($\chi^2 = 79,72$; $p < 0,001$) y el valor de heterogeneidad fue elevado ($I^2 = 84,9\%$), lo que sugiere una considerable variabilidad entre

los estudios incluidos. En consecuencia, se consideró más apropiado emplear un modelo de efectos aleatorios en el metaanálisis.

Adicionalmente, se realizó un metaanálisis con los estudios que reportaron razones de riesgo (*hazard ratios*, HR), cuyos resultados mostraron una tendencia similar a la del análisis previo. La HR agrupada fue de 1,21 (IC 95%: 0,93–1,58; *p* = 0,159), aunque en este caso la asociación no alcanzó significación estadística. También se utilizó un modelo de efectos aleatorios, dada la significativa heterogeneidad observada (prueba Q de Cochran significativa, I^2 = 95,4%). Estos resultados se presentan en la Figura 15.

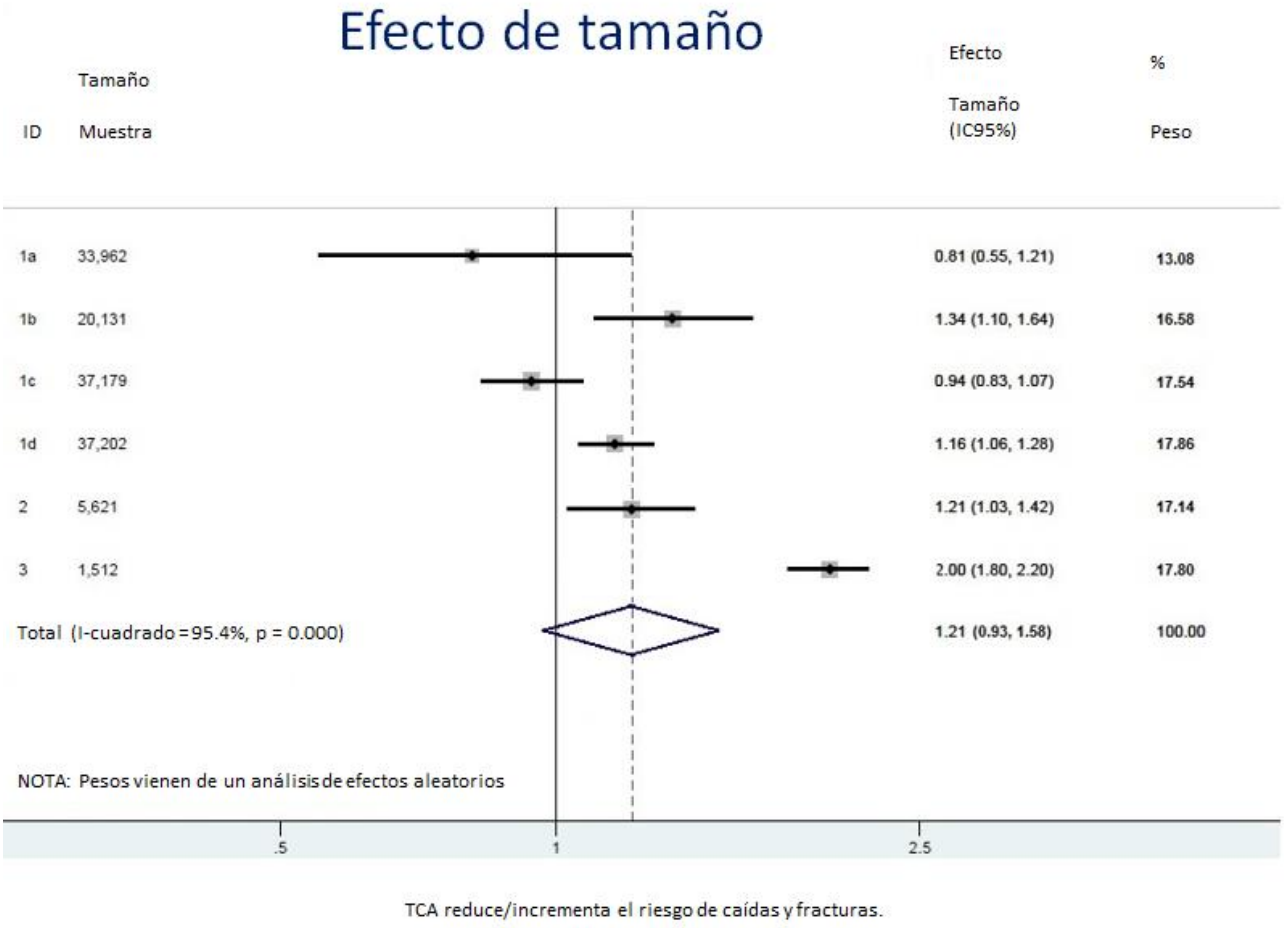

Figura 15. Forest plot de estudios que reportan HR como efecto de tamaño

Los resultados de la metarregresión indicaron que los años de seguimiento fueron la única característica que mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la relación entre el uso de antidepresivos tricíclicos (ATC) y el riesgo de caídas y fracturas (coef. = 0,96; IC 95%: 0,93–0,99; *p* = 0,008). En cambio, otras variables como el año de publicación (coef. = 0,99; IC 95%: 0,97–1,01; *p* = 0,46), el tamaño de la muestra (coef. = 0,99; IC 95%: 0,99–1,00; *p* = 0,18) y la

calidad de los estudios (coef. = 0,98; IC 95%: 0,65–1,48; *p* = 0,92) no mostraron asociaciones significativas con la magnitud del efecto.

La prueba de regresión lineal de Egger mostró cierta evidencia de sesgo de publicación y de efectos derivados de estudios pequeños. El intercepto estimado del modelo de regresión ajustado fue de 1,92 (error estándar = 1,01), con un valor de *p* = 0,083. Este posible sesgo de publicación se visualiza en la Figura 16, donde el gráfico en embudo presenta una asimetría evidente. En general, los estudios con tamaños muestrales más pequeños (y mayores errores estándar) tendieron a reportar odds ratios más elevadas, lo que refuerza la sospecha de sesgo de publicación en este metanálisis.

Resultados similares se observaron en los estudios que utilizaron la razón de riesgo (*hazard ratio*, HR) como medida del efecto, tal como se muestra en la Figura 17.

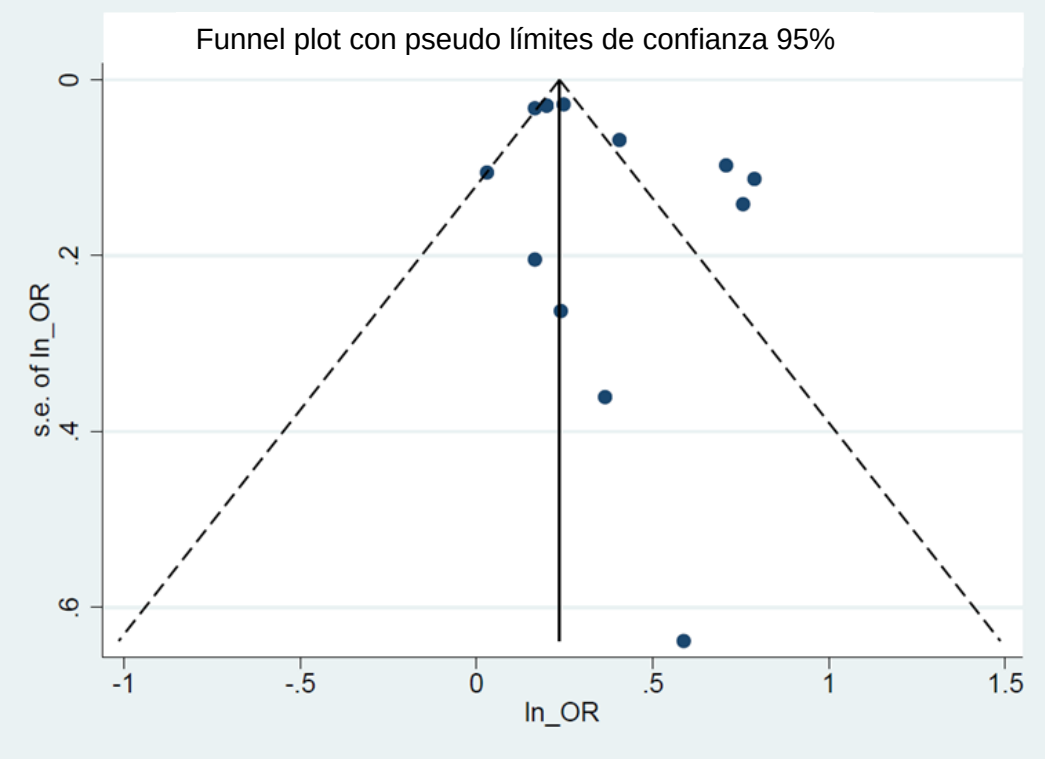

Figura 16. Funnel plot de estudios que reportan OR como efecto de tamaño

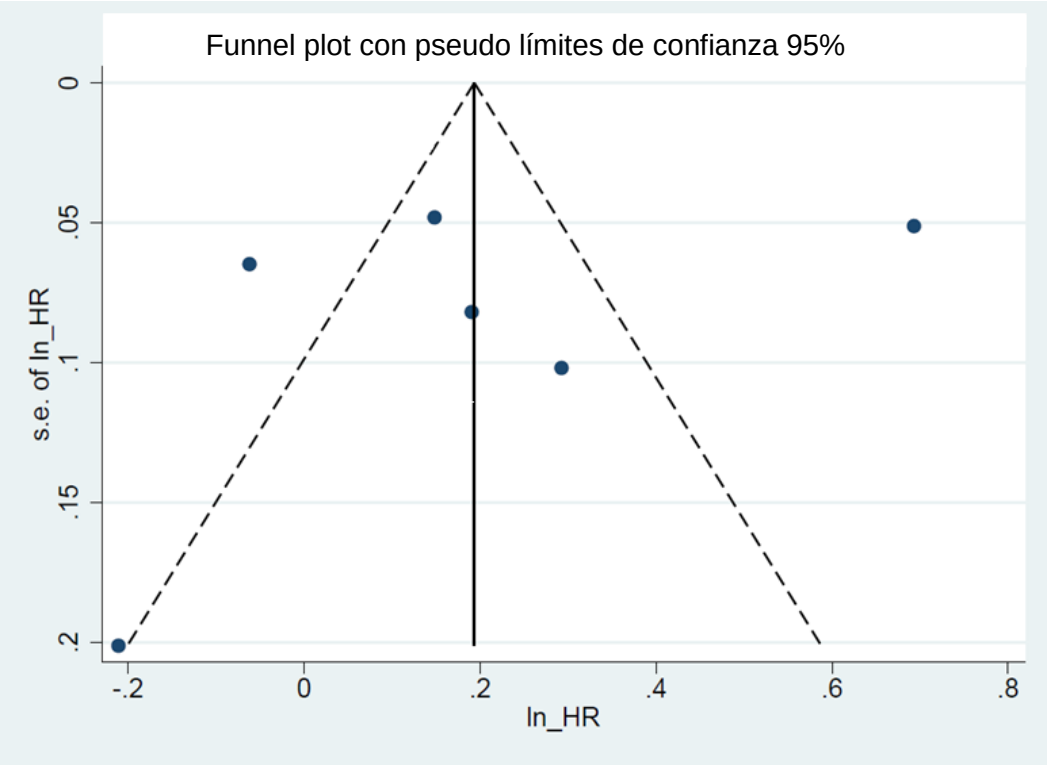

Figura 17. Funnel plot de estudios que reportan HR como efecto de tamaño

DISCUSIÓN

Los antidepresivos se prescriben de forma generalizada en adultos mayores. Este tratamiento se emplea habitualmente no solo para la depresión, sino también para otras condiciones frecuentes en esta población, como el dolor neuropático, los trastornos del sueño y la ansiedad, así como para la depresión no asociada al deterioro cognitivo (Schneider et al., 2019, Mitsui et al., 2022, Birkinshaw et al., 2023). La depresión, tanto relacionada como no relacionada con el deterioro cognitivo, es altamente prevalente en adultos mayores, especialmente entre los residentes de instituciones geriátricas (Fornaro et al., 2020).

No obstante, este grupo etario presenta una elevada vulnerabilidad a los efectos adversos asociados al uso de medicamentos (Zazzara et al., 2021). Este riesgo se incrementa con la edad, como consecuencia de factores como la polifarmacia, un mayor grado de comorbilidad y los cambios fisiológicos propios del envejecimiento (Cadieux, 1999)

Los efectos adversos para la salud asociados al uso de antidepresivos tricíclicos (ATC) son especialmente relevantes en personas mayores, debido a sus marcadas propiedades anticolinérgicas. Estos fármacos actúan mediante diversos mecanismos, entre ellos el bloqueo

de la recaptación de serotonina y noradrenalina, así como el antagonismo de receptores muscarínicos, receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2, y receptores histaminérgicos H1 y H2.

Aunque los ATC han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la depresión en adultos mayores (Lindblad et al., 2019), no se consideran tratamiento de primera línea en esta población. Esto se debe, en gran parte, a su perfil de seguridad desfavorable y a una mayor tasa de interrupción del tratamiento asociada a efectos adversos (Mottram et al., 2006).

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática que identifica y analiza estudios clínicos basados en evidencia sobre las posibles asociaciones entre el uso de antidepresivos tricíclicos y el riesgo de caídas, fracturas y mortalidad en adultos de 65 años o más.

Las caídas representan un problema significativo tanto desde el punto de vista sanitario como económico. El uso de medicamentos se ha identificado como un posible factor de riesgo para caídas en personas mayores de 65 años (Zazinotto et al., 2020).

Los estudios revisados han demostrado que el consumo de antidepresivos incrementa el riesgo de caídas en personas mayores de 65 años (Gribbin et al., 2011, Marcum et al., 2016). En particular, los antidepresivos tricíclicos se asocian con un mayor riesgo debido a sus efectos secundarios, como la hipotensión ortostática y la sedación. Sin embargo, existen evidencias que indican que el riesgo de caídas vinculado a los antidepresivos tricíclicos es menor en comparación con otros grupos de antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y la trazodona (Macri et al., 2017, Haddad et al., 2021).

Otro riesgo asociado al uso de antidepresivos es el incremento en la probabilidad de sufrir fracturas. Por ejemplo, Liu et al. (Liu et al., 1998) demostraron que la exposición a cualquier antidepresivo aumentaba significativamente el riesgo de fractura de cadera. Asimismo, Bakken et al. (Bakken et al., 2013) evidenciaron un riesgo potencial de fractura de cadera en adultos mayores que consumen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos, en comparación tanto con quienes no utilizan antidepresivos como con aquellos que consumen antidepresivos tricíclicos (ATC).

De manera más específica, un análisis del perfil de seguridad de antidepresivos individuales en relación con el riesgo de fracturas de cadera-pelvis y otras fracturas no vertebrales en personas mayores mostró que solo la amitriptilina (con un aumento del 28% en fracturas de cadera-pelvis y del 18% en otras fracturas) y la trimipramina (16% para otras fracturas) incrementaban el riesgo de fracturas en comparación con la mirtazapina. No obstante, el aumento del riesgo de fracturas

asociado a los antidepresivos tricíclicos fue inferior al observado para otros grupos, como los ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (Pisa et al., 2020).

Además, Tamblyn et al (Tamblyn et al., 2020) destacaron que el riesgo de fracturas está relacionado con la indicación terapéutica y la dosis prescrita.

El metaanálisis realizado en este estudio evidencia un mayor riesgo de caídas y fracturas en adultos mayores que utilizan antidepresivos tricíclicos. Este incremento se atribuye, en gran medida, a los efectos de sedación e hipotensión ortostática provocados por estos fármacos, los cuales poseen una fuerte actividad anticolinérgica que contribuye al riesgo de caídas y fracturas. En respuesta a esta preocupación, la Sociedad Americana de Geriatría (American Geriatrics Society, 2023) ha publicado recomendaciones específicas para evitar el uso de antidepresivos tricíclicos en pacientes de edad avanzada.

Por último, se analizó el riesgo de mortalidad asociado al uso de antidepresivos. Se seleccionaron cuatro estudios que cumplían con los criterios de inclusión para la revisión sistemática, aunque no para el metaanálisis. En uno de ellos, se observó un mayor riesgo de mortalidad asociado al consumo de citalopram y mirtazapina en comparación con el uso del antidepresivo tricíclico amitriptilina en personas mayores; este mayor riesgo se atribuye a la capacidad de estos fármacos para interferir, de manera dependiente de la dosis, en la repolarización cardíaca (Danielsson et al., 2016). Por otro lado, un segundo estudio encontró que el uso continuado de antidepresivos durante tres años consecutivos en adultos mayores se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad (Enache et al., 2016). De forma similar, Kollhorst et al. (Kollhorst et al., 2019) concluyeron que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos recomendados por las guías como tratamiento de primera línea presentan un perfil de seguridad comparable en términos de riesgo de muerte, especialmente en pacientes mayores de 80 años y en aquellos con demencia. No obstante, otro estudio señaló que el uso de antidepresivos podría estar asociado a un mayor riesgo de ictus o mortalidad en personas mayores (Ön et al., 2022).

Todos estos resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas presentes en cada uno de los estudios incluidos, tales como la falta de información detallada en las bases de datos utilizadas, la variabilidad en la dosis y duración del tratamiento, y la consideración insuficiente de comorbilidades. Estas limitaciones reflejan las restricciones inherentes a las fuentes primarias y se ven además acentuadas por el reducido número de estudios que cumplen con los criterios de inclusión establecidos en nuestro análisis.

No obstante, a pesar de estas limitaciones, esta revisión sistemática aporta información valiosa sobre el uso de antidepresivos en personas mayores. Entre sus fortalezas destacan una búsqueda exhaustiva y rigurosa de todos los estudios relevantes que abordan la asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y el riesgo de eventos adversos (caídas, fracturas y mortalidad), así como la aplicación de una herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para gestionar la calidad metodológica de los estudios.

Las investigaciones futuras deberían centrarse en comparar el uso de antidepresivos tricíclicos con otros tipos de antidepresivos en población adulta mayor, con el fin de evaluar de manera integral los beneficios y riesgos asociados, y determinar cuáles opciones terapéuticas son más seguras en términos de riesgo de caídas, fracturas y mortalidad en este grupo vulnerable.

CONCLUSION

Las guías clínicas recomiendan el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en personas mayores debido a los mayores efectos adversos asociados con los antidepresivos tricíclicos. Esta revisión sistemática y metaanálisis evidencian un mayor riesgo de caídas y fracturas en adultos mayores que utilizan antidepresivos tricíclicos. No obstante, no se ha observado un aumento significativo en el riesgo de mortalidad en esta población.

Por lo tanto, aunque los antidepresivos tricíclicos no se asocian con mayores tasas de mortalidad en comparación con otros tipos de antidepresivos, el metaanálisis indica un mayor riesgo de eventos adversos como caídas y fracturas en los usuarios ancianos de estos fármacos. Además, la considerable variabilidad individual entre antidepresivos sugiere que la evaluación de su seguridad debería realizarse por clase farmacológica y no únicamente por grupos terapéuticos.

Ampliar el conocimiento sobre el uso de antidepresivos y su relación con el riesgo de eventos adversos como fracturas, caídas o mortalidad en adultos mayores permitirá una mejor valoración de qué tipo de antidepresivos son más adecuados según cada situación clínica. Además, se recomienda emplear estos fármacos a la dosis efectiva más baja posible y durante el menor tiempo necesario, con el fin de minimizar el riesgo de efectos adversos.

REFERENCIAS

American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. (2023). *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023; 71(7), 2052–2081.

Bakken, M.S., Engeland, A., Engesæter, L.B., Ranhoff, A.H., Hunskaar, S., Ruths, S. (2013). Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. *Age Ageing*. 2013; 42(4):514-20.

Birkinshaw, H., Friedrich, C.M., Cole, P., Eccleston, C., Serfaty, M., Stewart, G., White, S., Moore, R.A., Phillippo, D., Pincus, T. (2023). Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 10;5(5):CD014682.

Brännström, J., Lövheim, H., Gustafson, Y., Nordström, P. (2019). Association Between Antidepressant Drug Use and Hip Fracture in Older People Before and After Treatment Initiation. *JAMA Psychiatry*. 2019; 1;76(2):172-179. Erratum in: JAMA Psychiatry. 2021; 1;78(5):569.

Cadieux, R.J. (1999). Antidepressant drug interactions in the elderly. Understanding the P-450 system is half the battle in reducing risks. *Postgrad Med*. 1999; 106(6):231-2, 237-40, 245-9.

COVID-19 Mental Disorders Collaborators. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 6;398(10312):1700-1712.

Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., Chandler, J., Welch, V.A., Higgins, J.P., Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3;10(10): ED000142

Danielsson, B., Collin, J., Jonasdottir Bergman, G., Borg, N., Salmi, P., Fastbom, J. (2016). Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(4):773-83.

Egger, M., Smith, G.D., Schneider, M., Minde,r C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997; 315(7109):629–34.

Enache, D., Fereshtehnejad, S.M., Kåreholt, I., Cermakova, P., Garcia-Ptacek, S., Johnell, K., Religa, D., Jelic, V., Winblad, B., Ballard, C., Aarsland, D., Fastbom, J., Eriksdotter, M. (2016). Antidepressants and mortality risk in a dementia cohort: data from SveDem, the Swedish Dementia Registry. Acta Psychiatr *Scand*. 2016; 134(5):430-440.

Fornaro, M., Solmi, M., Stubbs, B., Veronese, N., Monaco, F., Novello, S., Fusco, A., Anastasia, A., De Berardis, D., Carvalho, A.F., de Bartolomeis, A., Vieta, E. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia among nursing home residents without dementia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2020; 216(1):6-15.

Gribbin, J., Hubbard, R., Gladman, J., Smith, C., Lewis, S. (2011). Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants and the risk of falls in older people: case-control and case-series analysis of a large UK primary care database. *Drugs Aging*. 2011; 1;28(11):895-902.

Haddad, Y.K., Luo, F., Bergen, G., Legha, J.K., Atherly, A. (2021). Special Report from the CDC Antidepressant subclass use and fall risk in community-dwelling older Americans. *J Safety Res*. 2021; 76:332-340.

Hedges, L.V., Olkin, I. (2014). Statistical methods for meta-analysis (Reimp.). *Academic press*. 2014.

Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altma,n D.G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj.* 2003; 327(7414):557–60

Hoy, D., Brooks, P. G., Woolf, A. D., Blyth, F., March, L., Bain, C., Baker, P., Smith, E., & Buchbinder, R. (2012). Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *Journal Of Clinical Epidemiology*. 2012; 65(9), 934-939.

Hubbard, R., Farrington, P., Smith, C., Smeeth, L., Tattersfield, A. (2003). Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*. 2003; 1;158(1):77-84.

Hwang, J.E., Song, I., Lee, E.K., Ha, D., Shin, J.Y. (20189. Prevalence and predictors of tricyclic antidepressant use among elderly Koreans in primary-care and specialty clinics. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018; 56(5):224-230.

Jackson, D., White, I.R., Thompson, S.G. (2010). Extending DerSimonian and Laird's methodology to perform multivariate random effects meta-analyses. *Stat Med*. 2010; 29(12):1282–1297.

Jung, Y.S., Suh, D., Choi, H.S., Park, H.D., Jung, S.Y., Suh, D.C. (2022). Risk of Fall-Related Injuries Associated with Antidepressant Use in Elderly Patients: A Nationwide Matched Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 17;19(4):2298.

Kallin, K., Gustafson, Y., Sandman, P.O., Karlsson, S. (2004). Drugs and falls in older people in geriatric care settings. *Aging Clin Exp Res*. 2004; 16(4):270-6.

Kollhorst, B., Jobsk,i K., Krappweis, J., Schink, T., Garbe, E., Schmedt, N. (2019) Antidepressants and the risk of death in older patients with depression: A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2019; 14(4).

Lindblad, A.J., Clarke, J.A., Lu, S. (2019). Antidepressants in the elderly. *Can Fam Physician*. 2019; 65(5):340.

Liu, B., Anderson, G., Mittmann, N., To, T., Axcell, T., Shear, N. (1998). Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet*. 1998; 2;351(9112):1303-7.

Lohman, M.C., Fairchild, A.J., Merchant, A.T. (2021). Antidepressant Use Partially Mediates the Association Between Depression and Risk of Falls and Fall Injuries Among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021; 13;76(9):e171-e178.

Luo, Y., Kataoka, Y., Ostinelli, E.G., Ciprian,i A., Furukawa, T.A. (1996). National Prescription Patterns of Antidepressants in the Treatment of Adults With Major Depression in the US Between 1996 and 2015: A Population Representative Survey Based Analysis. *Front Psychiatry*. 2020; 14;11:35.

Macri, J.C., Iaboni, A., Kirkham, J.G., Maxwel,l C., Gill, S.S., Vasudev, A., Whitehead, M., Seitz, D.P. (2017). Association between Antidepressants and Fall-Related Injuries among Long-Term Care Residents. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017; 25(12):1326-1336.

Marcum, Z.A., Perera, S., Thorpe, J.M., Switzer, G.E., Castle, N.G., Strotmeyer, E.S., Simonsick, E.M., Ayonayon, H.N., Phillips, C.L., Rubin, S., Zucker-Levin, A.R., Bauer, D.C., Shorr, R.I., Kang, Y., Gray, S.L., Hanlon, J.T. (2016). Antidepressant Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults: Findings From the Health ABC Study. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(7):525-33.

Mitsui, N., Fujii, Y., Asakura, S., Imai, H., Yamada, H., Yoshinaga, N., Kanai, Y., Inoue, T., Shimizu, E. (2022). Antidepressants for social anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022; 42(4):398-409.

Mottram, P.G., Wilson, K., Strobl, J.J. (2006). Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD003491.

Na, I., Seo, J., Park, E., Lee, J. (2022). Risk of Falls Associated with Long-Acting Benzodiazepines or Tricyclic Antidepressants Use in Community-Dwelling Older Adults: A Nationwide Population-Based Case-Crossover Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 13;19(14):8564.

Ön, B.I., Vidal, X., Berger, U., Sabaté, M., Ballarín, E., Maisterra, O., San-Jose, A., Ibáñez, L. (2022). Antidepressant use and stroke or mortality risk in the elderly. *Eur J Neurol*. 2022; 29:469–477.

Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P., Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71.

Pisa, F.E., Reinold, J., Kollhorst, B., Haug, U., Schink, T. (2019). Antidepressants and the risk of traumatic brain injury in the elderly: differences between individual agents. *Clin Epidemiol*. 2019; 15(11): 185-196.

Pisa, F.E., Reinold, J., Kollhorst, B., Haug, U., Schink, T. (2020). Individual Antidepressants and the Risk of Fractures in Older Adults: A New User Active Comparator Study. *Clin Epidemiol*. 2020; 22(12): 667-678.

Schneider, J., Patterson, M., Jimenez, X.F. (2019). Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med*. 2019; 86(12):807-814.

Stylianou, T., Ntelas, K. (2023). Impact of COVID-19 Pandemic on Mental Health and Socioeconomic Aspects in Greece. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 19;20(3):1843.

Tamblyn, R., Bates, D.W., Buckeridge, D.L., Dixon, W.G., Girard, N., Haas, J.S., Habib, B., Iqbal, U., Li, J., Sheppard, T. (2020). Multinational Investigation of Fracture Risk with Antidepressant Use by Class, Drug, and Indication. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68(7):1494-1503.

Thapa, P.B., Gideon, P., Cost, T.W., Milam, A.B., Ray, W.A. (1998). Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med*. 1998; 24;339(13):875-82.

Zaninotto, P., Huang, Y.T., Di Gessa, G., Abell, J., Lassale, C., Steptoe, A. (2020). Polypharmacy is a risk factor for hospital admission due to a fall: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *BMC Public Health*. 2020; 26;20(1):1804.

Zazzara, M.B., Palmer, K., Vetrano, D.L., Carfì, A., Onder, G. (2021). Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021; 12(3):463-473.

APÉNDICE

Tabla 11. Appendix 1: Risk of Bias Tool

Name of author(s):_____ Year of publication:_____

Name of paper/study:-

_____

This tool is designed to assess the risk of bias in population-based prevalence studies. Please read the additional notes for each item when initially using the tool. Note: If there is insufficient information in the article to permit a judgement for a particular item, please answer **No (HIGH RISK)** for that particular item.

Risk of bias item	Criteria for answers (please circle one option)	Additional notes and examples
External Validity		
1. Was the study"s target population **a close representation** of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?	• **Yes (LOW RISK):** The study"s target population was a close representation of the national population. • **No (HIGH RISK)**: The study"s target population was clearly NOT representative of the national population.	The **target population** refers to the group of people or entities to which the results of the study will be generalised. Examples: • The study was a national health survey of people 15 years and over and the sample was drawn from a list that included all individuals in the population aged 15 years and over. The answer is: **Yes (LOW RISK).** • The study was conducted in one province only, and it is not clear if this was representative of the national population. The answer is: **No (HIGH RISK).** • The study was undertaken in one village only and it is clear this was not representative of the national population. The answer is: **No (HIGH RISK).**
2. Was the sampling frame a **true or close representation** of the target population?	• **Yes (LOW RISK):** The sampling frame was a **true or close** representation of the target population. • **No (HIGH RISK)**: The sampling frame was NOT a **true or close** representation of the target population.	The **sampling frame** is a list of the sampling units in the target population and the study sample is drawn from this list. Examples: • The sampling frame was a list of almost every individual within the target population. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • The cluster sampling method was used and the sample of clusters/villages was drawn from a list of all villages in the target population. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • The sampling frame was a list of just one particular ethnic group within the overall target population, which comprised many groups. The answer is: **No (HIGH RISK).**
3. Was some form of **random selection** used to select the sample, OR, was a census undertaken?	• **Yes (LOW RISK):** A census was undertaken, OR, some form of random selection was used to select the sample (e.g. simple random sampling, stratified random sampling, cluster sampling, systematic sampling). • **No (HIGH RISK)**: A census was NOT undertaken, AND some form of random selection was NOT used to select the sample.	A census collects information from every unit in the sampling frame. In a survey, only part of the sampling frame is sampled. In these instances, random selection of the sample helps minimise study bias. Examples: • The sample was selected using simple random sampling. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • The target population was the village and every person in the village was sampled. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • The nearest villages to the capital city were selected in order to save on the cost of fuel. The answer is: **No (HIGH RISK).**

Tabla 11 (continuación). Appendix 1: Risk of Bias Tool

4. Was the likelihood of **non-response bias minimal?**	• **Yes (LOW RISK):** The response rate for the study was >/=75%, OR, an analysis was performed that showed no significant difference in relevant demographic characteristics between responders and non-responders • **No (HIGH RISK)**: The response rate was <75%, and if any analysis comparing responders and non-responders was done, it showed a significant difference in relevant demographic characteristics between responders and non-responders.	Examples: • The response rate was 68%; however, the researchers did an analysis and found no significant difference between responders and non-responders in terms of age, sex, occupation and socio- economic status. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • The response rate was 65% and the researchers did NOT carry out an analysis to compare relevant demographic characteristics between responders and non-responders. The answer is: **No (HIGH RISK)**. • The response rate was 69% and the researchers did an analysis and found a significant difference in age, sex and socio-economic status between responders and non-responders. The answer is: **No (HIGH RISK)**.
Internal Validity		
5. Were data collected **directly from the subjects** (as opposed to a proxy)?	• **Yes (LOW RISK):** All data were collected directly from the subjects. • **No (HIGH RISK)**: In some instances, data were collected from a proxy.	A proxy is a representative of the subject. Examples: • All eligible subjects in the household were interviewed separately. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • A representative of the household was interviewed and questioned about the presence of low back pain in each household member. The answer is: **No (HIGH RISK)**.
6. Was an acceptable case definition used in the study?	• **Yes (LOW RISK):** An acceptable case definition was used. • **No (HIGH RISK)**: An acceptable case definition was NOT used.	• For a study on low back pain, the following case definition was used: "Low back pain is defined as activity-limiting pain lasting more than one day in the area on the posterior aspect of the body from the bottom of the 12th rib to the lower gluteal folds." The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • For a study on back pain, there was no description of the specific anatomical location „back" referred to. The answer is: **No (HIGH RISK)**. • For a study on osteoarthritis, the following case definition was used: "Symptomatic osteoarthritis of the hip or knee, radiologically confirmed as Kellgren-Lawrence grade 2-4". The answer is: LOW RISK.
7. Was the study instrument that measured the parameter of interest (e.g. prevalence of low back pain) shown to have **reliability and validity (if necessary)**?	• **Yes (LOW RISK):** The study instrument had been shown to have reliability and validity (if this was necessary), e.g. test-re-test, piloting, validation in a previous study, etc. • **No (HIGH RISK)**: The study instrument had NOT been shown to have reliability or validity (if this was necessary).	• The authors used the COPCORD questionnaire, which had previously been validated. They also tested the inter-rater reliability of the questionnaire. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • The authors developed their own questionnaire and did not test this for validity or reliability. The answer is: **No (HIGH RISK)**.
8. Was the **same mode of data collection** used for all subjects?	• **Yes (LOW RISK):** The same mode of data collection was used for all subjects. • **No (HIGH RISK)**: The same mode of data collection was NOT used for all subjects.	The mode of data collection is the method used for collecting information from the subjects. The most common modes are face-to- face interviews, telephone interviews and self-administered questionnaires. Examples: • All eligible subjects had a face-to-face interview. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • Some subjects were interviewed over the telephone and some filled in postal questionnaires. The answer is: **No (HIGH RISK)**.

Tabla 11 (continuación). Appendix 1: Risk of Bias Tool

9. Was the **length of the shortest prevalence period** for the parameter of interest appropriate?	• **Yes (LOW RISK):** The shortest prevalence period for the parameter of interest was appropriate (e.g. point prevalence, one-week prevalence, one-year prevalence). • **No (HIGH RISK)**: The shortest prevalence period for the parameter of interest was not appropriate (e.g. lifetime prevalence)	The prevalence period is the period that the subject is asked about e.g. "Have you experienced low back pain over the previous year?" In this example, the prevalence period is one year. The longer the prevalence period, the greater the likelihood of the subject forgetting if they experienced the symptom of interest (e.g. low back pain). Examples: • Subjects were asked about pain over the past week. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • Subjects were only asked about pain over the past three years. The answer is: **No (HIGH RISK)**.
10. Were the **numerator(s) and denominato r(s)** for the parameter of interest appropriate?	• **Yes (LOW RISK):** The paper presented appropriate numerator(s) AND denominator(s) for the parameter of interest (e.g. the prevalence of low back pain). • **No (HIGH RISK)**: The paper did present numerator(s) AND denominator(s) for the parameter of interest but one or more of these were inappropriate.	There may be errors in the calculation and/or reporting of the numerator and/or denominator. Examples: • There were no errors in the reporting of the numerator(s) AND denominator(s) for the prevalence of low back pain. The answer is: **Yes (LOW RISK)**. • In reporting the overall prevalence of low back pain (in both men and women), the authors accidentally used the population of women as the denominator rather than the combined population. The answer is: **No (HIGH RISK).**
11. Summary item on the overall risk of study bias		

- **LOW RISK OF BIAS:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate.
- **MODERATE RISK OF BIAS:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate and may change the estimate.
- **HIGH RISK OF BIAS:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate and is likely to change the estimate.

DISCUSIÓN INTEGRADORA

DISCUSIÓN INTEGRADORA

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a fecha 1 de enero de 2022, el 19,97 % de la población total en España correspondía a personas mayores. Este porcentaje continúa en aumento, y las proyecciones del INE estiman que, para el año 2040, alcanzará el 27,4% (INE, 2024). Por tanto, el envejecimiento progresivo de la población constituye uno de los principales retos sanitarios del siglo XXI.

En este contexto, considerando que la multimorbilidad es más frecuente en la población adulta mayor que en otros grupos etarios, puede observarse cómo la polimedicación se ha consolidado como un fenómeno habitual y preocupante. Esta preocupación se acentúa al observar que, entre los medicamentos prescritos a personas en edad avanzada, no es raro encontrar fármacos con efectos anticolinérgicos. Dentro de este grupo, destacan los antidepresivos, que, si bien no todos presentan la misma potencia anticolinérgica, siguen formando parte habitual de las prescripciones en pacientes adultos mayores. Este hecho resulta coherente si se considera que la depresión es un trastorno mental común en este grupo de población, afectando aproximadamente al 5,7% de las personas mayores de 60 años (Evans-Lacko et al., 2018).

La exposición a una alta carga anticolinérgica reviste especial importancia debido a su asociación con un mayor riesgo de efectos adversos de gran relevancia clínica, como caídas, fracturas, deterioro cognitivo y demencia. Estos problemas, consecuencia de una prescripción inapropiada de medicamentos (PIM), no solo representan una carga sanitaria considerable, sino que también generan un elevado coste socioeconómico, vinculado a hospitalizaciones, dependencia funcional y pérdida de calidad de vida (Delgado-Silveira et al., 2023; O'Mahony et al., 2023).

Esta Tesis Doctoral, compuesta por tres capítulos, aborda de manera integral y multidisciplinar el impacto de los fármacos con efectos anticolinérgicos en el riesgo de sufrir eventos adversos en pacientes adultos mayores, con especial atención a los antidepresivos con potencial anticolinérgico, ampliamente prescritos en esta población. A través de una estrategia metodológica diversa, que incluye un estudio observacional transversal, un estudio de cohortes y una revisión sistemática con metaanálisis, se ha buscado ofrecer una visión global y rigurosa del problema, integrando la epidemiología del riesgo, la evaluación crítica de la evidencia científica disponible y la realidad asistencial en el contexto de la sociedad española.

Síntesis crítica de los principales resultados

Con el objetivo de facilitar la lectura y comprensión de este trabajo, a continuación, se presenta un breve resumen de los principales resultados obtenidos en los tres capítulos de esta Tesis Doctoral.

El primer capítulo evaluó la adecuación del uso de fármacos con efectos anticolinérgicos según los criterios STOPP-START y Beers en una muestra poblacional española de adultos mayores. Ambos criterios sugieren evitar o minimizar la administración simultánea de dos o más medicamentos con efectos anticolinérgicos significativos (American Geriatrics Society, 2023; O'Mahony et al., 2023). Los resultados indicaron que el incumplimiento de estas guías clínicas fue poco frecuente: solo el 2,6% de los pacientes que completaron el estudio incumplieron los criterios en relación con el uso de anticolinérgicos. No obstante, este porcentaje fue suficiente para evidenciar una diferencia notable en el riesgo absoluto de desarrollar demencia: un 6,5% entre quienes cumplían los criterios frente a un 13,4% entre quienes no los cumplían.

Cabe destacar que, entre los fármacos con efectos anticolinérgicos identificados en este estudio, la amitriptilina, considerada el fármaco representativo del grupo de los antidepresivos tricíclicos fue uno de los más prescritos, representando el 14,3% del total de las prescripciones.

Por tanto, aunque la edad avanzada constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de demencia (Niu et al., 2017; World Alzheimer Report, 2021), existe evidencia, aunque no exenta de controversia, que sugiere que el uso de antidepresivos tricíclicos con efectos anticolinérgicos en la población adulta mayor, ya de por sí vulnerable, podría aumentar dicho riesgo. Además, su uso se ha asociado con otros problemas clínicos frecuentes en este grupo, como caídas y fracturas. A pesar de ello, los antidepresivos tricíclicos, al igual que otros fármacos con potencial anticolinérgico, continúan siendo prescritos con relativa frecuencia en la población adulta mayor española.

El segundo capítulo evaluó el riesgo de desarrollar demencia en adultos mayores usuarios de fármacos antidepresivos, mediante la comparación de distintas cohortes de pacientes definidas según la clasificación ATC de medicamentos. Los resultados revelaron una asociación significativamente mayor entre el uso a largo plazo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos, y el riesgo de demencia, en comparación con los antidepresivos del grupo ATC con

efectos anticolinérgicos. En concreto, se observó un aumento del riesgo en los usuarios de ISRS (HR = 1,792; IC 95 % = 1,557–2,061; p < 0,001) y en los usuarios de otros antidepresivos (HR = 1,958; IC 95 % = 1,687–2,271; p < 0,001). El análisis multivariado permitió ajustar los resultados por posibles factores de confusión como la edad, el sexo, las comorbilidades y el uso concomitante de otros medicamentos.

Aunque estos resultados pueden parecer contradictorios, es importante considerar que, al diferenciar las cohortes de usuarios de antidepresivos según la clasificación ATC, los mecanismos de acción de los fármacos incluidos en cada grupo son heterogéneos, especialmente en la cohorte de "otros antidepresivos", lo que podría explicar la variabilidad observada en los resultados. Por otro lado, el aumento del riesgo de demencia entre los usuarios de ISRS no está completamente esclarecido. Una de las hipótesis planteadas sugiere que este riesgo podría estar relacionado con la alteración de procesos neurológicos clave, como la regulación del estado de ánimo, la atención o la memoria, funciones moduladas por la serotonina en diversas áreas cerebrales. La alteración crónica de los niveles de serotonina podría inducir una disminución del metabolismo cerebral, contribuyendo así a la progresión de la demencia (Wang et al., 2018; Lee et al., 2020; Lavrador et al., 2023).

Por otro lado, los antidepresivos tricíclicos pueden acelerar la aparición de demencia debido a su marcado efecto anticolinérgico, que contribuye a incrementar la carga anticolinérgica en los pacientes. Este efecto es superior al observado en otros antidepresivos que inhiben de forma no selectiva la recaptación de neurotransmisores. De hecho, en este estudio, seis de los siete antidepresivos tricíclicos incluidos se consideran medicamentos inapropiados para la población adulta mayor (Silveira et al., 2009; Delgado-Silveira et al., 2023).

Estos hallazgos, además de confirmar las hipótesis previas propuestas en la literatura internacional acerca de los riesgos asociados a mantener una alta carga anticolinérgica a lo largo del tiempo, representan una contribución original al centrarse en la población española, un contexto habitualmente poco explorado en estudios farmacológicos geriátricos. Asimismo, la robustez del estudio se ve reforzada por el elevado número de pacientes incluidos 62.928 personas mayores de 60 años y por su prolongada duración, que abarca desde 2005 hasta 2018.

El tercer capítulo abordó, por un lado, una revisión sistemática de la literatura existente hasta la fecha y, por otro, un metaanálisis sobre la asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y la aparición de eventos adversos en adultos mayores, tales

como caídas, fracturas y mortalidad. Este estudio confirmó un mayor riesgo de caídas y fracturas en pacientes de edad avanzada expuestos a antidepresivos tricíclicos; sin embargo, no encontró evidencia significativa de un aumento en el riesgo de mortalidad. Para facilitar la comparación entre los distintos estudios incluidos, se analizaron por separado aquellos que reportaban odds ratio (OR) y los que presentaban hazard ratio (HR). Se obtuvo un OR acumulado de 1,40 (IC 95 % = 1,27–1,53, p < 0,001) y un HR acumulado de 1,21 (IC 95 % = 0,93–1,58, p = 0,16), lo que refleja en ambos análisis un incremento del riesgo de caídas y fracturas en pacientes mayores tratados con estos fármacos.

Para garantizar la fiabilidad de estos resultados, se realizaron diversas pruebas estadísticas: la prueba Q de Cochran (p < 0,10) para evaluar la heterogeneidad entre estudios; la prueba I^2 para cuantificar la proporción de variabilidad debida a dicha heterogeneidad; una metarregresión de efectos aleatorios para identificar posibles fuentes de heterogeneidad; y, finalmente, la prueba de regresión lineal de Egger para detectar posibles sesgos de publicación.

Este estudio demostró un mayor riesgo de caídas y fracturas entre pacientes adultos mayores tratados con antidepresivos tricíclicos, aunque no evidenció un aumento significativo en el riesgo de mortalidad. Estos resultados pueden explicarse fácilmente al considerar el impacto de la carga anticolinérgica en estos pacientes. La carga anticolinérgica se refiere al efecto acumulativo que ocurre cuando una persona consume uno o más medicamentos con potencial para provocar efectos adversos derivados de su actividad anticolinérgica (Candel Molina et al., 2020). Dado que este efecto es acumulativo, a medida que aumenta el consumo de fármacos con propiedades anticolinérgicas, también incrementa el riesgo de deterioro físico y cognitivo (Ruxton et al., 2015, Araklitis & Robinson, 2020, Pieper et al., 2020), condiciones que son especialmente prevalentes en pacientes de edad avanzada debido a factores relacionados con el envejecimiento (Cadieux, 1999).

Por tanto, la exposición de pacientes ancianos a antidepresivos con efectos anticolinérgicos marcados no solo podría representar un riesgo para la función cognitiva, sino que también se ha asociado con una mayor probabilidad de presentar efectos adversos graves (Mottram et al., 2006). Esta evidencia, junto con el desarrollo de antidepresivos más modernos y carentes de efectos anticolinérgicos, ha llevado a que los antidepresivos tricíclicos dejen de ser la primera opción terapéutica en la población adulta mayor. No obstante, su uso sigue siendo frecuente en muchos contextos (Hwang et al., 2018, Luo et al., 2020).

Interpretación de los hallazgos en contexto

Esta Tesis Doctoral aporta al conocimiento actual desde diferentes perspectivas. En primer lugar, se suma a los estudios previos que han investigado el mayor riesgo de desarrollo de demencia en pacientes expuestos a antidepresivos tricíclicos, caracterizados por un alto potencial anticolinérgico, en comparación con aquellos que reciben otros tipos de antidepresivos. No obstante, al igual que en investigaciones anteriores, los resultados encontrados han sido contradictorios (Then et al., 2017, Kodesh et al., 2019). Aunque nuestra hipótesis inicial planteaba un aumento del riesgo de demencia en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos, observamos un riesgo mayor entre los usuarios de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos, en consonancia con estudios como los de Lee et al. (2016) y Then et al. (2017).

La aparente contradicción en que fármacos considerados más seguros, como los ISRS, reflejan un mayor riesgo podría explicarse por el diseño de nuestro estudio. Al clasificar las cohortes según el código ATC, separamos claramente a los antidepresivos tricíclicos de los ISRS, pero también distinguimos una cohorte de “otros antidepresivos” que incluye fármacos con mecanismos de acción diversos. Esta heterogeneidad en los mecanismos podría justificar el mayor riesgo observado en dicha cohorte.

Por otro lado, ciertas limitaciones pueden haber influido en nuestros resultados. Entre ellas destacan la falta de información detallada sobre características sociodemográficas, dosis administradas y la presencia de otras reacciones adversas. En particular, los antidepresivos tricíclicos presentan un perfil de efectos secundarios suficientemente elevado como para generar una alta tasa de discontinuación del tratamiento (Mottram et al., 2006). Esta elevada tasa de abandono puede haber contribuido a una infraestimación del riesgo real de desarrollo de demencia asociado a estos fármacos.

En segundo lugar, la realización de una revisión sistemática rigurosa de la literatura internacional, acompañada de un metaanálisis, reforzó la asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y la ocurrencia de eventos adversos graves, como caídas y fracturas. Estos hallazgos coinciden con investigaciones previas, como las de Gribbin et al., y Marcum et al. (Gribbin et al., 2011, Marcum et al., 2016). Las caídas y fracturas constituyen eventos adversos de gran impacto que reducen significativamente la calidad de vida y se han identificado como reacciones comunes en pacientes adultos mayores tratados con antidepresivos tricíclicos.

Este hecho respalda nuestra observación previa sobre la elevada tasa de discontinuación del tratamiento con estos fármacos, motivada por la aparición de efectos secundarios, los cuales, además, son más frecuentes en esta población vulnerable (Zazzara et al., 2021). La mayor incidencia de caídas y fracturas asociada al uso de antidepresivos tricíclicos se explica por su potencial para inducir sedación e hipotensión ortostática, efectos vinculados a su potente actividad anticolinérgica. De hecho, criterios internacionales, como los publicados por la American Geriatrics Society en sus Beers Criteria de 2023, recomiendan evitar o minimizar el uso de estos fármacos en pacientes ancianos.

Finalmente, el estudio observacional permitió conocer la realidad de la prescripción de fármacos con efectos anticolinérgicos en la población adulta mayor española. Aunque el debate sobre si ciertos antidepresivos con efecto anticolinérgico, como los tricíclicos, aumentan el riesgo de demencia continúa vigente (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007), el foco principal de este estudio fue la administración simultánea de varios fármacos con efectos anticolinérgicos. Esta práctica incrementa la carga anticolinérgica acumulativa en los pacientes, la cual se ha asociado con un mayor riesgo de deterioro físico y cognitivo (Ruxton et al., 2015, Araklitis & Robinson, 2020, Pieper et al., 2020).

Para ello, además de analizar el consumo de antidepresivos tricíclicos en la población adulta mayor española, se evaluó también el uso de otros fármacos con efectos anticolinérgicos que, según los criterios STOPP-START y Beers, no deberían administrarse simultáneamente (American Geriatrics Society, 2023, O'Mahony et al., 2023). Si bien el incumplimiento de estos criterios fue minoritario en la amplia muestra analizada, resultó suficiente para observar un riesgo absoluto de desarrollar demencia que duplicaba al de los pacientes que sí cumplían las recomendaciones.

En este estudio, la carga anticolinérgica fue el único mecanismo capaz de explicar dicho aumento del riesgo, sumándose así a la evidencia previa que sitúa a los fármacos con efecto anticolinérgico como un factor de riesgo para el desarrollo de demencia (Coupland et al., 2019, Harnod et al., 2021). Cabe destacar que, dentro del conjunto de fármacos con efectos anticolinérgicos identificados, la amitriptilina, principal representante de los antidepresivos tricíclicos, constituyó el 14,3% del total de prescripciones. Por tanto, aunque los antidepresivos tricíclicos no son los únicos medicamentos con efectos anticolinérgicos disponibles y la carga anticolinérgica no depende exclusivamente de su uso, estos fármacos continúan siendo uno de los grupos

con mayor potencia anticolinérgica y más ampliamente prescritos en la población adulta mayor.

El carácter integral de este trabajo, que abarca desde la farmacología básica hasta las tendencias de prescripción en España, confiere a esta Tesis Doctoral una gran relevancia científica y social. Los resultados obtenidos no solo evidencian la brecha existente entre la teoría y la práctica en la prescripción farmacológica, sino que también contribuyen a ampliar el conocimiento previo en el área. No obstante, sigue siendo imprescindible impulsar y mantener nuevas líneas de investigación para profundizar en este campo.

Fortalezas y limitaciones

La presente Tesis Doctoral ha mostrado diversidad de fortalezas que se exponen a continuación:

- La aplicación de diversas metodologías en los distintos estudios incluidos en esta Tesis Doctoral permite abordar nuestra hipótesis desde múltiples perspectivas, lo que aporta solidez metodológica a este trabajo.
- La fuente primaria de datos utilizada tanto en el estudio de cohortes como en el observacional es una base poblacional amplia y validada.
- Tanto en el estudio de cohortes como en el estudio observacional, el número de pacientes incluidos fue considerablemente alto, lo que permite considerarlo representativo de la población adulta mayor española.
- La duración del seguimiento en ambos estudios fue extensa, abarcando varios años.
- En el estudio de cohortes, la utilización de un modelo de regresión de Cox que incorpora todas las covariables incluidas, la mayoría de las cuales actúan como factores de riesgo para el desarrollo de demencia, permite controlar el posible sesgo por confusión.
- En el caso de los fármacos antidepresivos analizados en los distintos estudios, todos tienen como indicación principal el tratamiento de la depresión. Dada la prolongada duración de los tratamientos observada, es razonable suponer que la mayoría de los pacientes recibieron estos fármacos con dicho fin, y no para otras patologías. No obstante, la posibilidad de que la depresión actúe como un factor de confusión no puede descartarse por completo.

- Algunos antidepresivos tricíclicos con efectos anticolinérgicos, como la doxepina y la nortriptilina, están indicados exclusivamente para el tratamiento de la depresión.
- En la revisión sistemática y el metaanálisis, la aplicación de distintas pruebas estadísticas, como la regresión lineal de Egger, la estadística Q de Cochran y el índice I^2, aporta solidez metodológica al estudio y permite gestionar la heterogeneidad entre los estudios incluidos.

En lo que respecta a las limitaciones, esta Tesis Doctoral ha evidenciado:

- La tendencia en la prescripción de antidepresivos ha ido cambiando a lo largo del tiempo, y dado que nuestros estudios abarcan un período extenso, algunos fármacos pueden presentar un número reducido de usuarios o haber sido prescritos solo durante períodos relativamente cortos.
- Aunque en este trabajo se han estudiado principalmente los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina destacó como el fármaco más prescrito dentro de este grupo, con una diferencia notable respecto a los demás.
- Los antidepresivos no solo se prescriben para tratar la depresión, sino también para otras patologías. Además, la depresión en sí misma puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, por lo que podría actuar como un factor de confusión en el estudio de cohortes específico.
- En todo momento se ha mantenido que los pacientes toman la medicación de manera adecuada; sin embargo, debido a las reacciones adversas asociadas a los fármacos con efectos anticolinérgicos, estos presentan una alta tasa de discontinuación que podría no haberse registrado con precisión.
- La demencia es una patología infradiagnosticada, por lo que los resultados obtenidos podrían subestimar la gravedad real, al no haber incluido a un número significativo de pacientes con deterioro cognitivo.
- El diseño transversal del estudio observacional limita la posibilidad de establecer relaciones causales.
- Los datos de prescripción disponibles pueden estar limitados por la variabilidad en la contribución de los prescriptores a la base de datos, y es posible que existan duplicidades en los diagnósticos registrados.
- En el estudio de cohortes, se presentó falta de información sobre dosis, reacciones adversas, características socioeconómicas de los pacientes y eficacia de los tratamientos, debido a la limitada disponibilidad de estos datos en la base de datos BIFAP, que proporcionó la información para el estudio.

- Aunque el estudio de cohortes se basa en datos poblacionales, podría estar sujeto a sesgos de clasificación no controlados.
- En la revisión sistemática y el metaanálisis, el número de estudios que cumplieron todos los criterios de inclusión fue limitado. Además, los estudios incluidos presentaban heterogeneidad entre sí.

Implicaciones prácticas y recomendaciones

Desde el punto de vista farmacológico, los hallazgos sugieren una posible relación causal entre los efectos anticolinérgicos de diversos fármacos y la neurodegeneración asociada a la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Además, los resultados respaldan la hipótesis de que la carga anticolinérgica total, más allá del principio activo individual, como variable clínica conocida, debe ser siempre considerada e integrada plenamente en la evaluación de riesgos antes de iniciar o mantener un tratamiento en pacientes de edad avanzada, quienes son particularmente vulnerables a los efectos adversos derivados del consumo de estos medicamentos (Zazzara et al., 2021).

La controversia existente acerca de si el uso de antidepresivos con efectos anticolinérgicos representa un riesgo mayor que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para el desarrollo de demencia (Then et al., 2017, Kodesh et al., 2019), junto con estudios que señalan a los ISRS, considerados actualmente fármacos de elección para la depresión, como factores de riesgo para la demencia (Lee et al., 2016, Then et al., 2017), e incluso investigaciones que sugieren efectos neuroprotectores de los antidepresivos frente a la neurodegeneración propia de la demencia y la enfermedad de Alzheimer (Dranovsky y Hen, 2006, Hwang et al., 2008, Hashioka et al., 2009, Kodesh et al., 2019), subraya la necesidad de profundizar en los mecanismos de acción de estos fármacos y su impacto en la población adulta mayor, especialmente en tratamientos prolongados. Asimismo, resalta la importancia de realizar más estudios, preferentemente con diseños experimentales, dado que la naturaleza del diseño del estudio influye significativamente en los resultados obtenidos, lo que explica, en parte, la controversia actual.

Aunque los tres estudios presentados muestran coherencia en el marco de esta Tesis Doctoral respecto al riesgo asociado al mantenimiento de una alta carga anticolinérgica, también evidencian cierta heterogeneidad en los patrones de prescripción y en los resultados obtenidos. Esta variabilidad podría explicarse por diferencias en la formación de los profesionales, disparidades regionales en el acceso a los servicios de salud o una aplicación desigual de las guías de práctica clínica según la región. Por tanto, un mayor

número de estudios que amplíen el conocimiento sobre los fármacos antidepresivos, junto con un reconocimiento adecuado de la gravedad de la carga anticolinérgica, podría contribuir a la actualización y mejora de las guías clínicas actuales, haciéndolas más precisas y sensibles al perfil farmacológico específico del paciente adulto mayor. Esto tendría importantes implicaciones para la optimización de los protocolos de prescripción en un subgrupo poblacional tan numeroso y vulnerable, promoviendo no solo una mayor precisión y cuidado en las prescripciones, sino también una cultura de deprescripción más segura y proactiva.

Por otro lado, es importante señalar que los sistemas actuales de prescripción electrónica no cuentan con alertas automáticas sobre la carga anticolinérgica acumulada. Esta limitación dificulta considerablemente la capacidad de los profesionales para tomar decisiones fundamentadas, especialmente en un contexto de alta presión asistencial. En este sentido, la incorporación de herramientas digitales inteligentes podría representar un avance significativo en la prevención de eventos adversos evitables.

Líneas futuras de investigación

A la vista de los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, resulta prioritario promover y realizar ensayos clínicos longitudinales, de carácter multicéntrico, con el objetivo de evaluar la relación causal entre el uso antidepresivos y el riesgo de declive cognitivo y/o demencia, además de esclarecer los mecanismos farmacológicos subyacentes a cada uno de los distintos grupos de antidepresivos por los cuales el uso de estos fármacos resulta en un riesgo de desarrollar demencia. Por otro lado, se deberían adecuar las guías de práctica clínica, con estos conocimientos, para determinar cuál o cuáles son los fármacos antidepresivos más apropiados para su administración en pacientes adultos mayores, teniendo en cuenta las características particulares de este subgrupo poblacional y las características particulares de este tipo de fármacos.

Asimismo, considerando el mayor riesgo de demencia, así como otros efectos secundarios graves que afectan significativamente la calidad de vida, como las caídas y las fracturas óseas, derivados del mantenimiento de una elevada carga anticolinérgica, resulta necesario plantear y llevar a cabo estudios de intervención. Estos deberían enfocarse en detectar errores en la prescripción de fármacos, especialmente aquellos con efectos anticolinérgicos, con el objetivo de minimizar, en la medida de lo posible, su uso en la población adulta mayor y, de esta forma, reducir la carga anticolinérgica que soportan estos pacientes.

Por otro lado, aunque la carga anticolinérgica se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, no es el único; existen otros factores de riesgo, tanto conocidos como aún por descubrir. Por ello, es fundamental llevar a cabo más estudios orientados al desarrollo de biomarcadores que permitan identificar de forma temprana a los pacientes con mayor predisposición al deterioro cognitivo y/o demencia. Un mayor entendimiento de la demencia y de los mecanismos subyacentes a esta patología facilitaría una mejor protección de los pacientes vulnerables, además de contribuir a retrasar la aparición de síntomas y a ralentizar la progresión de la enfermedad.

Por último, el desarrollo de tecnologías que incorporen algoritmos de asistencia para la toma de decisiones clínicas podría optimizar la adecuación terapéutica, apoyando a los facultativos en el momento de la prescripción. Estas herramientas podrían alertar sobre la prescripción simultánea de dos o más fármacos con alto potencial anticolinérgico, lo cual constituye un criterio STOPP según los criterios STOPP-START, y una práctica a evitar según los criterios de Beers (American Geriatrics Society, 2023, O'Mahony et al., 2023). La implementación de este tipo de sistemas facilitaría la labor prescriptora y mejoraría la calidad del proceso asistencial, especialmente en el contexto actual de la Atención Primaria en España.

Asimismo, resultaría interesante diseñar programas de intervención multidisciplinar y multifactorial que combinen tanto formación médica, como herramientas digitales y valoraciones de la calidad de prescripción. Con este enfoque integral se permitiría validar la eficacia de las estrategias de mejora y cuantificar su impacto real tanto en términos de salud de los pacientes como en términos de coste-efectividad.

Conclusiones

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral han permitido que se alcancen las siguientes conclusiones:

i. El envejecimiento progresivo de la población española constituye un desafío sanitario prioritario. La alta prevalencia de multimorbilidad y polimedicación en la población adulta mayor incrementa el riesgo de prescripción inadecuada, particularmente de fármacos con efectos anticolinérgicos, que pueden afectar negativamente la salud y calidad de vida de este grupo vulnerable.

ii. La exposición a fármacos con efectos anticolinérgicos, como los antidepresivos tricíclicos, se asocia con un aumento significativo del riesgo de eventos adversos relevantes en pacientes de edad avanzada, tales como caídas, fracturas y demencia.

iii. Aunque el incumplimiento de criterios STOPP-START y Beers en relación con la administración simultánea de fármacos anticolinérgicos es bajo, incluso ese pequeño porcentaje conlleva un aumento significativo del riesgo de demencia. Por ello, es fundamental mantener y fortalecer las políticas de prescripción segura, prestando especial atención a la población adulta mayor.

iv. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos, aunque considerados más seguros desde la perspectiva anticolinérgica, también se asocian con un aumento del riesgo de demencia en usuarios a largo plazo. Esto sugiere la necesidad de profundizar en la investigación sobre sus mecanismos de acción y efectos a largo plazo en la población de edad avanzada.

v. La heterogeneidad de resultados y la complejidad de los mecanismos farmacológicos subyacentes demandan más estudios exhaustivos que permitan identificar con precisión qué fármacos antidepresivos son los más adecuados para la población adulta mayor, minimizando riesgos y mejorando resultados clínicos.

vi. La evidencia aportada subraya la necesidad urgente de aumentar la calidad asistencial y, sobre todo, mejorar la prescripción farmacológica en este conjunto de la población. Esta mejora debe realizarse de forma multidisciplinar y a todos los niveles, mediante la integración de criterios internacionales, la formación

específica en geriatría de los profesionales, el desarrollo e implementación de herramientas de apoyo a la decisión y la optimización de las guías de práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abate, K.H. (2013). Gender disparity in prevalence of depression among patient population: a systematic review. *Ethiop J Health Sci*. 2013; 23(3):283-8.

Aizenberg, D., Sigler, M., Weizman, A., Barak, Y. (2002). Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case-control study*. Int Psychogeriatr.* 2002; 14: 307–10.

Al-Harbi, K.S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*. 2012; 6 369-388.

Also Fontanet, A., Echiburu Salinas, N., Pinto Asenjo, J. (2024). Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. *Atención Primaria Práctica*. 2024; 6(1): 100189

Alshaya, D.S. (2022). Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. *Saudi J Biol Sci*. 2022; 29(8):103311.

American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. (2023). *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023; 71(7), 2052–2081.

Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006; 332(7539), 455 459.

Andrews, G., Hobbs, M.J. (2016). Pragmatic treatment options for depression and anxiety disorders are needed. *World Psychiatry*. 2016; 15(3):241-242.

Araklitis, G., Robinson, D. (2020): The cognitive safety of antimuscarinics in the treatment of overactive bladder, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020; 19(10):1303-1313.

Ardila, Enrique. (2018). Las enfermedades crónicas. *Biomédica*. 2018; 38(Suppl. 1), 5-6.

Ausejo Segura, M., Sáenz Calvo, A., & Jiménez Arriero, M. Á. (2006). Efectividad de los nuevos antidepresivos frente a los clásicos inhibidores de la recaptación de la serotonina. *Atención Primaria.* 2006; 38(1), 5–7.

Bartels, C., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Ehrenreich, H., Schneider, A. (2018). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry*. 2018; 1;175(3):232-241.

Bature, F., Guinn, B.A., Pang, D., Pappas, Y. (2017). Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*. 2017; 28;7(8): e015746.

Beck, A. T. (2008). The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlates. *American Journal Of Psychiatry*. 2008; 165(8), 969 977.

Beers, M.H., Ouslander, J.G., Rollingher, I., Reuben, D.B., Brooks, J., Beck, J.C. (1991). Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991; 151(9):1825-32.

Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., Fox, C. (2008). Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008; 4: 311–20.

Brauer, R., Lau, W.C.Y., Hayes, J.F., Man, K.K.C., Osborn, D.P.J., Howard, R., Kim, J., Wong, I.C.K. (2019). Trazodone use and risk of dementia: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2019; 5;16(2):e1002728.

Butterweck, V. (2003). Mechanism of Action of St John´s Wort in Depression. *CNS Drugs*. 2003; 17(8), 539–562.

Byrne, C.J., Walsh, C., Cahir, C., Ryan, C., Williams, D.J., Bennett, K. (2018). Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open*. 2018; 6;8(7):e022500.

Campagne, D. (2017). Diagnostica la depresión antes. *Medicina De Familia SEMERGEN*. 2017; 44(4), 270–275.

Cancelli, I., Gigli, G.L., Piani, A., Zanchettin, B., Janes, F., Rinaldi, A., Valente, M. (2008). Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: a population-based study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(6):654-9.

Cancelli, I., Valentinis, L., Merlino, G., Valente, M., Gigli, G.L. (2008). Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84(1):63-8.

Candel Molina, M., Esteban Reboll, A., Puig Ferrer, M. (2020). carga anticolinérgica: notas para revision farmacoterapéutica de los tratamientos según potencia. *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*. 2020; 2: 1-10.

Cantu, P.A., Sheehan, C.M., Sasson, I., Hayward, M.D. (2021). Increasing Education-Based Disparities in Healthy Life Expectancy Among U.S. Non-Hispanic Whites, 2000-2010. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2021; 18;76(2):319-329.

Carnahan, R.M., Lund, B.C., Perry, P.J., Pollock, B.G., Culp, K.R. (2006). The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46(12): 1481–6.

Chew, M.L., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Lehman, M.E., Greenspan, A., Mahmoud, R.A., Kirshner, M.A., Sorisio, D.A., Bies, R.R., Gharabawi, G. (2008). Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 1333–41.

Delgado-Silveira, E., Mendoza, M.D.M., Montero-Errasquín, B., García, M. M., Espeso, E. a. R., Vélez-Díaz-Pallarés, M., & Cruz-Jentoft, A. J. (2023). Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. *Revista Española De Geriatría Y Gerontología*. 2023; 58(5), 101407.

Denche-Zamorano, Á., Ajenjo-Gomez, D., Pereira-Payo, D., Galán-Arroyo, C., Vega-Muñoz, A., Contreras-Barraza, N., Gil-Marín, M., & Perez-Gomez, J. (2022). Physical Activity Frequency and Depression in the Spanish Population. *International journal of environmental research and public health*. 2022; 19(22), 14704.

Deví Bastida, J., Puig Pomes, N., Jofre Font, S., Fetscher Eickhoff, A. (2015). La depresión: un predictor de demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015; 51(2):112-118.

Devita, M., De Salvo, R., Ravelli, A., De Rui, M., Coin, A., Sergi, G., Mapelli, D. (2022). Recognizing Depression in the Elderly: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022; 7;18: 2867-2880.

Drenth-van Maanen, A.C., Wilting, I., Jansen, P.A.F. (2020). Prescribing medicines to older people-How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86(10):1921-1930.

Durán, C.E., Azermai, M., Vander Stichele, R.H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(7):1485-96.

Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J.P., Ballard, C., Aarsland, D. (2010). Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(2):160-5.

Eurostat. (s. f.). *Income and living conditions*. Recuperado el 21 de junio de 2024, de https://ec.europa.eu/eurostat/web/income-and-living-conditions.

Farinde, A. (2023, 4 noviembre). Generalidades sobre la farmacodinámica. *Manual MSD Versión Para Profesionales*. https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/farmacología-clínica/farmacodinámica/generalidades-sobre-la-farmacodinámica.

Frota Aragao, G., Lima Souto, N. I., Morais E. J., Rodrigues Bachur, T. P. (2018). Adverse effects of Agomelatine: Literature review. *Journal of Neurology & Neurophysiology*. 2018; 9: 94

Frydenlund, J., Cosgrave, N., Moriarty, F., Wallace, E., Kirke, C., Williams, D.J., Bennett, K., Cahir, C. (2025). Adverse drug reactions and events in an Ageing PopulaTion risk Prediction (ADAPTiP) tool: the development and validation of a model for predicting adverse drug reactions and events in older patients. *Eur Geriatr Med*. 2025; 16(2):573-581.

Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J. (2007). STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 46(2/2008), 72-83.

Garay, R. P., Zarate, C. A., Charpeaud, T., Citrome, L., Correll, C. U., Hameg, A., & Llorca, P. (2017). Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017; 17(6), 593–609.

Gartlehner, G., Gaynes, B.N., Amick, H.R., Asher, G., Morgan, L.C., Coker-Schwimmer, E., Forneris, C., Boland, E., Lux, L.J., Gaylord, S., Bann, C., Pierl, C.B., Lohr, K.N. (2015). Nonpharmacological Versus Pharmacological Treatments for Adult Patients with Major Depressive Disorder [Internet]. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2015; Report No.: 15(16)-EHC031-EF.

Gbadamosi, I.T., Henneh, I.T., Aluko, O.M., Yawson, E.O., Fokoua, A.R., Koomson, A., Torbi, J., Olorunnado, S.E., Lewu, F.S., Yusha'u, Y., Keji-Taofik, S.T., Biney, R.P., Tagoe, T.A. (2022). Depression in Sub-Saharan Africa. *IBRO Neurosci Rep*. 2022; 17; 12:309-322.

Ghossein, N., Kang, M., Lakhkar, A.D. (2023). Anticholinergic Medications. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. 2023; StatPearls Publishing; 2025.

Grabowski, Ł. (2021). Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): farmakologia, metabolizm i zastosowanie w terapii depresji o różnej etiologii [Monoamine oxidase inhibitors (MAOI): pharmacology, metabolism and application in the treatment of depression]. *Postepy Biochem*. 2021; 25;67(2):130-140. Polish.

Gray, S. L., Anderson, M. L., Dublin, S., Hanlon, J. T., Hubbard, R., Walker, R., Larson, E. B. (2015). Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(3), 401–407.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. (2014). Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t)*. 2014; Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06.

Hammen, C. (2018). Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. *Annual Review Of Clinical Psychology*. 2018; 14(1), 1-28.

Han, L., Agostini, J.V., Allore, H.G. (2008). Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(12):2203-10.

Han, L., McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., Elie, M. (2001). Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1099–105.

Hanlon, J.T., Schmader, K.E., Samsa, G.P., Weinberger, M., Uttech, K.M., Lewis, I.K., Cohen, H.J., Feussner, J.R. (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45(10):1045-51.

Heser, K., Luck, T., Röhr, S., Wiese, B., Kaduszkiewicz, H., Oey, A., Wagner, M. (2018). Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 226, 28–35.

Hilmer, S.N., Mager, D.E., Simonsick, E.M., Cao, Y., Ling, S.M., Windham, B.G., Harris, T.B., Hanlon, J.T., Rubin, S.M., Shorr, R.I., Bauer, D.C., Abernethy, D.R. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 781–787.

Instituto Nacional de Estadística. (2025). *Índice de precios de consumo (IPC)*. INE. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm.

Buckman, J.E.J, Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S.D., Fearon, P., Pilling, S. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis, *Clinical Psychology Review*. 2018; 64: 13-38.

Jessen, F., Kaduszkiewicz, H., Daerr, M., Bickel, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S., Wagner, M., Weyerer, S., Wiese, B., van den Bussche, H., Broich, K., Maier, W. (2010). Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 260(Suppl 2): S111–S115.

Karunarathne, M., Buddhika, P., Priyamantha, A., Mayogya, P., Jayathilaka, R., Dayapathirana, N. (2025). Restoring life expectancy in low-income countries: the combined impact of COVID-19, health expenditure, GDP, and child mortality. *BMC Public Health*. 2025; 6;25(1):894.

Kiesel, E.K., Hopf, Y.M., Drey, M. (2018). An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*. 2018; 11;18(1):239.

Klamer, T.T., Wauters, M., Azermai, M., Durán, C., Christiaens, T., Elseviers, M., Vander Stichele, R. (2017). A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in

Older Adults: the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017; 120(6):582-590.

Knüppel, L., & Linde, K. (2004). Adverse effects of St. John's Wort. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2004; 65(11), 1470–1479.

Kodesh, A., Sandin, S., Reichenberg, A., Rotstein, A., Pdersen, N. L., Ericsson, M., Levine, S. Z. (2019). Exposure to Antidepressant Medication and the Risk of Incident Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019; 27(11):1177-1188.

Kok, R. M., Nolen, W. A., & Heeren, T. J. (2012). Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 141(2-3), 103–115.

Krüger, C., Schäfer, I., van den Bussche, H., Bickel, H., Fuchs, A., Gensichen, J., König, H.H., Maier, W., Mergenthal, K., Riedel-Heller, S.G., Schön, G., Weyerer, S., Wiese, B., von Renteln-Kruse, W., Langebrake, C., Scherer, M. (2021). Anticholinergic drug burden according to the anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbid elderly German people: a multicentre observational study. *BMJ Open*. 2021; 11(3): e044230.

Krystal, J. H., Kavalali, E. T., Monteggia, L. M. (2023). Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. Neuropsychopharmacology. 2023; 49(1), 41–50.

Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(2):146-158.

Lavrador, M., Cabral, A. C., Veríssimo, M. T., Fernandez-Llimos, F., Figueiredo, I. V., & Castel-Branco, M. M. (2023). A Universal Pharmacological-Based List of Drugs with Anticholinergic Activity. *Pharmaceutics*. 2023; 15(1), 230.

Le, J. (2024). Generalidades sobre la farmacocinética. En *Farmacología clínica*. *Manuales MSD*. https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/farmacología clínica/farmacocinética/generalidades-sobre-la-farmacocinética.

Lee, B., Wang, Y., Carlson, S. A., Greenlund, K. J., Lu, H., Liu, Y., Croft, J. B., Eke, P. I., Town, M., & Thomas, C. W. (2023). National, State-Level, and County-Level Prevalence Estimates of Adults Aged ≥18 Years Self-Reporting a Lifetime Diagnosis of Depression - United States, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2023; 72(24), 644–650.

Lozano-Ortega, G., Johnston, K. M., Cheung, A., Wagg, A., Campbell, N. L., Dmochowski, R. R., & Ng, D. B. (2019). A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2019; 87, 103885.

Ma, Y., Xiang, Q., Yan, C., Liao, H., Wang, J. (2021). Relationship between chronic diseases and depression: the mediating effect of pain. *BMC Psychiatry*. 2021; 6;21(1):436.

Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*. 2018; 392(10161), 2299–2312.

Mann, J. J. (2005). The Medical Management of Depression. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(17), 1819–1834.

Martínez, P. G., Blanco, C., Wall, M. M., Liu, S., & Olfson, M. (2020). Sex differences on the relation between major depressive disorder and labor market outcomes: A national prospective study. *Journal Of Psychiatric Research*. 2020; 124, 144-150.

Mikulska, J., Juszczyk, G., Gawrońska-Grzywacz, M., Herbet, M. (2021). HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sci*. 2021; 30;11(10):1298.

Minzenberg, M.J., Poole, J.H., Benton, C., Vinogradov, S. (2004). Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 116–24.

Mitsch, A. L. (2012). Antidepressants adverse drug reactions in older adults: Implications for RNs and APNs. *Geriatric Nursing*. 2012; 34(1), 53-61.

Mohr, D. C., Ho, J., Duffecy, J., Baron, K. G., Lehman, K. A., Jin, L., & Reifler, D. (2010). Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. *Journal of clinical psychology*. 2010; 66(4), 394–409.

Nakao, M., Shirotsuki, K., & Sugaya, N. (2021). Cognitive-behavioral therapy for management of mental health and stress-related disorders: Recent advances in techniques and technologies. *BioPsychoSocial medicine*. 2021; 15(1), 16.

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2007). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. *Leicester (UK): British Psychological Society (UK)*; 2007.

O'Donnell, L. K., Gnjidic, D., Nahas, R., Bell, J. S., & Hilmer, S. N. (2016). Anticholinergic burden: considerations for older adults. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2016; 47(1), 67 77.

O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A. R., Denkinger, M., Beuscart, J., Onder, G., Gudmundsson, A., Cruz-Jentoft, A. J., Knol, W., Bahat, G., Van Der Velde, N., Petrovic, M., &

Curtin, D. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine*. 2023; 14(4), 625–632.

Organización Mundial de la Salud. (2017). *Enfermedades crónicas***.** Recuperado el 19 de junio de 2024, de http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/

Osakidetza. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. (2019). Carga anticolinérgica: ¿cómo aligerarla?. *Información Farmacoterapéutica (INFAC.)* 2019; 27 (5): 1-8

Osakidetza. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. (2017). Tratamiento de la depresión en atención primaria: Cuándo y con qué. *Información Farmacoterapéutica (INFAC).* 2017; 25 (1). 1-11

Osakidetza. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. (2012) Guía farmacoterapéutica para los pacientes ancianos. *Información Farmacoterapéutica (INFAC).* 2012: 1-209

Ozbey, G., Yardımsever, M., Öz, P. R., & Taş, H. (2022). Potential cytochrome P450–mediated drug-drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors: A retrospective analysis of a university hospital prescription database. *Authorea (Authorea)*. 2022.

Park, K. H., Yang, Y., Yoo, J. C., & Choi, E. J. (2019). Comparative Analysis Of Anticholinergics Prescribed To Elderly Patients At A Korean Long-Term Care Facility According To Beers Criteria 2003, 2012, And 2015 And Anticholinergic-Burden Rating Scales: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Clinical Interventions in Aging*. 2019; 14: 1963–1974.

Park, L. T., & Zarate, C. A. (2019). Depression in the primary care setting. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(6), 559–568.

Pérez Díaz, J., Ramiro Fariñas, D., Aceituno Nieto, P., Escudero Martínez, J. Bueno López, C., Castillo Belmonte, A. B., de las Obras-Loscertales Sampériz, J., Fernández Morales, I., Villuendas Hijosa, B. (2023). “un perfil de las personas mayores en españa, 2023 indicadores estadísticos básicos”. *madrid, informes envejecimiento en red. 2023;* 30: 40.

Pérez-Esparza, R., Kobayashi-Romero, L. F., Mendoza, A. M. G., Lamas-Aguilar, R. M., Sosa, M. V., Encarnación-Martínez, M., González-Manríquez, L. A., Eternod-Rodríguez, S. A., Maltos-Gómez, F., Vargas-Valencia, K. M., & Pérez-Amador, A. F. (2020). Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Revista De La Facultad De Medicina*, 63(1), 6–13.

Pieper, N. T., Grossi, C. M., Chan, W. Y., Loke, Y. K., Savva, G. M., Haroulis, C., Steel, N., Fox, C., Maidment, I. D., Arthur, A. J., Myint, P. K., Smith, T. O., Robinson, L., Matthews, F. E., Brayne, C., & Richardson, K. (2020). Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *Age and ageing*. 49(6), 939–947.

Puranen, A., Taipale, H., Koponen, M., Tanskanen, A., Tolppanen, A.M., Tiihonen, J., Hartikainen, S. (2017). Incidence of antidepressant use in community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease: 13-year follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017; 32(1):94-101.

Qingqing, L., Hairong, H., Jin, Y., Xiaojie, F., Fanfan, Z., Jun, L. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*. 2020; 126: 134-140.

Ralovska, S., Koychev, I., Marinov, P., Furukawa, T. A., Mulsant, B., & Cipriani, A. (2023). Brexpiprazole versus placebo or other antidepressive agents for treating depression. *Cochrane Library.* 2023; (7).

Rizkalla, M., Kowalkowski, B., & Prozialeck, W. C. (2020). Antidepressant discontinuation syndrome: a common but underappreciated clinical problem. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2020; 120(3), 174–178.

Rudolph, J.L., Salow, M.J., Angelini, M.C., McGlinchey, R.E. (2008). The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008; 168(5): 508–13.

Salahudeen, M.S., Duffull, S.B., Nishtala, P.S. (2015). Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015; 25: 15-31.

Sekhon, S., Patel, J., Sapra, A. (2023). Late-Life Depression. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. 2023; StatPearls Publishing; 2025.

Selvan, P., Devkare, P., Shetty, A., Dharmadhikari, S., Khandhedia, C., Mane, A., Mehta, S., & Andrade, C. (2024). A review on the pharmacology of cariprazine and its role in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2024; 15: 1385925.

Severe, J., Greden, J.F., Reddy, P. (2020). Consequences of Recurrence of Major Depressive Disorder: Is Stopping Effective Antidepressant Medications Ever Safe? *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2020; 18(2):120-128.

Shadrina, M., Bondarenko, E.A. and Slominsky, P.A. (2018) Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front. Psychiatry.* 2018; 23(9): 334.

Silveira, E. D., Errasquín, B. M., García, M. M., Vélez-Díaz-Pallarés, M., Montoya, I. L., Sánchez-Castellano, C., & Cruz-Jentoft, A. J. (2014). Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Revista Española De Geriatría Y Gerontología*. 2014; 50(2), 89–96.

Silveira, E. D., García, M. M., Errasquin, B. M., Castellano, C. S., Gallagher, P. F., & Cruz-Jentoft, A. J. (2009). Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Revista Española De Geriatría Y Gerontología*. 2009; 44(5), 273–279.

Simon, G., Ciechanowski, P. (s.f.). Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. *UpToDate*. Recuperado en noviembre de 2016 de http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment.

Sittironnarit, G., Ames, D., Bush, A.I., Faux, N., Flicker, L., Foster, J., Hilmer, S., Lautenschlager, N.T., Maruff, P., Masters, C.L., Martins, R.N., Rowe, C., Szoeke, C., Ellis, K.A., AIBL research group. (2011). Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; 31(3):173-178.

Stahl, S. M. (2014). Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectrums*. 2014; 19:207-212.

Stieglitz, L-M., Adams, L.B., Bärnighausen, T., Berghöfer, A., Kazonda, P., Killewo, J., Leyna, G.H., Lohmann, J., Rohr, J.K., Kohler, S. (2023). Depressive symptoms and their association with age, chronic conditions and health status among middle-aged and elderly people in peri-urban Tanzania. *Cambridge Prisms: Global Mental Health*. 2023; 10, e27, 1–10.

Sultana, J., Spina, E., & Trifirò, G. (2015). Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*. 2015; 11(6), 883-892.

Summers, W.K. (1978). A clinical method of estimating risk of drug induced delirium. *Life Sci*. 1978; 22: 1511–1516.

Thomas, E., & Seedat, S. (2018). The diagnosis and management of depression in the era of the DSM-5. *South African Family Practice*. 2018; 60(1), 22–28.

Tingyu, Z., Ting, L., Lu, W., Kaiqiang, X., Hui, T., Mimi, T. (2024). Dysfunction of neurotransmitter metabolism is associated with the severity of depression in first-diagnosed, drug naïve depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 2024; 349: 332-341.

Turner, J. S., & Leach, D. J. (2012). Behavioural Activation therapy: philosophy, concepts, and techniques. *Behaviour Change*. 2012; 29(2), 77–96.

Wang, D., Wang, A., Meng, X., Liu, L. (2025). Prevalence and risk factors of self-reported adverse drug events in elderly co-morbid patients in northeastern China: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2025; 4;25(1):144.

Wang, C., Gao, S., Hendrie, H. C., Kesterson, J., Campbell, N. L., Shekhar, A., & Callahan, C. M. (2016). Antidepressant use in the elderly is associated with an increased risk of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016; 30(2), 99–104.

Whalley, L.J., Sharma, S., Fox, H.C., Murray, A.D., Staff, R.T., Duthie, A.C., Deary, I.J., Starr, J.M. (2012). Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia. *J Alzheimers Dis*. 2012; 30(2): 253-61.

Wigner, P., Czarny, P., Synowiec, E., Bijak, M., Talarowska, M., Galecki, P., Szemraj, J., Sliwinski, T. (2018). Variation of genes encoding KAT1, AADAT and IDO1 as a potential risk of depression development. *Eur Psychiatry*. 2018; 52: 95-103.

Williams, J. W., Mulrow, C. D., Chiquette, E., Noël, P. H., Aguilar, C., & Cornell, J. (2000). A Systematic Review of Newer Pharmacotherapies for Depression in Adults: Evidence Report Summary: Clinical Guideline, Part 2. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 132(9), 743.

Yıldız, A., Gönül, A. S., & Tamam, L. (2002). Mechanism of actions of antidepressants: beyond the receptors. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2002; 12(4), 194–200.

Zazzara, M.B., Palmer, K., Vetrano, D.L., Carfì, A., Onder, G. (2021). Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021; 12(3):463-473.