

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Consumo de antidepresivos en el País Vasco: análisis cuantitativo con perspectiva de género

Autor:
Joseba Corada Prieto
Directora:
Cristina Miguélez Palomo

© 2020, Joseba Corada Prieto

Leioa, 3 de Mayo de 2020

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA. EVIDENCIA ACTUAL.....	1
1.2.	TRATAMIENTO: HISTORIA Y TERAPEUTICA ACTUAL.....	5
1.3.	OTROS USOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS	8
1.4.	DEPRESIÓN Y ANTIDEPRESIVOS. EL FACTOR GÉNERO.....	8
2.	OBJETIVOS	10
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
3.1.	ORIGEN DE LOS DATOS.....	10
3.2.	ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	11
4.	RESULTADOS.....	12
4.1.	DATOS DE ENVASES	12
4.2.	DATOS DE DDD.....	16
4.3.	RAZÓN DE RIESGO Y MODELO DE REGRESIÓN LINEAL	21
5.	DISCUSIÓN	21
5.1.	CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS EN CAPV SEGÚN LA PERSPECTIVA DE GÉNERO.....	21
5.1.1	CONSUMO GENERAL.....	21
5.1.2	CONSUMO POR GRUPO FARMACOLÓGICO	24
5.2.	DEPRESIÓN Y GÉNERO.....	26
5.2.1	PREVALENCIA DE DEPRESIÓN.....	26
5.2.2	ASPECTOS PSICOSOCIALES	28
5.2.3	ASPECTOS BIOLÓGICOS	30
5.2.4	BARRERAS DE LOS MODELOS ANIMALES.....	33
6.	CONCLUSIONES	34

7. AGRADECIMIENTOS 35

8. BIBLIOGRAGÍA..... 35

RESUMEN

La depresión es una enfermedad que afecta a más de 300 millones de personas y supone una gran morbilidad. Los antidepresivos se centran en la teoría monoaminérgica pero actualmente existen otras teorías en investigación que podrían dar lugar a nuevas terapias. Por otro lado, según la literatura es una enfermedad más prevalente en mujeres. En este trabajo se estudian los datos de consumo de antidepresivos en la Comunidad Autónoma del País Vasco entre los años 2015 y 2019 según los envases y dosis diaria definida. Los antidepresivos más consumidos fueron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. A su vez los antidepresivos más consumidos en función de la población total fueron la sertralina y paroxetina, en hombres y mujeres respectivamente. Además, se estimó que con la tendencia actual los consumos se igualarían el 8 de marzo de 2116. Los resultados muestran una razón de riesgo de 2,5 de mujeres a hombres siendo esta estadísticamente significativa. Además, esta diferencia es superior a la que se esperaría según la prevalencia en la bibliografía. Por otro lado, se analiza la fiabilidad de estos datos de prevalencia y posibles factores implicados en la depresión. Finalmente se presentan explicaciones para la diferencia en la prevalencia entre mujeres y hombres. Entre estos factores se incluyen aspectos psicosociales, biológicos y la influencia de los modelos animales. Se concluye que al poder haber múltiples factores implicados es necesario más investigación en modelos animales y humanos, con metodología teniendo en cuenta la perspectiva de género.

PALABRAS CLAVE: antidepresivos, depresión, género, País Vasco, etiopatogenia, psicosocial, biología, modelos animales, preclínica.

ABREVIATURAS:

OMS: Organización Mundial de la Salud.

5-HT: serotonina.

NA: noradrenalina.

DA: dopamina.

IMAO: inhibidor de la monoamino oxidasa.

ATC: antidepresivo tricíclico.

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

ISRN: inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro.

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco.

DDD: dosis diaria definida.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la depresión como un “trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración”. Así mismo, se calcula que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, siendo la principal causa de discapacidad y una muy importante contribución a la carga general de morbilidad (1). Esto supone en torno a un 21,4% de prevalencia en vida (2). La OMS también estipula que afecta más al género femenino (1). En nuestro medio, el Estudio Epidemiológico Europeo de Enfermedades Mentales, estimó que había un 10,6% de prevalencia de episodio depresivo en la vida y un 4% en un año en España (3). Además, en base a los años de vida ajustados por discapacidad, es la enfermedad que más carga supone a toda la población (8,4%), tanto en mujeres (11,7%) como en hombres (5,5%) (4).

1.1. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA. EVIDENCIA ACTUAL

Desde su descubrimiento en los años 60, la teoría más apoyada para explicar la fisiopatología de esta enfermedad es la hipótesis de las monoaminas y ésta ha fijado el rumbo del manejo de la depresión desde entonces (5–7). Esta hipótesis postula que los pacientes con depresión tienen niveles de neurotransmisores monoaminérgicos disminuidos: serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA). La evidencia principal que impulsó la hipótesis se basaba por un lado en el efecto de la Reserpina (alcaloide extraído de la *Rauwolfia serpentina*) que favorecía la depleción de monoaminas mediante la inhibición vesicular de los transportadores de las mismas y precipitaba los síntomas depresivos (8–10). Por otro lado, la eficacia de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) (11) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) (12) para tratar síntomas depresivos mediante el aumento de los niveles de monoaminas reforzó la hipótesis.

Sin embargo, la teoría monoaminérgica presenta **limitaciones conocidas**. Algunas ya tienen respuesta: por ejemplo, no se comprendía por qué los antidepresivos necesitaban varias semanas para tener efecto a pesar de que su administración aguda ya aumentara la concentración de monoaminas, pero hoy en día es sabido que producen cambios en

la neuroplasticidad que necesitan de este tiempo para ser efectivos (13). Aun así, todavía no queda claro por qué la depleción de monoaminas no produce síntomas en personas sanas, ni incrementa síntomas depresivos en pacientes no tratados farmacológicamente (8). Además, en torno a un 10-30% (14) de los pacientes en tratamiento no tienen respuesta a antidepresivos. Así, hoy en día prosigue la investigación sobre la teoría monoaminérgica y se han creado nuevas líneas de investigación que planteen otras hipótesis y así desarrollar nuevas terapias.

Se ha comprobado que el **eje hipotálamo-hipófisis-adrenal** tiene relación con la depresión (15). Ante una situación de estrés, se activa el eje produciendo un aumento de glucocorticoides en sangre y sistema nervioso central, que a su vez ejerce una retroalimentación negativa indirectamente a través del hipocampo, además de la habitual sobre el hipotálamo y esto inhibe el eje para volver a la normalidad. Sin embargo, ante un estrés continuo, el control inhibitorio del eje se debilita (16), aumentan los glucocorticoides y provoca a largo plazo una atrofia a nivel hipocampal (16,17). Los pacientes con depresión presentan niveles elevados de glucocorticoides de manera continua (12,14), lo que genera una atrofia aún mayor del hipocampo. El fenómeno de hiperactivación del eje está presente en al menos el 50% de los pacientes con depresión (19).

Por otro lado, la **inflamación** también se ha relacionado con la depresión. Así, los pacientes tienen un incremento en sustancias proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo (20). Estas podrían alterar el metabolismo de la 5-HT, NA y DA y alterar el ciclo de secreción de glucocorticoides, relacionándolo así con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (21). Además, la relación es bidireccional ya que un aumento de sustancias proinflamatorias también se ha visto que predispone a padecer depresión (20).

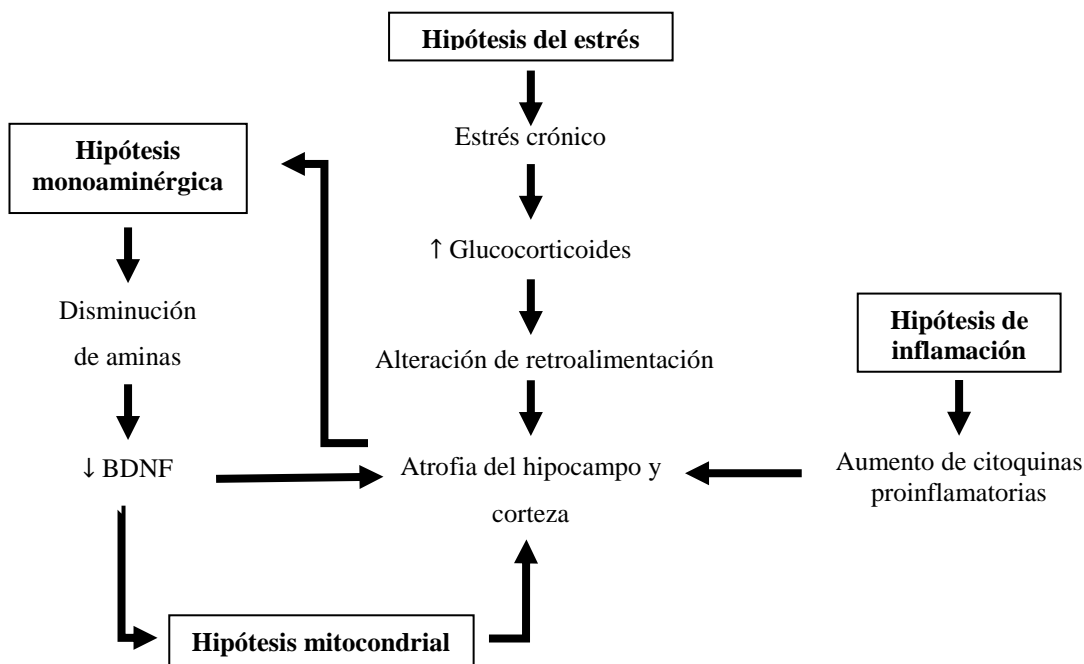
En cuanto a la **genética**, no se han encontrado genes concretos que provoquen depresión, pero si se han relacionado algunos con la susceptibilidad a la misma. El gen que codifica el transportador de la serotonina (22,23) tiene dos polimorfismos; la presentación de uno de ellos en homocigosis o heterocigosis, disminuye la velocidad de producción del transportador y predispone a la depresión. El gen que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (24), también tiene dos

polimorfismos y la expresión de uno de ellos disminuye la secreción del factor y así condiciona un hipocampo pequeño. La combinación de ambas alteraciones con el estrés psicosocial predispone a depresión más que la alteración del transportador de serotonina con estrés psicosocial (25). Por lo tanto, es evidente que puede existir una predisposición genética.

El **BDNF** está disminuido en pacientes con depresión (26) y se ha relacionado con varias hipótesis. Por un lado, la ausencia del mismo explica la atrofia hipocampal y del cortex prefrontal consecuencia del estrés crónico (27,28). En modelos animales se ha visto que podría haber una relación entre el aumento de citoquinas y la ausencia del factor derivada del estrés (29). Además, el aumento de 5-HT y NA en pacientes en tratamiento con antidepresivos, aumenta los niveles de este factor neurotrófico (30). Así, el retraso en el efecto antidepresivo se puede explicar por la neuroplasticidad derivada del mismo. Por tanto, relaciona las teorías del estrés y la monoaminérgica y podría estar relacionado también con la de la inflamación.

Finalmente, existen otras hipótesis con mecanismos menos conocidos. Por un lado, el **sistema glutamatérgico** también podría estar relacionado con la depresión. La ketamina (antagonista del receptor NMDA) tiene efecto antidepresivo rápido (31) y si bien la evidencia es menor, también se han encontrado niveles disminuidos de glutamato en pacientes con depresión. Por tanto, la relación con la enfermedad podría ser por la disminución del neurotransmisor y estar relacionado con la neuroplasticidad (32,33). Por otro lado, existe una **disfunción mitocondrial** y como consecuencia hay un déficit de energía en los axones y dendritas que impide el desarrollo de nuevas conexiones y por tanto la neuroplasticidad (34). El déficit de BDNF podría tener consecuencias a través de este mecanismo (35).

Por tanto, existe múltiples hipótesis y además podrían estar relacionadas, como se muestra en la **Figura 1**.



BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro

Figura1. Versión simplificada de la fisiopatología de la depresión. El estrés continuado provoca un aumento de glucocorticoides que altera el mecanismo de feedback negativo y así perpetúa los niveles elevados de los mismos. A largo plazo esto induce una atrofia hipocámpal y disminuye los niveles de monoaminas. La disminución de BDNF también provoca atrofia del hipocampo y corteza y en este mecanismo podría participar la disfunción mitocondrial. Por otro lado, el aumento de citoquinas proinflamatorias también induce una atrofia.

En **conclusión**, en la depresión hay una interacción genética y del entorno relacionada con la predisposición y desarrollo de la enfermedad, aún no totalmente conocida. Existen modificaciones no explicadas por la teoría monoaminérgica y que no solo no son excluyentes, sino que además pueden estar correlacionadas y podrían explicar la ausencia de respuesta en parte de los pacientes en tratamiento con antidepresivos. Por tanto, es necesario seguir investigado los diferentes sistemas relacionados con la etiopatogenia de la enfermedad y la correlación entre ellos para tener un mapa neurobiológico y poder desarrollar nuevas terapias.

Por otro lado, es comprensible que si el conocimiento actual de la enfermedad no es completo, factores más novedosos como la **diferencia de género**, sean aún más desconocidos. La inclusión de la perspectiva de género podría ayudar a comprender la enfermedad y realizar un mejor abordaje terapéutico.

1.2. TRATAMIENTO: HISTORIA Y TERAPEUTICA ACTUAL

El tratamiento farmacológico de la depresión se basa aún hoy en día en fármacos que actúan sobre los **sistemas monoaminérgicos**. El descubrimiento de los dos primeros fármacos fue paralelo pero por diferentes vías. Por un lado, se presentó la Imipramina como antidepresivo en la Convención Mundial de la Asociación de Psiquiatría en Zurich en 1957 (aunque no se llamó así al principio). El descubrimiento del efecto antidepresivo estuvo estrechamente ligado con la investigación de la histamina (las investigaciones como neurotransmisor son el principio de la psicofarmacología) y fue el primer fármaco del grupo de los ATC. Paralelamente nació el primer IMAO, la Iproniazida, un agente antituberculoso derivado de la isoniazida que pronto quedó obsoleto por su efecto hepatotóxico (36).

Los primeros antidepresivos, los **ATC**, son llamados así por los tres anillos benzeno presentes en su estructura química. Tienen diferentes mecanismos de acción, siendo el que se atribuye a su capacidad antidepresiva la inhibición de los transportadores de serotonina y en mayor medida de NA, que se encuentran a nivel presináptico. Adicionalmente, estos fármacos bloquean receptores postsinápticos adrenérgicos α_1 y α_2 , muscarínicos M1 e histaminérgicos H₁, por lo que desencadenan efectos adversos como sequedad de boca, hipotensión, taquicardia, estreñimiento, aumento de peso o somnolencia. Además, disminuyen el umbral de crisis convulsivas (37).

El segundo grupo, el de los **IMAO**, inhibe el enzima monoamino oxidasa A, un enzima de localización presináptica que degrada las aminas biogénicas y que al inhibir la enzima de manera irreversible aumenta los niveles de monoaminas, principalmente NA y 5-HT, en el espacio sináptico. Los efectos adversos más comunes son la agitación e hipomanía. Además, interactúa con la tiramina y puede producir un aumento del tono simpático con las consecuencias hipertensivas, taquicardia, sudoración... (37).

El primer inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (**ISRS**) que se sintetizó fue la fluoxetina (1972 aunque no se comercializó hasta 1987) y desplazó rápidamente a los ATCs por su mayor eficacia antidepresiva y menores efectos adversos (36). Estos

fármacos inhiben de forma más selectiva el transportador de 5-HT que los IMAO y ATC. Aunque menos relevantes, no están exentos de efectos adversos, siendo los más habituales los gastrointestinales (náuseas, diarrea, dispepsia), el insomnio y la disfunción sexual. Es importante que producen menos efectos cardiovasculares que los ATC. Además, hoy en día siguen siendo los antidepresivos de primera elección (37).

Los Inhibidores de la Recaptación de 5-HT y NA (**IRSN**), pueden considerarse similares a los ATC en sus efectos presinápticos, pero no en los efectos sobre los receptores postsinápticos. Entre sus efectos adversos, destacan las alteraciones gastrointestinales y también producen disfunción sexual (37). Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de NA (**ISRN**) (37) tiene un perfil de seguridad y eficacia similar a los IRSN.

El resto de antidepresivos (**atípicos, moduladores de la 5-HT**) (37), tienen diferente farmacodinamia y distinto perfil de seguridad. Algunos ejemplos son:

- La **mirtazapina** eleva la 5-HT y la NA en el espacio sináptico bloqueando los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y adrenérgicos α_2 presinápticos, pero además bloquea los receptores H₁. Produce somnolencia, pero no produce disfunción sexual al contrario que la mayoría de los grupos.
- La **mianserina**, parecida a la mirtazapina, bloquea los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 . Entre sus efectos adversos está la somnolencia o el aumento de peso.
- La **vortioxetina** tiene efecto sobre los receptores de la recaptación de 5-HT y además es agonista parcial (5-HT_{1B}), total (5-HT_{1A}) y antagonista (5-HT_{3A}, 5-HT₇) de varios receptores serotoninérgicos. Entre sus efectos adversos están la cefalea y las náuseas.
- El **bupropión** inhibe la recaptación de NA y sobre todo DA. El riesgo de crisis convulsivas es elevado porque reduce el umbral. Tampoco produce disfunción sexual.
- La **trazodona** bloquea la recaptación de 5-HT y antagoniza receptores 5-HT_{2A}. Produce somnolencia.

En **Tabla 1** se muestran algunos ejemplos de fármacos de cada grupo.

Tabla 1. Antidepresivos más comunes de cada grupo. Algunas fuentes ponen el bupropión como ATC.

ATC	Amitriptilina, imipramina, clomipramina, maprotilina, doxepina, trimipramina, nortriptilina.
IMAO	Moclobemida
ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, vilazodona.
IRSN	Duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina.
ISRN	Reboxetina.
Otros	Bupropion, mirtazapina, mianserina, agomelatina (atípicos), trazodona, vortioxetina (moduladores de 5-HT).

Es importante destacar la eficacia comparada entre los fármacos descritos y analizada en un metaanálisis publicado en 2018 que incluyó un total de 522 ensayos clínicos aleatorizados comparando 21 antidepresivos (38). En los resultados se muestra que todos ellos tenían una **eficacia estadísticamente significativa** respecto a placebo, mientras que la aceptabilidad, medida según tasa de abandonos, fue igual a placebo en todos ellos excepto para la agomelatina y fluoxetina que fue mejor y tan solo la clomipramina mostró una menor aceptabilidad. En términos de eficacia no destacan unos grupos sobre otros ya que hay representantes de varios grupos entre los más y los menos efectivos.

Si bien es cierto que este metaanálisis resulta útil para comparar los diferentes antidepresivos, en el propio estudio se menciona la **limitación** para el análisis de la eficacia ya que no tiene en cuenta las diferencias a nivel individual (edad, sexo, severidad de los síntomas y duración de la enfermedad) y la poca evidencia al comparar algunos antidepresivos entre ellos. Además, existen otras limitaciones como la financiación por compañías farmacéuticas del 78% de ellos, influencia que se hace evidente en los cambios en la eficacia al comparar antidepresivos según un mismo fármaco sea el nuevo o el comparador. Otra limitación es la corta duración de los ensayos incluidos que van de 6 a 8 semanas por lo que, entre otros, la comparación con placebo podría verse afectada: puede que los pacientes al no notar una diferencia clínica dejaran el estudio y alterando así los resultados de eficacia.

En cualquier caso, hay una clara escasez respecto a la eficacia comparada de los antidepresivos según el género. Resulta curioso porque como se comentará posteriormente, muchos de los fármacos se desarrollan en modelos animales machos pero luego se aplican a la población general, por lo que sería necesario evidencia también en hembras para confirmar la efectividad en todos los humanos.

1.3. OTROS USOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Cabe destacar que los antidepresivos también se utilizan en otras patologías. En la esfera psiquiátrica los ISRS se utilizan en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno del pánico (39,40), trastorno de estrés postraumático (41) y trastorno obsesivo-compulsivo (42). Los ISRN se pueden utilizar en casos específicos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad como segunda línea (43). Las guías NICE también recomiendan los ISRS para trastornos de ansiedad social, aunque revisiones de la Cochrane (44) no lo hacen.

Por otro lado, fuera de la esfera psiquiátrica, la amitriptilina, imipramina, clomipramina (ATCs) y doloxetina (IRSN) se utilizan en el dolor neuropático (37,45). La amitriptilina se puede utilizar en la prevención de migrañas, aunque no como primera línea (46). Además el bupropión y la nortriptilina se utilizan para terapia antitabaco a largo plazo (47), aunque son menos efectivos que la vareniclina (una de las opciones principales junto con la nicotina).

1.4. DEPRESIÓN Y ANTIDEPRESIVOS. EL FACTOR GÉNERO

Previamente se explicaba cómo resulta difícil comprender cuál es la etiología subyacente en la depresión, ya que implica la alteración de diferentes sistemas de neurotransmisión. Además la evidencia no proporciona datos claros sobre si estas modificaciones son causa o consecuencia enfermedad. A este desconocimiento se añade la variable género, que hasta la fecha no ha sido científicamente muy abordada y que puede introducir un factor adicional a la complejidad del tratamiento. En nuestro entorno, la prevalencia de depresión es aproximadamente el doble en mujeres con respecto a los hombres (4). En la búsqueda de la relación entre el género y tanto el diagnóstico de depresión como su tratamiento, es interesante conocer: 1) la diferente

prevalencia y causas de la enfermedad entre mujeres y hombres, y 2) la influencia del género en la respuesta terapéutica a antidepresivos.

Por tanto, la relación entre el género, la depresión y su tratamiento es un campo poco explorado. Además, la propia enfermedad psiquiátrica está de por sí sujeta a diferencias en multitud de aspectos que van desde la presentación heterogénea de la enfermedad y sus variaciones entre mujeres y hombres, hasta la capacidad de los criterios diagnósticos actuales para detectarlas, pasando por diferencias socioculturales y socioeconómicas y cómo esto influye en la investigación preclínica. Esta última se basa en el estudio de los antidepresivos en modelos animales (actualmente centrados principalmente en machos) que posteriormente se utilizarán como tratamiento en la población general y por tanto, poniendo en duda la capacidad de estos para ser aplicados en la clínica (48).

Como consecuencia, es comprensible el creciente interés por la neurobiología y farmacobiología. Destacan las diferencias hormonales, sobre todo de estrógenos, con efecto antidepresivo demostrado, que podrían explicar la mayor eficacia de tratamientos antidepresivos en mujeres premenopausicas que postmenopausicas (49) y el aumento de la eficacia de los mismos en mujeres postmenopausicas tratadas además con terapia hormonal sustitutiva (50), aunque también hay estudios que no han encontrado esta diferencia (51,52). Al mismo tiempo esto puede ser la clave para comprender cómo la incidencia de síntomas depresivos es similar entre hombres y mujeres en la infancia, estando el pico de la diferencia en la pubertad (sobre entre los 13-15 años) para disminuir y mantenerse (el doble aproximadamente) en la edad adulta. También cabe mencionar que existe evidencia que apoya la mayor efectividad de los ISRS en mujeres respecto a hombres, mientras que con los ATC ocurre inversamente (48,53). Sin embargo, también existe controversia al respecto (54).

Por todo esto, este trabajo busca analizar todas estas diferencias utilizando como base el consumo de antidepresivos en nuestro medio. Los resultados podrían ayudar a plantear nuevas hipótesis y tratamientos adaptados a cada persona.

2. OBJETIVOS

Este trabajo se centra en estudiar la evidencia de la relación del género con la depresión y el tratamiento farmacológico. Para ello se propuso el siguiente objetivo:

- 1) Análisis del consumo de antidepresivos y sus diferencias entre mujeres y hombres en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) en el periodo enero 2015 – noviembre 2019.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ORIGEN DE LOS DATOS

Se han solicitado los datos del consumo de antidepresivos en el País Vasco en el periodo 2015-2019 a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco. El intervalo de tiempo se ha establecido según sus propias recomendaciones para mayor precisión de los datos. En el documento Excel recibido se incluyen los antidepresivos clasificados por año, mes, nombre de antidepresivo y presentación. Además, para cada presentación se incluye los datos de Dosis Diaria Definida (DDD), envases, recetas, importe y gasto y se subdivide cada bloque por sexo. Se hace referencia a un total de 21 fármacos y que se han clasificado de la siguiente manera: ATC (imipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina y maprotilina), ISRS (fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, y escitalopram), atípicos (mianserina, mirtazapina y agomelatina), IRSN (venlafaxina y duloxetina), IMAO (moclobemida), moduladores de la serotonina (trazodona) y la ISRN (reboxetina). Debido a la declaración del estado de alerta sanitaria por el COVID-19 los datos de 2019 reflejado en este trabajo abarcan los meses desde enero a noviembre del mismo año.

Para recopilar los datos de población de mujeres y hombres en esos años, se ha utilizado la web del Instituto Nacional de Estadística. En la población se han incluido todas las edades y fue la siguiente: en 2015, 2.189.257 personas (1.065.925 hombres y 1.123.332 mujeres); en 2016, 2.189.534 personas (1.065.580 hombres y 1.123.954 mujeres); en 2017, 2.194.158 personas (1.066.905 hombres y 1.127.253 mujeres); en

2018, 2.199.088 personas (1.068.750 hombres y 1.130.338 mujeres); en 2019, 2.207.776 personas (1.073.074 hombres y 1.134.702 mujeres). El usar la población limita el uso de los datos de 2019 para envases y DDD, por lo que este año solo se ha tenido en cuenta para el análisis con la unidad días-persona descrita a continuación.

3.2. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos se han resumido en un documento Excel y posteriormente se han analizado en el propio Excel y con los programas estadísticos Orange y R-comander. Estos últimos se han utilizado para calcular el riesgo relativo de mujeres a hombres con el DDD. Esta unidad es diaria por lo que para el análisis se ha utilizado los **días-persona** con la población de cada año y los días del mismo. Esto permite usar también los datos del año 2019, que son tan solo hasta noviembre (334 días). Con estos datos, se calcula el porcentaje de mujeres y hombres que han tomado DDD cada día y la **Razón de Riesgo (RR)** para cada año y en el periodo completo.

Con el **modelo de regresión lineal** se ha calculado la fecha en el que el consumo de mujeres y hombres se igualará si sigue la tendencia. En este caso la constante es de 32.230675 y el valor dependiente del año es -0.014758. El resultado que interesa de la ecuación es que sea 1. Para ello se ha utilizado la fórmula de la **Ecuación 1**.

$$Y = a + bX \rightarrow X = \frac{1 - a}{b} \rightarrow X = \frac{1 - 32,230675}{-0,014758} = 2116,186$$

Ecuación 1. La constante (a) es de 32.230675 y el valor dependiente (b) es de -0.014758. El valor de Y es 1, que es esta es la razón de riesgo cuando el consumo de mujeres y hombres sea igual.

4. RESULTADOS

A continuación se detalla el consumo de antidepresivos en la CAPV en el periodo 2015-2018 según envases y DDD y la razón de riesgo para el periodo enero 2015 noviembre 2019.

4.1. DATOS DE ENVASES

En consumo de envases de antidepresivos entre los años 2015 y 2018 ha sido de un total de 4.617.247 entre hombres y mujeres, siendo el consumo según género de 1.263.406 y 3.353.841 respectivamente. Esta diferencia supone una razón de 2,65 de consumo de mujeres respecto a hombres.

Como se describe en la **Figura 2**, de manera global, el **antidepresivo** más consumido ha sido la mirtazapina (597.577 envases), seguido de la paroxetina (526.501) y del escitalopram (521.973). Los menos consumidos han sido la trimipramina (233), tan solo consumida en 2015 y 2016 según los datos, la moclobemida (483) y la trazodona (896). Entre las **mujeres**, el más consumido es la paroxetina (399.479), seguido de la mirtazapina (389.789) y el escitalopram (385.362). Entre los **hombres** el más consumido es la mirtazapina (207.788), seguido de la sertralina (150.586) y el escitalopram (136.611).

La **mayor diferencia** de consumo entre mujeres y hombres es la de la nortriptilina, con una razón de 4,26, lo que implica que por cada envase consumido en hombres, las mujeres consumen 4,26. A este fármaco le sigue la maprotilina (4,15) y la amitriptilina (3,35). Por el contrario, la **menor diferencia** se encuentra con la fluvoxamina, siendo su razón 1,16 e implicando un consumo parecido de valor absoluto de envases.

Haciendo un análisis generalizado en base a los **grupos de antidepresivos**, los más consumidos son los ISRS y los IRSN, con 2.319.298 y 960.531 envases respectivamente. Según género, los más consumidos entre las **mujeres** son los ISRS (1.712.741), al igual que entre los hombres (606.557). En ambos casos les siguen los IRSN, con 706.687 en mujeres y 253.844 en hombres.

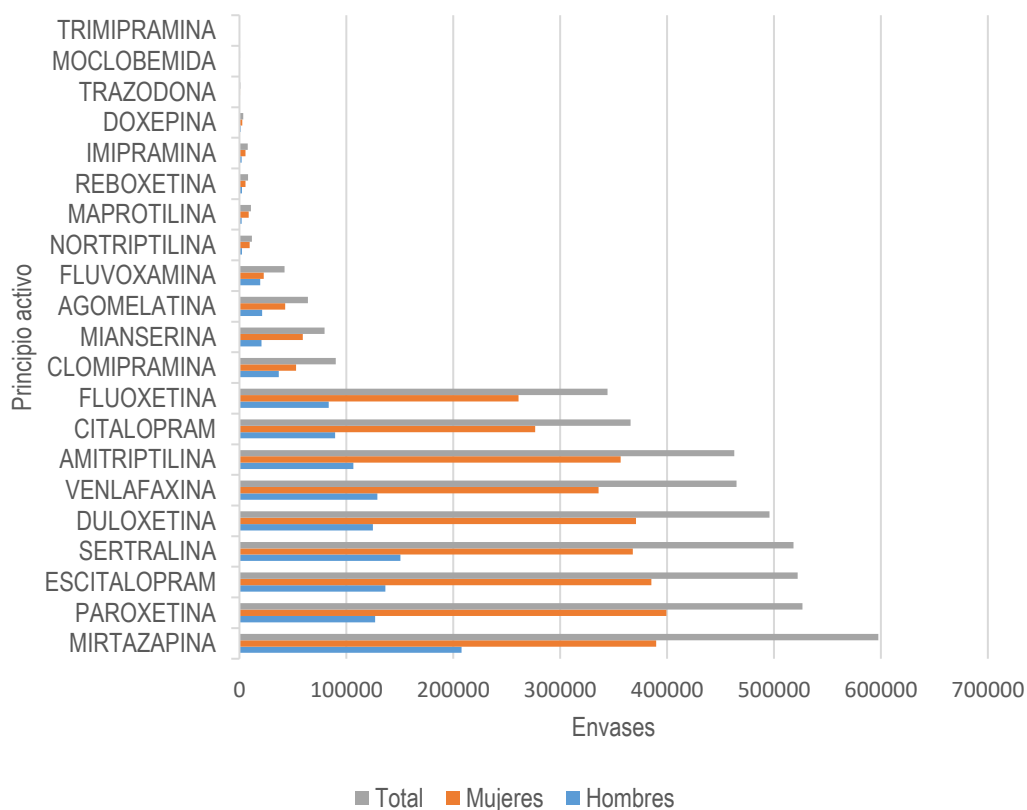


Figura 2. Número de envases consumidos en el periodo 2015-2018 según género. Se aprecia que las mujeres presentan un consumo más elevado en todos los antidepresivos analizados.

Como se muestra en la **Figura 3**, la **mayor diferencia** por género entre mujeres y hombres se encuentra en los ATC, con una razón de 2,89, seguido de los ISRS con razón de 2,82 y la **menor** en los IMAO, con razón de 1,45. Ajustado a la población, teniendo en cuenta envases por 100 mujeres u hombres, la razón fue de 2,74 para ATC y 2,67 para ISRS, respetando el orden.

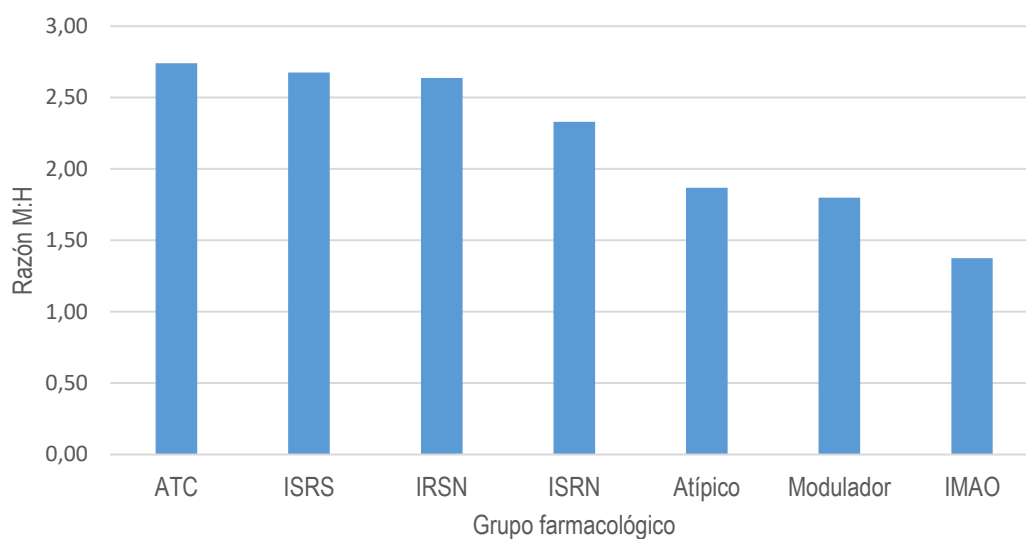


Figura 3. Razón de envases por cada 100 personas entre hombres y mujeres de manera global en el periodo 2015-2018. El consumo de antidepresivos ha sido mayor cada 100 mujeres que en los respectivos hombres. La mayor diferencia se encuentra en los ATC y la menor en los IMAO.

En cuanto al consumo de **envases por cada 100 personas**, como se muestra en la **Figura 4**, se ha utilizado como referencia poblacional la suma de las poblaciones de todos los años en mujeres, hombres y el total. Así, por cada 100 personas el fármaco **más consumido** es la mirtazapina (6,81 envases por cada 100 personas); entre las mujeres es la paroxetina (8,87 envases por cada 100 mujeres), seguido de la mirtazapina (8,65) y el escitalopram (8,55). Entre los hombres, la mirtazapina (4,87 envases por 100 hombres), sertralina (3,53) y el escitalopram (3,20). Los **menos consumidos** son la trimipramina (0,00 envases por 100 personas), seguida de la moclobemida y la trazodona (0,01); entre las **mujeres** la trimipramina (0,00), la moclobemida y la trazodona (ambos 0,01); igualmente, entre los **hombres**, la trimipramina, la moclobemida (0,00 ambos) y trazodona (0,01).

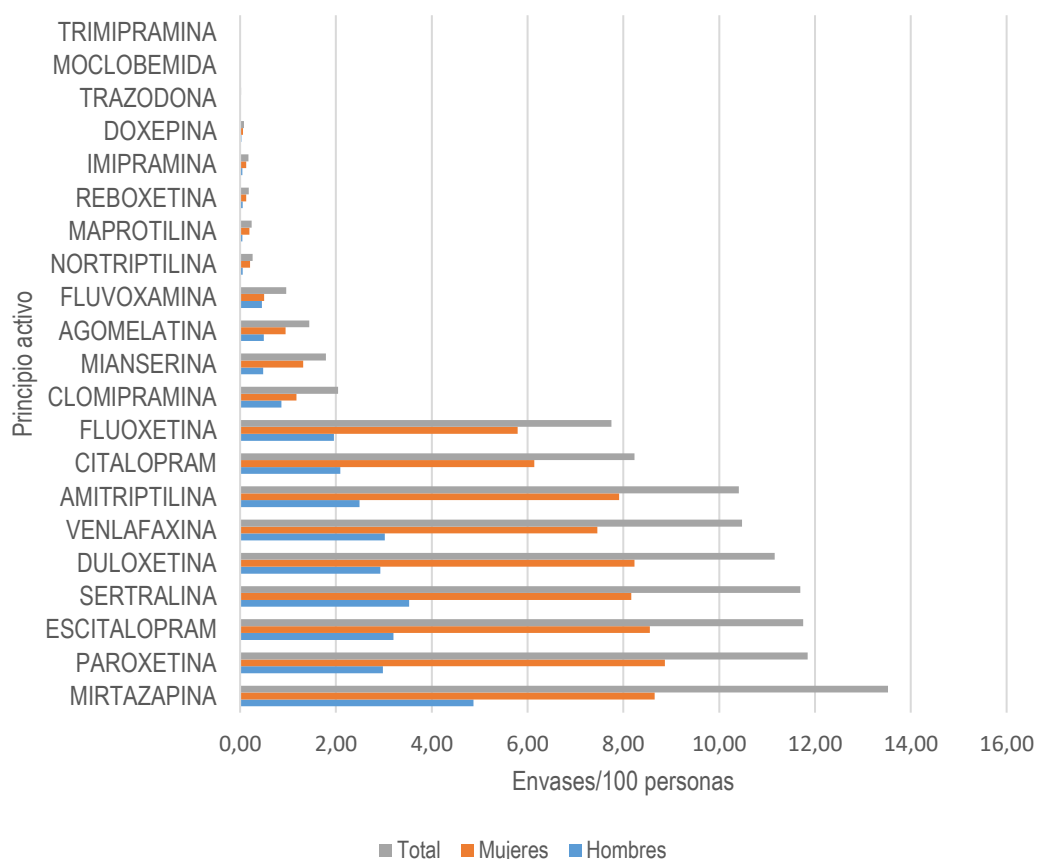


Figura 4. Envases por cada 100 personas en el periodo 2015-2018 según género. Los valores se calculan con la población de cada grupo. Hay más consumo por cada 100 mujeres de todos los fármacos respecto a los hombres.

En cuanto a la diferencia según género de los envases por cada 100 personas (**Figura 5**), la diferencia **global es de 2,51**, la **mayor diferencia** se encuentra la nortriptilina, con una razón de 4.04, seguido de la maprotalina (3,94) y de la amitriptilina (3,17). Por el contrario, la menor diferencia se encuentra en la fluvoxamina (1,10), la clomipramina (1,36) y la moclobemida (1,38).

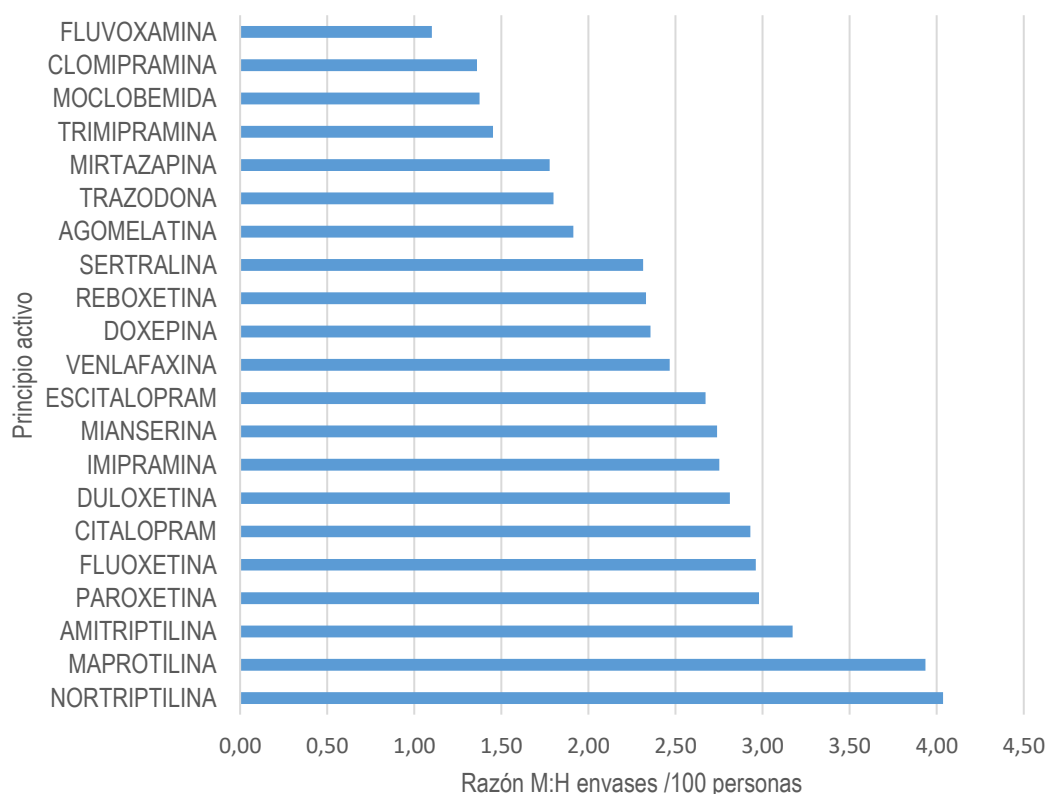


Figura 5. Razón del número de envases por cada 100 personas entre hombres y mujeres en el periodo 2015-2018. Razón de uno implica igual consumo por 100 mujeres y 100 hombres, siendo el más cercano la fluvoxamina. La mayor diferencia se encuentra en la nortriptilina y la maprotilina siendo cercana a 4.

4.2. DATOS DE DDD

El DDD es la Dosis Diaria Definida. Para cada fármaco hay un valor DDD preestablecido de manera que permite estandarizar los consumos en base a la dosis.

Entre los años 2015 y 2018, se han consumido un total de 142.887.887 DDD de los antidepresivos estudiados, de los cuales 103.254.203 fueron en mujeres y 39.633.684 en hombres. Esta diferencia supone una razón de 2,61, similar a la de envases (2,65).

Como se muestra en la **Figura 6**, el **antidepresivo** con más DDD consumidos en el periodo estudiado es la sertralina (22.202.226), seguido de la paroxetina (21.776.065) y del escitalopram (19.574.454). Por el contrario, los menos consumidos son la trimipramina (2.177), la moclobemida (11.175) y la trazodona (13.670). La

trimipramina tan solo se ha consumido en los años 2015 y 2016. Entre las **mujeres**, el antidepresivo más consumido es la paroxetina (16.536.351), seguido de la sertralina (15.596.928) y el escitalopram (14.284.486). Entre los hombres, el orden es diferente, siendo el primero la sertralina (6.605.298), y posteriormente el escitalopram (5.289.968) y la paroxetina (5.239.714).

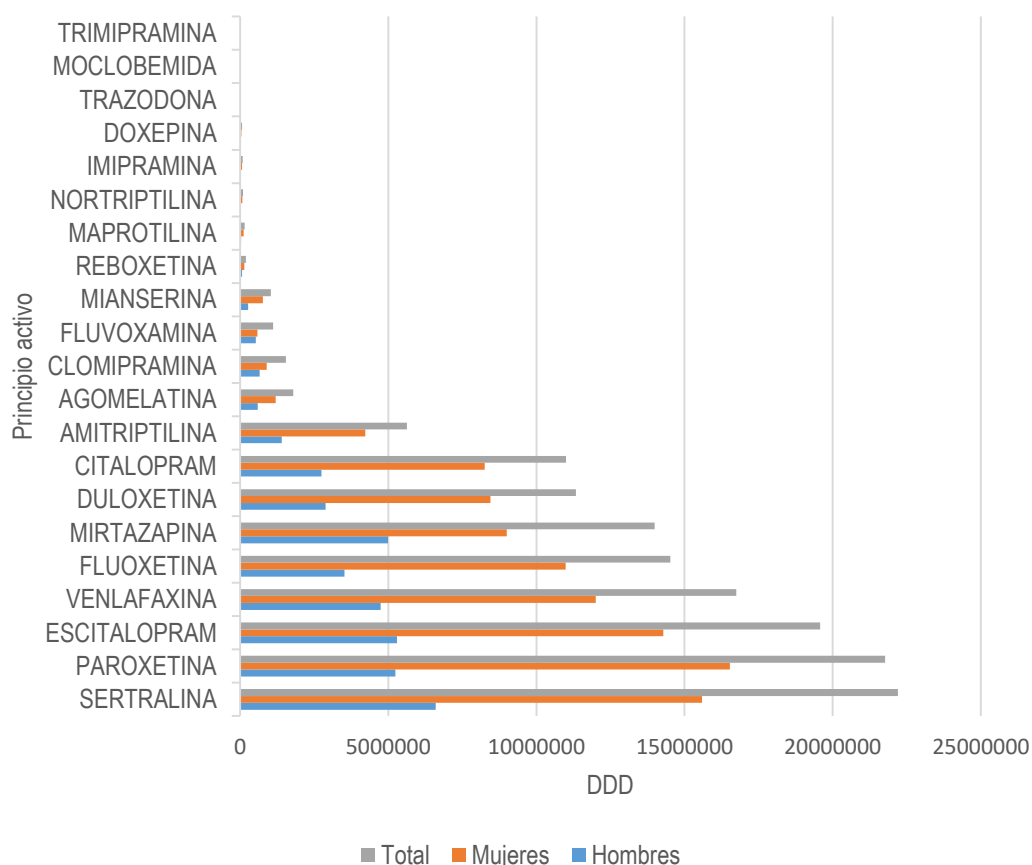


Figura 6. DDD consumidos en el periodo 2015-2018 según género. Se aprecia que las mujeres tienen más consumo de todos los fármacos.

La **mayor diferencia de DDD** de mujeres a hombres es para la nortriptilina, siendo la razón M:H de 4,27; por tanto, cada DDD de nortriptilina consumido en hombres, las mujeres consumieron 4,27. Le siguen la maprotilina (3,81) y la paroxetina (3,16). A

su vez, la **menor diferencia** es para la fluvoxamina, con una razón de 1,10, similar a los envases.

En base a los **grupos farmacológicos**, los más consumidos son los ISRS con 90.181.682 DDD y los IRSN con 28.081.250. La tendencia es la misma entre las mujeres y los hombres: para las primeras los ISRS son 66.251.198 DDD y los IRSN 20.456.942 y para los segundos, 23.930.484 (ISRS) y 7.624.308 (IRSN).

Como se muestra en la **Figura 7**, la **mayor diferencia** para los grupos farmacológicos se encuentra en los ISRS con una razón de 2,77, seguido de los IRSN con 2,68. Si bien en los envases los primeros son ATC, aquí quedan en tercer lugar con razón de 2,51. Por el contrario, la **menor diferencia** es para los IMAO, con razón de 1,10. Si en vez de los valores absolutos de DDD, se ajusta a la población y se comparan los DDD por cada 100 mujeres y 100 hombres, la razón es de 2,52 para los ISRS, 2,54 para los IRSN y 2,38 para los ATC. Así, el orden es el mismo a pesar del ajuste según población.

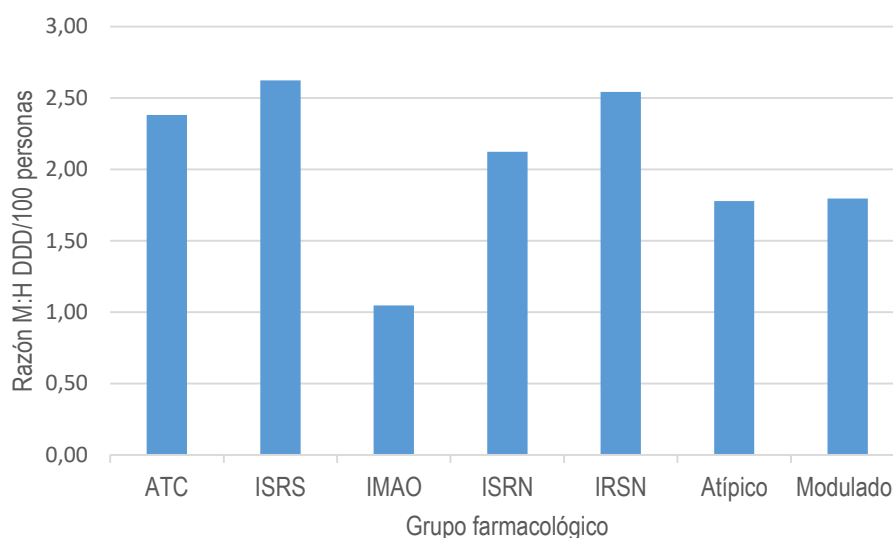


Figura 7. Razón de DDD por cada 100 personas entre hombres y mujeres de manera global en los años 2015-2018. Todo se han consumido más cada 100 mujeres que en los respectivos hombres. La mayor diferencia se encuentra en los ISRS y la menor en los IMAO.

Según el consumo de **envases por cada 100 personas**, como se muestra en la **Figura 8**, el fármaco **más consumido** es la sertralina (253 DDD cada 100 personas). Entre las mujeres lo es la paroxetina (367 DDDs por cada 100 mujeres), seguido de la sertralina (346) y el escitalopram (317). Entre los hombres, el más consumido es la sertralina (155 DDDs para 100 hombres), seguido del escitalopram (124) y la paroxetina (123). Los **menos consumidos** son la trimipramina (0,02), la moclobemida (0,13) y la trazodona (0,16). El orden es el mismo para las mujeres (0,03, 0,13 y 0,20 respectivamente) y para los hombres son la trimipramina (0,02), la trazodona (0,11) y moclobemida (0,12).

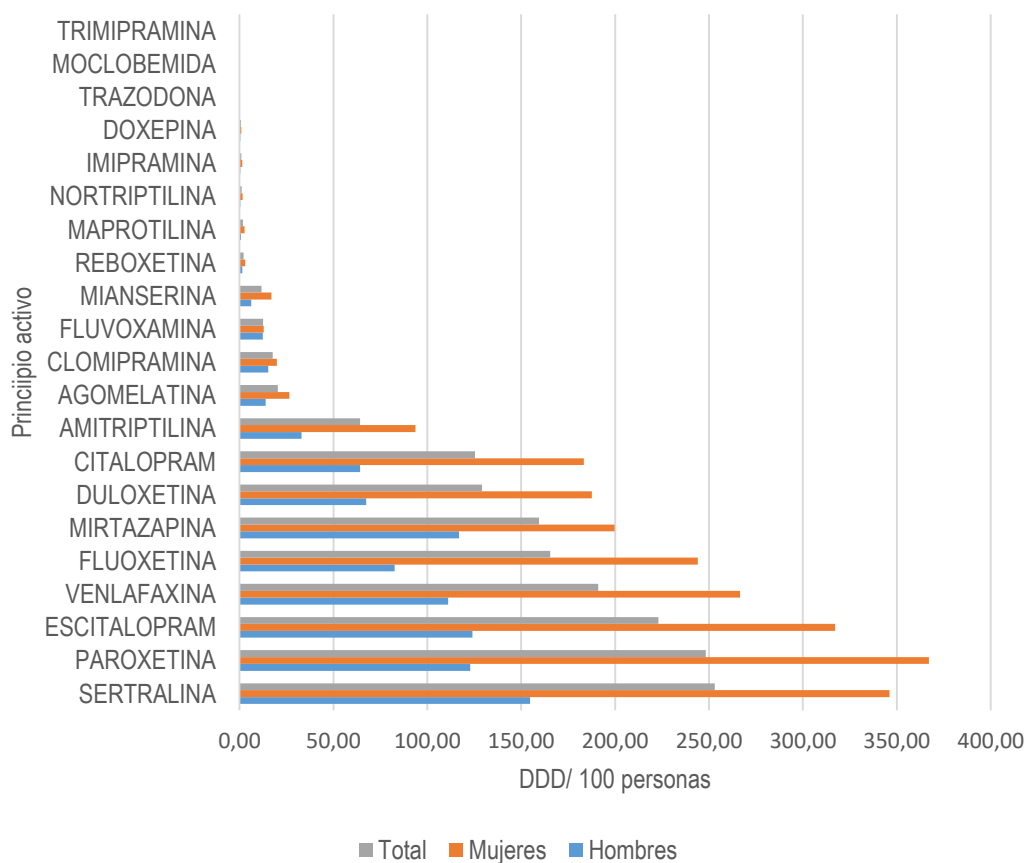


Figura 8. DDD por cada 100 personas en el periodo 2015-2018 según género. Los valores se calculan con la población de cada grupo. Hay más consumo por cada 100 mujeres de todos los fármacos respecto a los hombres.

En cuanto a la diferencia de género en base a los envases por cada 100 personas (**Figura 9**), la diferencia **global es 2,47**, la **mayor diferencia** es para la nortriptilina, con una razón de 4,05, seguido de la maprotilina (3,61) y la paroxetina (2,99). Sin embargo, la **menor diferencia** es para la fluvoxamina (1,04), la moclobemida (1,05) y la clomipramina (1,29).

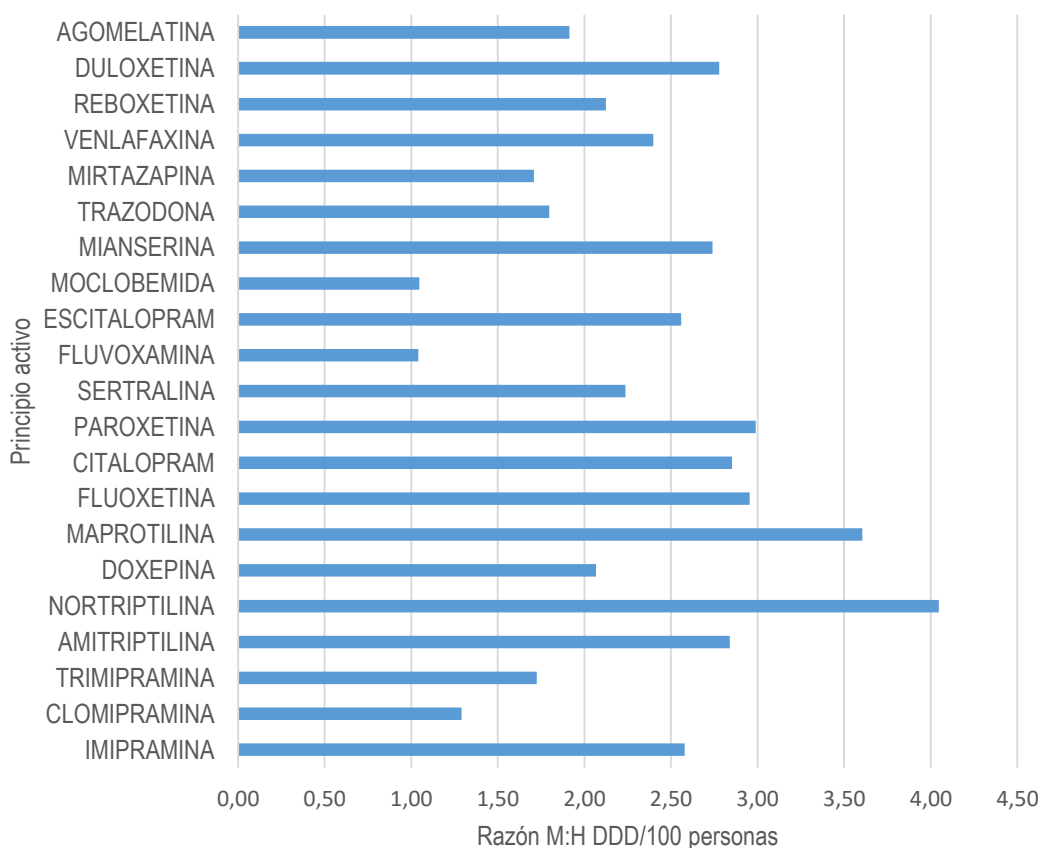


Figura 9. Razón del DDD por cada 100 personas entre hombres y mujeres en el periodo 2015-2018. Razón de uno implica igual consumo por 100 mujeres y 100 hombres, siendo el más cercano la fluvoxamina. La mayor diferencia se encuentra en la nortriptilina y la maprotilina siendo cercana a 4.

4.3. RAZÓN DE RIESGO Y MODELO DE REGRESIÓN LINEAL

Dadas las limitaciones que suponen los envases (y que se comentan en el apartado “5. Discusión”), para ser más precisos en el análisis global y evolución por año se ha utilizado la unidad de medida DDD.

Como se muestra en la **Tabla 2**, el porcentaje de hombres medicados al día en el periodo es de 2,6% y el de mujeres de 6,3%, con intervalos de confianza iguales hasta milésimas. La razón de tasas es de 2,5 con intervalo de confianza también igual hasta milésimas y además, es **estadísticamente significativa** con un valor $p < 0,0000001$. Por tanto, se puede concluir que el **riesgo de recibir antidepresivos** de las mujeres es 2,5 veces mayor que los hombres.

En cuanto al **modelo de regresión lineal**, el resultado es de 2116,186, por tanto según la tendencia actual, los consumos se igualarán en el año 20116. En cuanto al día exacto, teniendo en cuenta que es un año bisiesto, 0,186 corresponde al día 68. Así, según los datos de este estudio, el consumo de antidepresivos en mujeres y hombres se igualará el día **8 de marzo del año 2116**, día de la Mujer.

5. DISCUSIÓN

5.1. CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS EN CAPV SEGÚN LA PERSPECTIVA DE GÉNERO

Este apartado se centrará sobre todo en lo relativo a la diferencia en el consumo entre hombres y mujeres, dejando a un lado todo análisis que no tenga esta perspectiva a menos que se considere relevante.

5.1.1 Consumo general

El análisis del consumo muestra una clara **predominancia en las mujeres** a todos los niveles y todos los años; han consumido más de todo tipo de antidepresivos proporcionalmente salvo contadas excepciones (por ejemplo, hubo un mayor consumo de trazodona entre los hombres en el año 2017 tanto para envases como para DDD).

Tabla 2. Porcentaje de mujeres y hombres medicados por día y Razón de Riesgo de mujeres a hombres según DDD en el periodo enero 2015 - noviembre 2019. Se prescriben más antidepresivos a mujeres todos los años, siendo la razón de riesgo para el periodo estudiado de 2.5. Por tanto las mujeres tienen una probabilidad 2,5 veces mayor que los hombres de recibir antidepresivos.

Año	Días año	DDD hombres	DDD mujeres	Hombres	Mujeres	Días Hombres	Días Mujeres	% hombres medicado	% mujeres medicadas	Razón de Riesgo	
2015	365	9627622	25464615	1065925	1123332	389062625	410016180	2,475	6,211	2,510	
2016	366	9786314	25425318	1065580	1123954	390002280	411367164	2,509	6,181	2,463	
2017	365	10028079	25994363	1066905	1127253	389420325	411447345	2,575	6,318	2,453	
2018	365	10191669	26369907	1068750	1130338	390093750	412573370	2,613	6,392	2,446	
2019	334	9410789	24324290	1073074	1134702	358406716	378990468	2,626	6,418	2,444	
2015-2019	1795	49044473	127578493	5340234	5639579	1916985696	2024394527	2,558	6,302	2,463	
								% medicado	2,6	6,3	2,5

DDD: Dosis Diaria Definida. %: porcentaje.

Es cierto que si tan solo se fijara en el consumo absoluto de envases y DDD se podría pensar que esta diferencia puede verse afectada por la diferencia poblacional entre ambos grupos, pero al hacer en **análisis proporcional** (consumo de envases por cada 100 personas) y **el análisis estadístico**, estas diferencias se mantienen y es estadísticamente significativa, por lo que se puede afirmar claramente que el **consumo de antidepresivos es mayor en mujeres** que en hombres.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio tiene sus **limitaciones**. El hecho de estudiar el número de envases implica que se tiene en cuenta por igual envases con diferente número de comprimidos y dosificación. Así, el análisis en base a los valores de DDD resulta más relevante, ya que evita esta limitación y estandariza según la dosis definida para cada fármaco en el consenso de la OMS. Esto explica las diferencias encontradas entre los dos análisis: por ejemplo, la mirtazapina es el antidepresivo más consumido según envases, pero está en sexto lugar según DDD.

Por otro lado, resulta interesante un valor tan alto de **razón de riesgo como es el 2,5**. Salvando las posibles variaciones por la metodología, esta diferencia es superior en la encontrada en la bibliografía. La mayoría de las publicaciones hacen referencia a una prevalencia 2:1 (M:H) en la depresión (55), por lo que podría ser que esta diferencia en nuestro medio estuviera más acentuada, bien por un mayor consumo de antidepresivos entre las mujeres o por un menor consumo entre los hombres. Además, hay que tener en cuenta que los antidepresivos se utilizan en otras patologías y que podrían ser más comunes en mujeres, como la migraña (56,57) o el dolor de origen neuropático (58). Aun así, es cierto que si bien la proporción en la prevalencia de la depresión fuera en torno a 2:1, puede ser que no se medique igual a mujeres y hombres con diagnóstico de depresión: es necesario conocer el **número de diagnósticos** de depresión en la CAPV. Tras contactar con el Servicio de Psiquiatría de OSI Araba, se confirmó la inexistencia de tales datos limitando el estudio. Por tanto, sería interesante realizar un análisis cruzado que uniera diagnósticos de depresión y tratamiento de los mismos teniendo en cuenta el género. Sin embargo, con los datos de este estudio solo se puede concluir que el **riesgo de las mujeres ser tratadas con antidepresivos** es de 6,3%, siendo 2,5 veces superior a los hombres.

Finalmente, es interesante destacar la **tendencia de consumo a lo largo de los años**. En el análisis realizado, la tendencia es lentamente convergente. Según el modelo de regresión lineal, se predice que si la tendencia actual se mantuviera, los consumos se igualarían en el año 2116, concretamente, en el 8 de marzo, día de la Mujer. No se han encontrado publicaciones que hablen de la tendencia de consumo de antidepresivos a lo largo de los años. Sin embargo, cabe destacar que Salk R.H et al (2017) (55) encuentra un aumento de la diferencia en la prevalencia de depresión a lo largo de los años, aunque es mínima y sin poder alargarlo a las décadas de los 70 y 80. Esto no es congruente con los resultados de este trabajo, aunque es cierto que el tiempo de seguimiento ha sido tan solo cercano a un lustro. Por tanto, sería interesante estudiar la tendencia de esta diferencia a lo largo de las próximas décadas y analizar los posibles factores contribuyentes ya que, el incremento o descenso de la diferencia tiene que relacionarse con la aparición/desaparición de factores ya existentes o la modificación de los mismos.

5.1.2 Consumo por grupo farmacológico

Las guías NICE recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico en combinación con psicoterapia de alta intensidad en depresión moderada o severa. Además recomiendan empezar por un ISRS, eligiendo el fármaco concreto en base a posibles interacciones, efectos adversos y eficacia de tratamientos previos. En caso de que no fuera efectivo, se recomienda cambiar a otro ISRS o a un antidepresivo de nueva generación que se tolere mejor como los IRSN. En caso de que esto no funcionara, el siguiente paso sería un ATC o IMAO.

Con los datos del estudio realizado, el grupo farmacológico más consumido es el de los ISRS, seguidos de los IRSN. Este mismo orden se mantiene igualmente para mujeres, para hombres, para envases y DDD. En lo referente a la **diferencia de eficacia de los grupos** farmacológicos según género, existe controversia al respecto: algunas publicaciones postulan que los ATC tiene más eficacia en hombres que en mujeres (59), mientras que otras dicen los ISRS lo son más en mujeres que en hombres (59,60). Resultaría de interés por tanto analizar las diferencias en el consumo de estos grupos en nuestro entorno.

Para los **ATC**, la razón M:H es de 2,51 según DDD y 2,89 según envases. Ajustado a la población, cada 100 mujeres u hombres, las razones pasan a ser 2,38 y 2,74 para DDD y envases respectivamente. La razón 2,38 es inferior a la razón global para DDD ajustado a población (2,47 y 2,5 si se calcula con días-persona -Tabla 1-) y si bien para envases la diferencia entre mujeres y hombres es la mayor de todos los grupos farmacológicos, para DDD ocupa el tercer lugar, después de los ISRS y los IRSN. Como ya se ha comentado, el estudio de envase presenta limitaciones, considerándose más relevante el análisis en base a DDD. Sin embargo, en el consumo individual, la nortriptilina y la maprotilina (ambos ATC) son los fármacos con mayor diferencia tanto para envases como para DDD. Si fueran más efectivos en hombres, se esperaría un mayor consumo en ellos o un menor consumo proporcional en las mujeres que estreche esta diferencia. Por tanto, en cuanto a la mayor eficacia de los ATC en hombres con los datos de este estudio, hay indicios a favor (la diferencia es más estrecha que para otros grupos: ISRS y IRSN) pero también los hay en contra (no son los antidepresivos más consumidos en hombres y la mayor diferencia en el estudio individual de fármacos es para un ATC). Así, con los datos del estudio, **no se pueden sacar conclusiones** al respecto.

Por otro lado, para los **ISRS**, la razón es de 2,77 para DDD y 2,82 para envases. Ajustado a la población son de 2,62 y 2,67 respectivamente. En este caso, ambos valores son superiores a sus respectivas razones globales ajustadas a población (2,47 y 2,51) y superiores a la calculada con tiempo-persona (2,5). Además, son también los fármacos con mayor diferencia según DDD y segundos según envases. Nuevamente, hay que recordar que son más fiables los datos de DDD. Si fueran más efectivos en las mujeres, se esperaría un mayor consumo proporcional en éstas o un menor consumo en los hombres, aumentando la diferencia. Sin embargo, cabe destacar que el fármaco con menos diferencia en todos los análisis fue un ISRS, la fluvoxamina. Así, en este caso, el hecho de que los ISRS sean los fármacos más consumidos en mujeres y que la diferencia sea la mayor de todos los grupos farmacológicos podría explicarse por su mayor eficacia. Sin embargo, nuevamente existen datos en contra, como que también sean los más consumidos en hombres y el caso concreto de la fluvoxamina.

En cualquier caso, y para ambos análisis, es cierto que hay que tener en cuenta las **limitaciones**: por un lado las relativas al análisis por medio de los envases (mencionadas ya en el apartado 5.1.1) y por otro la necesidad de **mayores datos** que incluyan criterios de remisión según tratamiento y sexo. Así, lo más adecuado para este estudio sería la realización de ensayos clínicos aleatorizados que incluya ATC, ISRS y placebo con una adecuada metodología en la que también se estudien las remisiones en un tiempo establecido previamente.

Desgraciadamente las publicaciones con estos criterios son **limitadas e inconcluyentes**. Sramek JJ. et al (2016) (54) hace una revisión de las diferentes publicaciones existentes, habiendo un total de 9 que apoyan la mayor eficacia de ciertos antidepresivos en mujeres (ISRS y algunos IRSN también) y 5 que apoyan en hombres (ATC, sobre todo imipramina), pero también 12 que no encuentran diferencias en la eficacia (tanto para ISRS y IRSN como para ATC). Dentro de cada grupo existen metaanálisis, aunque son escasos. Incluye también las diferencias farmacocinéticas, que a pesar de existir no está claro si tienen una traducción clínica. Además, sería necesario hacer un mapa completo no solo según cada grupo sino también por fármaco de manera individual y que incluya la duración y las exposiciones repetidas e incluso las interacciones farmacológicas. También explica múltiples problemas metodológicos de las publicaciones: diferentes criterios para considerar significativa la diferencia entre mujeres y hombres, diferentes tiempos de estudio, demografía, presentaciones clínicas, tratamientos previos, adherencia, no tener en cuenta los efectos adversos de cada grupo y su impacto según sexo...Por lo tanto, se concluye que la **evidencia no es suficiente** para postular que unos grupos sean más eficaces que otros según el sexo y apoya la necesidad de estudios con criterios estandarizados.

5.2. DEPRESIÓN Y GÉNERO

5.2.1 Prevalencia de depresión

Las conclusiones sacadas de los datos podrían ser reflejo de la **diferencia en la prevalencia de depresión**, siempre atendiendo a las limitaciones. Así, es de interés estudiar la evidencia sobre la prevalencia de depresión en mujeres y hombres.

Tradicionalmente se ha hecho referencia en publicaciones a una diferencia 2:1 entre mujeres y hombres apoyada también por **revisiones y metaanálisis** (55,61,61–64). Sin embargo, hay que tener en cuenta, por un lado, que las revisiones sistemáticas y metaanálisis podrían estar sesgados por las publicaciones que recoge y por tanto es necesario estudiar a fondo posibles sesgos de las publicaciones incluidas. Por otro lado, para establecer una relación de causalidad es necesario cumplir una serie de criterios, descritos entre otros por Bradford-Hill. Uno de ellos es la **plausibilidad biológica**, siendo uno de los intereses de la investigación actual de la relación entre la depresión y el género. Por tanto, se estudiarán los factores biológicos que puedan explicar la diferencia en la prevalencia de depresión.

Por otro lado, antes de afirmar esta diferencia en la prevalencia, conviene tener en cuenta que pueden existir otros factores causales. La OMS publicó en 2017 (65) un informe con la prevalencia de depresión a nivel mundial. La prevalencia de depresión en mujeres y hombres era en torno a un 5% y 3,5% respectivamente, de manera global. Por tanto, según este informe no existe una diferencia 2:1. En el mismo informe de la OMS se aprecia cómo la prevalencia de la depresión varía en las diferentes regiones: la región africana es la que más prevalencia de depresión tiene tanto para hombres como para mujeres, seguido de la región americana, mientras que la que menos tiene es la región del pacífico oeste (incluye los países de la costa desde Japón hasta Australia). El resto de regiones, mediterránea, europea y sudeste asiático quedarían en el medio. Hay grandes diferencias socioeconómicas y socioculturales entre estas regiones, por lo que quizás estos podrían actuar como factores de confusión. El objetivo de este trabajo no es estudiar el riesgo relativo de estos factores de manera individual en la depresión; sin embargo, en el apartado “5.2.2 Aspectos psicosociales” se estudiará la posibilidad de que esos factores influyan en la relación entre la depresión y el género.

Por todo esto, a continuación se estudiarán las posibles explicaciones para la diferencia en la prevalencia. Existen dos líneas generales: por un lado, la centrada en el **aspecto psicosocial** y por otro, la centrada en **aspectos biológicos** (etiología y fisiopatológica)

5.2.2 Aspectos psicosociales

Se han postulado muchos factores sociales como posibles condicionantes para la diferencia, que buscan explicar la mayor prevalencia en mujeres y/o una infraestimación de la de los hombres y por tanto, también de la diferencia en consumo.

En general se acepta que la depresión tiene **un componente genético sobre el que influyen factores ambientales** (66), de manera que existen componentes cruciales en la prevalencia, sobre todo, **factores sociales de riesgo** que son más comunes en mujeres. Por ejemplo, es más común que la mujer tenga el rol de cuidador (mayor esperanza de vida, rol social...), apareciendo depresión significativa hasta en un tercio de las personas que realizan esta labor. El **maltrato** también supone un estresor vital, con una prevalencia de 1.4-10% (EEUU) y se ha asociado a depresión sobre todo en mujeres por encima de 55 años (67). Aun así, es cierto que otros autores también afirman que los eventos vitales estresantes, junto con el abuso sexual en la infancia y no conseguir logros esperados son **más habituales en hombres** con depresión (66).

Por su parte, Wang K. et al (2016) (68) estudia en un metaanálisis la evolución en la diferencia a lo largo de la vida y descarta de entre tres opciones, los factores hormonales (la diferencia disminuiría tras la menopausia) y los ideales físicos (ya que el pico de diferencia estaría más tarde de los 13-15 años) y explica cómo los **roles de género y las desventajas** que suponen para la mujer están relacionados con síntomas depresivos. Esos roles podrían incluir las expectativas individuales y sociales en el periodo reproductivo, más influyentes en mujeres pero que también podrían estar infravalorados en hombres. (69). Cuando algunos roles sociales se equiparan (estado conyugal, hijos y estatus ocupacional) se ha visto que la diferencia entre mujeres y hombres se reduce un 50% (70).

Por otro lado, hay que entender las **diferencias en la presentación** de la depresión: entre las mujeres son más habituales la ansiedad, la irritabilidad, los problemas de sueño, la anhedonia, la presentación atípica y la somática, mientras que en los hombres son más frecuentes la furia, la agresión y las adicciones. Las **herramientas de diagnóstico actuales** (principalmente DSM-IV TR, DMS-V y CIE-10), incluyen mayoritariamente los síntomas de las mujeres, pero no las presentaciones de los

hombres, por lo que es fácil que se infradiagnostique la depresión en hombres. Existen escalas para la depresión en función de la edad pero **no para género**, por lo que quizás sea necesario adaptar los criterios diagnósticos (32).

Desde el punto de vista de los hombres, Smith DT. et al (2018) (71) explica diferentes factores que pueden influir en la **infraestimación** en los mismos, además de los ya mencionados. La socialización diferente, con la tendencia a la internalización de los problemas; la menor búsqueda de ayuda y utilización de alternativas como las sustancias que explicarían la mayor frecuencia de esta presentación; y las herramientas de superación influidas por la menor tendencia en el apoyo social ante problemas. Además explica que todos estos factores mencionados en este apartado podrían influir incluso en la **percepción del profesional médico**, al que los roles establecidos también pueden afectar.

Sakl R.H et al (2017) (55) hace un resumen de los factores que modifican la diferencia en la prevalencia en mujeres y hombres. Así, estudia si la diferencia se modifica según **factores sociológicos** (pobreza, violencia y desigualdad de género), **socioestructurales** (división social de la labor según género que lleve a diferencias psicopatológicas), variación **entre naciones** (según economía y equidad de género), etnia y evolución temporal (mencionado al final del apartado 5.1.1).

Si se comparan países, en aquellos con más ingresos, la diferencia en la prevalencia de depresión entre mujeres y hombres es mayor; sin embargo, dentro de un mismo país no se encuentran diferencias según los ingresos individuales. Esto concuerda con el informe de la OMS de 2017 (65) en el que, por ejemplo, si se comparan las regiones africana y europea, la primera tiene una menor diferencia de depresión entre mujeres y hombres.

Al mismo tiempo, la diferencia parece estadísticamente significativa según la equidad de los países, siendo aquellos con **más equidad** los que tienen más diferencia en la prevalencia de depresión (55). Los factores con los que se mide son la mayor contracepción y mayor alfabetismo. Por tanto, también va en contra de lo que cabría esperar aunque existen fenómenos sociales que lo podrían explicar: en los países con más equidad, mujeres y hombres están más relacionados en la sociedad, por lo que las mujeres tenderían más a comparar su posición social con los hombres siendo más

conscientes de las desventajas sociales. Por el contrario, en aquellos países en los que hay menos equidad, las mujeres podrían tender más a compararse entre sí. En otras palabras, la conciencia de las diferencias sociales existentes en países con más equidad podría explicar la mayor diferencia en la prevalencia entre mujeres y hombres.

En conclusión, es evidente la existencia de factores sociales que **pueden explicar la diferencia** de prevalencia y también la variación de la misma. De manera que sería interesante estudiar la diferencia en la prevalencia corregida con estos factores.

5.2.3 Aspectos biológicos

Los aspectos biológicos buscan explicar las **diferencias fisiopatológicas** en la depresión en mujeres y hombres, que pudieran relacionarse con la etiología de la depresión de alguna manera.

El aspecto más estudiado, tanto en modelos animales como en humanos ha sido la influencia hormonal en la mujer, pero también se han estudiado las diferencias en la inflamación, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el estrés y su respuesta y más recientemente en el glutamato.

Thériault RK. et al (2019) (72) explica que el aumento aparente de la prevalencia de depresión en mujeres con **fluctuaciones hormonales**, como son el periodo premenstrual, anteparto, postparto y perimenopausico, ha suscitado el interés en el estudio de las mismas. Los autores revisan y apoyan esta afirmación con la efectividad de las terapias hormonales sustitutivas en la reducción de la gravedad de la depresión en mujeres perimenopausicas y postmenopausicas. Además, también evidencian que mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales sufren menos depresión en la transición a la menopausia y que un periodo mayor de la toma de los mismos también reduce el riesgo de depresión postmenopausica. Por tanto, los estrógenos han de tener un **efecto protector** y así, la reducción o fluctuación de los mismos se podrían relacionar con depresión.

Sin embargo, al estudiar las fluctuación además del aumento de la prevalencia en periodos concordantes, hay que entender que estas fluctuaciones y reducciones son fisiológicas y presentes en todas las mujeres, por tanto, al no padecer todas depresión

en estos periodos tiene que existir una **susceptibilidad u otros factores** y debe haber otros mecanismos fisiopatológicos que contribuyan. Por tanto, Thériault RK. et al (2019) concluye que los mecanismos patológicos de la depresión y las características específicas de cada sexo que podrían explicar la susceptibilidad de las mujeres deben seguir estudiándose. Además, partiendo de la patologización de la salud de la mujer, la mayoría de las publicaciones estudian afectaciones hormonales en ellas y dejan a un lado las diferencias hormonales de los hombres. Sería interesante estudiar esto último ya que existe la posibilidad de que se repitan los mismos patrones pero no se tengan en cuenta actualmente.

Aun así, otros autores (66) puntualizan la **dificultad para explicar** las bases neuronales de las alteraciones psiquiátricas humanas por la dificultad para controlar los factores de confusión, el alto costo que suponen y la posibilidad de que las diferencias encontradas intrasexo sean mayores que las intersexo. Además, la posible fisiopatología relacionada con los niveles estrógenos se estudia en muchos casos en modelos animales, con la controversia que esto supone y que se analizará en el punto “5.2.4 Barreras de los modelos animales”. Por otro lado, el aumento de la prevalencia de la depresión en los periodos citados por Thériault RK. et al (2019), no se ha visto en metaanálisis más extensos (55), en los que si bien la diferencia entre mujeres y hombres tiene su pico en torno a los 13-15 años, ésta disminuye y se estabiliza a los 20 años manteniéndose así durante el resto de la vida. Por tanto, la ausencia de estrógenos y su relación con la depresión no concuerda, ya que se esperaría un aumento en mujeres posmenopáusicas y una mayor diferencia que no parece existir. Esto se confirma en el estudio de la OMS de 2017 (65), según el cual la prevalencia de la depresión en mujeres disminuye tras los 60 años.

En cualquier caso, hay diferentes estudios sobre las diferencias fisiopatológicas de la depresión según el género. A continuación se citan algunas:

- Rubinow DR. et al (2019) (66) explica diferencias en casi todos los niveles en la **regulación afectiva** (redes corticales, diferente respuesta al estrés) y se decanta por una etiología genética modificada por el entorno individual.
- Derry HM. et al (2015) (73) propone un modelo biopsicosocial que podría explicar la relación entre la **inflamación** y la depresión, partiendo de la base

de que las mujeres tienen mayor nivel de inflamación y enfermedades autoinmunes. En este modelo se incluyen la asociación del aumento de **PCR e IL-6** con la depresión, la inflamación con la presentación somática (más común en mujeres), el estrés de las relaciones, las adversidades de la infancia, obesidad e inactividad física y cómo estos factores son más comunes en mujeres de manera directa e indirecta.

- Shimamoto A. et al (2017) (74), afirma una relación entre la **disfunción mitocondrial** y la depresión, pero no entre la disfunción mitocondrial y estrógenos en depresión.
- Rainville JR. et al (2019) (75) explica que existen diferencias en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) entre mujeres y hombres y que podrían condicionar un funcionamiento diferente de los **sistemas inmunes**. Además, afirma que esto podría contribuir en los trastornos del estado de ánimo.
- Bao AM. et al (2018) (76) explica cómo en la depresión hay un aumento de la **actividad del eje HPA** que inhibe los núcleos extrahipotalámicos y el núcleo supraquiasmático respecto a controles. Además, explica que el eje se puede ver modificado por alteraciones genéticas, de la historia del desarrollo, del sexo y por estresores ambientales.
- Wickens MM. et al (2018) (77) afirma que todavía existe poca evidencia del papel del **glutamato** en la depresión por lo que las afirmaciones respecto a la diferencia entre mujeres y hombres son aún más precipitadas.

Sin embargo, la evidencia es limitada en todas estas diferencias por lo que es necesario una investigación más exhaustiva al respecto.

Por tanto, se puede concluir que existen **múltiples factores biológicos** que podrían explicar diferencias fisiopatológicas entre mujeres y hombres con depresión. Sin embargo, los también múltiples hallazgos y la escasez de la evidencia inclinan a pesar que la fisiopatología de la enfermedad **es complicada** y con rutas posiblemente **convergentes**, haciendo necesarios más estudios al respecto.

5.2.4 Barreras de los modelos animales

Como se ha explicado, existen muchos estudios en modelos animales en la relación a la etiopatogenia y eficacia de los tratamientos, ya que la experimentación animal es el paso preclínico obligatorio previo al uso de fármacos en humanos. Sin embargo, resulta curioso que haciéndose referencia a una diferencia en la prevalencia 2:1, los modelos animales **utilizan sobre todo machos** para estudiar estas diferencias (43).

Por un lado, si la mayoría de estos modelos son en machos, los resultados encontrados puede que **solo apliquen a machos** y por ende, quizás solo a hombres también. En varias publicaciones se hace referencia a esta aplicabilidad exclusiva en hombres; se incluyen diferencias biológicas como las hormonas sexuales y su influencia en diferentes sistemas cerebrales (72,74,78), el papel del glutamato en la depresión (73) o el de la disfunción mitocondrial (74).

Por otro lado, como se ha comentado, la depresión está influenciada por **factores ambientales** en humanos que estarían ausentes en los modelos animales de la enfermedad. Así, la mayoría de modelos preclínicos se basan en reproducir una situación de **estrés** que produzca un comportamiento de anhedonia en el animal, lo que supone una simplificación considerable de la manifestación de la enfermedad en humanos (78). Así, para estudiar factores como la derrota social deben diseñarse modelos que interpreten la percepción del estrés para equiparar la interpretación de ambos sexos (79).

Además, en modelos animales no se va a la psicopatología del pensamiento, se estudia **el comportamiento** como resultado y por tanto, la aplicación de los resultados en humanos podría suponer omitir parte de la población (78). También hay que tener en cuenta que las ratas y ratones hembras no tienen de manera espontánea los mismos comportamientos agresivos que los machos, lo que limita por ejemplo, el estudio de la derrota social o la confrontación social al estrés exclusivamente a los segundos (79). Por tanto, es cierto que utilizar solo machos disminuye la variabilidad de género y simplifica la enfermedad, lo que puede facilitar la investigación preclínica. Sin embargo, si se quiere estudiar las diferencias por género en etiopatología y respuesta al tratamiento de la enfermedad, hay que incluir más hembras y crear modelos

animales adaptados a ambos. Kokras N. (2015) (80) propone incluir hembras en todas las fases del ciclo hormonal para estudiar la eficacia de los antidepresivos. Ter Horst G.J. (2009) (81) propone administrar estrógenos cíclicamente en hembras ovariectomizadas para estudiar el efecto de estrógenos y antidepresivos.

Para **concluir con los factores biológicos en modelos animales**, es interesante el análisis de Rabinow DR. et al (2019) (82), en el que explica cómo realmente no es tan difícil encontrar diferencias en entre machos y hembras en modelos animales, pero muchas veces **no se entiende el significado y la relevancia clínica** de los mismos y además tienen una modesta aplicabilidad al cerebro humano. Por tanto, quizás la explicación más lógica por el momento (y que se apoya esa publicación), es que diferentes **procesos fisiopatológicos podrían converger** para un mismo resultado y por tanto **no hay que precipitarse** a calificar como significativas y etiopatogénicas las diferencias encontradas, tanto en modelos animales como en humanos. Dadas las múltiples barreras existentes, son necesarias investigaciones con **métodos validados y comunes**, que incluyan diseños preparados para estudiar las diferencias tanto en humanos como en modelos animales aplicables a mujeres y hombres.

6. CONCLUSIONES

Existe una **predominancia de consumo de antidepresivos en mujeres**. Los datos obtenidos encuentran una razón de riesgo de 2,6 para las mujeres, que es superior a la diferencia habitualmente asumida de 2:1, lo que podría suponer una **mayor diferencia en nuestro medio**. Sin embargo, esto podría verse afectado por múltiples factores como que estos fármacos se utilicen en otras patologías o la posibilidad de que se trate proporcionalmente más a las mujeres con depresión (medicalización de la mujer). En cuanto a la mayor eficacia de ATC en hombres e ISRS en mujeres, son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados con metodología estandarizada, ya que los datos del este estudio y la evidencia son **inconcluyentes**.

En cuanto a la evidencia sobre las **diferencias en la prevalencia** de depresión entre mujeres y hombres, la relación 2:1 no es congruente con grandes estudios como el de

la OMS, que hablan de una menor diferencia. En cuanto a las posibles **explicaciones**, se puede hablar de aspectos psicosociales y biológicos. Ambos aspectos podrían explicar la diferencia aunque no se ha encontrado evidencia suficiente para apoyar ninguno de manera individual, lo que hace pensar en una etiología y fisiopatología multifactorial y convergente. Además, gran parte de la evidencia deriva de modelos animales centrados en machos y por tanto podrían no ser aplicables a mujeres y hombres. Con la inclusión progresiva de las hembras en estos modelos, se han encontrado diferencias en la depresión que ha de tenerse en cuenta. En cualquier caso, los modelos animales deben adaptarse incluyendo todos los aspectos de la enfermedad (psicopatología del pensamiento). Por tanto, son necesarios más estudios tanto en animales como en humanos, que estudien simultáneamente hombres y mujeres para buscar posibles explicaciones a esta diferencia en la prevalencia.

7. AGRADECIMIENTOS

Por un lado, a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco por facilitar los datos. Por otro lado, a José Ramón Rueda por su ayuda en el enfoque y análisis de los datos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organisation. Depresión [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, de Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. Octubre de 2007;6(3):168-76.
3. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of Major Depressive Episode in a Southern European Country: Results from the ESEMeD-Spain Project. *J Affect Disord*. Enero de 2010;120(0):76-85.
4. Gènova-Maleras R, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Fernández de Larrea-Baz N, Catalá-López F. Measuring the burden of disease and injury in Spain using

- disability-adjusted life years: An updated and policy-oriented overview. *Public Health*. 1 de diciembre de 2012;126(12):1024-31.
5. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*. Diciembre de 1965;13(6):483-94.
 6. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7-11.
 7. Hirschfeld RMA. History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression. *J Clin Psychiatry*. 31 de marzo de 2000;61(suppl 6):4-6.
 8. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. Febrero de 2015;23(1):1-21.
 9. Shore PA, Pletscher A, Tomich EG, Carlsson A, Kuntzman R, Brodie BB. Role of Brain Serotonin in Reserpine Action. *Ann N Y Acad Sci*. 1957;66(3):609-17.
 10. Shore PA, Silver SL, Brodie BB. Interaction of reserpine, serotonin, and lysergic acid diethylamide in brain. *Science*. 12 de agosto de 1955;122(3163):284-5.
 11. López-Muñoz F, Álamo C, Juckel G, Assion H-J. Half a Century of Antidepressant Drugs: On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics, and Tetracyclics. Part I: Monoamine Oxidase Inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. Diciembre de 2007;27(6):555–559.
 12. Sigg EB. Pharmacological studies with tofranil. *Can Psychiatr Assoc J*. 1959;4(Suppl):75-85.
 13. Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W, et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast*. 2017;2017:6871089.
 14. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 1 de mayo de 2012;6:369-88.
 15. Nemeroff CB, Vale WW. The Neurobiology of Depression: Inroads to Treatment and New Drug Discovery. *J Clin Psychiatry*. 15 de agosto de 2005;66(suppl 7):5-13.
 16. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, Kloet ERD, Lightman SL, et al. Do Corticosteroids Damage the Brain? *J Neuroendocrinol*. 2006;18(6):393-411.
 17. Sheline YI. Depression and the Hippocampus: Cause or Effect? *Biol Psychiatry*. 15 de agosto de 2011;70(4):308-9.

18. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. Junio de 2005;6(6):463-75.
19. Lee S, Jeong J, Kwak Y, Park SK. Depression research: where are we now? *Mol Brain*. 10 de marzo de 2010;3:8.
20. Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*. Octubre de 2016;14(7):732-42.
21. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. Julio de 2013;31:105-14.
22. Levinson DF. The Genetics of Depression: A Review. *Biol Psychiatry*. 15 de julio de 2006;60(2):84-92.
23. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. 1 de mayo de 2008;63(9):852-7.
24. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci*. Marzo de 2006;6(1):79-85.
25. Kim J-M, Stewart R, Kim S-W, Yang S-J, Shin I-S, Kim Y-H, et al. Interactions Between Life Stressors and Susceptibility Genes (5-HTTLPR and BDNF) on Depression in Korean Elders. *Biol Psychiatry*. 1 de septiembre de 2007;62(5):423-8.
26. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry*. 15 de septiembre de 2008;64(6):527-32.
27. Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 15 de junio de 2006;59(12):1116-27.
28. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. septiembre de 2007;10(9):1089-93.
29. Koo JW, Duman RS. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 de enero de 2008;105(2):751-6.
30. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. Julio de 2002;17 Suppl 3:306-10.
31. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 15 de febrero de 2000;47(4):351-4.

32. Sanacora G, Zarate CA, Krystal J, Manji HK. Targeting the Glutamatergic System to Develop Novel, Improved Therapeutics for Mood Disorders. *Nat Rev Drug Discov.* Mayo de 2008;7(5):426-37.
33. Hasler G, Veen JW van der, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced Prefrontal Glutamate/Glutamine and γ -Aminobutyric Acid Levels in Major Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1 de febrero de 2007;64(2):193-200.
34. Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM, et al. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med.* 2008;40(4):281-95.
35. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol.* 1 de septiembre de 2017;54(7):4847-65.
36. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr.* Diciembre de 2018;30(6):307-22.
37. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana.* Edición 6. 2013.
38. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 7 de abril de 2018;391(10128):1357-66.
39. NICE guidelines. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Actualización: 26 de julio de 2019.
40. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004364.pub2/full?highlightAbstract=anxiety%7Canxieti%7Cpharmacotherapy%7Cpharmacotherapy>
41. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, Sager C, Amos T. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002795.pub2/full?highlightAbstract=anxiety%7Canxieti%7Cpharmacotherapy%7Cpharmacotherapy>
42. Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009. Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005170.pub2/full?highlightAbstract=anxiety%7Canxieti%7Cpharmacotherapy%7Cpharmacotherapi>

43. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007990.pub3/full?highlightAbstract=antidepress%7Cdrugs%7Cantidepressant%7Cdrug>
44. Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, Tromp SA, Balkom AJ van, Ipser JC, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001206.pub3/full?highlightAbstract=anxiety%7Canxieti%7Cdrugs%7C*antidepressant%7Cdrug
45. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 de julio de 2015.
46. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Enero de 2015.
47. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000031.pub4/full?highlightAbstract=anxiety%7Canxieti%7Cpharmacotherapy%7Cpharmacotherapi>
48. LeGates TA, Kvarta MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*. Enero de 2019;44(1):140-54.
49. Pae C-U, Mandelli L, Kim T-S, Han C, Masand PS, Marks DM, et al. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: A pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomed Pharmacother*. 1 de marzo de 2009;63(3):228-35.
50. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen Replacement and Response to Fluoxetine in a Multicenter Geriatric Depression Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1 de marzo de 1997;5(2):97-106.
51. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al. Are There Differences Between Women's and Men's Antidepressant Responses? *Am J Psychiatry*. 1 de noviembre de 2002;159(11):1848-54.

52. Kornstein SG, Pedersen RD, Holland PJ, Nemeroff CB, Rothschild AJ, Thase ME, et al. Influence of Sex and Menopausal Status on Response, Remission, and Recurrence in Patients With Recurrent Major Depressive Disorder Treated With Venlafaxine Extended Release or Fluoxetine: Analysis of Data From the PREVENT Study. *J Clin Psychiatry*. 26 de noviembre de 2013;75(1):62-8.
53. Williams AV, Trainor BC. The impact of sex as a biological variable in the search for novel antidepressants. *Front Neuroendocrinol*. Julio de 2018;50:107-17.
54. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. Diciembre de 2016;18(4):447-57.
55. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender Differences in Depression in Representative National Samples: Meta-Analyses of Diagnoses and Symptoms. *Psychol Bull*. Agosto de 2017;143(8):783-822.
56. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 30 de enero de 2007;68(5):343-9.
57. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*. Junio de 1994;44(6 Suppl 4):S17-23.
58. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal Neuralgia – A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache J Head Face Pain*. 18 de septiembre de 2014;54(10):1574-82.
59. LeGates TA, Kvarita MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*. Enero de 2019;44(1):140-54.
60. Williams AV, Trainor BC. The impact of sex as a biological variable in the search for novel antidepressants. *Front Neuroendocrinol*. julio de 2018;50:107-17.
61. Burt VK, Stein K. Epidemiology of Depression Throughout the Female Life Cycle. *J Clin Psychiatry*. 1 de julio de 2002;63(suppl 7):9-15.
62. Ustün TB. Cross-National Epidemiology of Depression and Gender | Request PDF [Internet]. *J Gend Specif Med*. Marzo-Abril 2003;3(2):54-8.
63. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-Reactive Protein in US Adults: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 10 de mayo de 2004;164(9):1010-4.
64. Whiteman K, Ruggiano N, Thomlison B. Transforming mental health services to address gender disparities in depression risk factors. *J Women Aging*. 2016;28(6):521-9.

65. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Geneva; 2017.
66. Rubinow DR, Schmidt PJ. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. Enero de 2019;44(1):111-28.
67. Whiteman K, Ruggiano N, Thomlison B. Transforming mental health services to address gender disparities in depression risk factors. *J Women Aging*. 2016;28(6):521-9.
68. Wang K, Lu H, Cheung EFC, Neumann DL, Shum DHK, Chan RCK. "Female Preponderance" of Depression in Non-clinical Populations: A Meta-Analytic Study. *Front Psychol*. 15 de septiembre de 2016;7:1398.
69. Sundström Poromaa I, Comasco E, Georgakis MK, Skalkidou A. Sex differences in depression during pregnancy and the postpartum period. *J Neurosci Res*. Enero-febrero de 2017;95(1-2):719-30.
70. Maier W, Gansicke M, Gater R, Rezaki M, Tiemens B, Urzua RF. Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affect Disord*. Junio de 1999;53(3):241-52.
71. Smith DT, Mouzon DM, Elliott M. Reviewing the Assumptions About Men's Mental Health: An Exploration of the Gender Binary. *Am J Mens Health*. Enero de 2018;12(1):78-89.
72. Thériault R-K, Perreault ML. Hormonal regulation of circuit function: sex, systems and depression. *Biol Sex Differ*. Biol Sex Differ. 28 de febrero de 2019;10:12.
73. Derry HM, Padin AC, Kuo JL, Hughes S, Kiecolt-Glaser JK. Sex Differences in Depression: Does Inflammation Play a Role? *Curr Psychiatry Rep*. Octubre de 2015;17(10):78.
74. Shimamoto A, Rappeneau V. Sex-dependent mental illnesses and mitochondria. *Schizophr Res*. Septiembre de 2017;187:38-46.
75. Rainville JR, Hodes GE. Inflaming sex differences in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. Enero de 2019;44(1):184-99.
76. Bao A-M, Swaab DF. The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center. *IBRO Rep*. 14 de diciembre de 2018;6:45-53.
77. Wickens MM, Bangasser DA, Briand LA. Sex Differences in Psychiatric Disease: A Focus on the Glutamate System. *Front Mol Neurosci*. 5 de junio de 2018;11:197.
78. LeGates TA, Kvarta MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*. Enero de 2019;44(1):140-54.

79. Bekhbat M, Neigh GN. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. *Brain Behav Immun*. Enero de 2018;67:1-12.
80. Kokras N, Antoniou K, Mikail HG, Kafetzopoulos V, Papadopoulou-Daifoti Z, Dalla C. Forced swim test: What about females? *Neuropharmacology*. 1 de diciembre de 2015;99:408-21.
81. Ter Horst GJ, Wichmann R, Gerrits M, Westenbroek C, Lin Y. Sex differences in stress responses: Focus on ovarian hormones. *Physiol Behav*. 25 de mayo de 2009;97(2):239-49.
82. Rubinow DR, Schmidt PJ. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. Enero de 2019;44(1):111-28.