



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Determinantes del consumo de antidepresivos en
varios países europeos.**

**Fracción atribuible poblacional del uso de
antidepresivos en la fractura de cadera.**



Trabajo de tesis doctoral de Ainhoa Gómez Lumbreras

Barcelona, Junio 2017



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

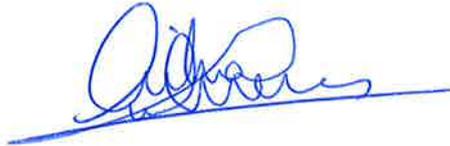
Fundació Institut Català
de Farmacologia



TESIS DOCTORAL

**Determinantes del consumo de antidepresivos en
varios países europeos. Fracción atribuible
poblacional del uso de antidepresivos en la
fractura de cadera.**

Doctoranda: Ainhoa Gómez Lumbreras



Directores de la tesis: Dra. Luisa Ibáñez Mora y Dr. Xavier Vidal Guitart



Programa de Doctorat en Farmacologia

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, Junio 2017

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona



Universitat Autònoma
de Barcelona

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia.

Programa de Doctorat en Farmacologia

Memoria presentada por Ainhoa Gómez Lumbreras para optar al grado de Doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Tesis doctoral realizada bajo la dirección de los Dres. Luisa Ibáñez Mora y Xavier Vidal Guitart.

Tesis adscrita al departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona, en el Programa de Doctorado en Farmacología.

Ainhoa Gómez Lumbreras

Doctoranda

Barcelona, 7 de Junio de 2017.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, por orden de intervención en el proceso de desarrollo en esta tesis, a mi director Xavi Vidal, que no sé si sabía lo que se le venía encima cuando le adjudicaron ser mi tutor durante mi segunda residencia. Gracias, por escucharme, apoyarme y por lo tanto, haber creído que lo puedo lograr.

A mi directora Luisa Ibáñez, no me pudo poner Xavi en manos de nadie mejor, gracias por tu comprensión y por haber compartido tu sabiduría conmigo.

A Pili Ferrer, esa Pili de la que me hablaba Luisa que me ha ayudado tanto y me ha enseñado tanto, gracias, por estar siempre ahí.

A mi profesora de matemáticas que, desde bien pequeña siempre me explicó con paciencia todo aquello que no entendía, y ahora “de grande” sigue ahí, enseñándome, ayudándome y apoyándome.

Esta investigación se realizó dentro de la investigación del proyecto PROTECT (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European ConsorTium, www.imi-protect.eu) que es un colaborador coordinado por la Agencia Europea del Medicamento. El Proyecto PROTECT ha recibido ayudas del Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking [IMIJU] (www.imi.europa.eu) bajo la beca número 115004, así como de fuentes provenientes de la contribución financiera del Séptimo Programa en la Estrategia de Trabajo (FP7/2007-2013) y de la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas y Asociaciones de compañías (EFPIA).

Barcelona, Junio 2017



Fundació Institut Català
de Farmacologia



RESUMEN

La depresión se estima se convertirá en la segunda causa de incapacidad calculada en años de vida ajustados por discapacidad en el año 2020. Los antidepresivos son fármacos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la depresión. Su consumo ha experimentado un importante crecimiento en las últimas décadas. Se ha debatido acerca de su posible uso excesivo y de los riesgos asociados a su utilización, lo que hace necesaria una adecuada valoración beneficio riesgo.

El objetivo de esta tesis era determinar si existían diferencias en el consumo de fármacos antidepresivos en diversos países europeos, situados en el Norte y el Sur de Europa. Tras realizar una visión global del consumo de antidepresivos en Dinamarca, Noruega, Suecia, Cataluña y Véneto estudiamos cómo se distribuía el consumo de estos fármacos por edad y sexo y también según los principales grupos de antidepresivos y los distintos principios activos de cada grupo.

Quisimos profundizar en qué posibles determinantes podrían estar relacionados con el consumo de antidepresivos desde un punto de vista económico, sociodemográfico, sanitario y cultural, en cada uno de los cinco países de estudio y en global con el consumo de antidepresivos en los países.

Por último hemos querido determinar el impacto en la población que podría tener el consumo de los antidepresivos respecto a la fractura de cadera en cinco países europeos, en este caso en vez de datos de la región italiana del Véneto, los datos provenían de la provincia italiana de Caserta.

Para conseguir estos tres objetivos, durante los 4 años de desarrollo de la tesis, obtuvimos datos de consumo de antidepresivos y de los usuarios de estos fármacos directamente de las páginas web de bases de datos de cada uno de los países nórdicos. En el caso de Cataluña, Véneto y Caserta nos fueron proporcionados los datos por los proveedores de las correspondientes bases de datos.

Estudiamos la posible relación que podrían tener variables económicas, sociodemográficas, sanitarias y culturales con el consumo de los fármacos antidepresivos

en cada uno de estos países y si, de manera global, podíamos establecer una relación del consumo con las variables estudiadas.

Para la estimación del porcentaje de las fracturas de cadera que podrían ser debidas al uso de antidepresivos obtuvimos el número de usuarios de antidepresivos en cada país y utilizamos el riesgo relativo calculado en un meta-análisis previamente publicado para realizar el cálculo de esta estimación, denominada Fracción Atribuible Poblacional.

Los resultados obtenidos mostraron que no había claras diferencias en el consumo de antidepresivos entre el Norte y el Sur de Europa, al obtener resultados más similares entre Dinamarca, Suecia y Cataluña (mayor consumo) y un consumo menor para Noruega y Véneto. La prevalencia de exposición a antidepresivos aumentaba con la edad y fue mayor en mujeres que en hombres.

El análisis intra-países mostró que la tasa de desempleo y la tasa de psiquiatras estaban relacionadas con el consumo de antidepresivos de manera estadísticamente significativa. En el análisis ajustado por los determinantes (gasto farmacéutico y médicos generales) que demostraron una fuerte correlación con el uso de antidepresivos a nivel inter-países fueron dos de las seis dimensiones culturales descritas por Hofstede las que mostraron su relación con el consumo de antidepresivos: la Orientación a largo plazo y la Masculinidad, esta última en sentido inverso.

Resultó de la estimación de la fracción atribuible poblacional que un porcentaje no despreciable de las fracturas de cadera podrían ser debidas al consumo de fármacos antidepresivos en Dinamarca, Noruega, Suecia, Cataluña y Caserta, aunque ésta fue mucho menor para el grupo de los antidepresivos tricíclicos que para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Palabras clave: agentes antidepresivos, uso de fármacos, determinantes sociales de salud, fractura de cadera, cálculo del riesgo, fracción atribuible poblacional

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	7
RESUMEN.....	9
ÍNDICE	11
ÍNDICE DE TABLAS	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	14
GLOSARIO.....	16
1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. Definición y diagnóstico de la depresión.....	17
1.2. Prevalencia de la depresión	17
1.3. Tratamiento de la depresión	18
1.4. Fármacos antidepresivos	19
1.5. Utilización de fármacos antidepresivos.....	20
1.6. Determinantes del uso de fármacos antidepresivos.....	24
1.6.1. Determinantes económicos	24
1.6.2. Determinantes sociodemográficos.....	25
1.6.3. Determinantes sanitarios.....	30
1.6.4. Determinantes culturales.....	32
1.7. Efectos adversos de los fármacos antidepresivos. Fractura de cadera.....	36
2. HIPÓTESIS	43
3. OBJETIVOS	45
4. MÉTODOS	47
4.1 Primer estudio: Determinantes del consumo de antidepresivos en varios países europeos.....	47
4.2 Segundo estudio: Fracción atribuible poblacional del uso de antidepresivos en la fractura de cadera.	55
5. RESULTADOS	59
5.1 Consumo de antidepresivos por países.....	59

5.1.1	Dinamarca	59
5.1.2	Noruega	62
5.1.3	Suecia	65
5.1.4	Cataluña	67
5.1.5	Véneto	70
5.2	Consumo global de antidepresivos de 2007 a 2011	73
5.3	Determinantes del consumo de antidepresivos.	77
5.4	Correlación de los determinantes con el consumo de antidepresivos.	83
5.5	Prevalencia de la exposición	87
5.6	Revisión sistemática.....	89
5.7	Fracción Atribuible Poblacional	95
6.	DISCUSIÓN.....	97
6.1	Primer estudio: Determinantes del consumo de antidepresivos en varios países europeos.	97
6.2	Segundo Estudio: Fracción atribuible poblacional del uso de antidepresivos en la fractura de cadera.	107
6.3	Limitaciones	114
6.4	Fortalezas	116
8.	CONCLUSIONES.....	119
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	121
10.	ANEXOS	147
	Certificado de dirección	153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fuentes de datos de uso de antidepresivos.....	49
Tabla 2. Fuentes de datos sociodemográficos de los países de estudio.....	50
Tabla 3. Tasa de desempleo.....	79
Tabla 4. Tasa de inmigración.....	80
Tabla 5. Tasa de suicidio.....	80
Tabla 6. Tasa de médicos.....	81
Tabla 7. Tasa de psiquiatras.....	82
Tabla 8. Correlación intra-países del consumo de antidepresivos con los diferentes determinantes.....	84
Tabla 9. Correlación inter-países del consumo de antidepresivos con los diferentes determinantes.....	85
Tabla 10. Correlaciones parciales del consumo de antidepresivos con las dimensiones culturales.....	86
Tabla 11. Prevalencia de la exposición (%) a antidepresivos.....	87
Tabla 12. Prevalencia de la exposición (%) a TCA.....	88
Tabla 13. Prevalencia de la exposición (%) a ISRS.....	89
Tabla 14. Meta-análisis publicados.....	93
Tabla 15. Riesgo relativo de la fractura de cadera por antidepresivos e intervalo de confianza al 95%.....	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Consumo de los principales grupos de antidepresivos de 2007 a 2011 en Dinamarca.	60
Figura 2. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Dinamarca.	60
Figura 3. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Dinamarca.	61
Figura 4. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Dinamarca.	62
Figura 5. Consumo de los principales grupos de antidepresivos de 2007 a 2011 en Noruega.....	63
Figura 6. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Noruega.	63
Figura 7. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Noruega.	64
Figura 8. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Noruega.....	64
Figura 9. Consumo de los principales grupos de antidepresivos de 2007 a 2011 en Suecia.	65
Figura 10. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Suecia.	66
Figura 11. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Suecia.	66
Figura 12. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Suecia.....	67
Figura 13. Consumo de los principales grupos de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Cataluña.	68
Figura 14. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Cataluña..	68
Figura 15. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Cataluña.	69
Figura 16. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos de 2007 a 2011 en Cataluña.....	70
Figura 17. Consumo de los principales grupos de antidepresivos en Véneto.....	71
Figura 18. Consumo de Antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Véneto.	71
Figura 19. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo en 2011 en Véneto.	72
Figura 20. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Véneto.	72

Figura 21. Evolución del consumo de antidepresivos de 2007 a 2011 en los cinco países de estudio.	73
Figura 22. Porcentajes del consumo de los grupos de antidepresivos en 2007 y 2011 en los cinco países.	74
Figura 23. Evolución del consumo de TCA	74
Figura 24. Evolución del consumo de ISRS	75
Figura 25. Evolución del consumo de Otros antidepresivos	75
Figura 26. Consumo de antidepresivos por edad y sexo en 2011 en los cinco países.	76
Figura 27. Consumo de antidepresivos en población menor de 19 años.	77
Figura 28. Producto Interior Bruto	77
Figura 29. Gasto farmacéutico	78
Figura 30. Puntuaciones de las dimensiones de Hofstede	82
Figura 31. Fracción atribuible poblacional de los antidepresivos, de los TCA y de los ISRS en la fractura de cadera (%) en 2011 por países.	96

GLOSARIO

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AD	Antidepresivos
ATC	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
DDD	Dosis Diaria Definida
DHD	Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes por día
FAP	Fracción atribuible poblacional
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
OR	Odds Ratio
OECD	Organización Económica para la Cooperación y el Desarrollo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIB	Producto interior bruto
r_p	Coefficiente de correlación de Pearson
r_s	Coefficiente de correlación de Spearman
RR	Riesgo relativo
TCA	Antidepresivos tricíclicos

1. INTRODUCCIÓN

Estudio 1

Determinantes del consumo de antidepresivos en varios países europeos.

1.1. Definición y diagnóstico de la depresión

La depresión es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por síntomas de tristeza y apatía entre otros. La Sociedad Americana de Psiquiatría recoge los criterios diagnósticos del Episodio Depresivo Mayor en su Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM, por sus siglas en inglés)¹. Estos criterios, recogidos en el Anexo 1, engloban la presencia de cinco o más de los síntomas que se describen durante un periodo de 2 semanas, representando un cambio respecto al estado de ánimo previo y en el que al menos uno de los síntomas sea un estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés o placer en las actividades diarias.

En la última edición del DSM, la quinta, publicada en 2013, no hay cambios en la definición del episodio depresivo mayor, aunque si se especifica un apartado de Episodio Depresivo Mayor con características mixtas y no se aplica el criterio de exclusión, presente en el DSM-IV, a los síntomas depresivos que duran menos de 2 meses tras la pérdida de un ser querido².

1.2. Prevalencia de la depresión

A nivel mundial la depresión es un serio problema de salud; según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) unos 350 millones de personas se encuentran afectadas por esta enfermedad psiquiátrica³. En el informe de 2004 de la OMS sobre la carga de enfermedad se establecía que la depresión era la cuarta causa de años de vida potencialmente perdidos⁴. En una publicación de 1998 se calculaba que la depresión sería la segunda causa de discapacidad (expresada en años de vida ajustados por discapacidad, DALY por sus siglas en inglés) tras la cardiopatía isquémica en 2020, y según el informe de la OMS previamente mencionado, la depresión podría convertirse en la primera causa de discapacidad en 2030^{4,5}.

Para conocer el estado de depresión en Europa se fundaba en 1996 el grupo ODIN (Outcome of Depression International Network) entre cuyos objetivos estaba estimar la prevalencia de la depresión en zonas rurales o urbanas a lo largo de la Unión Europea (Irlanda, Reino Unido, España, Noruega y Finlandia)⁶. Se observó una prevalencia media del 8,56 % [Intervalo de confianza del 95% (IC95%) 7,05-10,37], siendo para mujeres 10,05% (IC95% 7,80-12,85) y para hombres 6,61% (IC95% 4,92-8,83)⁷. Sin embargo, la prevalencia de depresión en los centros participantes fue muy diferente, encontrando una prevalencia en Santander (España) del 2,6% (IC95% 1,7%-4,0) frente a una prevalencia del 8,8% (IC95% 6,1-12,9) en Noruega.

En 2004 el grupo ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) publicaba un estudio de encuestas realizadas a población adulta en seis países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España y Países Bajos) durante 2001-2003 para investigar sobre la prevalencia de enfermedades mentales según los criterios del DSM-IV⁸. La depresión, seguida de fobias específicas, trastorno por abuso de alcohol y distimia fueron las enfermedades mentales más prevalentes. Este grupo estimó una prevalencia de desarrollar a lo largo de la vida un episodio de depresión mayor del 12,8% (IC95% 12,2-13,4), siendo para hombres del 8,9% (IC95% 8,2-9,6) y para mujeres 16,5% (IC95% 15,6-17,4).

En Estados Unidos la Encuesta Nacional de Comorbilidad en 2001 mostraba una prevalencia de episodio depresivo mayor a lo largo de la vida del 16,2% (IC95% 15,1-17,3)⁹.

Un hallazgo común en estos estudios y otros publicados es la mayor prevalencia de trastornos depresivos en el sexo femenino⁷⁻¹¹. En 2004 la primera causa de discapacidad en mujeres entre los 15 y los 44 años de edad fue la depresión⁴. Se ha estimado que la prevalencia de depresión a lo largo del ciclo vital es mayor en mujeres que en varones, encontrándose las mujeres, desde la adolescencia hasta la quinta década de la vida, con un mayor riesgo para desarrollar un episodio depresivo mayor (OR 1,4 en mujeres respecto a 1.0 en hombres)^{9,12}.

1.3. Tratamiento de la depresión

En líneas generales, las recomendaciones de las principales guías terapéuticas para el de manejo de episodios depresivos de carácter leve es comenzar con psicoterapia

(terapia conductual cognitiva o psicoterapia interpersonal así como tratamiento de resolución de conflictos), dejando el tratamiento con fármacos antidepresivos (AD) para el tratamiento de episodios más graves¹³⁻¹⁷. La OMS refiere que los AD pueden ser eficaces en la depresión de intensidad moderada a grave, junto con la psicoterapia, pero no son el tratamiento de elección en los casos leves, y no se deben utilizar para tratar la depresión en niños ni como tratamiento de primera línea en adolescentes³.

En los casos de episodios depresivos de intensidad moderada, las diferentes guías indican diferentes formas de abordaje, teniendo en cuenta el tratamiento realizado en episodios previos y los factores de riesgo durante ese episodio, entre otros criterios¹⁸.

En algunos países, como en Holanda, el Colegio Holandés de Médicos Generales insiste en que el tratamiento con AD no ha de ser el primer paso del abordaje terapéutico sino el tratamiento psíquico, a no ser que se trate de un episodio de depresión que se acompañe de sufrimiento severo, disfunción social o comorbilidad psiquiátrica grave¹⁹.

Otros tratamientos que también se contemplan en las guías son, por ejemplo, la hierba de San Juan, aunque no como terapia de primera línea. La terapia electroconvulsiva se reserva para casos de depresión grave y cumpliendo determinados criterios¹³⁻¹⁷.

1.4. Fármacos antidepresivos

Los AD, como en ocasiones ocurre en la medicina, fueron descubiertos por serendipia²⁰. A principios de los 50, la iproniazida, un fármaco inicialmente desarrollado para el tratamiento de la tuberculosis, se observó que producía como efecto secundario euforia e hiperactividad, lo que llevó a su estudio revelando sus propiedades como inhibidor de la monoaminoxidasa comenzando entonces el desarrollo de los primeros AD, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). La iproniazida fue en esa misma década retirada del mercado por sus efectos hepatotóxicos, a partir de entonces, se comenzaron a desarrollar fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en incrementar los niveles de los neurotransmisores sinápticos extracelulares como serotonina, noradrenalina y dopamina^{20,21}.

Años antes se había observado como pacientes que eran tratados con reserpina para la hipertensión presentaban un estado de ánimo deprimido que desaparecía cuando dejaban de tomar la medicación; posteriormente se observó que la reserpina inhibía el

transportador de las monoaminas produciendo una depleción de las mismas en el cerebro²¹.

El mecanismo de acción de los principales grupos de AD: tricíclicos (TCA), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los atípicos (incluyendo en este grupo los inhibidores de serotonina y noradrenalina así como los antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} entre otros) está basado en el bloqueo, en mayor o menor grado de selectividad, de las aminas biológicas (serotonina y noradrenalina)²².

En los últimos años la eficacia de los AD ha sido puesta en duda, desde los resultados de eficacia publicados tras la realización de los ensayos clínicos comparados con placebo o al ser comparados con psicoterapia^{23,24}. Por ejemplo, un ensayo clínico que comparaba la eficacia del tratamiento de la depresión con fármacos del grupo ISRS y psicoterapia versus sólo tratamiento psicoterápico, concluía que añadir un ISRS era efectivo si el ISRS era añadido en pacientes que presentaban síntomas de depresión moderados y que persistían al menos 8 semanas después del inicio de la psicoterapia; si bien el beneficio fue relativamente pequeño²⁵.

1.5. Utilización de fármacos antidepresivos

La utilización de medicamentos según su definición por la OMS es la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes²⁶.

Se ha debatido acerca de la posibilidad de una prescripción en exceso de AD^{27,28}. Algunos profesionales indican que se prescriben durante largos periodos de tiempo mientras que otros indican lo realmente ocurre es que se medicaliza la sociedad^{29,30}.

En el informe “La salud de un vistazo” de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OECD, por sus siglas en inglés) de 2013 se observaba un aumento en el consumo de AD en los países miembros desde 2000 hasta 2011³¹. En algunos países el consumo aumentaba durante este periodo más del doble como en República Checa, España y Dinamarca, que en 2011 mostraban 31, 64 y 85 dosis diarias definidas por mil habitantes por día (DHD) respectivamente mientras que en el año 2000 la República Checa no llegaba a 20 DHD, y España y Dinamarca pasaban de 40 DHD.

En Europa se han llevado a cabo varios estudios sobre el uso de los AD:

Abbing-Karahagopian et al. analizaban la evolución de la prevalencia de prescripción anual de AD de 2001 a 2009 en España, Dinamarca, Alemania, Reino Unido y Países Bajos utilizando 7 bases de datos sanitarias nacionales³². En este estudio se describía un aumento de la prescripción de AD en todos los países analizados. Reino Unido mostró la mayor prevalencia de uso de AD en todos los años analizados (917 usuarios por 10000 personas año en la base de datos THIN en 2008). Las dos bases de datos holandesas analizadas destacaban al mantenerse el consumo de ISRS estable de 2001 a 2009 mientras que en el resto de países se observaba una tendencia al aumento en el uso de ISRS. La base de datos alemana mostró, a diferencia del resto, mayor prevalencia en la prescripción de TCA que de ISRS. Todas las bases de datos mostraron mayor prevalencia de prescripción en las mujeres respecto a los hombres, siendo las de Reino Unido las que mostraron una diferencia más pronunciada. También se observó un aumento en la prevalencia con la edad, destacando Dinamarca donde la prevalencia fue casi del doble en el grupo de 60-69 años y mayores de 80.

En un estudio de consumo de medicamentos en Europa de 2000 a 2007 los fármacos AD mostraban la media más alta en su consumo en Islandia con 87,4 DHD y la más baja en la República Eslovaca con 15,3 DHD³³. En algunos países como República Checa, España y Dinamarca el consumo de AD había aumentado más del doble durante estos 7 años de estudio.

Un estudio comparativo del consumo de AD en 1999-2000 entre Eslovenia (9,6 y 12,2 DHD para cada año respectivamente), Suecia (47,3 DHD en 2000), Noruega (41,4 DHD en Noruega en 2000) y Dinamarca (30,8 DHD en 1999) reflejaba en sus resultados diferencias de hasta 30 DHD en el consumo de AD entre la república eslovaca y los países nórdicos³⁴.

En un estudio sueco realizado en 2010, que incluía a toda la población, se observaba que las mujeres de cualquier franja de edad, excepto menores de 10 años, consumían más fármacos en general que los hombres, siendo el consumo de AD doble en mujeres (106,60 usuarias de AD por 1000 mujeres frente a 55,35 usuarios de AD por 1000 hombres)³⁵.

En un estudio en el condado de Funen (Dinamarca) con casi medio millón de habitantes, analizando el consumo de AD de 1992 a 2004 en mayores de 65 años, se observaba un

aumento del consumo de AD con la edad, aumentando substancialmente en los 3 últimos años de vida. El aumento descrito fue marcadamente a favor de los ISRS, mientras que con la edad los TCA veían disminuido su consumo³⁶.

El informe de utilización de medicamentos antidepresivos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicado en Enero de 2015 mostraba que de 2000 a 2013 en España se aumentó el consumo de AD en un 300% (26,5 DHD en el año 2000 a 79,5 DHD en el año 2013)³⁷. El mayor incremento en su consumo es del grupo de Otros AD que pasó de ser de 2,7DHD en el año 2000 a 23,6 DHD en el año 2013.

Serna et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo en una Lleida (España) durante 2002-2007 calculando la prevalencia de la población en tratamiento con AD³⁸. Encontraron una prevalencia media de pacientes en tratamiento con AD del 8,5% (5% en hombres y 12,1% en mujeres), observando un aumento de dicha prevalencia a lo largo de los años del estudio.

Con la base de datos de la Agencia Italiana de Fármacos (AIFA, por sus siglas en italiano) Gualano et. al mostraron que el consumo de AD de 2000 a 2011 en Italia aumentó de 8,18 DHD en 2000 a 36,12 DHD en 2011, siendo el grupo de ISRS el más consumido en 2011 (27,5 DHD)³⁹.

Un aumento en el consumo de los ISRS se mostró también en un estudio que analizaba los datos de aproximadamente 1 millón de pacientes provenientes de consultas de 650 médicos generales en Italia, entre 2003 y 2009, en el cual se describió un aumento de la prevalencia del consumo de ISRS de 7,5% en 2003 a 13,1% en 2009, mostrando el escitalopram el aumento más destacado con un aumento del 2,78% de media durante este periodo⁴⁰.

En la región del Véneto entre 2000 y 2005 se observó, con datos de ventas farmacéuticas, un consumo de AD doble en la población mayor de 65 años para ambos sexos (en población femenina 30,43 DHD de 15 a 64 años y 60,94 DHD en mayores de 65 años y en población masculina de 14,60 DHD a 31,35 DHD para esas mismas franjas de edad respectivamente)⁴¹.

En Ferrara (Italia) en un estudio llevado a cabo en el Centro de Enfermedades Psiquiátricas se calculó que de los pacientes psiquiátricos atendidos el 40% utilizaba AD (63% de éstos eran mujeres), siendo más frecuente el uso de los ISRS (55% respecto al de TCA) pero sin embargo la venlafaxina, del grupo de Otros AD (N06AX), era el principio activo más prescrito (24%)⁴².

Trifiró et al., con la base de datos Arianna (Caserta, Italia) estimaron una prevalencia de uso de AD que iba en aumento de 2003 a 2004 (5,05% y 6% respectivamente)⁴³. En este estudio también la prevalencia aumentaba con la edad mostrando los usuarios de 55-64 años una prevalencia del 7,8% frente a los usuarios de 75-84 años que mostraron casi el doble (13,8%).

El estudio "Quid", un estudio francés prospectivo de cohortes llevado a cabo en personas mayores de 65 años entre 1988-99, describía la prevalencia de la sintomatología depresiva y la prevalencia de uso de AD en una cohorte de casi 5000 pacientes, observando como la prevalencia de la sintomatología depresiva disminuía durante esa década de 13,8% a 8,3% y la prevalencia del uso de AD aumentaba de 5,2% a 11,9%. Prácticamente no hubo cambios en el consumo de antidepresivos tricíclicos (TCA) (media 3,5%) pero si un aumento del uso de ISRS (de 0,3% a 5,9%), lo que les hizo concluir que quizás no se produjo un cambio en el AD usado sino un aumento en la prescripción de los nuevos AD, los ISRS⁴⁴.

En los Países Bajos un estudio de utilización de fármacos AD desde 1996 a 2012 con datos de Atención Primaria mostraba un aumento en la prevalencia de prescripción de AD desde 35,5 por 1000 pacientes en 1996 a 69,8 por 1000 pacientes en 2012, siendo la prevalencia mayor en los ISRS, manteniéndose estable a lo largo del estudio en los TCA y llegándose a triplicar la prevalencia de prescripción para los Otros AD (N06AX)⁴⁵.

Respecto al consumo de AD fuera de Europa y sin tener en cuenta a EEUU, tenemos el estudio de Smith et al. realizado con bases de datos de prescripción (mayores de 65 años sin seguro privado y beneficiarios de la seguridad social) en Nueva Escocia (Canadá) y Australia, en poblaciones de características similares (edad, sexo y prevalencia de enfermedades mentales) observando un aumento del consumo de AD del 53% en Nueva Escocia y del 22% en Australia de 2000 a 2003⁴⁶. En este estudio los resultados respecto a los grupos de AD consumidos son similares a los de los estudios europeos siendo los ISRS los más usados (60% del total de los AD aproximadamente) manteniéndose los

TCA estables y presentando los del grupo N06AX el mayor incremento en su consumo^{40,45,46,47}.

La tendencia a un aumento en el consumo de fármacos AD también ha sido descrita en EEUU, por ejemplo el estudio basado en datos de las encuestas del panel de gastos médicos (MEPSs, por sus siglas en inglés) se observaba que los pacientes tratados con AD pasaban de ser un 5,84% en 1996 a un 10,12% en 2005⁴⁸

1.6. Determinantes del uso de fármacos antidepresivos.

El debate acerca del posible consumo en exceso de fármacos AD ha generado investigaciones para encontrar una posible explicación o factores de riesgo asociados a su uso^{29,30,49}.

Los controvertidos datos publicados acerca de su eficacia y seguridad, como por ejemplo la alerta emitida en 2003 por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el posible aumento del riesgo de suicidio en población pediátrica no se han traducido en un descenso en el consumo global de AD^{23,24,50,51}.

Tampoco se ha observado un aumento claro en la prevalencia de la depresión que pudiera explicar el aumento del consumo, aunque por otro lado hay que tener en cuenta que los AD son usados hoy en día en otros trastornos, con o sin clara indicación, como el trastorno de ansiedad, fobias, dolor neuropático, impotencia y enuresis entre otros^{44,52,53}.

1.6.1. Determinantes económicos

Producto Interior Bruto y Gasto Farmacéutico

En los últimos años deberíamos tener en cuenta el actual estado de crisis económica mundial, y como este afecta al estado depresivo de la población, al consumo y prescripción de medicación antidepresiva, así como a su financiación⁵⁴.

Ya hace casi 3 décadas R. Catalano analizaba la posible relación de la recesión económica con la salud⁵⁵. En esta revisión, se describía una fuerte relación de los trastornos psicológicos y la búsqueda de ayuda en servicios de salud mental con la inseguridad económica. Múltiples estudios se han publicado desde entonces mostrando

la gran mayoría una relación entre la adversidad económica y la sintomatología depresiva⁵⁶.

Los cambios en el gasto sanitario como porcentaje del Producto Interior Bruto (PIB) son el resultado de las fluctuaciones de la tasa de gasto en salud y del crecimiento de la economía en su conjunto³¹. En el periodo de recesión económica que se inició en 2008 en Europa el porcentaje del PBI que era usado en el gasto sanitario se vio modificado.

Dentro del gasto sanitario está el gasto farmacéutico, definido como gastos en medicinas prescritas, financiadas o no, medicinas de venta libre, así como en otros productos médicos no perdurables³¹. El gasto farmacéutico que se produce a nivel hospitalario no está incluido en este gasto farmacéutico, y se calcula podría ser un 15% más del gasto en fármacos.

En los países pertenecientes a la OECD el gasto farmacéutico supone, de media, un 1,5% del PIB, siendo financiado con fondos públicos un 0,8%³¹. En la mayoría de los países pertenecientes a la OECD el gasto farmacéutico medio supuso en 2011 aproximadamente una sexta parte del gasto sanitario (17%). La media del gasto farmacéutico en los países pertenecientes a la OECD pasó de aumentar una media de 3,5% de 2000 a 2009 a tener una media negativa (-0,9%) de 2009 a 2011 como reflejo de la crisis económica.

Estas razones, de base económica, entre otras, han llevado a agencias reguladoras, organizaciones médicas profesionales, médicos y pacientes a plantearse el uso de estos fármacos, planteándose los riesgos y beneficios^{23,24,57}.

1.6.2. Determinantes sociodemográficos

Desempleo

Se ha relacionado el desempleo con el aumento de la prevalencia de la depresión, lo que podría verse reflejado en un aumento del consumo de fármacos AD^{58,59}. También se ha observado un aumento de la sintomatología depresiva de hasta un 30% tras la pérdida del trabajo⁵⁶.

Rugulies et al. en un estudio prospectivo en Dinamarca observaron que el hecho de estar en desempleo un largo periodo de tiempo ajustado por edad, sexo, vivienda, posición

socioeconómica y consumo de alcohol establecía un *Odds Ratio* (OR) de 1,62, (IC95% 1,14-2,30) para el uso de AD que disminuía ligeramente al ajustarlo por síntomas depresivos OR 1,49, (IC95% 1,04-2,13)⁶⁰.

Un estudio realizado en el condado de Estocolmo (2 millones de habitantes) analizó la dispensación de AD y la tasa de desempleo de 1998 a 2008 mostrando correlaciones negativas, por lo que el aumento de la tasa de desempleo no parecía aumentar la dispensación de AD⁶¹. La explicación dada por los autores era que quizás los individuos que usan AD son ya individuos en el desempleo, y que individuos con necesidad de usar AD son los más propensos a estar en paro.

En Asturias, donde existe el Registro Acumulativo de Casos Psiquiátricos, el aumento en la tasa de desempleo no mostró un aumento en la demanda asistencial en centros de Salud Mental o Urgencias hospitalarias (no se contabilizaban las visitas psiquiátricas realizadas a atención primaria) durante 2000-2010, pero este estudio no analizaba el consumo de AD⁶².

En Croacia en 2003 se vio que de los desempleados consumían un 32% más de fármacos que los que tenían trabajo, siendo el doble en el caso de fármacos psicotrópicos, ansiolíticos y AD, que eran mayormente usados por hombres en desempleo (10% más que mujeres en desempleo)⁶³.

Entre 1997-2001 con datos de la Encuesta Nacional de Cuidado Ambulatorio en EEUU se observaba que en el Noreste del país una disminución del 1% en el empleo se correlacionaba con un aumento del 10% en la prescripción de medicación para la depresión y la ansiedad⁵⁹.

Inmigración

Los inmigrantes sufren un proceso que en psiquiatría ha sido equiparado al proceso de duelo, tratándose de un complicado proceso de cambio que implica la pérdida de todo lo que al individuo le rodea^{64,65}. Si bien en psiquiatría se tiene en cuenta como un proceso transcultural, en atención primaria la actitud hacia las enfermedades mentales en los inmigrantes no ha sido tan ampliamente evaluada, ni los profesionales sanitarios están formados para el enfoque que necesitan los inmigrantes en su atención de salud^{66,67}. Ambos, psiquiatras y médicos de atención primaria o médicos generales, se han tenido que adaptar al tratamiento de patología psiquiátrica con diferentes matices culturales⁶⁶.

La inmigración ha aumentado en las últimas décadas en todo el mundo con los consiguientes problemas de adaptación de los inmigrantes y los oriundos, así como en cuanto al concepto de salud y las condiciones sanitarias⁶⁸. Los inmigrantes no tienen siempre las mismas condiciones de acceso a la sanidad a lo que se le suma su dificultad lingüística en algunos países y las diferencias culturales.

En una revisión sobre el estado de salud mental de los inmigrantes en Europa, describiendo por países los estudios epidemiológicos publicados en relación a las enfermedades psiquiátricas de la población inmigrante respecto a la población autóctona, se vio que en España e Italia se habían realizado más estudios de depresión en inmigrantes y que en los países escandinavos se encontraban más estudios que analizaban los factores de riesgo de esquizofrenia en los inmigrantes⁶⁴.

Teniendo en cuenta los diferentes patrones de inmigración de los países Gimeno et al. llevaron a cabo un estudio descriptivo sobre el uso de fármacos en Aragón (España) y Noruega según la procedencia de los inmigrantes⁶⁹. En este estudio los inmigrantes en general usaban menos fármacos que los nativos. Los fármacos AD se encontraban entre los diez grupos de fármacos más usados por la población autóctona y la población inmigrante. Los chinos y los polacos fueron los inmigrantes que en ambas localizaciones utilizaban menor número de AD respecto a los marroquíes y colombianos, mostrando estos últimos un patrón de consumo de AD más similar a los noruegos que a los españoles.

En Suecia se llevó a cabo un estudio para ver si los médicos de atención primaria coincidían a la hora de iniciar o no tratamiento con AD en población inmigrante⁷⁰. De los 15 médicos que participaron, todos coincidían en iniciar el tratamiento con un abordaje psicoterapéutico para la sintomatología AD en pacientes inmigrantes.

En un estudio realizado en un centro de salud en Barcelona se aparearon datos de historias clínicas de 112 pacientes que presentaban como factor de riesgo ser de una minoría étnica con las historias clínicas de pacientes autóctonos que visitaron el centro de salud durante 1995-1997⁷¹. No se encontraron diferencias significativas entre los inmigrantes y los autóctonos en el diagnóstico de depresión (15,2% en los inmigrantes y 13,4% en los autóctonos) destacando sin embargo una mayor tasa de prescripción de benzodiazepinas y TCA en los inmigrantes.

Respecto al consumo de AD en la población inmigrante en un estudio realizado en Lleida en 2008 se describió que el 10% de la población retiró una receta de AD en la farmacia correspondiendo un 11% a la población autóctona y un 2,6% a la inmigrante, siendo mayor en los latinos (6,6%) que en los subsaharianos (1,4%) y aumentando a medida que aumentaban los años registrados en el sistema de salud⁶⁵.

En un estudio con encuestas realizadas a casi 1500 pacientes de EEUU para identificar pacientes con depresión y el tratamiento que seguían en atención primaria se observó una menor prescripción de AD en los inmigrantes (44,9% de los latinos y 61,0% de los afroamericanos) respecto de los blancos (74,0%, $p < .001$)⁷². El artículo concluía con la reflexión de que quizás los pacientes inmigrantes necesiten más psicoterapia que medicación antidepresiva.

Suicidio

Aproximadamente un 90% de las personas que se intentan suicidar o se suicidan están diagnosticadas de alguna patología psiquiátrica: depresión, trastorno bipolar o esquizofrenia entre otros⁷³. La depresión severa se ha visto asociada a una mayor incidencia de ideas autolíticas (razón de tasas del 2,9 a lo largo de la vida) y de intentos autolíticos (razón de tasas 3,9 a lo largo de la vida)⁷⁴.

Los AD han demostrado disminuir la tasa de suicidios en ensayos clínicos, aunque en las últimas décadas ha surgido cierto escepticismo tras la publicación de resultados contradictorios presentados por estudios ecológicos y las alertas de seguridad en población pediátrica⁷⁵⁻⁷⁹.

La posible relación entre el suicidio y el uso de AD ha sido ampliamente estudiada mostrando resultados diferentes:

Con datos de ventas de ISRS de varios países Ludwig y Marcotte mostraban que un aumento en las ventas de ISRS de un comprimido per cápita (un aumento del 13% durante 1990-1999) se asociaba con una disminución en la tasa de suicidios del 2,5%⁸⁰.

En un estudio que agrupa datos de 27 países europeos durante 1995-2009, se analizaba la posible relación entre el suicidio y el consumo de AD⁸¹. Para todos los países estudiados, excepto para Portugal [coeficiente de correlación de Pearson (r)= 0,50], se

estableció una correlación negativa. El estudio establecía una reducción del 0,088 en la tasa de suicidios por cada DHD de AD aumentada.

En los países nórdicos (Dinamarca, Noruega, Finlandia y Suecia) Zahl et. al no encontraron una asociación significativa entre el consumo de ISRS ($r= 0,06$) y el de TCA ($r=-0,10$) con la tasa de suicidios entre 1990-1998⁸².

Bramnes et al. realizaron en Noruega un estudio ecológico que analizaba durante 1980-2004 la tasa de suicidios y las ventas de AD, observando que el aumento en las ventas de AD, excepto los del grupo TCA, se asociaba de manera negativa con los suicidios una vez ajustado por la tasa de desempleo y el alcoholismo [coeficiente de la correlación de Spearman (r_s)=-0,58]⁸³.

En Castilla y León, entre 1992 y 2005, no se observó relación entre la tasa de suicidios y el uso de AD ($r= 0,143$) en un estudio con datos de consumo del Ministerio Nacional de Salud y del Instituto Nacional de Estadística⁸⁴.

En un estudio realizado entre 2000 y 2005 en Véneto el coeficiente de correlación de Spearman calculado para la tasa de suicidios y el consumo de AD fue de 0,6, aunque los autores interpretaron como que no existía correlación⁴¹.

Un estudio de cohortes en personas de 20 a 64 años de edad, realizado con la base de datos de atención primaria británica “QResearch”, que analizó las tasas de suicidio, intentos de suicidios y de autolesiones, mostró que estas tasas eran similares para el tratamiento con ISRS, TCA y Otros AD. Sin embargo el estudio describió un aumento en dichas tasas durante los primeros 28 días tras iniciar el tratamiento o tras suspenderlo, aconsejando una monitorización más exhaustiva de los pacientes durante estas fases del tratamiento de su patología depresiva⁸⁵.

En Hungría se quiso estudiar si el uso de AD disminuía la tasa de suicidios y se realizó un estudio en el que se observó una correlación negativa de la tasa de suicidios con el uso de AD en ambos sexos ($r_s=-0,90$ y $r_s=-0,92$ en hombres y mujeres respectivamente, $p<0,05$)⁸⁶. Esta correlación era más fuerte en edades avanzadas de la vida sin existir asociación en los menores de 20 años ni en los pacientes entre 50 y 69 años de edad.

Un estudio llevado a cabo en EEUU en individuos que se suicidaron entre 1996-1998 observó como el uso de AD de manera general no se relacionaba con una disminución de la tasa de suicidios, pero sí al analizar por los principales grupos de AD, donde los ISRS mostraron esta relación⁸⁷.

También en EEUU entre 2003 y 2004 la FDA redactó alertas de seguridad sobre la posible relación del uso de AD y el riesgo de suicidios en niños lo que llevó a una disminución en el uso de AD para este grupo de edad en EEUU aunque no se analizó posteriormente si esta alerta y disminución del consumo de AD reflejaban una disminución en la tasa de suicidios^{51,88,89}.

1.6.3. Determinantes sanitarios

Médicos generales y psiquiatras

Los psiquiatras y los médicos generales, incluidos los médicos de atención primaria en este último grupo, son los principales prescriptores de AD puesto que la mayoría de las consultas de trastornos del estado de ánimo se hacen a estos especialistas, aunque los patrones de prescripción difieren entre ellos⁹⁰⁻⁹².

En las guías de tratamiento para la depresión suele diferenciarse el abordaje del tratamiento desde atención primaria y el tratamiento a recibir por parte de los psiquiatras^{16,93}. Muchos de los pacientes que acuden a consultas de atención primaria refieren una sintomatología depresiva sin por ello poder ser diagnosticados de episodios de depresión^{1,19}.

En el estudio realizado con datos del ESeMED se describían las diferencias de acceso a atención primaria y a especialistas en salud mental en pacientes con enfermedades psiquiátricas en 6 países europeos⁹⁴. De los pacientes que buscaron ayuda en los últimos 12 meses un 85% acudía a un MG o a profesionales de salud mental que no fueran psiquiatras.

Las diferencias en el abordaje y la prescripción de AD por parte de estos dos colectivos de facultativos han sido ampliamente descritas, destacando algunos ejemplos a continuación. Se han observado variaciones entre los psiquiatras de una misma región, como en un estudio canario que reflejaba que de 10 psiquiatras estudiados las diferencias en DDD prescritas en un año podían variar de 600 a 32000 DDD durante un

mismo periodo y para una misma población atendida⁹⁵. También anteriormente fueron descritas, con datos del registro de medicina general del condado de Funen (Dinamarca) entre 1998-1999, variaciones en las prescripciones de AD realizadas por los médicos generales según el sexo del facultativo, el número de medicamentos asociados, o el motivo de consulta, entre otros⁹⁶.

Un estudio analizaba las diferencias del tratamiento con AD entre psiquiatras y médicos generales (incluyendo la dosis y el fármaco AD) mediante una encuesta que les era enviada (respondieron 74 médicos generales y 65 psiquiatras)⁹⁰. El 42% de los psiquiatras prolongaba el tratamiento con AD por más de 6 meses frente a un 4% de los médicos generales. En este mismo estudio describía que los psiquiatras utilizaban dosis más elevadas tanto en pacientes adultos como en ancianos.

En el estudio FINDER (Factors Influencing Depression Endpoints Research) se observaba que los médicos generales prescribían dosis más bajas de amitriptilina, sertralina y venlafaxina, pero más altas de trazodona y duloxetina, esta última prescrita a dosis más bajas por los psiquiatras, posiblemente para titular dosis⁹².

En Noruega entre 2004 y 2009 se analizó el porcentaje de AD que eran prescritos de manera inicial por los médicos generales (73%) y los que eran iniciados por los psiquiatras (6%)⁹⁷. En este estudio también se observó que los psiquiatras iniciaban tratamiento con AD más recientemente comercializados y en pacientes más jóvenes.

En Francia se analizaron las diferencias en el perfil del paciente que era atendido por médicos generales y psiquiatras, así como el tipo de AD utilizado⁹⁸. Los psiquiatras prescribían más del grupo TCA y AD de los más nuevos durante un periodo de tiempo más prolongado. Los pacientes seguidos por médicos generales realizaban más tratamientos de tipo no convencional (homeopatía, hierbas medicinales, acupuntura o mesoterapia) y menos psicoterapia.

En la encuesta realizada en Reino Unido a casi 5000 habitantes mayores de 15 años, 1,1% utilizaban AD, que mayoritariamente habían sido prescritos por médicos generales (82,9%). En esta encuesta la depresión era la indicación en el 55,2% de los casos, seguida de la ansiedad 31,9% y los trastornos del sueño (8,5%)⁹⁹. En las últimas décadas se ha observado una tendencia a iniciar tratamiento con AD sin un claro diagnóstico psiquiátrico de depresión, sobre todo en atención primaria, debido a que los pacientes

acuden a este nivel asistencial refiriendo estrés y tristeza, en ocasiones sin desencadenantes claros de esos estados de ánimo^{30,53}.

Un estudio neozelandés que evaluaba si médicos generales y psiquiatras además de tratamiento farmacológico realizaban derivaciones a psicoterapia observaba que el 80% de los profesionales lo hacía de manera indiferente y que eran los pacientes los que elegían el tratamiento farmacológico propuesto por el facultativo por la falta de disponibilidad, entre otras de recursos, para el abordaje psicoterápico u otras recomendaciones que les eran realizadas¹⁰⁰.

R. Mojtabai describía, con datos de la Encuesta Nacional de Comorbilidad en EEUU (realizada a una muestra de residentes americanos entre 15 y 54 años de 1990 a 1992) que los psiquiatras prescribían más AD pero significativamente menos ansiolíticos e hipnóticos que los médicos generales¹⁰¹.

El estudio de Harman et al., con un registro de casi 10 millones de consultas, mostraba que el 64% de las consultas realizadas por pacientes norteamericanos mayores de 65 años con depresión entre 2001 y 2002 se hicieron en atención primaria (internistas y médicos generales). No hubo diferencia en la tasa de prescripción de AD entre los médicos de familia o generales y los internistas (55,9% vs 48%), y se observó que la psicoterapia era mayoritariamente ofrecida durante la consulta por los médicos de familia (39,4% vs 14%)¹⁰².

Sin embargo, un estudio con datos de casi 30.000 pacientes de Atención Primaria del Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria de Missouri (EEUU) analizaba la posibilidad que el paciente con depresión tenía de que se le prescribiera un AD, siendo mayor esta posibilidad si era tratado por un médico de familia que por un internista (OR= 2,31 IC95% 1,64-3,25)¹⁰³.

1.6.4. Determinantes culturales

La disciplina de antropología médica estudia los factores biológicos y culturales en la salud, en la enfermedad y en el tratamiento de los enfermos¹⁰⁴. Los antropólogos establecen que los síntomas generales de las mismas enfermedades mentales se pueden encontrar en cualquier cultura, pero existe una gran diferencia entre los síntomas específicos encontrados en las diversas culturas⁶⁶.

En el Diccionario de la Real Academia de Lengua Española se define la palabra cultura como cultivo, como conjunto de conocimientos que permite a alguien desarrollar su juicio crítico, como conjunto de modos de vida y costumbres, conocimientos y grado de desarrollo artístico científico, industrial, en una época, grupo social, etc. y por último, como culto religioso¹⁰⁵.

S. Dein, psiquiatra que desarrolló su tesis en el campo de la antropología, realiza una revisión definiendo la cultura como algo que se aprende durante el crecimiento en una sociedad y que hace referencia a las categorías, planes y reglas que las personas utilizan para interpretar el mundo y actuar resueltamente en él¹⁰⁶. Para él, en su actividad asistencial, la cultura se relaciona con la salud mental en muchos sentidos. Afirma que de cara a ofrecer un cuidado culturalmente competente es necesario por parte de los facultativos el conocimiento de las creencias culturales, valores y prácticas de los pacientes, porque si no, establece, los facultativos podrían errar a la hora del diagnóstico con un tratamiento inadecuado que llevaría a un mal cumplimiento por parte del paciente o a una respuesta inadecuada.

En una revisión se describían nueve publicaciones que habían analizado modelos de adquisición de aptitudes culturales por parte de profesionales de centros de salud mental en Norte América para posteriormente valorar, en aquellos centros donde estuvieran implementados, la efectividad que habían tenido estos modelos en el trato con pacientes de diversas culturas¹⁰⁷. La revisión concluía que aunque quedaba de manifiesto que el formar a los profesionales para adquirir competencias culturales era importante, aún estaba en desarrollo como realizar esta formación.

La cultura influye en la manera en la que las personas entienden la enfermedad, es decir, influye tanto en la enfermedad en sí misma como en el uso de fármacos para su tratamiento, por lo que podríamos decir que el uso de fármacos es un fenómeno en la cultura^{67,107-111}.

Los estudios de utilización de medicamentos incorporando la cultura son escasos. Encontramos un proyecto en 1975 llevado a cabo por Vera Rubin y Lambros Comitas (ambos antropólogos) con otros científicos, entre ellos médicos, que consistía en un estudio cultural comparado del uso de la marihuana¹¹². Este estudio establecía que la clase trabajadora jamaicana no fumaba marihuana para “conectar” o conseguir los efectos hedonistas valorados por los consumidores de clase media de los EEUU, sino

porque creían que les ayudaba a trabajar mejor y les hacía más sanos y fuertes que los no consumidores. En EEUU la creencia era que la marihuana privaba a la gente de ambición y reducía las ganas de trabajar.

Geert Hofstede (Harleem, Holanda 1928) es un ingeniero mecánico, psicólogo social, profesor de antropología y escritor holandés especializado en el campo de las relaciones entre culturas nacionales y entre culturas dentro de las organizaciones¹¹³. Llevó a cabo un estudio sobre los valores en el trabajo que estaban influenciados por la cultura, analizando las respuestas de un cuestionario dirigido a los empleados de la empresa IBM entre 1967 y 1973, inicialmente en 40 países. Para Hofstede la cultura es la programación colectiva de la mente que distingue a los miembros de un grupo o categoría de la gente de otros grupos o categorías. Desde 2001 existen puntuaciones para 76 países y regiones¹¹⁴. En 2010 publicaba el libro: “Cultura y Organizaciones: el Software de la mente” en el que se detallaban las puntuaciones en las dimensiones en 76 países¹¹⁵. A lo largo de los años su proyecto de las dimensiones culturales ha continuado desarrollándose con nuevas dimensiones culturales, de las que indican en su página web son estables en el tiempo y rara vez son actualizadas, porque indican que hay que pensar en las dimensiones culturales como cambiantes lentamente de generación en generación¹¹⁶.

El modelo desarrollado por Hofstede consta de seis dimensiones culturales¹¹⁷. Las dimensiones culturales representan preferencias independientes de una situación respecto a otra que distingue a los países, más que a los individuos. Las puntuaciones de las dimensiones son relativas, puesto que somos humanos y por lo tanto únicos, indicando así que la cultura solo puede ser usada en comparación y no a un nivel individual. El modelo de las seis dimensiones identifica patrones culturales de los países.

Dimensiones culturales de Hofstede

Distancia al poder

Esta dimensión trata de como las sociedades manejan las desigualdades entre las personas, el grado en el que miembros “menos poderosos” de una sociedad aceptan una distribución desigual del poder ¹¹⁷. La gente en países con alta puntuación tolera la jerarquía y que cada uno tenga un lugar sin necesidad de justificaciones o explicaciones, mientras que en los países con baja puntuación la gente iguala la distribución del poder y

exige explicaciones para las desigualdades. En esta dimensión los países anglosajones puntúan bajo respecto a países latinos, asiáticos o africanos¹¹⁸.

Individualismo

En esta dimensión, el individualismo se refiere al grado en el que la gente espera valerse por sí misma, se espera que los individuos se ocupen de ellos mismos y su familia directa¹¹⁷. El colectivismo (sociedades con baja puntuación en esta dimensión), representa a las sociedades en las que se espera una preocupación por los familiares o colectivos. Un claro ejemplo de colectivismo son países latinoamericanos y árabes con grandes familias que puntúan bajo en esta dimensión frente a países del Norte de Europa o EEUU (el país con la puntuación más alta en esta dimensión)¹¹⁹.

Masculinidad

Lo masculino representa la preferencia en la sociedad por los logros, el heroísmo, la asertividad y la recompensa material por el éxito¹¹⁷. La sociedad en general es más competitiva. Su opuesto, la feminidad (países con bajas puntuaciones), es la preferencia por la cooperación, la modestia, preocuparse por los débiles y la calidad de vida de la población¹²⁰. En esta dimensión los países nórdicos puntúan bajo respecto a Japón y otros países europeos como Suiza o Austria.

Evasión de la incertidumbre

Refleja el grado en el que una sociedad se siente a gusto sin saber qué pasará y los riesgos¹¹⁷. Sería como las sociedades manejan el hecho de que en el futuro nunca se sabe. Controlar el futuro (alta puntuación) versus el dejar que pase (baja puntuación). En términos sencillos, las culturas con más puntaje en esta escala evitan tomar riesgos mediante normas rígidas siendo intolerantes a comportamientos o ideas no ortodoxos. Países con altas puntuaciones en esta dimensión, según describe Hofstede, tienen más doctores que enfermeras mientras que en los de baja puntuación se delega más y hay más enfermeras. Los países con baja puntuación en esta dimensión tienen una actitud más relajada en la que la práctica cuenta más que el principio. Las culturas mediterráneas, Latinoamérica y Japón son las más altas en esta categoría¹²¹.

Orientación a largo plazo (pragmatismo)

Las sociedades mantienen lazos con el pasado a la vez que se enfrentan al presente y al futuro, priorizando uno u otro¹¹⁷. Los países con bajas puntuaciones mantienen las tradiciones, dan mucha importancia a preocupaciones inmediatas y las que tienen altas

puntuaciones sin embargo adoptan un enfoque más pragmático, se preparan para el futuro con ahorros y esfuerzos¹²². Países con bajas puntuaciones en esta dimensión son los pertenecientes al mundo musulmán, anglosajón, Latinoamérica y África frente a países asiáticos como Japón o China.

Indulgencia

Sociedades indulgentes son las que son más permisivas a la hora de las gratificaciones del ser humano en cuanto a disfrutar la vida y divertirse¹¹⁷. Los países con baja puntuación (limitadores, controladores, *restraint* en inglés) regulan todo y suprimen los premios, con normas sociales estrictas, como España e Italia. Sociedades con bajas puntuaciones son tendentes al cinismo y al pesimismo, como Europa del Este y países musulmanes¹²³.

Estudio 2

Fracción atribuible poblacional del uso de antidepresivos en la fractura de cadera.

1.7. Efectos adversos de los fármacos antidepresivos. Fractura de cadera.

Las personas mayores se ven afectadas en gran parte por la depresión y los síntomas depresivos¹²⁴⁻¹²⁶. La prevalencia de la depresión en personas mayores en términos de episodios de depresión mayor suele ser de alrededor del 5%^{124,126}. En un meta-análisis publicado en 2008 la prevalencia de depresión mayor en mayores de 75 años variaba de 4,6% a 9,3%, mientras que la de la sintomatología depresiva (episodios de depresión menor y estados depresivos clínicamente relevantes) desde un 4,5% hasta un 37,4%^{125,126}. Los ancianos suelen presentar síntomas depresivos sin llegar a cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV para el episodio de depresión mayor¹²⁵.

A finales del siglo pasado el consorcio EURODEP describía la prevalencia de la depresión en mayores de 65 años en diferentes centros europeos, calculando una prevalencia media de depresión de 12,3% (IC95% 11,8-12,9) siendo mayor para las mujeres 14,1% (IC95% 13,5-14,8) que para los hombres 8,6% (IC95% 7,9-9,3)¹²⁵. El estudio encontró muchas diferencias en la prevalencia en los centros estudiados, así Islandia presentaba la menor prevalencia (8,8%) frente a Múnich que presentaba la mayor prevalencia (23,6%) encontrándose en medio centros de Liverpool (10%), Zaragoza (10,7%), Dublín (11,9%), Ámsterdam (12%), Berlín (16,5%), Londres (17,3%) y Verona (18,3%).

El diagnóstico de depresión en personas mayores de 65 años es complejo, debido a la comorbilidad asociada y a las múltiples quejas somáticas, acompañadas en ocasiones de una disminución de sus capacidades físicas y psíquicas¹²⁷. Añadido a esta dificultad diagnóstica está el miedo a los posibles efectos secundarios de los fármacos AD en población mayor. Los cambios fisiológicos asociados a la edad, las comorbilidades presentes así como la polifarmacia han de ser tenidos en cuenta a la hora de prescribir AD en personas mayores¹²⁸.

Sin embargo, en muchas ocasiones, poco se sabe de los efectos adversos de los medicamentos en las personas mayores debido a la falta de representación de este grupo de edad en los ensayos clínicos, puesto que cumplen muchos de los criterios de exclusión para entrar en los mismos¹²⁹.

En la revisión Cochrane de Mottram et al. se analizan datos de 32 ensayos clínicos con AD en mayores de 55 años diagnosticados de cualquier tipo de depresión¹³⁰. Se pretendía evaluar la eficacia, las tasas de retirada y los efectos adversos de los AD por grupos. Sin encontrar diferencias en la eficacia entre TCA y ISRS, los TCA mostraron un riesgo de retirada de medicación (RR: 1.23, CI 1.05 to 1.43) y más si era debido a un efecto adverso (RR=1,36 IC95% 1,09-1,70) frente a los ISRS. Este incremento en el riesgo de retirada por efectos adversos fue principalmente debido a los efectos gastrointestinales y neuropsiquiátricos asociados al tratamiento con TCA.

La fractura de cadera ha sido definida como uno de los efectos adversos más graves debido a sus complicaciones, su disminución de la calidad de vida, su discapacidad y mortalidad asociadas, así como los costes derivados¹³¹⁻¹³³. El riesgo de sufrir una fractura de cadera en la vida es del 25% para las mujeres y del 7% para los hombres¹³⁴. Sin embargo un estudio neozelandés establecía que los hombres presentaban mayor comorbilidad, discapacidad y mortalidad que las mujeres cuando sufrían una fractura de cadera¹³⁵.

Un estudio en 1992 estimó que el número de fracturas de cadera en mayores de 35 años ocurridas 1990 en el mundo había sido de 1,66 millones y proyectaba un aumento a 3,94 millones que ocurrirían en el año 2025 y a 6,26 millones en el año 2050, teniendo en cuenta los cambios demográficos en los 5 continentes¹³⁶.

Requena et al. con datos procedentes de registros electrónicos de salud calculaban la incidencia de la fractura de cadera en 5 países europeos en mayores de 50 años. Los países del norte de Europa mostraron una mayor tasa de incidencia, siendo para Dinamarca casi de 50 fracturas de cadera por 10.000 personas año frente a 27 por 10.000 personas año en España¹³⁷.

Actualmente los países con mayor incidencia en la fractura de cadera son los del Norte de Europa y EEUU mientras que África y América del Sur muestran las incidencias más bajas, encontrándose los países asiáticos con incidencias intermedias¹³⁸.

En un estudio realizado en España para calcular la incidencia de fractura de cadera se observó entre 1997-2010 en mayores de 75 años una incidencia mayor de fractura de cadera en mujeres que en hombres¹³⁹. Cataluña fue la comunidad que mostró mayor incidencia (839,9 fracturas de fémur/100.000 mujeres y de 359,1/100.000 varones) y Galicia la que menor (486,4 fracturas de fémur/100.000 mujeres y de 179/100.000 varones).

En un estudio llevado a cabo en la ciudad de Londres en Ontario (Canadá), con aproximadamente 500.000 habitantes se vio que la proporción de fracturas intertrocantéricas aumentaban de manera significativa en las mujeres con la edad mientras que en los hombres se observaba el patrón opuesto, aunque de manera global existía un aumento con la edad¹⁴⁰. En un estudio más reciente (2005-2009) llevado a cabo en la misma ciudad, se observaba un crecimiento de la tasa relativa de fractura de cadera con la edad en mujeres, pasando de un 35,2% (55-59 años) a un 50,7% (≥ 84 años), manteniéndose estable en los hombres (47% and 44% para las mismas franjas de edad respectivamente)¹⁴¹.

La literatura publicada hasta el día de hoy sobre la posible asociación de los AD con las fracturas es bastante amplia. En este campo varias son las hipótesis que se han descrito, desde el aumento del riesgo de caídas por los efectos adversos de los AD (mareo, confusión e inestabilidad entre otros) como por la posible alteración de la fisiología ósea que favorecería la osteoporosis en el caso de los ISRS¹⁴²⁻¹⁴⁴. Esta última hipótesis se basa en que los transportadores de serotonina se encuentran en muchas de las células humanas incluyendo los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos¹⁴⁴.

Encontramos múltiples estudios observacionales que analizan la posible relación de los AD con la fractura de cadera, calculando los RR y OR¹⁴⁵⁻¹⁵⁰. Algunos de ellos diferencian entre los dos principales grupos de AD, los TCA y los ISRS.

Hubbard et al. publicaban un estudio de casos y controles, en el que los riesgos eran más elevados en las dos primeras semanas de tratamiento y más para los ISRS (OR= 6,30 IC95%: 2,65-14,97) que para los TCA (OR= 4,76 IC95%: 3,06-7,41), coincidiendo con Liu et al., quienes establecían mayor riesgo en los pacientes que iniciaban el tratamiento con AD independientemente del tipo de AD que en aquellos que ya llevaban un tiempo tomándolo^{148,149}.

En un estudio con mujeres mayores de 69 años no institucionalizadas seguidas durante 10 años no se encontró un riesgo asociado para los SSRI (HR=1,01 IC 95% 0,71- 1,44) una vez ajustado por índice de masa corporal e historia de caídas entre otros factores de confusión¹⁵⁰.

Coupland et al. en una cohorte de 60.746 pacientes mayores de 65 años calculó una incidencia del diagnóstico de depresión de 99,9/1000 personas año para mujeres y 63,7/1000 personas año en los hombres¹⁵¹. Esta cohorte fue seguida de 1996 a 2007 y se encontró que un 89% recibió al menos una prescripción de tratamiento con AD, siendo para casi la mitad un ISRS (49%). Posteriormente calculó el *hazard ratio* (HR) para cualquier fractura según la dosis y el grupo de AD, observando un mayor riesgo para los ISRS (HR=1,63 IC 95% 1,39-1,90) frente al de los TCA (HR=1,59. IC 95% 1,23-2,04). El riesgo absoluto para las fracturas ajustado por factores de confusión (género, edad, severidad de la depresión, fumador, caídas, diabetes, demencia, cáncer, enfermedad de Parkinson y medicaciones concomitantes entre otros) fue en el primer año de 2,18% para TCA frente a 2,74% para ISRS y de 9,90% y 12,31% a los cinco años cada uno de los dos grupos respectivamente.

Algunos de los estudios publicados establecen que el riesgo de fractura de cadera es mayor en las personas que inician tratamiento con AD, respecto a aquéllas que llevan un tiempo de exposición más prolongado a estos fármacos, viéndose este riesgo reducido en aquéllos que previamente habían sido tratados con TCA^{152,153}.

En 2010 el informe de seguridad realizado por el Grupo de Farmacovigilancia de la EMA (Agencia del Medicamento Europea, por sus siglas en inglés) publicaba que, debido a la asociación encontrada por múltiples estudios observacionales de la fractura de cadera

con el uso de AD, era necesario incluir en los prospectos y fichas técnicas de los fármacos TCA (amitriptilina, clomipramina, dosulepina, imipramina, lofepramina y nortriptilina) así como en los ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina) una advertencia sobre el riesgo fracturas¹⁵⁴.

Por otro lado, debido a esta variedad de estudios observacionales se han realizado meta-análisis para llegar a una conclusión más sólida del RR de fractura de cadera asociado al uso de AD¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

La mayoría de meta-análisis que calculan el RR de fractura de cadera por AD muestran RR superiores para los ISRS que para los TCA¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Un meta-análisis publicado en 2012 basado en 13 estudios observacionales, calculaba un RR de fractura asociado al uso de ISRS de 1,72 (IC95% 1,51-1,95; $p < 0,001$), frente a otro meta-análisis, con datos de 12 estudios observacionales, liderado por el mismo autor y publicado un año más tarde que calculaba un RR para los TCA de 1,45 (IC95% 1,31-1,60; $p < 0,001$)^{158,159}.

Para conocer el grado de reducción en la incidencia de la fractura de cadera que podría ser esperada si las asociaciones observadas fueran causales y se evitara la exposición a los AD tenemos la fracción atribuible poblacional (FAP), también conocida como riesgo atribuible poblacional, fracción etiológica, fracción de densidad de incidencia o fracción de exceso^{160,161}. Esta es la medida del impacto de una enfermedad debida a una exposición específica, conociendo el riesgo relativo y la prevalencia de exposición al factor de riesgo^{162,163}. Se podría así llegar a conocer la reducción en la incidencia de la fractura de cadera que sería esperada en caso de que las asociaciones observadas fueran casuales y la exposición a cualquier tipo de AD evitada. Para conocer este dato se puede calcular la FAP del uso de AD en la fractura de cadera¹⁶⁴.

En 1953 Levin desarrollaba la fórmula de la FAP que actualmente se usa debido a su facilidad en el cálculo¹⁶⁵.

Prieto Alhambra et al. estimaron la FAP del uso de AD en la fractura de cadera en cinco países europeos y en EEUU., para ello calcularon la prevalencia de uso a partir de datos de ventas IMS (Servicios de Marketing Intercontinental, por sus siglas en inglés) y realizaron un meta-análisis para la estimación de la FAP¹⁵⁷. Los resultados mostraron la mayor FAP en mujeres americanas mayores de 65 años (FAP=16,58%) y la menor en hombres italianos menores de 65 años (FAP=1,72%).

Abrahamsen et al. llevaron a cabo un estudio en Dinamarca de casos y controles en hombres mayores de 50 años y calcularon el riesgo atribuible poblacional (PAR por sus siglas en inglés) a partir de los usuarios de AD de su estudio estableciendo que un 3,5% de las fracturas de cadera en esta población (hombres mayores de 50 años) podrían ser debidas a AD¹⁶⁶.

Un estudio con una cohorte de casi 1 millón de pacientes mayores de 50 años llevado a cabo en Noruega describía que un 17% de la cohorte consumieron un AD durante el periodo de estudio, siendo un 69% de los consumidores mujeres y mostrando ambos sexos un mayor consumo de ISRS (62,1%)¹⁵². En este estudio se compara la incidencia en la fractura de cadera según la exposición diaria de las personas a AD concluyendo que un 4,7% de las fracturas de cadera que se suceden durante el periodo de tiempo estudiado son atribuibles a los AD de cualquier clase. Al analizar los datos por subgrupos de AD el PAR es de un 0,3% para los TCA, de un 3,6% para los ISRS y de un 1,0% para Otros AD.

Van den Brand et al. realizaron un estudio de casos y controles en Holanda con una base de datos que contiene información sobre patología, prescripción y datos de laboratorio de un 7% de la población y calcularon una FAP del uso de AD en la fractura de cadera del 1,1% para los usuarios de TCA y del 4,4% para los de ISRS, pero para el cálculo asumían que el riesgo de fractura de cadera era similar para los usuarios de TCA y de ISRS durante el periodo del estudio 1991-2003, aunque los OR que calcularon ajustados no fueran similares (OR=1,76 para los TCA y OR=2,35 para los ISRS)¹⁵³.

Desde el punto de vista de la gestión sanitaria es importante conocer el impacto que el uso de AD puede tener en determinadas enfermedades, por su elevada morbimortalidad, costes derivados, factores de riesgo prevenibles, eliminables o evitables¹⁶¹.

2. HIPÓTESIS

El consumo de antidepresivos es diferente en el Norte respecto del Sur de Europa. Dinamarca, Suecia y Noruega presentan mayor consumo de AD que Cataluña (España) y Véneto (Italia).

El consumo de antidepresivos aumenta de 2007 a 2011 en Dinamarca, Noruega, Suecia, Cataluña y Véneto.

El consumo de antidepresivos es mayor en las personas mayores de 60 años y en las mujeres.

El consumo de antidepresivos está relacionado de manera positiva con variables de tipo económico, sociodemográfico y sanitario.

El consumo de antidepresivos se relaciona con la cultura.

Una proporción de las fracturas de caderas en usuarios de antidepresivos pueden ser atribuidas a estos fármacos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Realizar un estudio descriptivo y comparativo de utilización de medicamentos del grupo antidepresivos en diversos países europeos (Dinamarca, Noruega, Suecia, Cataluña y Véneto) a lo largo de 5 años (2007-2011).

3.2. Objetivos secundarios

- Conocer la distribución del consumo de antidepresivos por edad y sexo en estos países.
- Establecer si el consumo de antidepresivos en estos países puede estar relacionado con variables de tipo económico, sociodemográfico, sanitario y cultural.
- Estimar la Fracción Atribuible Poblacional de la fractura de cadera asociada al uso de fármacos antidepresivos en 2011 en Dinamarca, Noruega, Suecia, Cataluña y Caserta (Italia).

4. MÉTODOS

4.1 Primer estudio: Determinantes del consumo de antidepresivos en varios países europeos.

Tipo de estudio: Estudio descriptivo transversal de utilización de medicamentos y correlacional transversal de determinantes de uso de medicamentos.

Poblaciones: Dinamarca, Noruega, Suecia, Cataluña (España) y Véneto (Italia).

Período de estudio: 2007-2011.

Fármacos objeto de estudio: Antidepresivos (N06A).

Para la realización del estudio se analizó el consumo de antidepresivos según la Clasificación Anatómico Terapéutica Química (ATC, siglas en inglés) del Comité Nórdico de Medicamentos (NLN, Nordic Council on Medicines)¹⁶⁷. Se trata de un sistema recomendado por el Grupo de Investigación de Medicamentos (DURG por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud para realizar estudios de utilización de medicamentos que fue diseñado en 1975 por el NLN junto con investigadores noruegos¹⁶⁸.

El sistema de clasificación ATC clasifica los principios activos según los diferentes órganos o sistemas donde actúan, su modo de actuación y sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas. Los fármacos se clasifican por grupos hasta en 5 niveles, desde el lugar anatómico de actuación en el primer nivel, en nuestro caso N (sistema nervioso central) hasta el quinto nivel, que es el principio activo (por ejemplo N06AB05: fluoxetina). Los niveles 2º, 3º y 4º se usan para la clasificación en subgrupos según características terapéuticas y químicas (en nuestro caso N06A antidepresivos, tercer nivel y N06AB: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en el cuarto)^{167,169}.

Los AD corresponden en esta clasificación al grupo N06A. Se incluyen en este estudio los tres grupos principales¹⁶⁹:

- a) N06AA: Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, tricíclicos (TCA).
- b) N06AB: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- c) N06AX: Otros antidepresivos.

Se excluyen los AD de los otros dos grupos por su escaso consumo en los países de estudio (N06AF: Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa y N06AG: Inhibidores de la monoaminoxidasa A). Para los principios activos incluidos en cada grupo y registrados en cada base de datos véase anexo 2.

Características de los datos:

Descripción de los sistemas sanitarios de cada país: información obtenida del trabajo realizado por el Consorcio Europeo de Investigación Farmacoepidemiológica en Resultados Terapéuticos (PROTECT, por sus siglas en inglés)¹⁷⁰.

Los medicamentos pueden ser¹⁷¹:

- Medicamentos dispensados: medicamentos comercializados que han de ser suministrados por un farmacéutico. Pueden estar prescritos o no, incluiría los medicamentos de venta libre.
- Medicamentos prescritos: son aquellos medicamentos que han de ser recetados por un profesional de la salud. Incluye los medicamentos de venta libre, sólo si éstos son prescritos.
- Medicamentos reembolsados: medicamentos que son recetados por un profesional de la salud, dispensados bajo la supervisión de un farmacéutico y subvencionados por el gobierno. No incluye la medicación de venta libre.

Fuentes de consumo de antidepresivos:

País	Tipo de datos	Cober- tura	Accesibilidad	Proveedor
Dinamarca	Dispensadas	100%	www.medstat.dk/en ^a	Danish Health and Medicines Authority (Lægemiddelstyrelsen) http://sundhedsstyrelsen.dk/
Noruega	Prescritas y dispensadas	100%	www.norpd.no ^b	Norwegian Institute of Public Health
Suecia	Prescritas y dispensadas	100%	http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel ^c	The National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen) http://www.socialstyrelsen.se/english/aboutus
Cataluña (España) DATAMART®	Reembolso	99,5%	Bajo petición ^d	CATSALUT
Véneto (Italia)	Prescritas y dispensadas	95%	Bajo petición http://www.aifa.gov.it/content/osmed-report ^e	Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Veneto Region, Italy
Caserta (Italia)	Reembolso	95%	Bajo petición ^f	Caserta Local Health Unit

Tabla 1. Fuentes de datos de uso de antidepresivos.

^aAccedido el 02/05/2014 (DHD) y el 11/11/2015 (usuarios de AD), ^bAccedido el 24/03/2014 (DHD) y el 11/11/2015 (usuarios de AD), ^cAccedido el 21/04/2014 (DHD) y el 11/11/2015 (usuarios de AD), ^dProporcionados el 13/03/2014 (DHD) y 11/06/2014 (usuarios), ^eProporcionados el 25/06/2014, ^fProporcionados el 31/10/2014.

Fuentes de datos demográficos:

Población	Página web de acceso libre
Dinamarca	www.dst.dk/en
Suecia	www.scb.se
Noruega	www.ssb.no
Cataluña (España)	www.idescat.cat/es/
Véneto (Italia)	http://www.istat.it/
Caserta (Italia)*	Población 2011: Caserta Health Local Unit*

Tabla 2. Fuentes de datos sociodemográficos de los países de estudio. Accedido Abril-Mayo 2014. *Datos proporcionados el 25/06/2014.

Fuentes de las características poblacionales de los países:

Estas características se obtienen de la página web de la Agencia Central de Inteligencia (CIA, por sus siglas en inglés) con el fin de contextualizar cada uno de los países incluidos en el estudio (<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/>).

Variables:

Edad.

Sexo.

DHD: dosis diaria por mil habitantes por día. Para obtener una estimación de la proporción de la población estudiada que se trata a diario con AD se calculó la DDD por 1000 habitantes y día (DHD)¹⁶⁸:

$$DHD = \frac{DDD \text{ consumidas}}{Población \times 365} \times 1000$$

Donde la DDD es la dosis diaria definida de un medicamento cuando se utiliza en su indicación principal¹⁶⁷. Los valores de cada principio activo los establece la OMS¹⁶⁹. Por ejemplo Citalopram (N06AB04), su DDD es 20mg.

Obtendremos así una estimación de la proporción de la población estudiada que se trata a diario con AD.

Variables Económicas:

- a) Producto interior bruto (PIB): valor monetario expresado en dólares estadounidenses de la producción de bienes y servicios de demanda final de un país durante un período determinado de tiempo (normalmente un año).
- b) Gasto farmacéutico: gasto realizado en medicamentos prescritos, medicamentos libres y otros productos farmacéuticos.

Los datos correspondientes a las variables económicas fueron obtenidas para cada país de la página web de la OECD (<https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=60702> para el PIB de todos los países y <http://www.oecd-ilibrary.org/sites/pharmexpcap-table-2014-1-en/index.html?contentType=&itemId=%2fcontent%2ftable%2fpharmexpcap-table-en&mimeType=text%2fhtml&containerItemId=%2fcontent%2ftablecollection%2f20758480&accessItemIds> para el gasto farmacéutico de los países nórdicos) en dólares americanos por cada 1000 habitantes. En el caso de Cataluña y Véneto los datos para el cálculo del gasto farmacéutico se obtuvieron de las páginas web de Catsalut (<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/prestacio-farmaceutica/informes-facturacio/>) y Federfarma (<https://www.federfarma.it/>) en euros y se transformaron en dólares americanos por el índice de paridad del poder adquisitivo.

Variables Sociodemográficas:

- a) Suicidio: tasa por cien mil habitantes.
- b) Inmigración: tasa por mil habitantes.
- c) Desempleo: tasa por cien habitantes.

Los datos para estas variables se obtuvieron de las páginas web estadísticas de cada país (tabla 2), excepto para las tasas de desempleo de los países nórdicos que fueron obtenidas de la OECD (<https://data.oecd.org/unemp/unemployment-rate.htm>).

Variables Sanitarias:

- a) Médicos generales
- b) Psiquiatras

Fueron obtenidas de la página web de la OECD (http://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH_REAC&lang=en) y están expresadas en forma de número de profesionales por 1000 habitantes.

Variables Culturales:

Como variables culturales utilizamos las seis dimensiones culturales desarrolladas por G. Hofstede con sus puntuaciones para cada país, obtenidas de su página web (<https://geert-hofstede.com/countries.html>):

- a) Distancia al poder.
- b) Individualismo.
- c) Masculinidad.
- d) Evasión de la incertidumbre.
- e) Orientación a largo plazo.
- f) Indulgencia.

Hemos dado el siguiente significado a las dimensiones culturales de Hofstede para su aplicación como determinantes del consumo de fármacos AD.

DISTANCIA AL PODER: La relación médico paciente vista desde el punto de vista de iguales o jerárquica. En países con altas puntuaciones el médico prescribe sin que el paciente lo cuestione. Correlación positiva.

INDIVIDUALISMO: Los médicos en países individualistas se preocupan por el estado de soledad de los pacientes y recetan más antidepresivos, por lo que países con altas puntuaciones en esta dimensión consumen más.

MASCULINIDAD: Países cuyas conductas y valores se centran en el rol tradicional del hombre (alta puntuación) por lo que los médicos se centran más en tratamientos instrumentales y en la salud de sus pacientes sin necesidad de fármacos, “hay que ser

fuertes” mientras que países con baja puntuación se preocupan por el bienestar de todos, se consumen más antidepresivos para que la población esté bien. Correlación negativa.

EVASIÓN DE LA INCERTIDUMBRE: Los individuos de países con alta puntuación no quieren encontrarse deprimidos, prefieren especialistas, soluciones visibles, tratamiento farmacológico antes que psicoterapia. Consumen más para no estar en la situación clínica de depresión actual.

ORIENTACION A LARGO PLAZO (PRAGMATISMO): Los países con baja puntuación están preocupados por el ahora, consumen más antidepresivos, e incluso más de los más recientemente comercializados, sin preocuparse por el futuro y/o las futuras reacciones adversas. A más puntuación en esta dimensión hipotetizamos un menor consumo, correlación negativa.

INDULGENCIA: Aquellos países con alta puntuación en esta dimensión son los que se permiten disfrutar, darse el premio de consumir más medicamentos, entre ellos los antidepresivos, y así encontrarse mejor que los países pesimistas y restrictivos (baja puntuación).

Plan de análisis

Análisis descriptivo:

Se calculó el consumo de antidepresivos, expresado en DHD, para cada país: de manera global, para los principales grupos de antidepresivos (N06AA, N06AB y N06AX) y por principios activos.

Posteriormente se analizó este consumo por grupos de edad (0-19; 20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; 80+) y sexo.

Para el análisis descriptivo se utilizó el paquete Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Análisis de correlación:

El consumo de AD en los cinco años de estudio en los cinco países se correlacionó con las variables económicas, sociodemográficas, sanitarias y culturales.

Para estudiar dicha correlación se realizaron dos tipos de análisis distinguiendo entre si serían determinantes para cada uno de los países o para los países estudiados de manera global:

- a) Correlación intra-país (*'within-country correlation'*)¹⁷²: para establecer qué determinantes económicos, sociodemográficos y sanitarios podrían determinar el uso de AD en cada uno los países estudiados. Por ejemplo saber si un aumento en la tasa de suicidios por habitante se asocia con un aumento en el consumo de AD.
- b) Correlación inter-países (*'between-country correlation'*)¹⁷³: Qué determinantes económicos, sociodemográficos, sanitarios y culturales determinarían la diferencia en el uso de AD en los países. Por ejemplo, si países con altas tasas de suicidios presentan un aumento en el consumo de AD.

Para realizar estos análisis se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r_p) para medidas repetidas con el objetivo de tener en cuenta que las observaciones en cada uno de los países no son independientes entre sí. En el caso de las variables ordinales (dimensiones culturales) se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (r_s).

La media global del consumo de AD de cada país a lo largo de los cinco años de estudio fue correlacionada con la media de las variables económicas, sociodemográficas y sanitarias de cada país. Las dimensiones culturales son constantes en el tiempo.

Nuestro principal interés era conocer qué variables culturales podrían determinar el uso de AD. En el caso de establecer qué factores determinan el uso de AD inter-países, aquellas variables económicas, sanitarias y sociodemográficas que mostraron una correlación ≥ 0.6 , se eligieron para ajustar la correlación entre las variables culturales y el uso de AD.

Para el procesamiento de los datos y el cálculo de las correlaciones se utilizó el paquete estadístico STATA[®] v13.1 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA).

4.2 Segundo estudio: Fracción atribuible poblacional del uso de antidepresivos en la fractura de cadera.

Tipo de estudio: Estudio de impacto.

Poblaciones: Dinamarca, Noruega, Suecia, Cataluña (España) y Caserta (Italia)

Período de estudio: 2011

Fármacos objeto de estudio: Antidepresivos (N06A).

Para este estudio se analizó el global de los AD y los dos grupos principales N06AA y N06AB.

Población: usuarios de AD de los países, estratificados por edad (40-64, 65-79 y ≥ 80 años) y sexo incluidos en el estudio seleccionados a partir de las bases de datos administrativas correspondientes, descritas en la Tabla 2.

Plan de análisis

Cálculo de la Fracción Atribuible Poblacional (FAP)

FAP: Fracción atribuible poblacional (FAP): es una medida epidemiológica de impacto que representa la proporción de efectos adversos en un intervalo definido si la exposición al factor de riesgo (en nuestro caso el fármaco antidepresivo) fuese eliminada, asumiendo que la relación entre la exposición a dicho factor de riesgo y el efecto adverso es casual y que la distribución de otros factores de riesgo es igual para los individuos expuestos al factor de riesgo concreto y para los no expuestos¹⁷⁴.

El cálculo de la FAP se realizó mediante la fórmula:¹⁶⁵

$$FAP = \frac{Pe \cdot (RR - 1)}{Pe \cdot (RR - 1) + 1}$$

Dónde:

Pe (prevalencia de exposición)= nº de usuarios de AD/población correspondiente

La prevalencia se calculó para el número de usuarios de cualquier tipo de AD, para los usuarios de TCA (N06AA) y de ISRS (N06AB). La prevalencia se estratificó según edad

(40-64, 65-79 y <80 años) y sexo, dividiendo el número de usuarios para cada categoría por la población correspondiente a dicha categoría. Las Fuentes de datos de los usuarios de AD y de la población se recogen en las tablas 1 y 2.

y,

RR = riesgo relativo. En este estudio, RR de la fractura de cadera asociada al uso de AD que fue obtenido de un meta-análisis previamente publicado.

Se realizó una revisión sistemática para encontrar un meta-análisis que hubiera calculado el RR de fractura de cadera asociado al uso de AD. La revisión sistemática la realizaron dos revisores en cuatro bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Embase y Web of Science (WOS).

La estrategia de búsqueda utilizó en líneas generales los siguientes términos: Fracture, fracture AND antidepressive agents, fracture AND antidepressant, fracture AND TCA, fracture AND SSRI, hip fracture, proximal femur fractures, hip fracture AND antidepressive agents, hip fracture AND antidepressant, hip fracture AND TCA, hip fracture AND SSRI, antidepressive agents, antidepressant drugs, tricyclic antidepressant, selective serotonin-reuptake inhibitor, antidepressant AND TCA AND SSRI. Filtros, limitado a revisiones sistemáticas y meta-análisis. Fecha de publicación 01/09/2010 a 31/03/2016. Para más detalles de cada base de datos veáse el anexo 3.

Los estudios elegidos tenían que proporcionar datos del riesgo de fractura de cadera asociado al uso de AD y como criterios de selección se establecieron:

- publicados del 1 de septiembre de 2010 al 31 de marzo de 2016
- ser una revisión sistemática y/o meta-análisis
- publicadas en inglés o español
- variables fractura/fractura de cadera, usuarios de AD (TCA o ISRS),
- estudios que calcularan el RR/OR y los intervalos de confianza al 95% correspondientes.

Para la evaluación de las revisiones sistemáticas asociadas a los meta-análisis encontrados se siguió la metodología AMSTAR de cara a la elección un meta-análisis que proporcionase el RR más fiable para el cálculo de la FAP¹⁷⁵. La heterogeneidad (I^2) y

la calidad de los estudios incluidos también fueron evaluados a la hora de la elección del meta-análisis¹⁷⁶.

Una vez elegido el meta-análisis se realizó una búsqueda en Pub Med con los criterios de búsqueda utilizados por este meta-análisis para detectar posibles estudios, publicados con posterioridad al periodo de la búsqueda en el que se había basado dicho meta-análisis, que pudiesen aportar nueva información del RR de fractura de cadera asociado al uso de AD. El periodo considerado fue de Abril de 2011 a Marzo de 2016.

Los estudios observacionales incluidos en los meta-análisis suelen incluir estudios casos control que calculan el *Odds Ratio* (OR). Dicha medida de asociación puede ser equiparada al RR en casos de baja prevalencia de la enfermedad de estudio¹⁷⁷. Se estableció que en caso de encontrar un OR en vez de un RR en el meta-análisis se realizaría esta aproximación al tener la fractura de cadera una prevalencia mundial relativamente baja¹⁷⁸.

El cálculo de los límites de confianza al 95% de la FAP se realizó mediante simulación a partir de la distribución teórica del $\ln(\text{RR})$. La metodología es similar a la empleada en el *bootstrap*, pero con la diferencia que, en este caso, en vez de simular una distribución empírica se simula partiendo de una distribución de probabilidad teórica. Los diferentes pasos están descritos en el artículo de Greenland bajo la denominación del método de los percentiles y se detallan a continuación¹⁶⁴:

1. Sea RR^* el RR de interés y $\text{IC}_{95\%} = [\text{LI}^*, \text{LS}^*]$ su correspondiente intervalo de confianza obtenido del meta-análisis (155). Entonces, el estadístico $\ln(\text{RR})$ seguirá una distribución Normal con los siguientes parámetros:

Esperanza

$$\mu = \ln(\text{RR}^*)$$

Desviación
estándar

$$\sigma = [\ln(\text{LS}^*) - \ln(\text{RR}^*)]/Z_{0,975}$$

Donde $Z_{0,975}$ es el percentil 97,5% de la distribución Normal estándar

2. A partir de esta distribución, se generan 1000 valores aleatorios simulados del $\ln(\text{RR})$:

$$\ln(RR_{si}) \quad i = 1, \dots, 1000$$

3. Para cada valor generado del $\ln(RR_{si})$, se calcula el RR asociado:

$$RR_{si} = \exp[\ln(RR_{si})] \quad i = 1, \dots, 1000$$

4. Para cada valor generado del RR_{si} , se calcula la PAF_{si} correspondiente para una prevalencia dada:

$$PAF_{si} = \frac{Pe \cdot (RR_{si} - 1)}{Pe \cdot (RR_{si} - 1) + 1} \quad i = 1, \dots, 1000$$

5. Los límites del IC95% se obtendrán a partir de los percentiles 2,5% y 97,5% de la muestra de PAF_{si} obtenida.

Cabe reseñar que este método asume que la prevalencia está medida sin error aleatorio y que, por tanto, no se considera su incertidumbre en la estimación del intervalo. Esta asunción es razonable dado que los valores proceden de fuentes que se basan en datos de toda la población, pero, cabe la posibilidad de error entre los pacientes que realmente han estado expuestos y los datos de prescripción/dispensación, así como errores en la medición^{161,179,180}.

Para el análisis descriptivo y cálculo de la FAP se utilizó el paquete Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Para el cálculo de los intervalos de confianza se utilizó el paquete estadístico R® v3.3.2 (<https://www.r-project.org>).

5. RESULTADOS

Estudio 1

Determinantes del consumo de antidepresivos en varios países europeos.

5.1 Consumo de antidepresivos por países

5.1.1 DINAMARCA

Dinamarca es un país situado al norte de Europa que presenta una población aproximada de 5,5 millones de habitantes, con una tasa de crecimiento poblacional anual del 0,22%. La media de edad es de 42 años. Un 87,7% de la población vive en zonas urbanas. La población tiene una esperanza de vida de 79,4 años. Ocupa el puesto número 14 del gasto en sanidad en el mundo (10,8% del PIB en 2014) según datos procedentes de la CIA.

Su sistema sanitario da cobertura a prácticamente el 100% de la población; es un sistema obligatorio universal financiado por impuestos.

El consumo de AD en Dinamarca ha experimentado un crecimiento del 22,1% a lo largo de estos cinco años. En la figura 1 se observa detalladamente el consumo de los principales grupos de AD en DHD de 2007 a 2011.

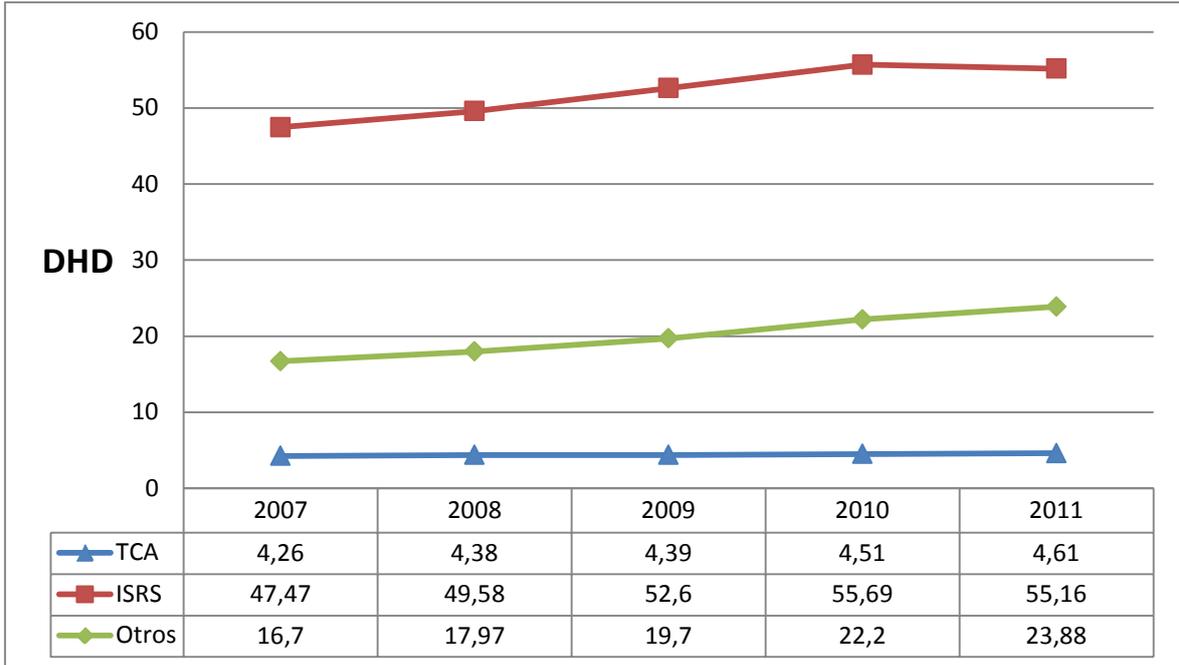


Figura 1. Consumo de los principales grupos de antidepresivos de 2007 a 2011 en Dinamarca. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

Las mujeres en Dinamarca consumen más AD que los hombres. Figura 2.

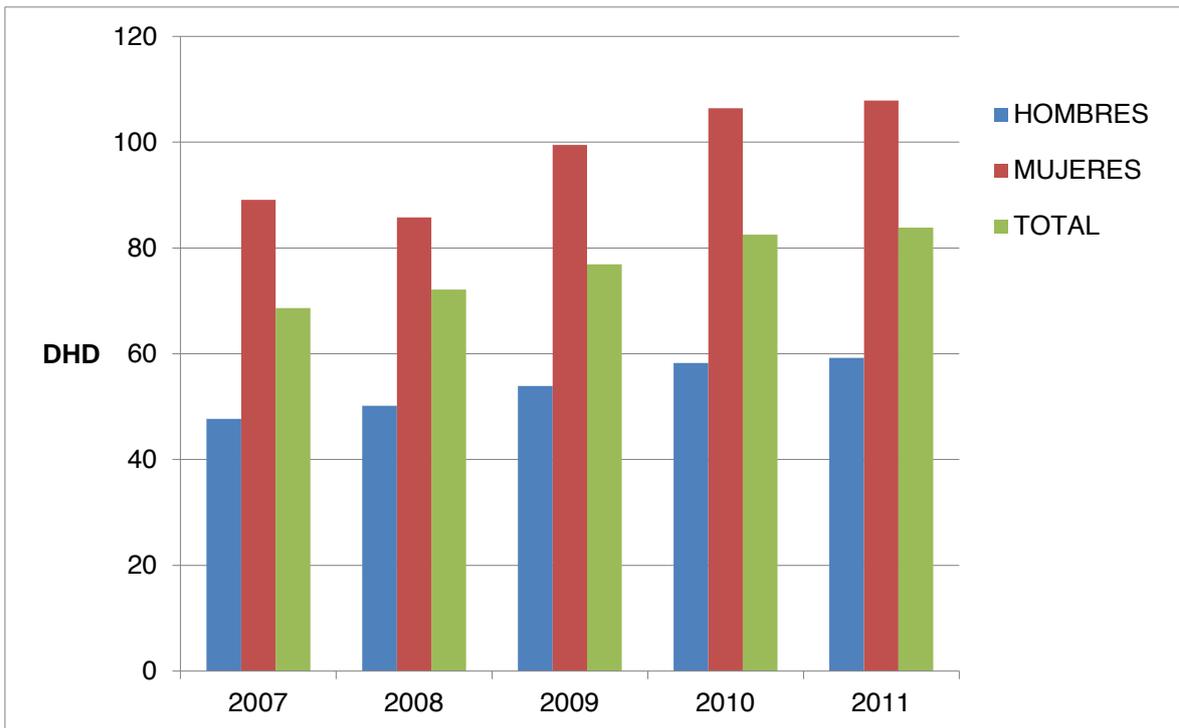


Figura 2. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Dinamarca.

El consumo de AD aumenta con la edad, consumiendo las mujeres, en algunas franjas de edad, el doble de AD que los hombres. Los TCA experimentan un descenso en su uso a partir de los 70 años de edad en ambos sexos. Figura 3.

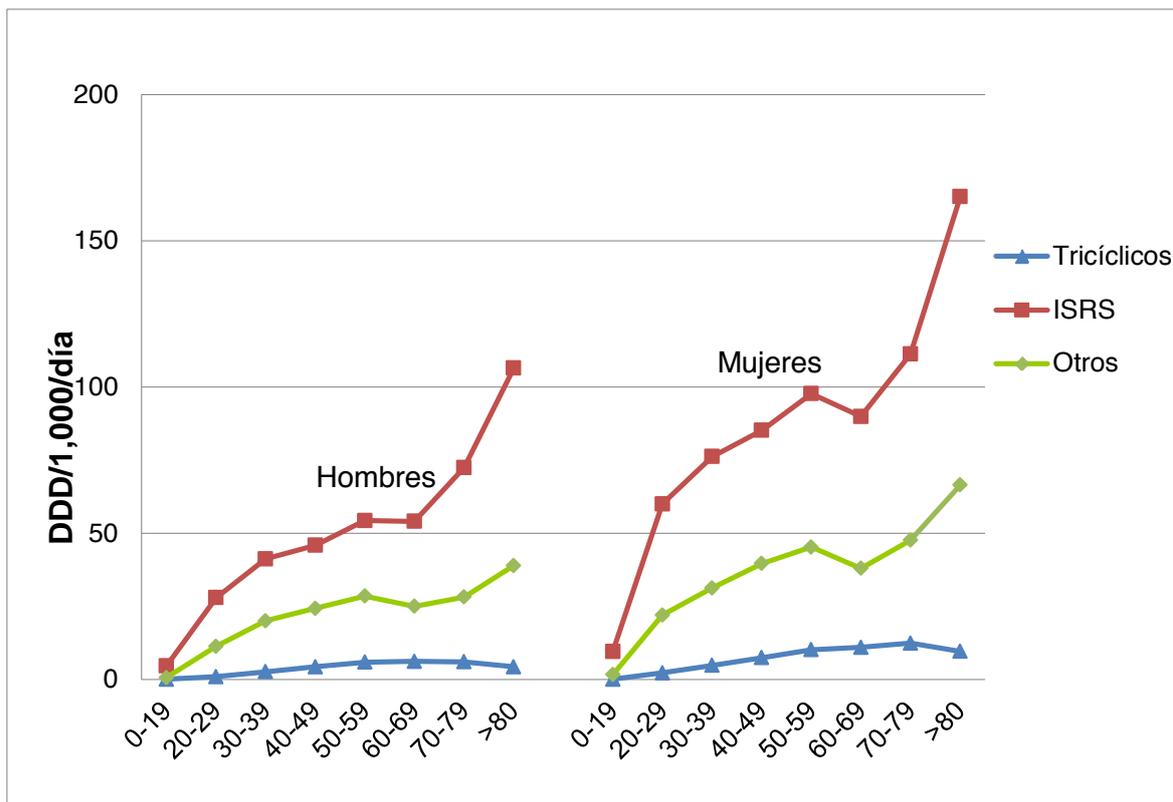


Figura 3. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Dinamarca. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

El principio activo más consumido en Dinamarca durante el periodo de estudio es el citalopram. El análisis de los principios activos más consumidos dentro de cada grupo se muestra con detalle en la figura 4. Se destaca de cada grupo:

- N06AA: la amitriptilina es el principio activo más consumido de 2007 a 2011.
- N06AB: el citalopram lidera como el principio activo más consumido en el global de AD.
- N06AX: la venlafaxina, su consumo representa a lo largo del estudio casi el 50% de este grupo.

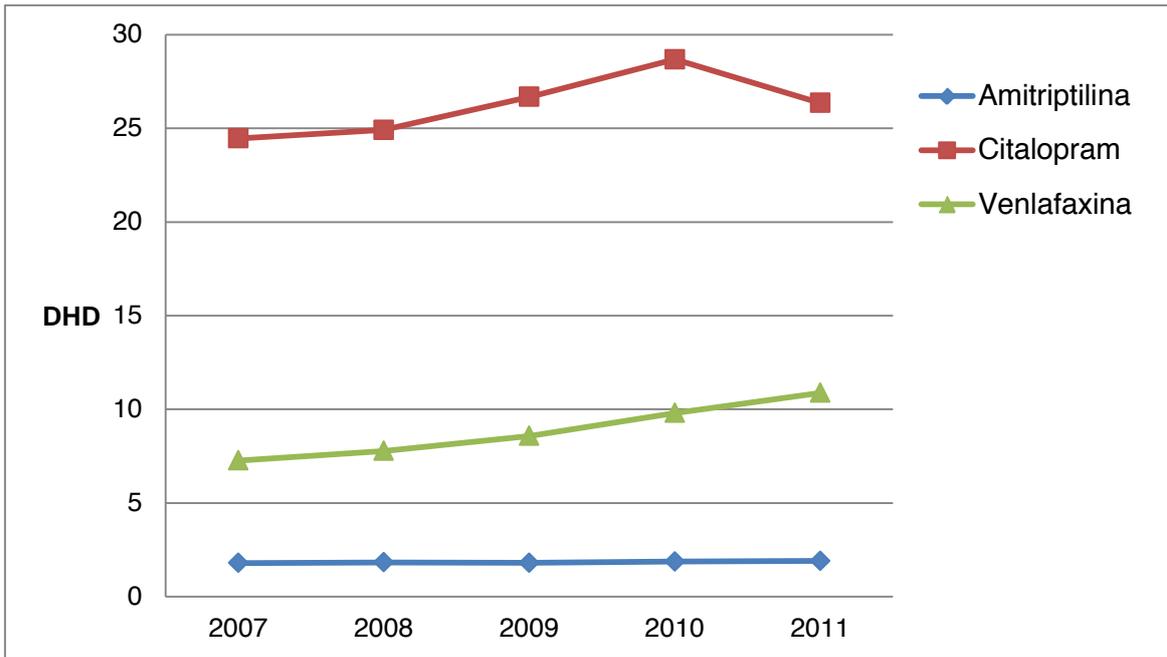


Figura 4. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Dinamarca.

5.1.2 NORUEGA

Noruega es un país nórdico con una población de casi 5 millones de habitantes. Su tasa de crecimiento poblacional anual es del 1,07% con una edad media de 39,1 años. El 80,5% de la población vive en zonas urbanas y la esperanza de vida es de 81,8 años. Ocupa el puesto 40 en gasto sanitario (9,7% del PIB en 2014) según la CIA.

Su sistema sanitario es público de acceso universal financiado con impuestos que da cobertura al 100% de la población.

Su consumo total de AD se ha mantenido prácticamente estable de 2007 a 2011, mostrando 51,26 DHD en 2007 y 53,11 DHD en 2011 (crecimiento del 3,6%). La evolución del consumo de los tres grupos de AD se observa en la figura 5.

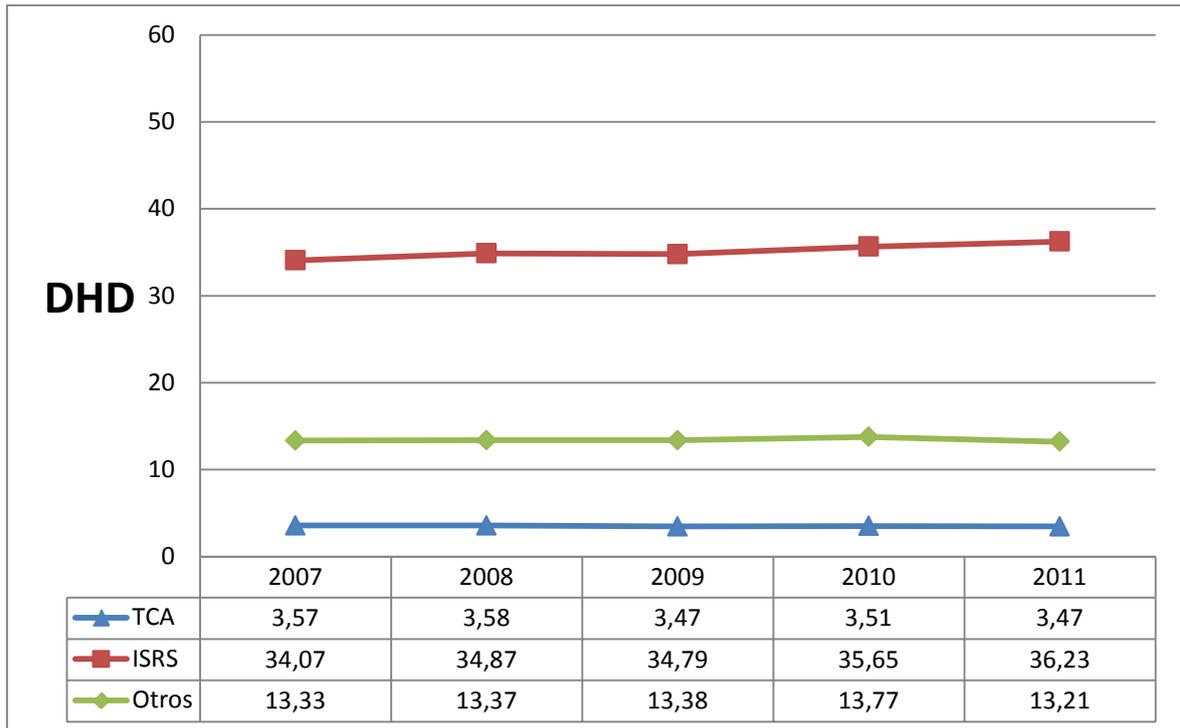


Figura 5. Consumo de los principales grupos de antidepresivos de 2007 a 2011 en Noruega. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

El consumo de AD es mayor en mujeres. Figura 6.

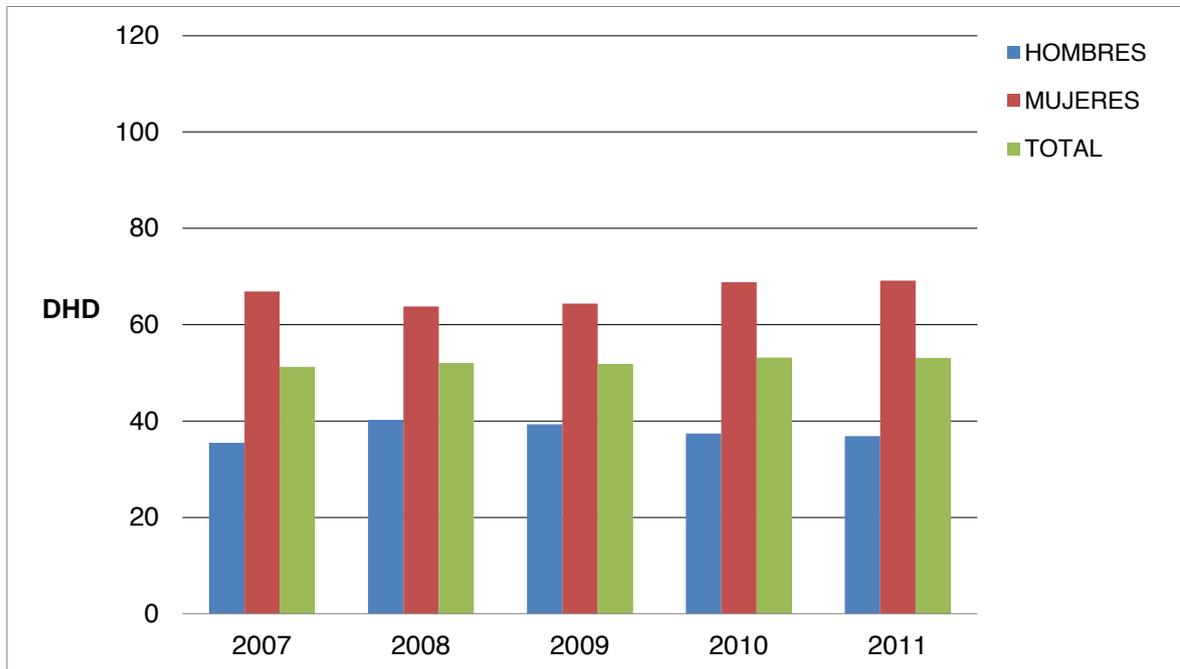


Figura 6. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Noruega.

La diferencia en el consumo entre mujeres y hombres es más acusada a partir de los 40 años. Figura 7.

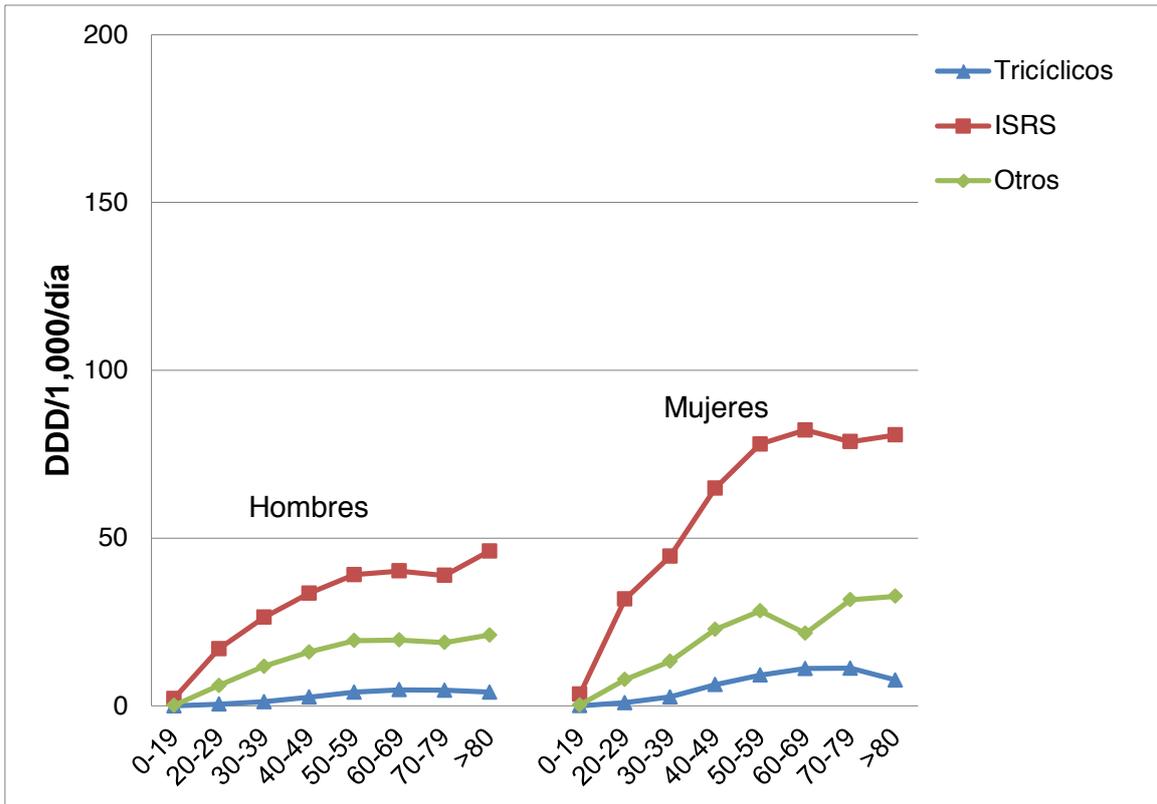


Figura 7. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Noruega. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

Los principios activos más consumidos dentro de cada grupo son amitriptilina, que representa casi dos terceras partes del consumo del grupo al que pertenece (N06AA), citalopram, representando casi un 50% del consumo en su grupo (N06AB) y venlafaxina representando también casi el 50% del consumo de su grupo (N06AX). En la figura se presenta la evolución del consumo correspondiente a estos tres fármacos en DHD.

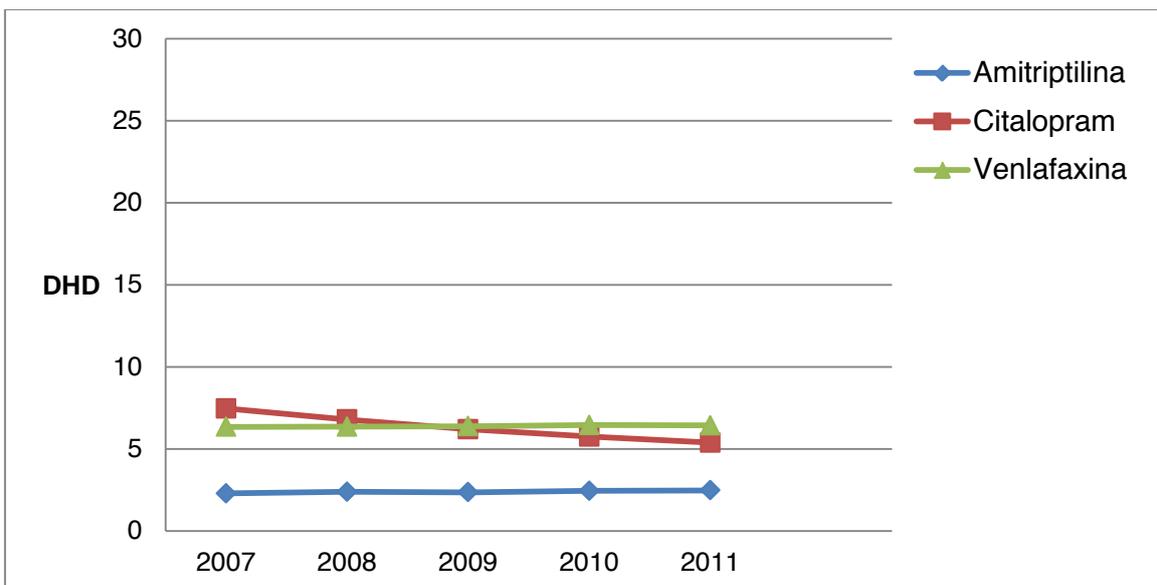


Figura 8. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Noruega.

5.1.3 SUECIA

Suecia, también un país nórdico, presenta una población de alrededor de 9,5 millones de habitantes. La tasa de crecimiento poblacional anual es de 0,81%, con una edad media de 41,2 años. La esperanza de vida es de 82,1 años y un 85,8 % de la población vive en zonas urbanas. Su gasto sanitario es del 11,9% del PIB, ocupando el ranking 27 en el listado de países de la CIA.

Su sistema sanitario es público de acceso universal financiado con impuestos (80%), y subvenciones del gobierno y copago (17%), dando cobertura al 100% de la población.

Su consumo total de AD ha ido en aumento de 70,06 DHD en 2007 a 77,1DHD en 2011 (crecimiento del 10%), aumentando también todos los grupos de AD. Figura 9.

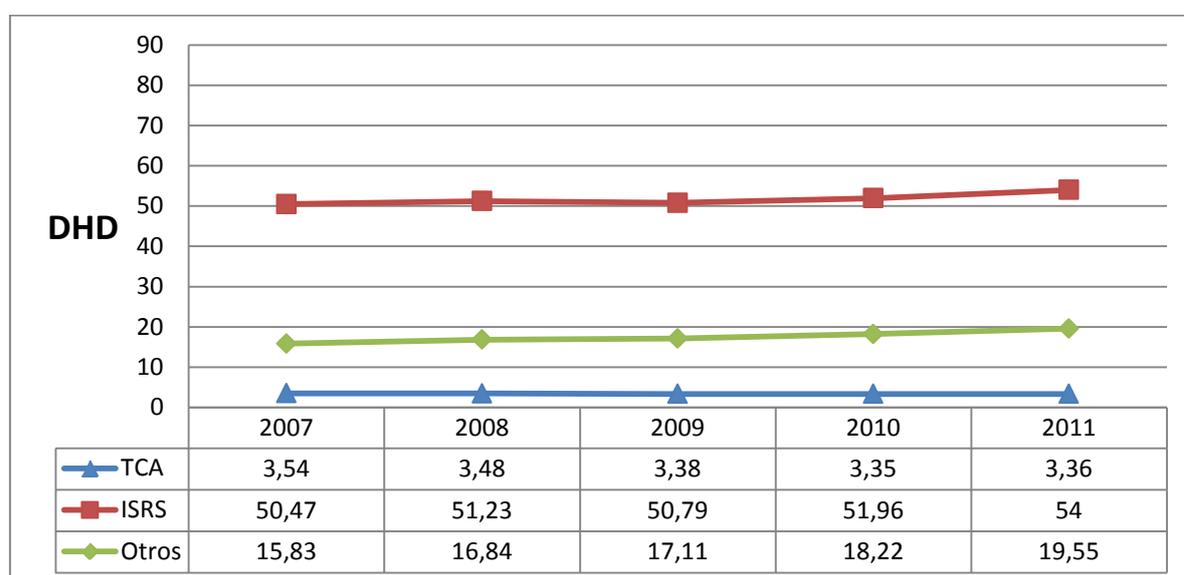


Figura 9. Consumo de los principales grupos de antidepresivos de 2007 a 2011 en Suecia. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

Al igual que en los anteriores países las mujeres muestran un mayor consumo de fármacos AD. Figura 10.

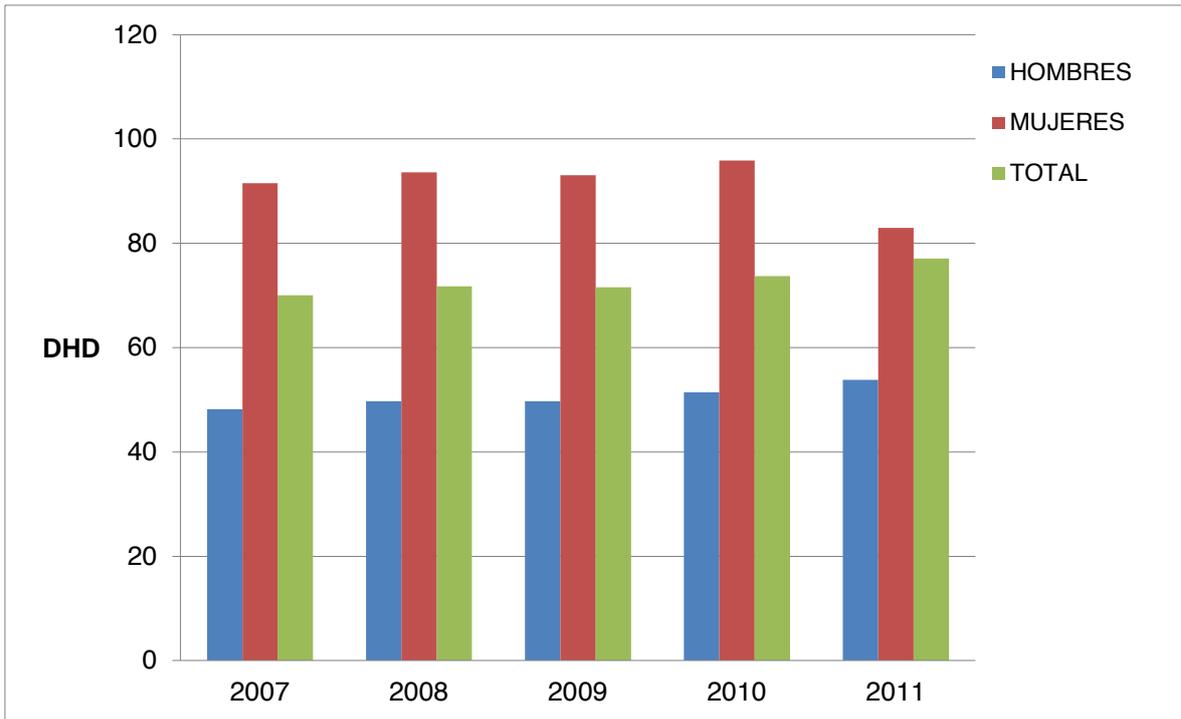


Figura 10. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Suecia.

Los ISRS son los que presentan mayor diferencia de consumo al comparar ambos sexos.

Figura 11.

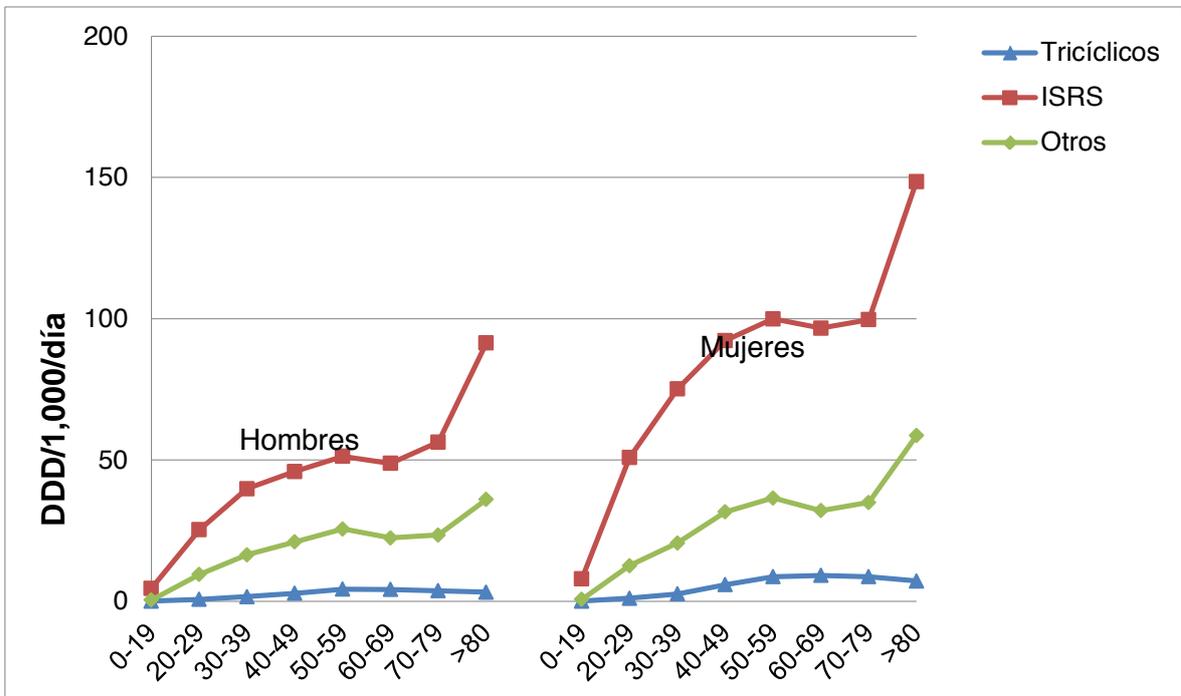


Figura 11. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Suecia. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

A diferencia de en los anteriores dos países respecto a los principios activos más consumidos la mirtazapina es el principio activo más consumido del grupo de Otros AD (N06AX), coincidiendo los principios activos más consumidos de los otros grupos con los otros países nórdicos (amitriptilina y citalopram). La evolución de sus respectivos consumos expresada en DHD puede ser observada en la. Figura 12.

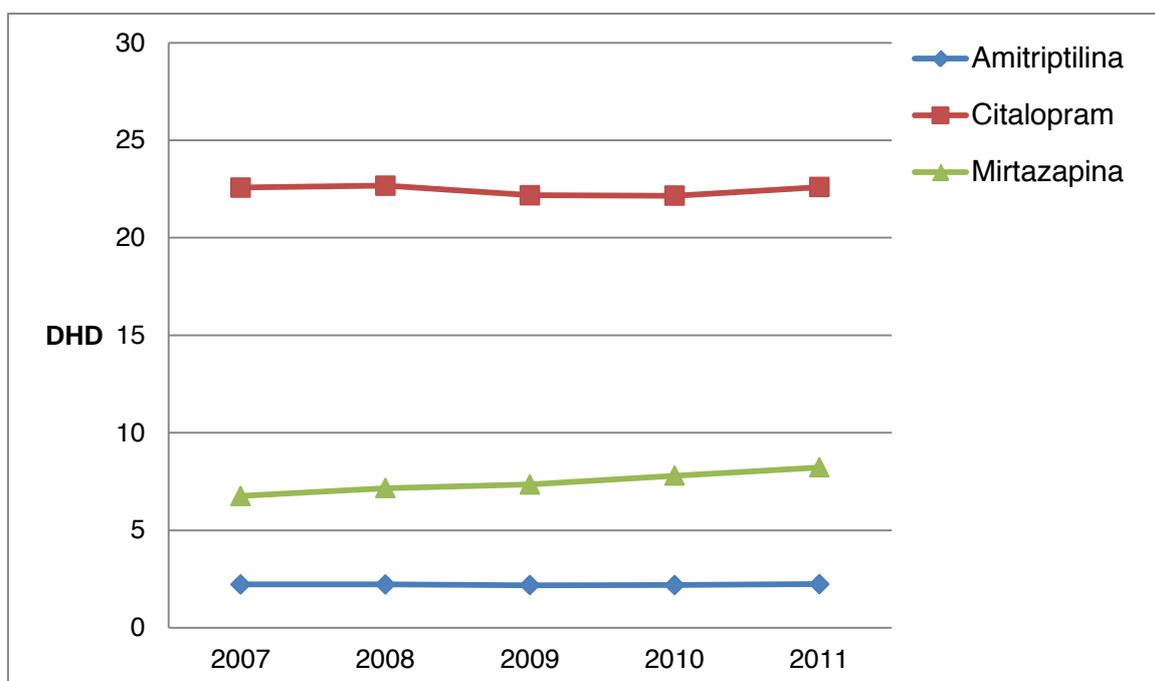


Figura 12. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Suecia.

5.1.4 CATALUÑA

Cataluña es una Comunidad Autónoma del Norte de España con una población de alrededor de 7,5 millones de habitantes (16% aproximadamente de la población española).

En España la tasa de crecimiento poblacional es de 0,84% anual, con una edad media de 42,3 años y una esperanza de vida de 81,7 años. El 79,6% de la población vive en zonas urbanas. El gasto sanitario representa un 9% del PIB.

El sistema sanitario español es público de acceso universal y está descentralizado en las 17 Comunidades Autónomas que forman el país, da cobertura al 99,5% de la población, incluyendo a los habitantes con bajos ingresos. Se financia con impuestos en un 94,1%.

El consumo de AD en Cataluña ha ido en aumento de 2007 a 2011 (67,82DHD y 75,53DHD para estos dos años respectivamente), lo que supone un aumento del 11.3%. El aumento se ha observado en todos los grupos de AD. Figura 13.

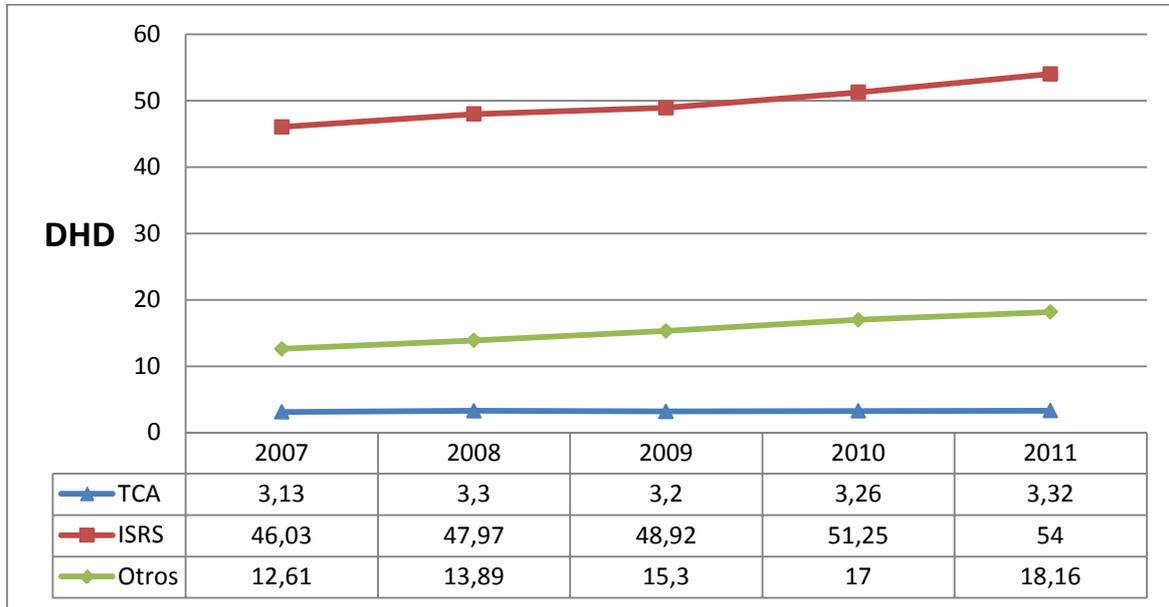


Figura 13. Consumo de los principales grupos de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Cataluña. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

En la distribución del consumo de AD a lo largo de los cinco años de estudio respecto a edad y sexo Cataluña sigue un patrón de consumo similar a los países del Norte de Europa, siendo mayor en mujeres y en ≥ 50 años. Figura 14. Figura 15.

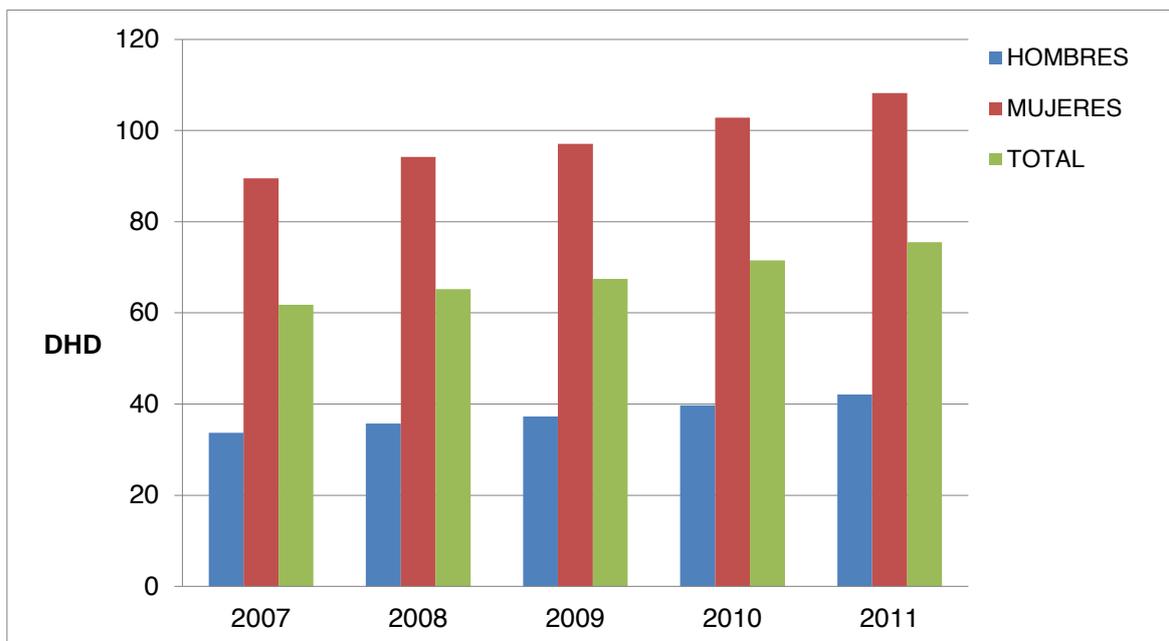


Figura 14. Consumo de antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Cataluña.

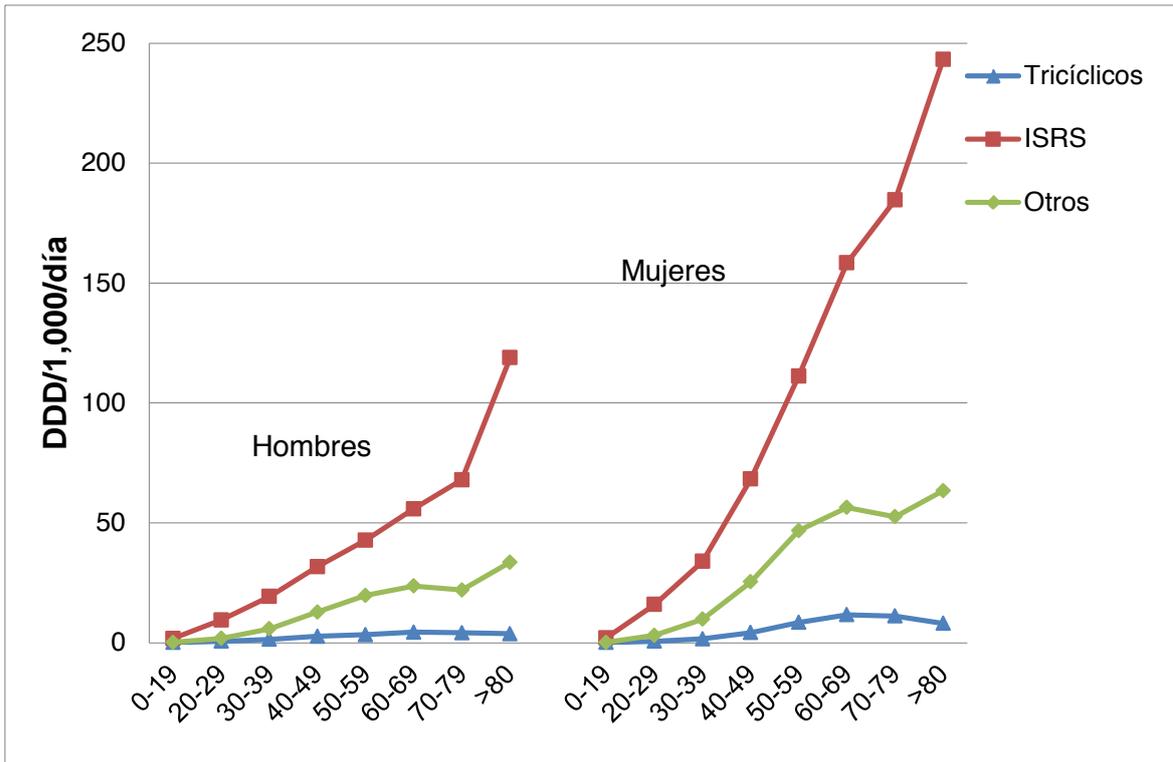


Figura 15. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo, en 2011 en Cataluña. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

Como en el resto de los países el principal consumo de AD es a expensas de los ISRS, pero en Cataluña el principio activo más consumido de este grupo es la paroxetina (25% del total del grupo N06AB) hasta 2011, año en el cual el mayor consumo en este grupo lo muestra el citalopram. Dentro del grupo N06AA está la clorimipramina de 2007 a 2010 y la amitriptilina en 2011 como principios activos más consumidos de este grupo. La venlafaxina es el principio activo más consumido del grupo N06AX durante los cinco años del estudio. Figura 16.

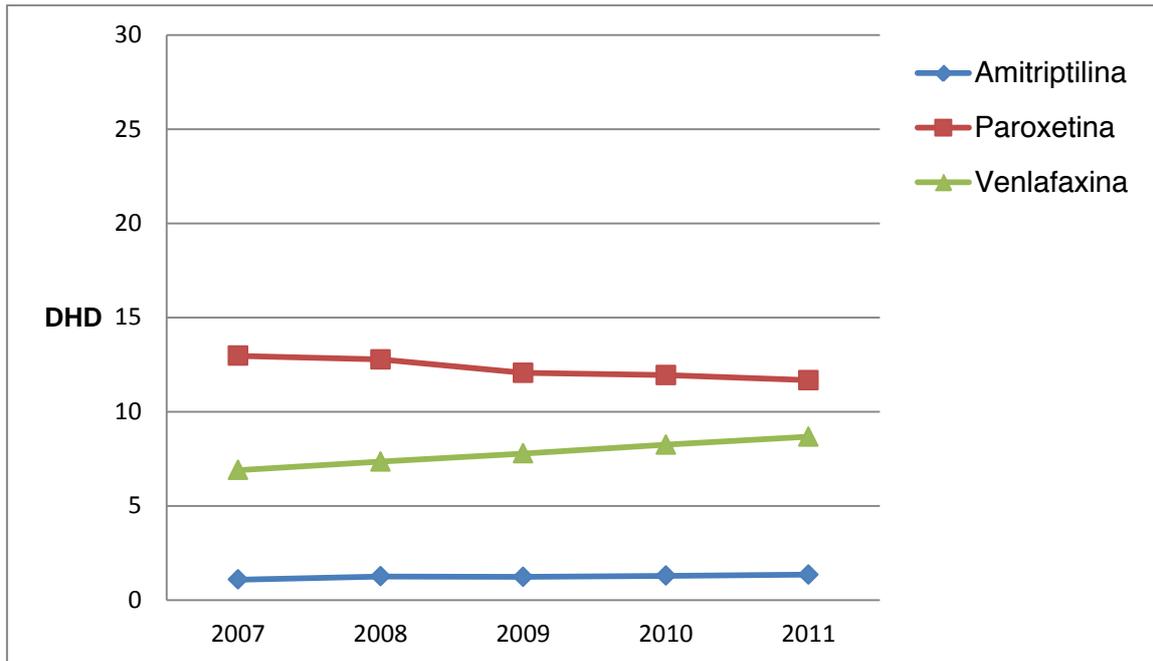


Figura 16. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos de 2007 a 2011 en Cataluña.

5.1.5 VÉNETO

Véneto es una región del Norte de Italia formada por 7 provincias que presenta una población alrededor de 4,5 millones de habitantes (7% de la población de Italia aproximadamente).

En Italia la tasa de crecimiento poblacional es de 0,23% anual, con una edad media de 45,1 años y una esperanza de vida de 82,2 años. El 69% de la población vive en zonas urbanas. El gasto sanitario representa un 9,2% del PIB (ranking número 33 de la CIA).

El sistema sanitario italiano es público y en él los residentes tiene acceso al nivel esencial de cuidados en salud definidos por el gobierno y administrado por las regiones, las cuales tienen libertad de ofertar más servicios sanitarios con sus propios recursos. Tiene una cobertura del 100% de la población.

Su consumo total de AD ha ido en aumento con 29,92DHD en 2007 a 34,51DHD en 2011 (crecimiento 15,3% en 5 años). Los ISRS y los Otros AD han experimentado un aumento de su consumo en estos cinco años Figura 17.

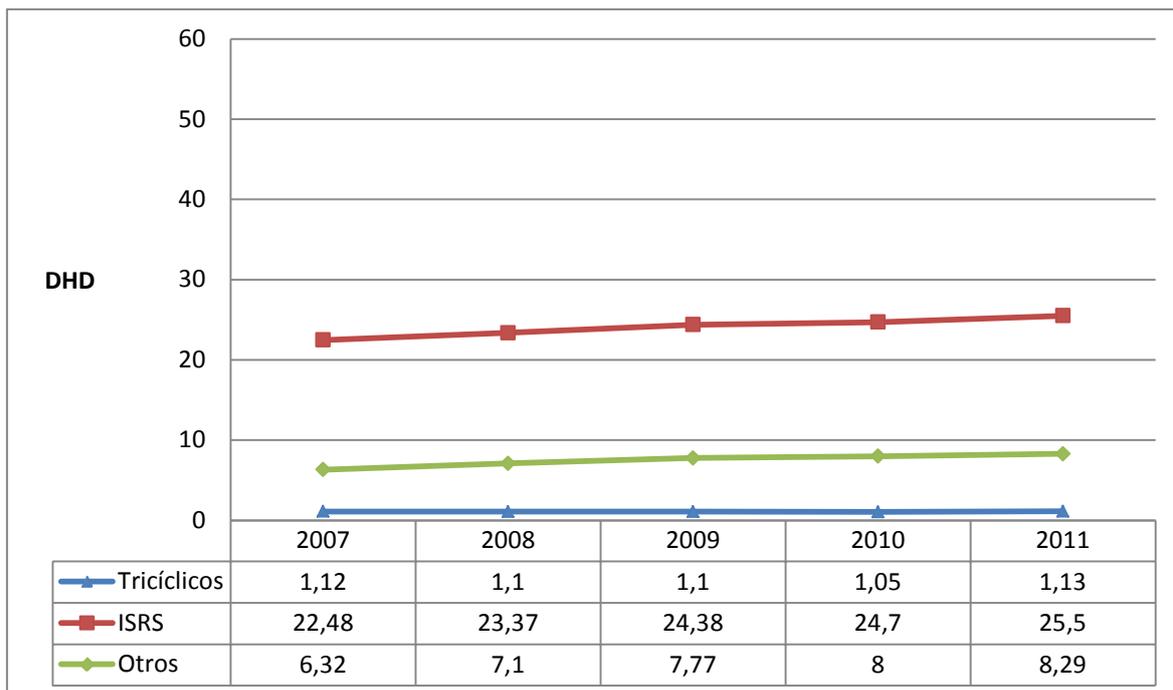


Figura 17. Consumo de los principales grupos de antidepresivos en Véneto. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

En Véneto encontramos que el consumo de AD es inferior que en el resto de países del estudio pero se mantienen la diferencia del consumo entre hombres y mujeres y el aumento del consumo en las edades tardías de la vida. Figura 18. Figura 19.

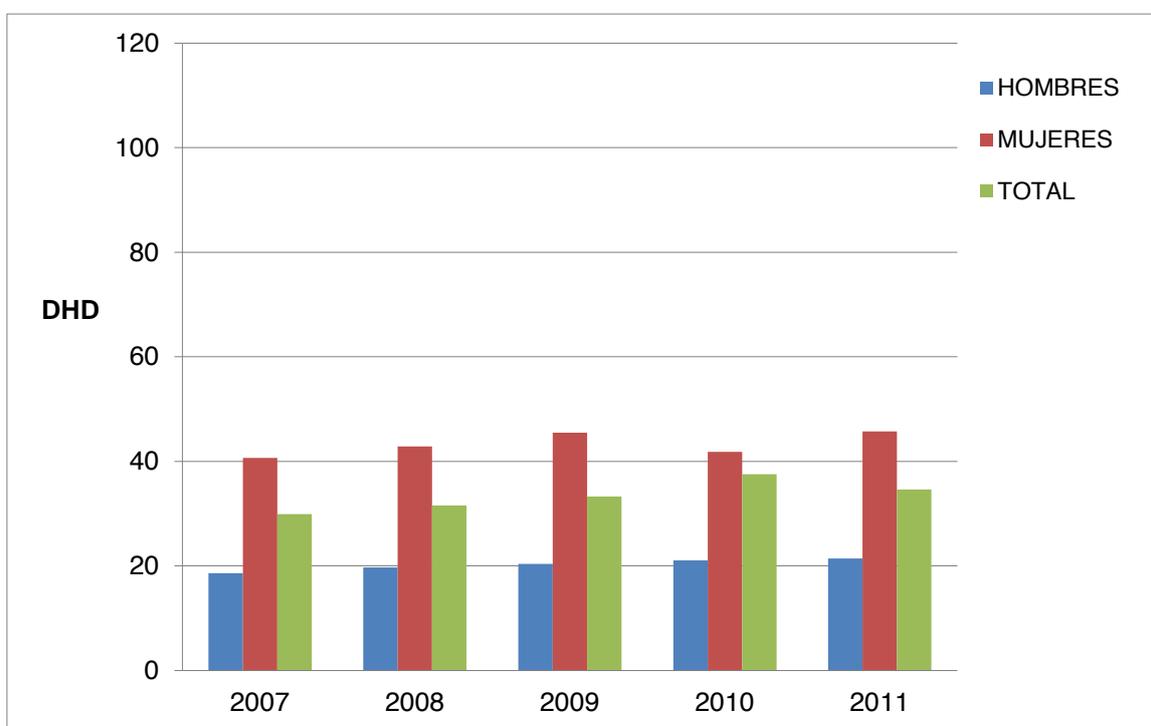


Figura 18. Consumo de Antidepresivos, total y por sexos, de 2007 a 2011 en Véneto.

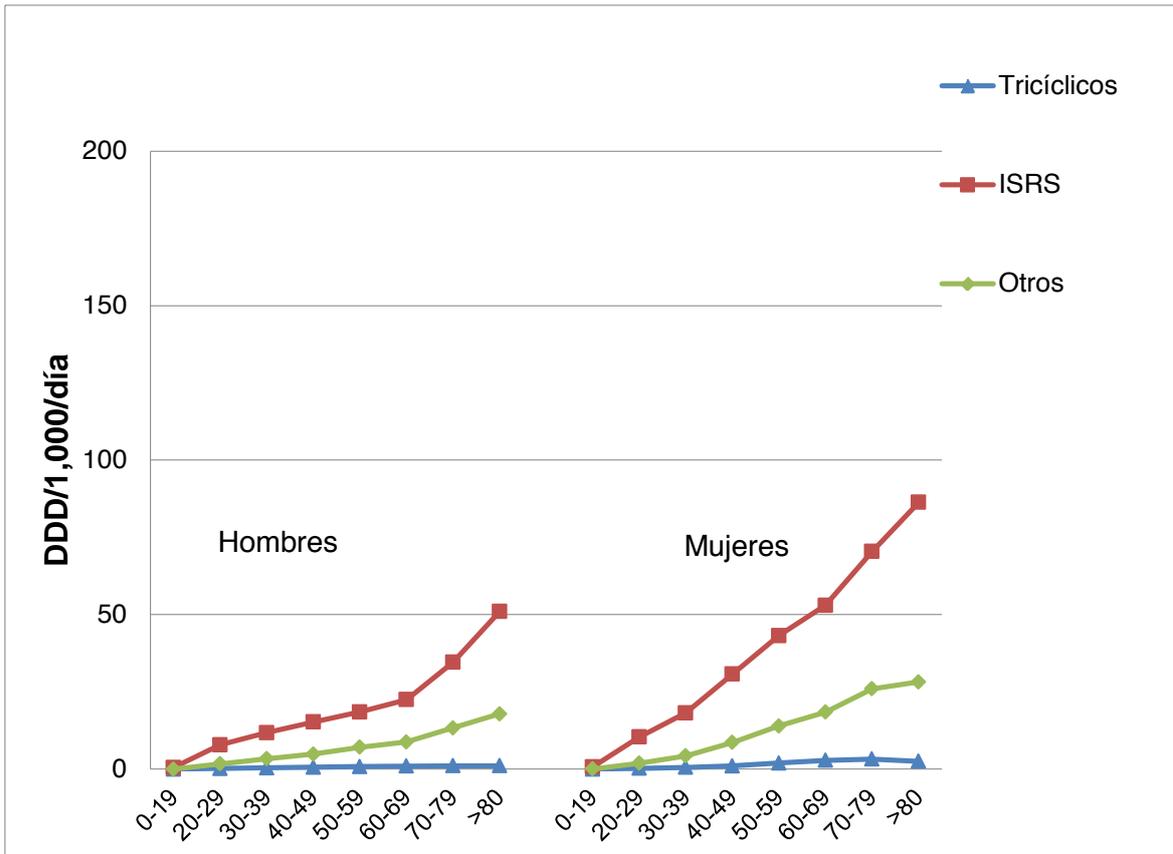


Figura 19. Consumo por grupos de antidepresivos, por edad y sexo en 2011 en Véneto. TCA=N06AA, ISRS=N06AB y Otros=N06AX.

El principio activo más consumido en Véneto de 2007 a 2011 es la paroxetina y por lo tanto también dentro del grupo al que pertenece, los ISRS (N06AB). Dentro del grupo de TCA (N06AA) la amitriptilina y en el grupo de Otros AD (N06AX) la venlafaxina son los principios activos más consumidos. Figura 20.

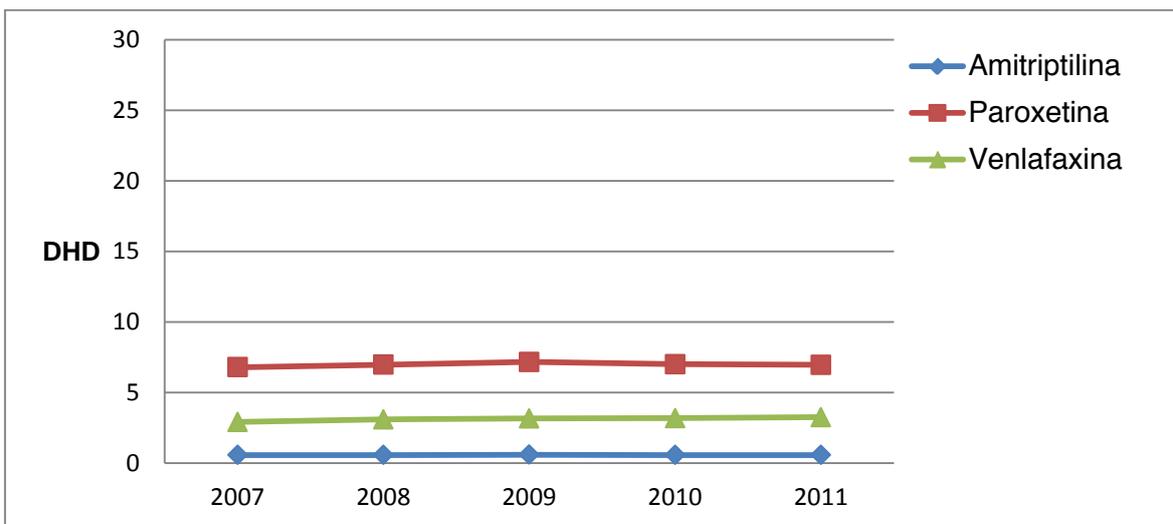


Figura 20. Consumo de los principales principios activos de cada grupo de antidepresivos en DHD de 2007 a 2011 en Véneto.

5.2 Consumo global de antidepresivos de 2007 a 2011

En el periodo de estudio el consumo de AD ha aumentado en las cinco regiones estudiadas. El país que inicialmente mostraba mayor consumo fue Suecia (DHD en 2007) pero en 2011 Dinamarca se situó a la cabeza (80,59 DHD), seguida de Suecia (76,92 DHD) y posteriormente Cataluña (75,53). Véneto, con un consumo de 34,92 DHD en 2011 es la región que menor consumo de AD muestra a lo largo del período de estudio. Figura 21.

Respecto al aumento en el consumo de fármacos AD durante estos cinco años los países que mayor aumento experimentan son Dinamarca y Cataluña (22,2%), seguidos de Véneto (15,3%) y Suecia (10,1%), mostrando Noruega el menor aumento en el consumo de AD (5,2%).

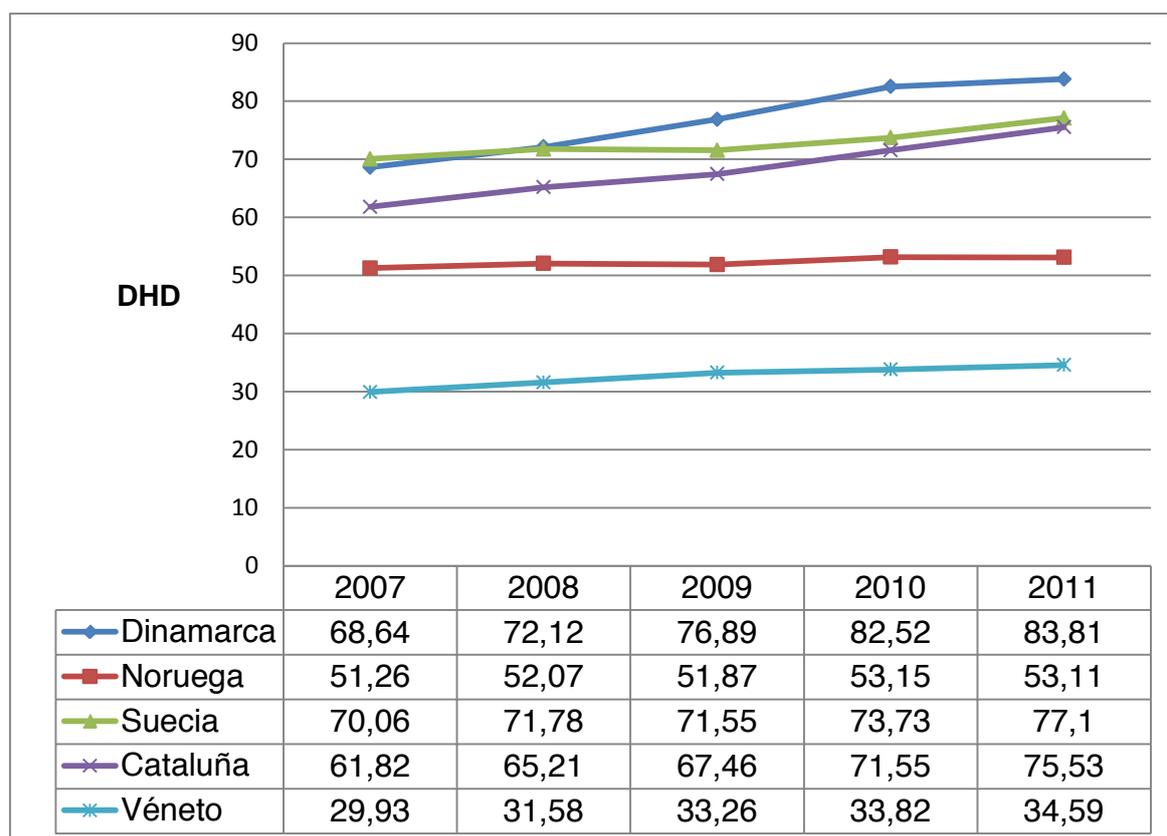


Figura 21. Evolución del consumo de antidepresivos de 2007 a 2011 en los cinco países de estudio.

De los tres grupos principales de AD, el grupo que muestra mayor consumo en los cinco países es el de los ISRS (N06AB) durante los cinco años de estudio respecto a los otros dos grupos. Figura 22.

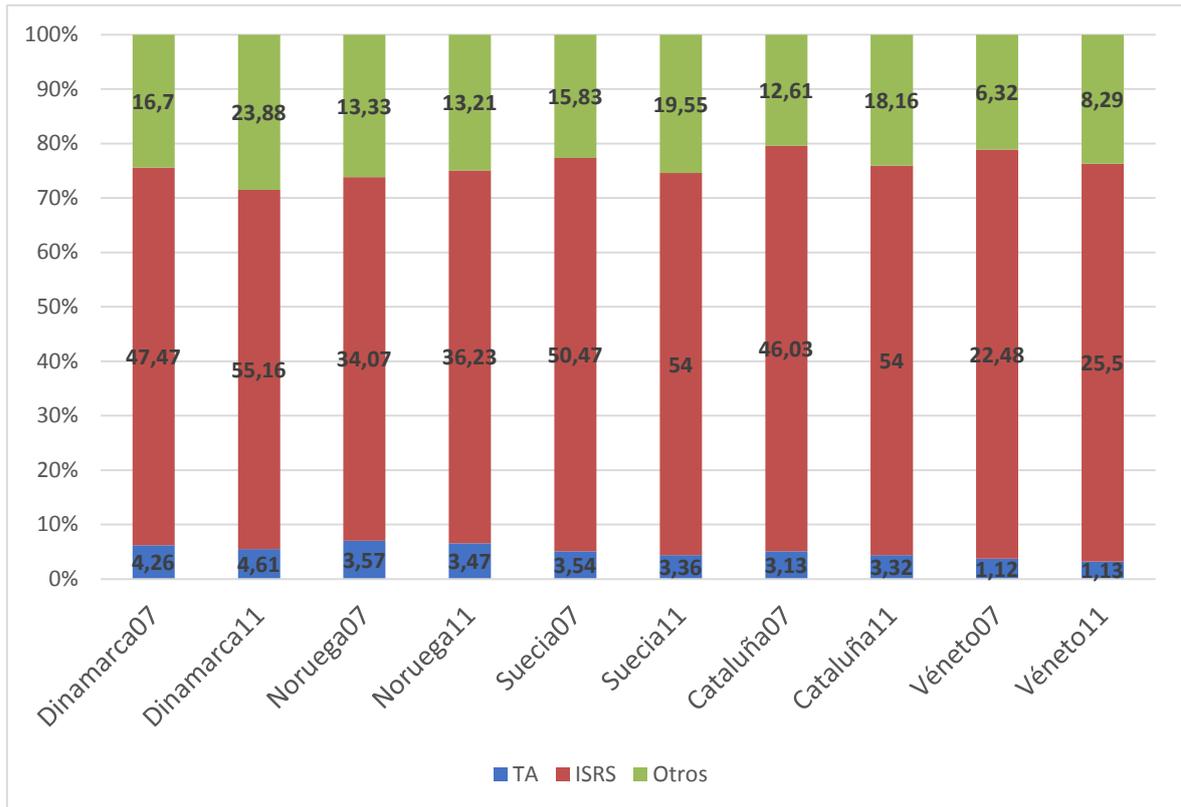


Figura 22. Porcentajes del consumo de los grupos de antidepresivos en 2007 y 2011 en los cinco países.

Destacar que no hay una redistribución del consumo (cambio de TCA a ISRS o a Otros AD) sino que se observa un aumento en el consumo de AD en general, los ISRS y los Otros AD experimentan un aumento a lo largo de los 5 años, los TCA se mantienen estables. Figuras 23, 24 y 25.

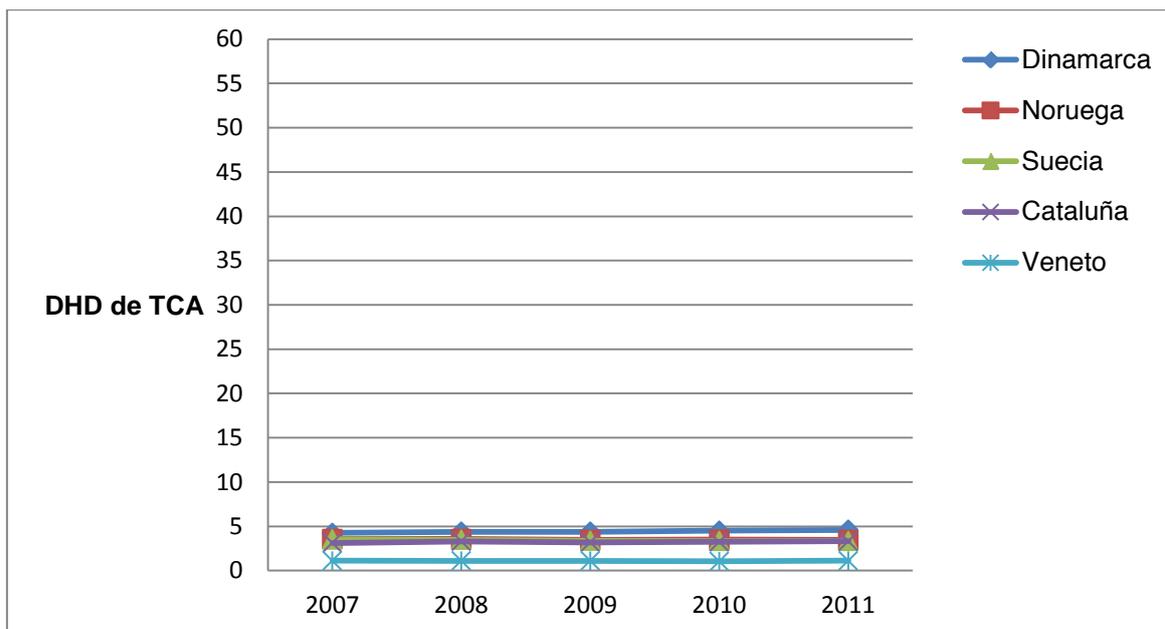


Figura 23. Evolución del consumo de TCA (N06AA).

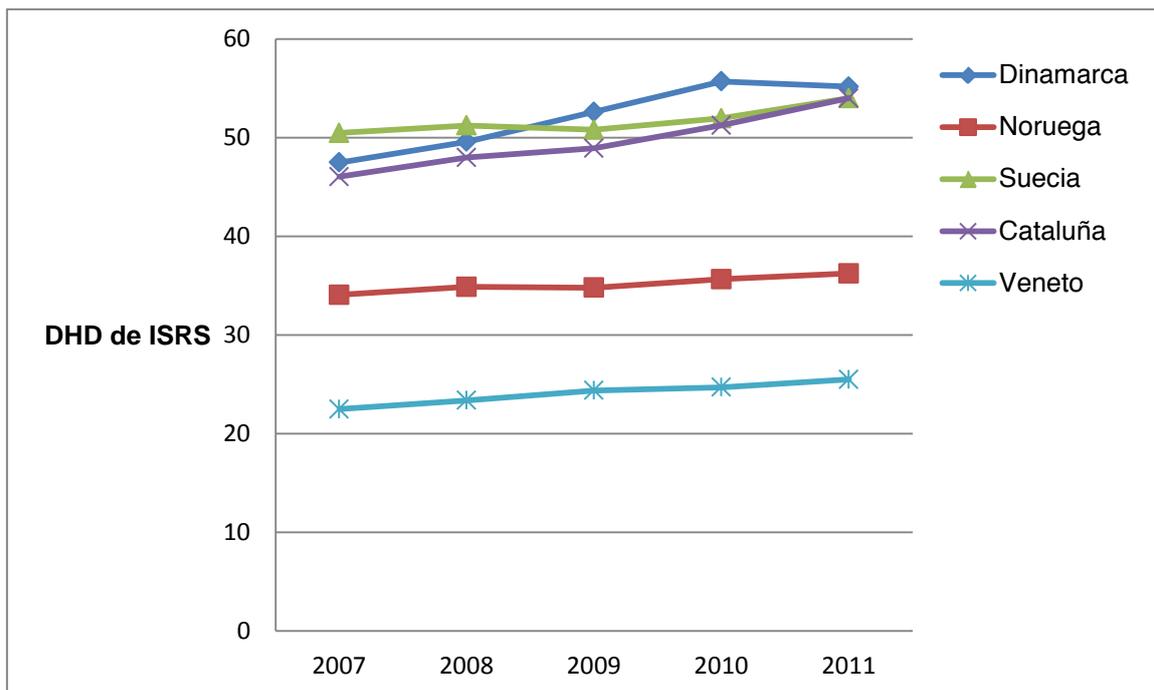


Figura 24. Evolución del consumo de ISRS (grupo N06AB).

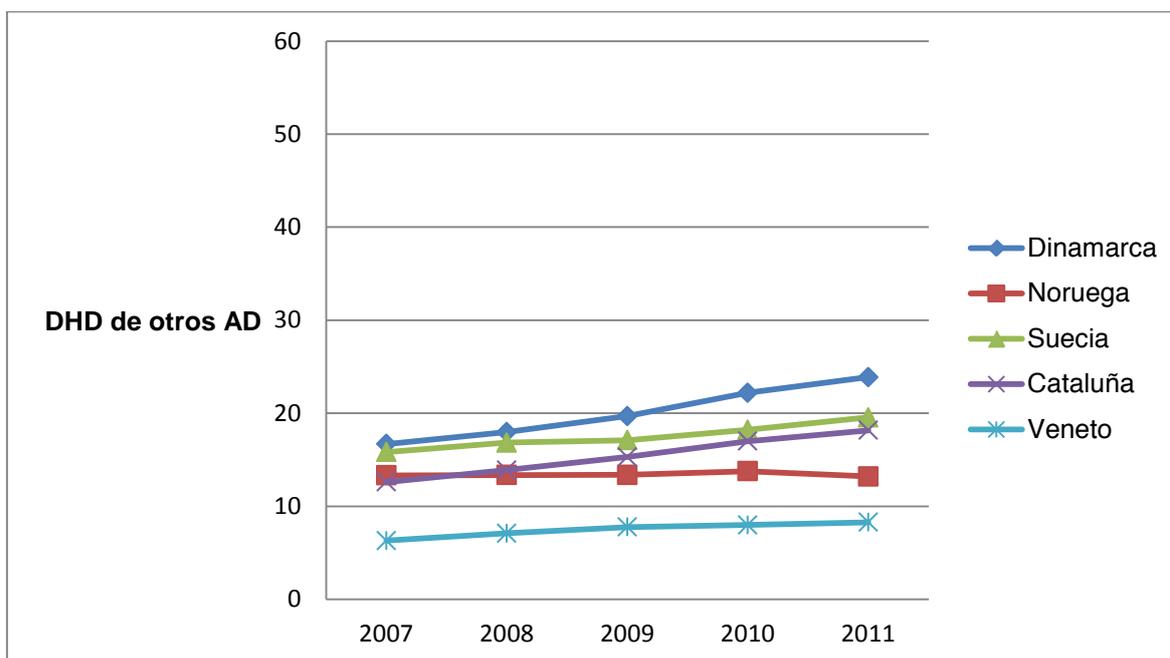


Figura 25. Evolución del consumo de Otros antidepresivos (grupo N06AX).

Las mujeres en todos los países consumen más AD que los hombres y el consumo es mayor a partir de la década de los 50. A partir de esta década, 50-59 años, el consumo por edad y sexo no sigue el mismo patrón para todos los países. Figura 26.

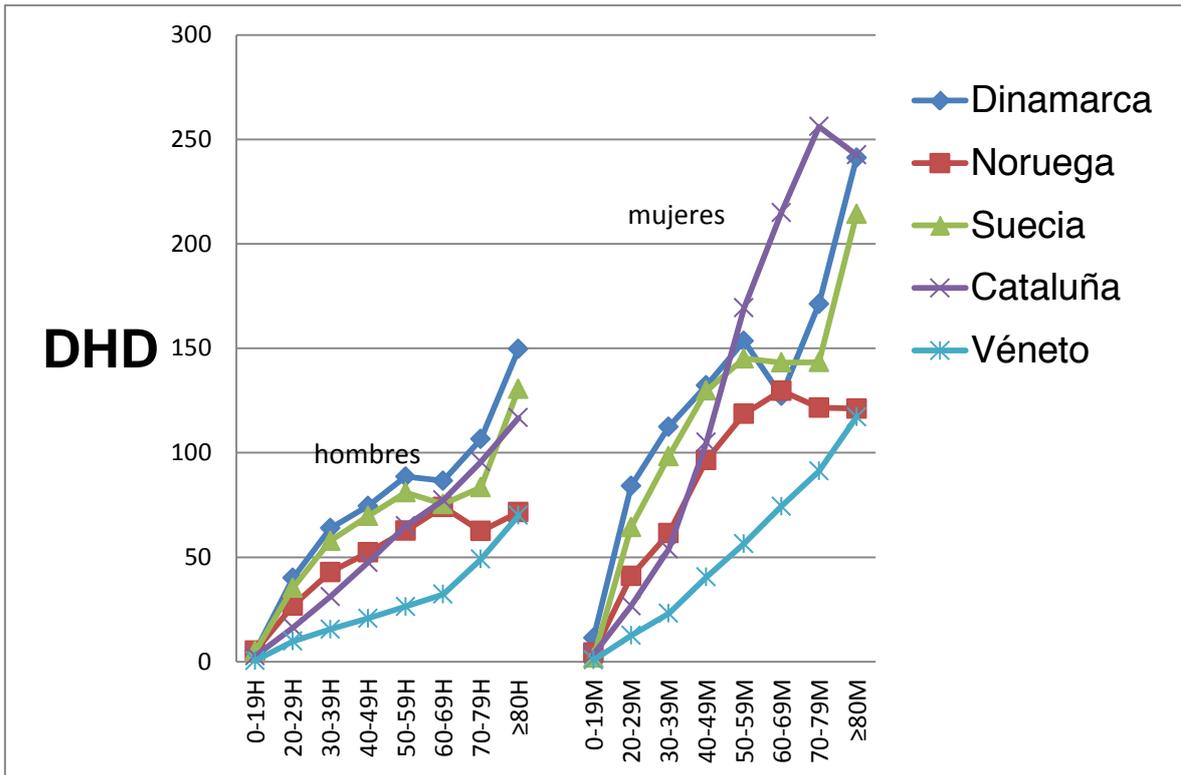


Figura 26. Consumo de antidepresivos por edad y sexo en 2011 en los cinco países.

Respecto al consumo en menores de 19 años los países nórdicos muestran un aumento a lo largo de los años de estudio y existe mayor diferencia en el consumo en este grupo de edad según sexos en Dinamarca y Suecia. Figura 27.

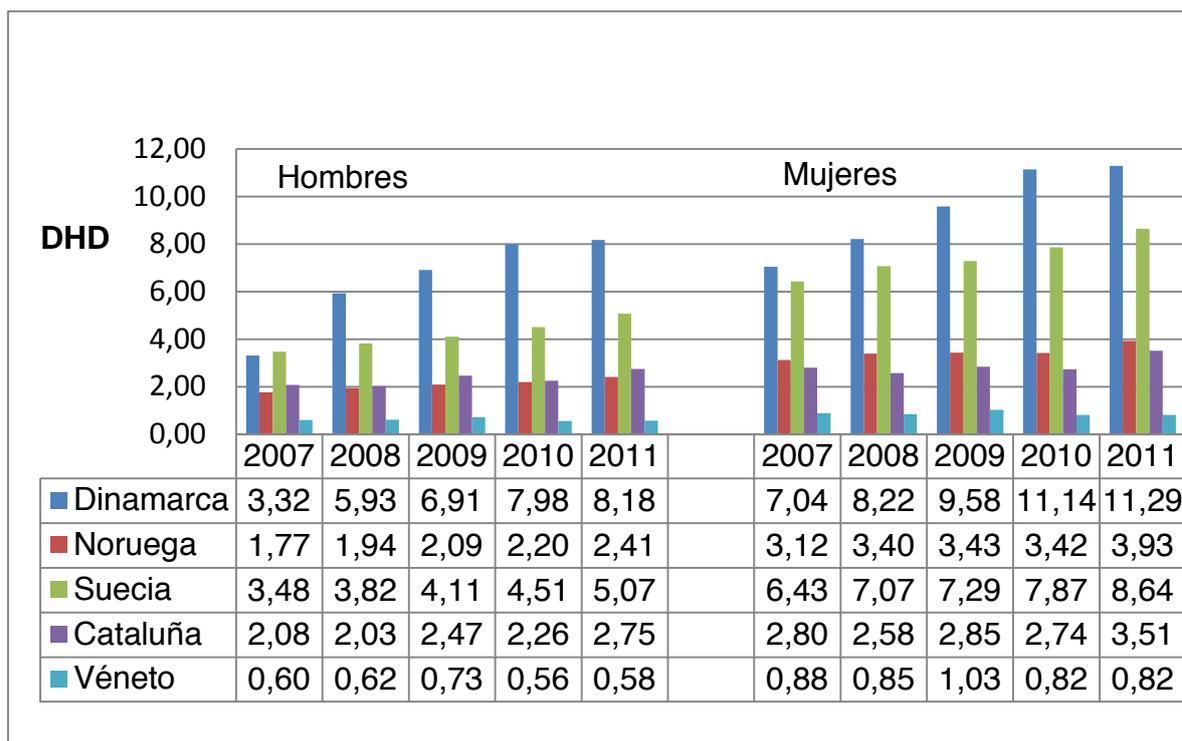


Figura 27. Consumo de antidepresivos en población menor de 19 años.

5.3 Determinantes del consumo de antidepresivos.

5.3.1 PRODUCTO INTERIOR BRUTO

Los países de estudio se vieron afectados por la crisis económica que asoló a Europa y en 2009 disminuyó el producto interior bruto (PIB) en todos ellos. Figura 28.

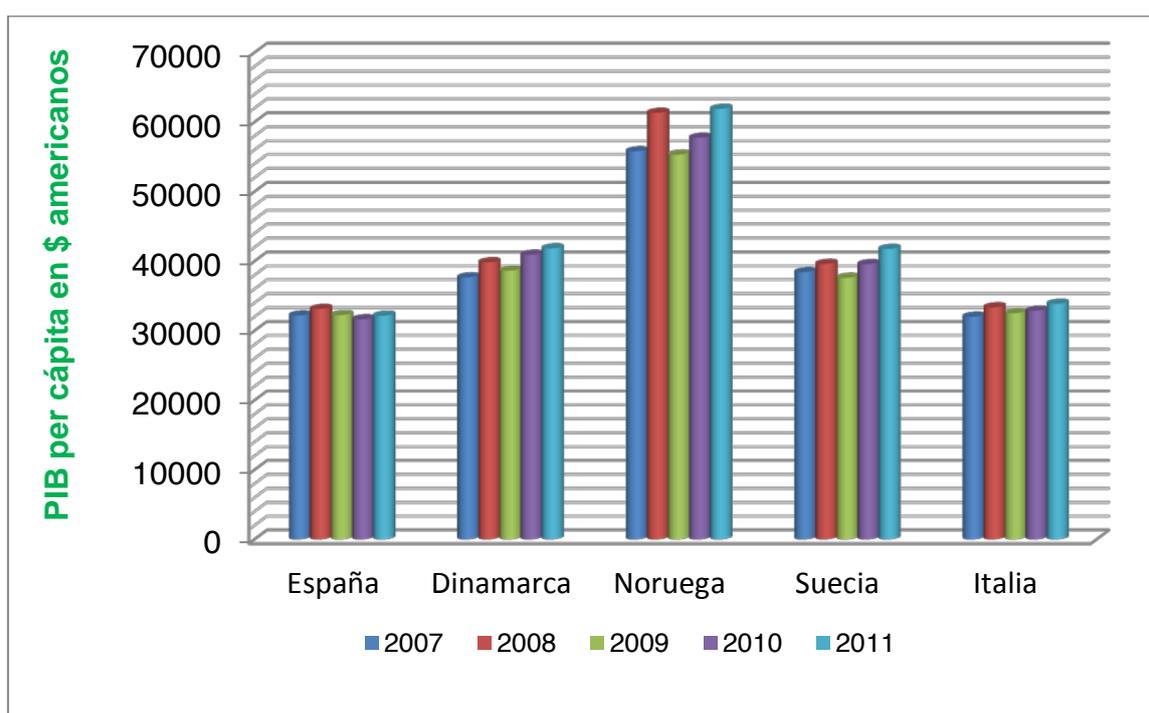


Figura 28. Producto Interior Bruto de cada país de 2007 a 2011 (expresado per cápita en dólares americanos).

5.3.2 GASTO FARMACÉUTICO

El gasto farmacéutico en los países estudiados se mantiene más o menos estable de 2007 a 2011 a pesar de la crisis económica. Figura 29.

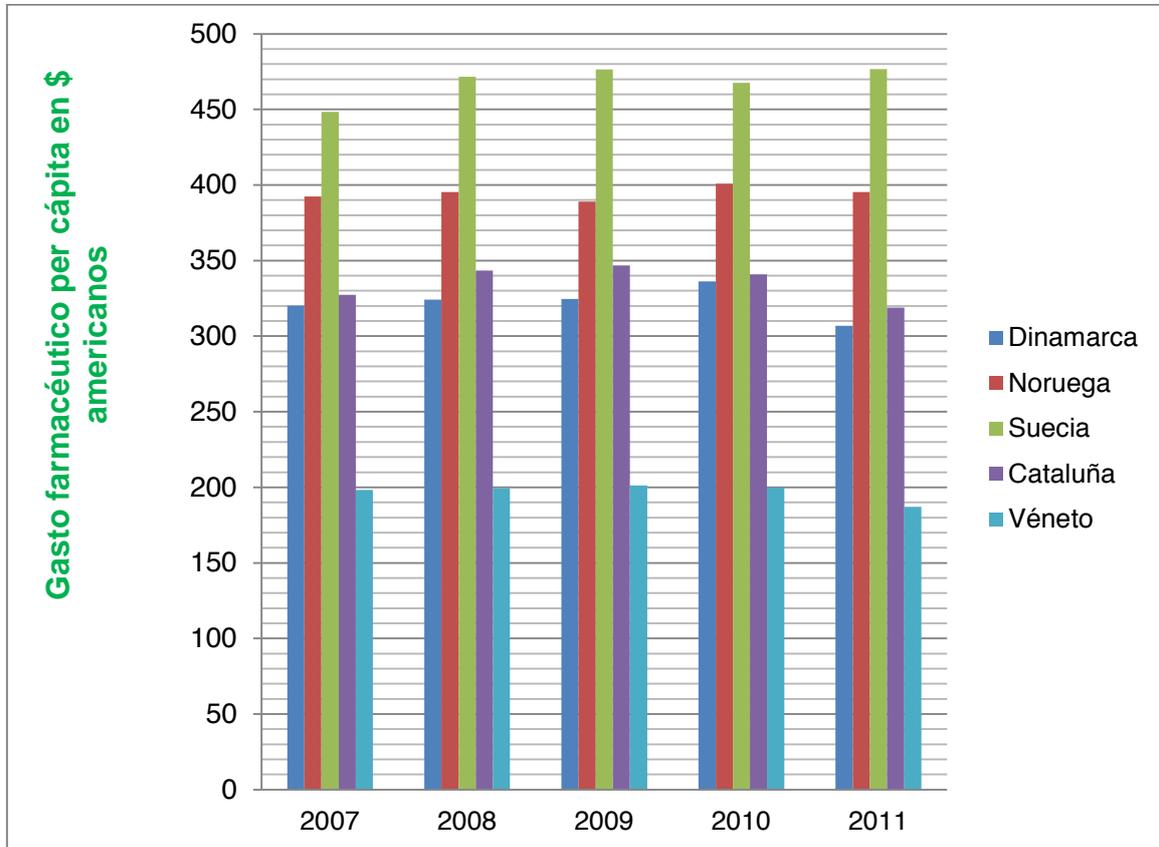


Figura 29. Gasto farmacéutico de cada país de 2007 a 2011 (expresado per cápita en dólares americanos).

5.3.3 DESEMPLEO

La tasa de desempleo aumentó en todos los países en 2009. Cataluña es la región que mayor tasa de desempleo presenta en todos los años, siendo Noruega la que menos. En 2011 todos los países muestran un discreto descenso de esta tasa, excepto Cataluña en la que aumenta y Dinamarca donde permanece estable en torno a 7,5%. Tabla 3.

Desempleo (%hab)	2007	2008	2009	2010	2011
Dinamarca	3,8	3,43	6,01	7,46	7,57
Noruega	2,5	2,55	3,1	3,52	3,21
Suecia	6,16	6,23	8,35	8,61	7,8
Cataluña	6,5	8,9	16,2	17,7	19,2
Véneto	3,96	3,44	4,70	5,67	4,90

Tabla 3. Tasa de desempleo de cada país de 2007 a 2011 (expresada por 100 habitantes).

5.3.4 INMIGRACION

En cuanto a la inmigración los países estudiados muestran diferentes resultados.

Cataluña presenta las tasas más elevadas, pero también muestra mayor disminución en la tasa de inmigración a lo largo de los años estudiados, que se mantiene más estable en los países nórdicos. Tabla 4.

Inmigración (‰ hab)	2007	2008	2009	2010	2011
Dinamarca	7,82	9,16	8,16	8,48	8,67
Noruega	13,1	14,13	13,58	15,2	16,15
Suecia	10,17	10,49	10,95	10,92	10,83
Cataluña	27,64	23,81	16,80	16,60	15,70
Véneto	13,56	13,08	8,94	9,03	5,74

Tabla 4. Tasa de inmigración de cada país de de 2007 a 2011 (expresada por 1.000 habitantes).

5.3.5 SUICIDIO

La tasa de suicidios no presenta gran variación en los años estudiados, presentando los países nórdicos mayores tasas que Cataluña (la que menores) y Véneto. Tabla 5.

Suicidio por 100.000 hab	2007	2008	2009	2010	2011
Dinamarca	10,64	10,90	11,28	10,15	10,59
Noruega	10,30	10,66	11,93	11,27	12,15
Suecia	12,26	12,63	13,27	12,08	11,70
Cataluña	5,16	5,71	5,89	5,57	6,35
Véneto	7,89	7,62	7,42	nd	nd

Tabla 5. Tasa de suicidio de cada país de 2007 a 2011 (expresada por 100.000 habitantes).
nd: datos no disponibles

5.3.6 MÉDICOS GENERALES

Noruega e Italia muestran un tasa de médicos generales discretamente superior al resto de países, observándose en Suecia la menor tasa. Tabla 6

Médicos generales (%hab)	2007	2008	2009	2010	2011
Dinamarca	0,69	0,67	0,73	nd	nd
Noruega	0,82	0,82	0,80	0,83	0,84
Suecia	0,62	0,62	0,63	0,63	0,63
España	0,70	0,73	0,73	0,74	0,74
Italia	nd	nd	0,96	nd	nd

Tabla 6. Tasa de médicos generales de cada país de 2007 a 2011 (expresada por 1.000 habitantes).
nd: datos no disponibles

5.3.7 PSIQUIATRAS

La tasa de especialistas en psiquiatría es del doble en Noruega y Suecia respecto de la de España. Tabla 7.

Psiquiatras (%hab)	2007	2008	2009	2010	2011
Dinamarca	0,16	0,17	0,17	nd	nd
Noruega	0,21	0,21	0,22	0,22	0,23
Suecia	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
España	0,07	0,08	0,08	0,10	0,10
Italia	nd	nd	0,18	nd	nd

Tabla 7. Tasa de psiquiatras de cada país de 2007 a 2011 (expresada por 1.000 habitantes).
nd: datos no disponibles.

5.3.8 PUNTUACIONES DE LAS DIMENSIONES CULTURALES DE HOFSTEDE

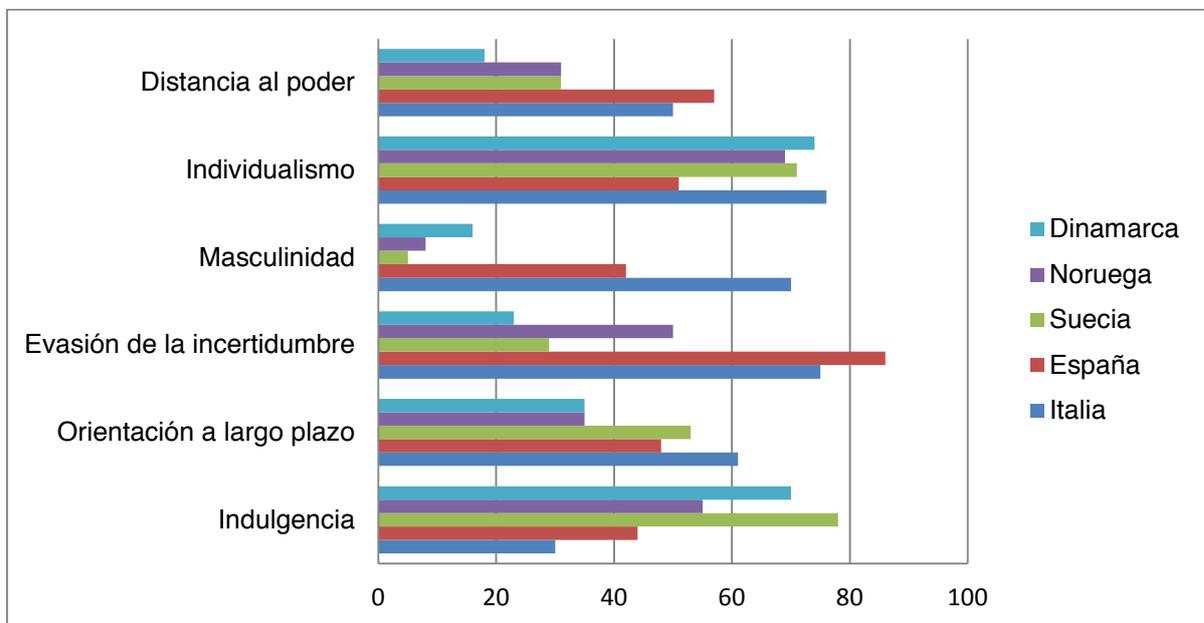


Figura 30. Puntuaciones de las dimensiones de Hofstede para las seis dimensiones en cada país.

5.4 Correlación de los determinantes con el consumo de antidepresivos.

La medida global del consumo a lo largo de los 5 años de estudio fue correlacionada con la media de las variables económicas, sociodemográficas, sanitarias, las dimensiones culturales son constantes en el tiempo. Nuestro principal interés era conocer qué variables culturales podrían determinar el uso de AD, por lo que en el caso de establecer qué factores determinan el uso de antidepresivos inter-países, aquellas variables económicas, sanitarias y sociodemográficas que mostraron una correlación ≥ 0.6 , se eligieron para ajustar la correlación entre las variables culturales y el uso de AD.

5.4.1 Análisis univariable

En el caso del análisis intra-países observamos una fuerte y estadísticamente significativa correlación con la tasa de desempleo y la tasa de psiquiatras. Tabla 8.

Determinantes del consumo de AD	Coefficiente de correlación (r_p) de los AD con los determinantes	p
PIB	0,397	0,074
Gasto Farmacéutico	-0,043	0,857
Tasa de desempleo	0,78	<0,0001
Tasa de inmigración	-0,52	0,02
Tasa de suicidio	-0,004	0,98
Tasa de médicos generales	0,5	0,043
Tasa de psiquiatras	0,76	0,001

Tabla 8. Correlación intra-países del consumo de antidepresivos con los diferentes determinantes económicos, sociodemográficos y sanitarios.

En el caso de análisis inter-países las correlaciones observadas como fuertes, aunque no estadísticamente significativas, fueron el gasto farmacéutico ($r_p=0,66$) y la tasa de médicos generales ($r_p=-0,96$), aunque esta última es negativa, por lo que la relación establecida sería que a más tasa de médicos generales menor consumo de AD.

En la correlación calculada para las variables ordinales, las dimensiones culturales, solo dos dimensiones mostraron una correlación fuerte, sin ser ninguna de ellas estadísticamente significativas. La Masculinidad mostró una correlación negativa ($r_s=-0,69$) y la Indulgencia una correlación positiva ($r_s=0,81$). Tabla 9.

Determinantes del consumo de AD	Coefficiente de correlación (r_s para las dimensiones culturales)	p
PIB	-0,03	0,957
Gasto Farmacéutico	0,66	0,227
Tasa de desempleo	0,44	0,462
Tasa de inmigración	0,07	0,915
Tasa de suicidio	0,31	0,606
Tasa de médicos generales	-0,96	0,316
Tasa de psiquiatras	-0,23	0,721
Distancia al poder	-0,47	0,515
Individualismo	-0,32	0,638
Masculinidad	-0,69	0,40
Evasión de la incertidumbre	-0,55	0,462
Orientación a largo plazo	-0,49	0,502
Indulgencia	0,81	0,097

Tabla 9. Correlación inter-países del consumo de antidepresivos con los diferentes determinantes.

5.4.2 Análisis multivariable

La Masculinidad mantiene una fuerte y negativa correlación con el consumo de AD una vez realizado el ajuste por el gasto farmacéutico y la tasa de médicos generales, mientras que la Indulgencia pasa a no estar correlacionada y la Orientación a Largo Plazo muestra una correlación fuerte y negativa. Tabla 10.

Determinantes culturales del consumo de AD	Coefficientes de correlación (r_s)*	p
Distancia al poder	-0,42	0,72
Individualismo	-0,15	0,9
Masculinidad	-0,74	0,47
Evasión de la incertidumbre	-0,16	0,9
Orientación a largo plazo	-0,98	0,12
Indulgencia	0,12	0,93

Tabla 10. Correlaciones parciales del consumo de antidepresivos con las dimensiones culturales.

*Ajustadas por el gasto farmacéutico y la tasa de médicos generales.

Estudio 2

Fracción atribuible poblacional del uso de antidepresivos en la fractura de cadera.

5.5 Prevalencia de la exposición

La prevalencia de exposición a AD en el año 2011 fue mayor en la franja de edad de ≥ 80 años y en las mujeres en todos los países. Así como también fue mayor la prevalencia de exposición de ISRS que de TCA. Tablas 11, 12 y 13.

Edad	40-64 años			65-79 años			≥ 80 años			
	Sexo	M	H	A	M	H	A	M	H	A
País										
Dinamarca		13,30	8,00	10,63	15,96	10,11	13,18	26,44	17,81	23,34
Noruega		11,62	6,16	8,88	14,37	7,33	11,03	16,30	10,13	14,10
Suecia		14,07	7,37	10,69	15,28	8,55	12,04	27,10	17,24	23,42
Cataluña		21,96	9,30	15,62	34,37	14,24	25,18	42,69	24,20	36,17
Caserta		10,66	5,45	8,12	17,41	9,58	13,87	19,89	14,36	17,96

Tabla 11. Prevalencia de la exposición (%) a antidepresivos (N06A) en 2011.
M: mujeres, H: hombres A: ambos.

País	40-64 años			65-79 años			≥80 años		
	M	H	A	M	H	A	M	H	A
Dinamarca	1,95	1,10	1,52	2,70	1,51	2,13	2,78	1,54	2,33
Noruega	2,93	1,19	2,04	3,81	1,59	2,76	3,03	1,69	2,55
Suecia	2,23	0,93	1,58	2,65	1,16	1,93	2,72	1,44	2,24
Cataluña	2,51	0,85	1,68	3,64	1,40	2,62	2,62	1,42	2,19
Caserta	0,90	0,41	0,66	1,28	0,52	0,94	0,91	0,55	0,78

Tabla 12. Prevalencia de la exposición (%) a TCA (grupo N06AA) en 2011.
M: mujeres, H: hombres A: ambos.

País	40-64 años			65-79 años			≥80 años		
	M	H	A	M	H	A	M	H	A
Dinamarca	8,40	4,79	6,59	10,12	6,46	8,38	18,49	12,64	16,39
Noruega	6,88	3,52	5,17	8,25	4,04	6,25	9,96	5,95	8,53
Suecia	9,50	4,72	7,09	10,22	5,55	7,97	19,21	12,20	16,60
Cataluña	13,35	5,51	9,42	22,08	8,63	15,94	27,56	14,79	23,06
Caserta	7,48	3,74	5,66	11,83	6,24	9,30	12,90	9,36	11,67

Tabla 13. Prevalencia de la exposición (%) a ISRS (grupo N06AB) en 2011.
M: mujeres, H: hombres A: ambos.

5.6 Revisión sistemática

La búsqueda de meta-análisis publicados desde Septiembre de 2010 hasta Enero de 2016 en Pub Med, Embase, WoS y Cochrane Library nos devolvió 12458 títulos, que tras extraer los duplicados nos dejó un total de 9131. Durante los meses de Mayo y Junio de 2016 AGL y BS los revisaron de manera manual. Tras descartar 9088 por el título y/o abstract al no coincidir con la materia de estudio se revisaron los 43 títulos restantes concluyendo que seis publicaciones eran válidas para utilizar el valor calculado como RR de la fractura de cadera asociada al uso de AD. Figura 18 y Tabla 14.

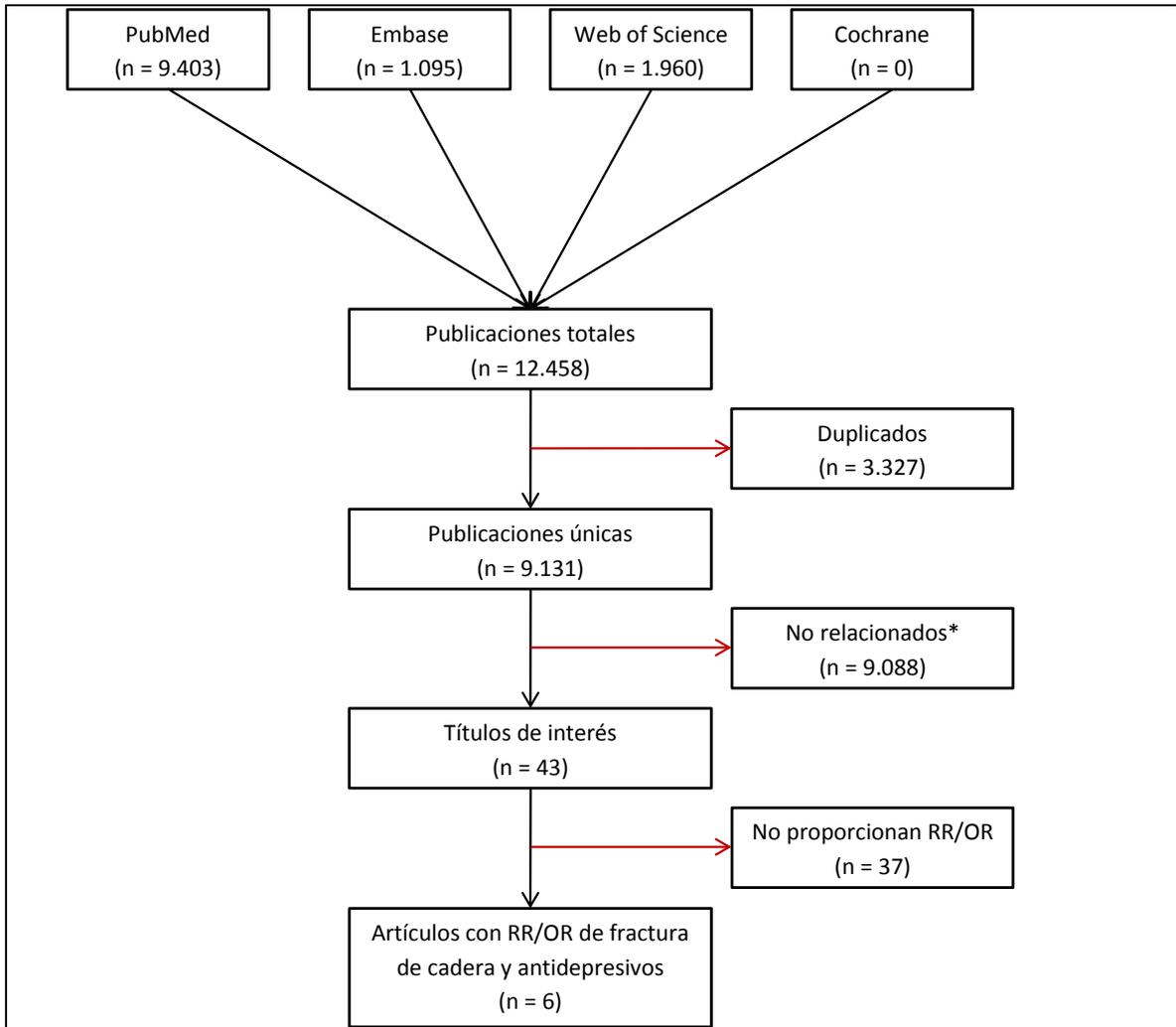


Figura 18. Desarrollo de la revisión sistemática para obtener artículos con RR de la fractura de cadera asociada al uso de AD.

*No relacionados por no presentar en el título o abstract contenido relacionado con la búsqueda

Tras la lectura y análisis de los seis meta-análisis finales se decidió seleccionar el que obtuvimos tras la revisión sistemática la decisión fue la de tomar los datos del RR calculado en el meta-análisis publicado por Rabenda et al. por ser el estudio que presentaba, entre otros criterios, mayor calidad metodológica según la escala AMSTAR en la realización de revisiones sistemáticas (puntuación 10/11), mayor número de estudios incluidos con una mayor calidad metodológica evaluada por la Newcastle Ottawa Scale (73% > 7), menor porcentaje de heterogeneidad (85,8%) y el que con estas características calculaba RR para los dos principales grupos de AD (TCA y SSRI) además de para AD de manera global^{156,175,181}.

Las características de los 6 meta-análisis están descritas en la Tabla 14.

Publicación	Bases de datos utilizadas (período de la búsqueda)	Número y tipo de estudios incluidos	Calidad de los estudios. New Castle Ottawa Scale (NOS)	OR/RR AD (IC 95%)	I^2 (%)	OR/RR (IC95%) TCA	OR/RR (IC95%) ISRS	AMSTAR ₁₇₅
Eom C-S, Lee H-K, Ye S, Park SM, Cho K-H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res. 2012;27(5):1186–95. ¹⁸²	MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library (desde el inicio hasta el 20 de Octubre de 2010)	12 estudios (7 casos controles y 5 de cohortes)	6,91	2,06	62			7
Oderda LH, Young JR, Asche C V, Pepper GA. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. Ann Pharmacother. 2012;46(7–8):917–28. ¹⁵⁵	PubMed/MEDLINE (Enero 1966- Enero 2011)	14 estudios en mayores de 65 años (11 casos y controles y 3 cohortes)		1,77 (1,53-2,06)	89	1,71 (1,43-2,04) $I^2 = 94\%$	1,94 (1,37-2,76) $I^2 = 87\%$	3

<p>Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. Osteoporos Int.2012 Jan;23(1):365–75.¹⁵⁸</p>	<p>MEDLINE; EMBASE, PsycINFO hasta 22 Febrero 2011. También Dissertation Abstracts Online and the proceedings of the International Osteoporosis Foundation World Conference on Osteoporosis from 2000 to 2010.</p>	<p>13 estudios (6 casos y controles y 7 de cohortes), de fractura de cadera 7 estudios</p>	<p>11/13 estudios NOS≥7</p>				<p>1.70 (1,48-1,95)</p>	<p>9</p>
<p>Wu Q, Qu W, Crowell MD, Hentz JG, Frey KA. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. J Bone Miner Res. 2013Apr;28(4):753–63.¹⁵⁹</p>	<p>Scopus, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, ISI Web of Science, and WorldCat Dissertations and Theses (del inicio a 18 agosto 2012)</p>	<p>12 estudios (7 de casos y controles y 5 de cohortes),</p>	<p>9 de 12 estudios NOS≥7</p>			<p>1,52 (1,28–1,81)</p>		<p>10</p>
<p>Rabenda V, Nicolet D, Beudart C, Bruyere O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. OsteoporosInt. 2013;24(1):121–37.¹⁵⁶</p>	<p>MEDLINE (Abril 1966- Abril 2011), PsycINFO (1967- Abril 2011) y la Cochrane Systematic Review Database(2005- Abril 2011)</p>	<p>19 estudios de fractura de cadera</p>	<p>73% de los estudios NOS ≥7</p>	<p>1,47 (1,36–1,58)</p>	<p>85</p>	<p>1,43, (1,28–1,61)</p>	<p>1,64, (1,42–1,89)</p>	<p>10</p>

<p>Prieto-Alhambra D, Petri H, Goldenberg JSB, Khong TP, Klungel OH, Robinson NJ, et al. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. <i>Osteoporos Int.</i> 2014 Mar;25(3):847–55.¹⁵⁷</p>	<p>PubMed, Cochrane Library, and Embase (hasta Septiembre 2010)</p>	<p>11 estudios para cualquier AD (4 cohortes y 7 casos y controles). 6 estudios para SSRI (2 de cohortes y 4 casos y controles) y 6 estudios para TCA (1 de cohortes y 5 de casos y controles)</p>		<p>1,70 (1,47-1,98)</p>	<p>93</p>	<p>1,59 (1,32-1,93) I²= 83%</p>	<p>1,86 (1,50-2,31) I²= 91%</p>	<p>4</p>
--	---	--	--	-----------------------------	-----------	--	--	----------

Tabla 14. Meta-análisis publicados hasta marzo de 2016 con datos de RR de fractura de cadera por antidepresivos.

Siguiendo la estrategia de búsqueda de Rabenda et al. en PubMed realizamos una nueva búsqueda desde Abril de 2011 a Enero de 2016 para valorar la posible existencia de nuevos estudios observacionales publicados que pudieran aportar nueva información. La búsqueda nos devolvió:

- un estudio realizado con población taiwanesa calculando HR que eran inferiores a 1,5, siendo descartado al no ser representativo de nuestras poblaciones de estudio¹⁸³.
- otro realizado en Australia en mayores de 65 años entre 2008 y 2010, que calculó un OR mayor para ISRS (1,54, IC95% 1,28-1,86) que para TCA (1,18, IC95% 0,91-1,52), como se venía observando en otras publicaciones¹⁸⁴.
- dos estudios que no calculaban el riesgo de fractura de cadera de manera específica, sino para fracturas en general^{185,186}.
- un estudio italiano analizaba las prescripciones en el año previo a la fractura de cadera, encontrando que un 15,7% de los pacientes con fractura de cadera tenían un AD prescritos, siendo los más prevalentes tras los antihipertensivos y los gastroprotectores, pero no calculaba ninguna medida de riesgo¹⁸⁷.
- un estudio sueco en mayores de 75 años calculaba un OR para fractura de cadera por AD ajustado por edad, sexo y comorbilidades de 1,66(IC95% 1.42-1.95)¹⁸⁸.
- una serie de 4 estudios publicados en 2016 calculaban el riesgo de fractura de cadera por AD en bases de datos europeas (BIFAP de España, Dutch Mondriaan de Países Bajos y THIN de Reino Unido) según diferentes estrategias de diseño de los estudios y de análisis estadístico realizado, llegando a resultados similares en cuanto al riesgo de fractura de cadera por AD, siendo mayor en ISRS que en TCA¹⁸⁹⁻¹⁹².

5.7 Fracción Atribuible Poblacional

Nuestro cálculo de la atribución de fracturas de cadera por AD nos muestra una FAP mayor en las mujeres de más edad que en hombres en todas las franjas de edad y que en mujeres más jóvenes. Esta FAP es mayor para los ISRS que para los TCA. Figura 31.

Los RR aplicados en la fórmula tomados del meta-análisis de Rabenda et al. están descritos en la tabla 15 y las prevalencias de exposición a los AD por edad y sexo según grupo de AD en los diferentes países en las tablas 11, 12 y 13, presentadas en el apartado 5.5.

	Antidepresivos (N06A)	TCA (N06AA)	ISRS (N06AB)
RR (IC95%)	1,47 (1,36-1,58)	1,43 (1,28-1,61)	1,64 (1,42-1,89)

Tabla 15. Riesgo relativo de la fractura de cadera por antidepresivos e intervalo de confianza al 95%.

Con estos datos aplicamos la fórmula para estimar el porcentaje de fracturas de cadera que pueden ser atribuidas al uso de AD. Los límites de confianza fueron calculados por estimación siguiendo la metodología explicada en el artículo de Greenland descrita en métodos¹⁶⁴.

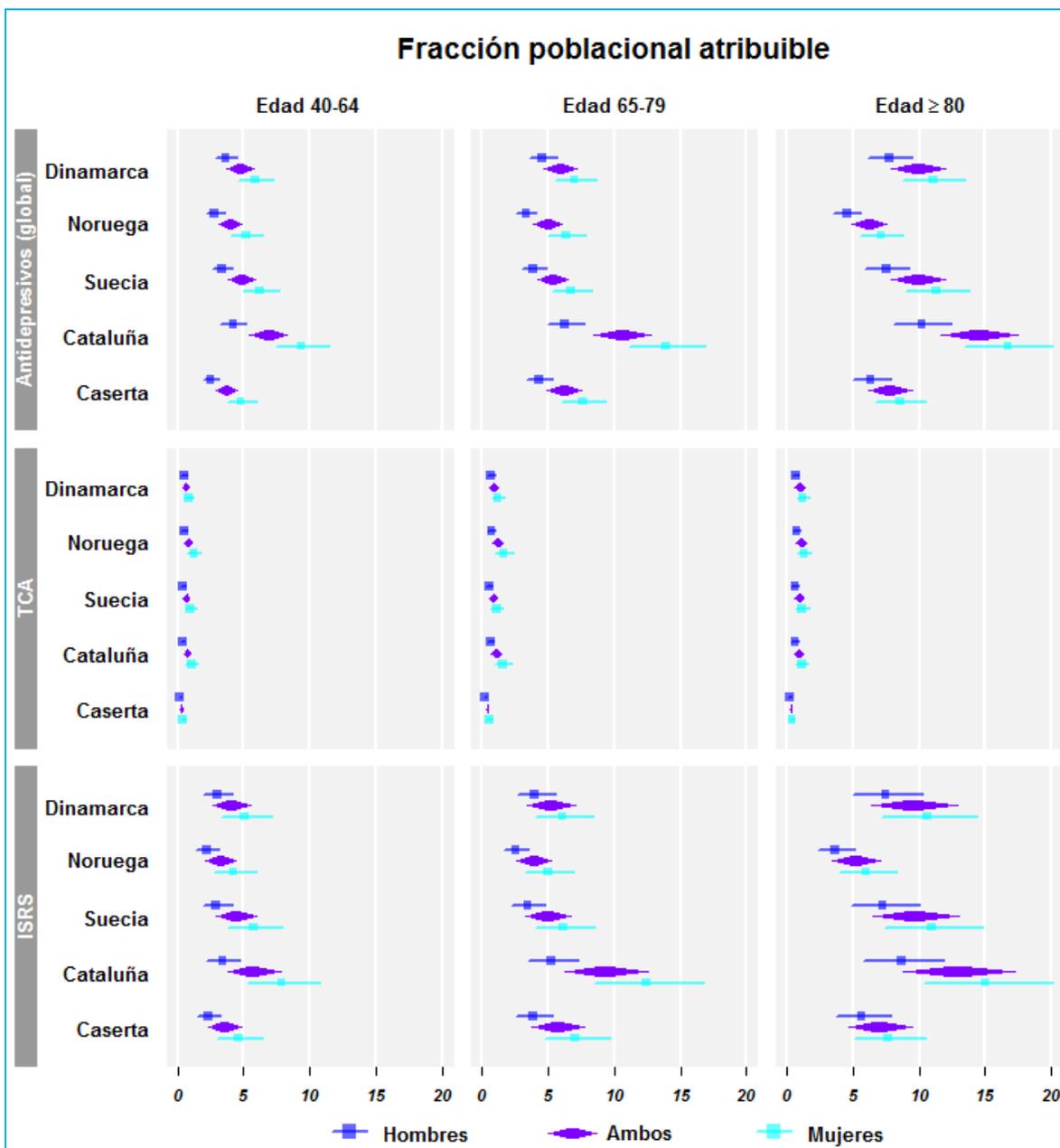


Figura 31. Fracción atribuible poblacional de los antidepresivos, de los TCA y de los ISRS en la fractura de cadera (%) en 2011 por países.

6. DISCUSIÓN

6.1 Primer estudio: Determinantes del consumo de antidepresivos en varios países europeos.

Encontramos un aumento en el consumo de AD a lo largo del periodo estudiado, de 2007 a 2011, destacando Dinamarca, Suecia y Cataluña como los países de mayor consumo seguidos de Noruega y Véneto.

Estos resultados son concordantes con los descritos previamente en la literatura^{31-33,38,42,43,45}. Se debe tener en cuenta que las comparaciones de los resultados en consumo de AD son difíciles por las diferentes bases de datos que se utilizan para realizar los estudios y los diferentes métodos aplicados en estos, si bien la tendencia al aumento en el consumo de AD es común a todos los estudios^{171,189}.

En el estudio de Abbing-Karahagopian, que medía la prevalencia de la prescripción de AD, se mostraba una tendencia a aumentar el consumo de AD de 2001-2009, tendencia que continua observándose en nuestros resultados³².

Simó et al. justo en un periodo previo al de nuestro estudio (2000-2007) describía que Suecia tenía el mayor consumo de AD (61,9DID de media durante los 7 años) y España el de menor consumo (40,9 DHD) encontrándose Dinamarca (52,9DHD) y Noruega (49,4DHD) en medio sin mostrar datos de Italia, mientras que nosotros encontramos que, si bien en el inicio es Suecia, posteriormente Dinamarca es la que lidera el consumo en nuestro estudio y Cataluña se encuentra muy por encima de Noruega en el consumo de AD de 2007-2012, al contrario que en este estudio, pudiéndose deber este cambio final al estancamiento en el aumento de AD en Noruega y el aumento en Cataluña³³.

Coincidiendo con nuestros resultados de consumo de ISRS, el estudio observacional del grupo ESEMeD, que analizaba los patrones de prescripción en 12 países europeos, encontró que el grupo de los ISRS (N06AB) era el que mostraba mayor consumo (63,3% de todos los pacientes que tomaban AD)⁹².

En España ya hemos mencionado el informe de la AEMPS del uso de AD durante 2000-2013 que describía la tendencia al alza del consumo de AD, con un patrón similar al que hemos observado en nuestro estudio en Cataluña³⁷. Pero el porcentaje de crecimiento no

es igual para todas las regiones, por ejemplo en Almería (Sur de España) el aumento en el consumo de AD entre 2004-2010 fue del 2,52% al año, mientras que en nuestro estudio en Cataluña el aumento medio anual fue del 5,14%. Podrían ser diferencias entre norte y sur de España aunque hemos de tener en cuenta que los datos tienen 3 años de diferencia¹⁹³.

En Italia este incremento en el uso de AD ya había sido descrito en años anteriores (2003-2009) y, en concreto en la región de Ferrara, la venlafaxina fue el principio activo más consumido durante 2007-2009 a pesar de que el grupo que mostró un mayor consumo fue el N06AB(ISRS) y la venlafaxina se encuentra en el grupo de otros (N06AX)⁴⁰⁴². En Reino Unido la venlafaxina tuvo un pico máximo de uso en 2004 desde entonces su uso ha ido disminuyendo¹⁹⁴. En nuestro estudio la venlafaxina es el principio activo más consumido del grupo N06AX en todos los países durante los años de estudio, excepto en Suecia donde el principio activo más consumido de este grupo es la mirtazapina.

Para explicar este aumento en el uso de AD se han propuesto varias hipótesis, como que los pacientes reciben tratamiento con AD durante prolongados periodos de tiempo o que estos fármacos se usan en otras indicaciones como la ansiedad y problemas de adicción⁵³¹⁹⁵. Otros estudios que han analizado el periodo de mantenimiento del tratamiento con AD han descrito que éste no es tan prolongado como indican las guías terapéuticas: en la región italiana de Emilia-Romagna sólo un 24% de los pacientes tenía una adherencia al AD pautado más allá de 4 meses¹⁹⁶ o un estudio francés en mayores de 65 años analizaba que menos del 20% seguía las recomendaciones de las guías de práctica clínica, como la no prescripción de TCA en este grupo de edad o un tiempo mínimo de tratamiento de 6 meses¹⁹⁷.

Cabe destacar que el aumento en el consumo de AD en nuestro estudio se debe principalmente a las personas mayores y mujeres entre la cuarta y sexta década de la vida.

En nuestros países de estudio durante el período de 2007-2011 los mayores de 65 años han mostrado ser los principales usuarios de AD, especialmente del grupo ISRS. El elevado consumo de este grupo de AD, junto con el grupo de otros (N06AX) podría ser explicado por las múltiples comorbilidades en las personas mayores^{36,198,199} y por el mejor perfil de seguridad demostrado por los ISRS frente a los TCA^{130,200}.

En los países nórdicos la diferencia entre géneros en el consumo de AD también llega a ser del doble para mujeres entre la población joven. Esta diferencia ha sido descrita previamente para Suecia en un estudio en 2010, donde las mujeres consumían 106,60 DHD frente a 55,35 DHD en los hombres³⁵. También en Suecia un estudio observó que hasta un 40% de las mujeres entre 35-65 años consumen algún tipo de fármaco²⁰¹.

Sin embargo en la región del Véneto, un estudio que recogía datos de pacientes femeninas consumidoras de AD que acudían a 100 farmacias, establecía que sólo un 13% de las usuarias de AD eran mayores de 64 años, mientras que en nuestro estudio en Véneto el mayor consumo de AD lo presentan las mujeres de más de 65 años²⁰².

Un estudio en Cataluña en 2002 describía las diferencias en consumo de fármacos por edad y sexo, estando los AD en 6º lugar en las mujeres de 35-65 años y en la 14ª posición en los hombres de esa edad²⁰³. En hombres de 65 años no se encontraron los AD en la lista de los más prescritos (en mujeres en la posición 10ª para esa franja de edad).

Los estudios publicados concuerdan como observamos con nuestros resultados en un mayor consumo de AD entre mujeres, muchos de ellos lo relacionan con su papel reproductivo y cultural^{36,43,201,203,204}.

En población infantil y adolescente, tras las alertas de la FDA respecto al riesgo de suicidio asociado al uso de AD en estas poblaciones, cabría pensar que el uso de AD disminuiría o al menos se mantendría estable, pero esto no es así en nuestro estudio, salvo para la población femenina menor de 19 años de Noruega donde se mantiene estable, aumentando su consumo en el resto de poblaciones estudiadas.

En Dinamarca este aumento concuerda con el descrito en un estudio que analizaba la prescripción de medicación psicotrópica en niños y adolescentes (0-17 años) de 1996 a 2010 donde se observa que los AD tras los estimulantes aumentan su consumo en esta población durante el periodo estudiado, y más en el género femenino²⁰⁵.

Sin embargo, en Verona, ciudad localizada en la región del Véneto, en 2004-2008 se describía una prevalencia en el uso de AD en menores de 18 años estable²⁰⁶. En nuestro estudio en Véneto inicialmente aumenta el consumo en estas edades, decayendo de

2009 a 2011, podríamos decir que el consumo se mantiene estable, similar a lo descrito para años previos en Verona.

En Finlandia tampoco se describió una disminución de su consumo tras la alerta (2002-2005) pero sí en EEUU y Holanda entre 2003-2005^{51,79}.

DETERMINANTES DE CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS

El consumo de los AD resultó estar fuertemente asociado y con significación estadística con la tasa de desempleo y la de psiquiatras en el análisis intra-países. En este análisis intra-países también se observó una relación moderadamente positiva con la tasa de médicos generales y negativa con la tasa de inmigración ($r_p=0,50$ y $r_p=-0,52$ respectivamente).

En el análisis inter-países la variabilidad en el consumo de AD resultó estar fuertemente asociada con el gasto farmacéutico ($r_p=0,66$) y la tasa de médicos generales, esta última, al contrario que nuestra hipótesis, mostró una relación fuertemente negativa ($r_p=-0,96$).

Entre los determinantes culturales, una vez ajustada la relación por el gasto farmacéutico y la tasa de médicos generales, dos dimensiones estuvieron asociadas al consumo de AD, la Masculinidad y la Orientación a largo plazo ($r_s=-0,74$ y $r_s=-0,98$ respectivamente).

Varios estudios analizan las consecuencias de la crisis económica en la salud mental de los pacientes y en si la crisis ha determinado unas mayores tasas de enfermedad mental, lo que podría estar relacionado con el uso de AD^{56,207,208}.

El gasto farmacéutico estuvo relacionado con el uso de AD en nuestro estudio posiblemente debido a los cambios en las políticas de consumo farmacéutico realizadas para garantizar el acceso a los AD en tiempos de recesión económica^{31,209}.

Según el informe de 2013 de “La salud de un vistazo” la crisis que se inició en 2008 acabó con un periodo en el que el gasto en salud en muchos de los países de la OECD había crecido más rápido que el PIB³¹. En la mayoría de los países europeos el volumen de ventas farmacéutico había aumentado mientras que su valor había disminuido seguramente por los cambios en las políticas de reembolso, copago y la promoción de los fármacos genéricos como medidas para controlar el gasto farmacéutico^{209,210}.

En un análisis hecho con el gasto en salud en 27 países europeos se establecía que los individuos que vivían en países que gastaban más en salud (datos del Banco Mundial en dólares americanos gastados en salud per cápita en 2010) tenían mayores probabilidades de tomar AD lo que concuerda con la relación establecida en nuestro estudio del consumo de AD con el gasto farmacéutico²¹¹.

Durante el período de estudio, 2007-2011, la tasa de desempleo aumentó en todos los países. Encontramos una correlación fuertemente significativa entre la tasa de desempleo y el consumo de AD en la correlación intra-países ($r=0,78$, $p>0,001$). En los estudios publicados se encuentran resultados contradictorios, algunos establecen que si existe relación entre las tasas de desempleo y la sintomatología depresiva, incluso mayor en los hombres y otros no encuentran mayor demanda asistencial en salud mental en épocas de aumento de la tasa de desempleo^{59,62,63}.

En Noruega un estudio de casos y controles establecía que la pérdida de empleo se asociaba, sobre todo un mes antes de que aconteciera, con un mayor riesgo de iniciar tratamiento con medicación AD por encima de ansiolíticos e hipnóticos, riesgo mayor en los hombres²¹².

Por otro lado, un estudio sueco llevado a cabo entre 1998-2009 mostraba que un aumento en el desempleo llevaba a un descenso en el consumo de AD expresado en DDD⁶¹, contrario a nuestro resultado en el análisis intra-países.

Si bien el estudio realizado en las farmacias de la región del Véneto observó una relación del desempleo en mujeres con el consumo de AD y ansiolíticos, lo que sí concordaría con la correlación observada intra-países²⁰².

Estas diferencias en la relación del desempleo con el consumo de AD según los diferentes países podrían explicar, entre otras, la falta de relación a nivel inter-países en nuestro estudio para este determinante.

Cuando hablamos de depresión en la población inmigrante es importante tener en cuenta la relación que los médicos generales establecen con la población inmigrante a la hora de aplicar las guías terapéuticas y las clasificaciones de la depresión²¹³.

Los inmigrantes debido a las dificultades lingüísticas y a la somatización, junto con la falta de acceso a los sistemas de salud podrían estar infradiagnosticados y por lo tanto infratratados, aunque los datos, respecto al abordaje de la depresión en población inmigrante son contradictorios como ya apuntábamos en la introducción^{64,65,71,214}.

En los países nórdicos encontramos un aumento de la patología psiquiátrica entre la población inmigrante mientras que en España existen varios estudios en los que las tasas de depresión entre los inmigrantes son similares a las de la población nativa⁶⁴. Las diferencias en el tratamiento entre inmigrantes y autóctonos ya han sido estudiadas previamente^{69,72}. Por ejemplo un estudio en Madrid en 2003-2004 en que un porcentaje de inmigrantes con depresión fue del 5,4%, sólo un 6% recibía tratamiento con fármacos AD, cuestión que podría ser explicada en parte por la irregular situación administrativa de los inmigrantes²¹⁴. Habría que recordar que las Naciones Unidas definen en su artículo 12 el derecho a la salud de manera completa indicando que el derecho a la salud es "el derecho de todos al disfrute del nivel más alto posible de salud física y mental" y que debería extenderse a todos los ciudadanos^{72,215}.

Esta podría ser la razón de no poder establecer una relación en la tasa de inmigración con el consumo de AD en el análisis inter-países pero sí mostrar una correlación moderada y negativa en el análisis intra-países ($r_p = -0,52$, $p 0,02$) donde aunque exista una elevada prevalencia de depresión en estas subpoblaciones no se consumen más fármacos AD por las razones anteriormente mencionadas.

La relación entre el uso de AD y el suicidio es controvertida. En este estudio se hipotetizó que la tasa de suicidios podría estar relacionado con el uso de AD puesto que los AD han demostrado ser efectivos reduciendo los síntomas de la depresión y que muchas de las personas que se suicidan están deprimidas, lo que llevaría a que el aumento de la tasa de suicidios podría relacionarse con un aumento en el uso de AD en pacientes con ideación autolíticas.

Se describía en la introducción que los estudios publicados en torno a la posible relación entre el consumo de AD y la tasa de suicidio mostraban resultados contradictorios. Se debe de tener en cuenta que los estudios sobre suicidio y AD tienen diferentes diseños, grados de severidad de depresión, o escalas utilizadas lo que hace difícil su comparación²¹⁶.

Un estudio analizó el riesgo de intento de suicidio en pacientes tratados con AD sin encontrar mayor riesgo de gestos autolíticos en consumidores de AD, independiente del grupo (TCA o ISRS) o del periodo de consumo (reciente o pasado)²¹⁷.

En el estudio realizado en Andalucía (España) entre 2002-2010 la tasa de suicidios se relacionaba débilmente y con sentido cambiante según los grupos de edad y sexo con el consumo de AD a lo largo de los diez años²¹⁸.

Mientras que se han publicado estudios que han observado un aumento de la tasa de suicidios entre los usuarios de AD, sobre todo en el grupo de N06AX, donde se encuentran los más recientemente comercializados, otros estudios más antiguos no encontraron relación con los ISRS tras el inicio de la comercialización de los mismos la tasa de suicidio decaía pero se estabilizaba posteriormente a pesar de continuar aumentando el consumo de ISRS^{85,219}.

No se ha podido establecer en este trabajo que el aumento en el consumo de AD esté relacionado con la tasa de suicidios como formulamos en la hipótesis coincidiendo con varios estudios europeos llevados a cabo en los mismos países^{41,82,218}.

Los psiquiatras y los médicos generales son los principales prescriptores de AD y habíamos hipotetizado que tendrían una correlación positiva con el consumo de AD. Así resulta en el análisis intra-países para la tasa de psiquiatras (0,76 $p < 0,001$), sin embargo en el caso de los médicos generales en el análisis inter-países éstos tienen una correlación negativa con el consumo de AD (-0,96 $p > 0,32$), es decir, a más médicos generales menor uso de AD.

Hay que tener en cuenta que aun siendo médicos generales y psiquiatras los principales prescriptores de los AD, el papel de los psiquiatras no es el mismo en todos los países. En España los psiquiatras colaboran con los médicos generales y como el número de psiquiatras es relativamente bajo (una media de 0,09 por 1000 habitantes frente a Noruega con 0,22 por 1000 habitantes) los pacientes con estados depresivos moderados son atendidos por médicos generales mientras que en países con mayor tasa de psiquiatras se realizan más derivaciones a la consulta especializada^{31,97}.

Una posible explicación a nuestros resultados podría deberse a la variabilidad descrita en la literatura respecto a la manera de prescribir de los diferentes médicos generales respecto a especialistas y entre los mismos especialistas^{16,95,97,103,220,221}.

En cuanto a la prescripción, un estudio en el que se evaluaban siete guías del manejo de la depresión en atención primaria (procedentes de países de habla inglesa: EEUU, Canadá, Irlanda, Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda y Singapur) indicaba que existían importantes limitaciones para la aplicación de determinadas terapias psicológicas en el ámbito de primaria, recurriendo a tratamiento farmacológico en ocasiones con dudosa indicación, lo que podría también explicar la diferencia en las prescripciones realizadas por médicos generales y psiquiatras²²².

Estas diferencias encontradas en los estudios podrían explicar que en el nuestro, en el análisis intra-país, la tasa de psiquiatras se correlacione de manera positiva con el consumo de AD mientras que en el análisis entre-países es la tasa de médicos generales la que se relaciona negativamente con el consumo de AD, quizás porque a mayor número de médicos generales se pueda hacer más psicoterapia y no sea necesaria la prescripción de AD.

DETERMINANTES CULTURALES

En el análisis crudo inter-países se observa una correlación negativa entre el consumo de AD y la dimensión de la Masculinidad de Hofstede ($r_s=-0,69$), mientras que la Indulgencia presenta una fuerte correlación positiva ($r_s=0,81$). La relación positiva con la dimensión de Indulgencia se ha interpretado en el sentido de que países con altas puntuaciones que premiarían a sus habitantes, querrían que la gente disfrute, y por tanto consumirían más AD para encontrarse mejor. Por lo tanto prescribir AD o consumirlos no estaría mal visto aumentando el consumo. Sin embargo en países con alta puntuación en Masculinidad, estaría mal visto no ser fuerte y necesitar tomar AD, por ello consumirían menos estos medicamentos mostrando esta dimensión una relación negativa.

Al realizar el análisis multivariante el uso de AD está relacionado, de manera negativa, con dos de las seis dimensiones culturales de Hofstede: Masculinidad y Orientación a largo plazo una vez ajustadas por el gasto farmacéutico y la tasa de médicos generales ($r_p=-0,74$ y $r_p=-0,98$, respectivamente).

Como ya hizo J. Hoebert en su tesis que hipotetizaba para la duloxetine que la dimensión de la Masculinidad tendría una correlación negativa con su uso, así ha resultado también en nuestro estudio para el consumo de AD en general²²³. A nuestro entender países con una elevada puntuación en esta dimensión no tendrían en cuenta la depresión como enfermedad a tratar mientras que los países con bajas puntuaciones, los denominados países femeninos, priorizarían el bienestar psicológico de su población y utilizarían más AD para lograr este bienestar. En un estudio del consumo de antibióticos y su posible relación con las dimensiones culturales de Hofstede la dimensión Masculinidad demostró estar fuertemente relacionada, una vez ajustado por el PIB, con el consumo de antibióticos. Los autores explicaban esta relación porque en los países con alta puntuación en esta dimensión los antibióticos serían tenidos en cuenta como medicinas “fuertes” que curan rápidamente y vuelves a la “lucha”¹¹¹. Hay que tener en cuenta también que los AD en los países estudiados son medicamentos que necesitan de prescripción médica, por lo que reforzaría aún más la hipótesis que países con altas puntuaciones en Masculinidad no sólo no buscarían ayuda si no que, esta ayuda por parte de médicos y psiquiatras podría no serles ofrecida en forma de AD. Sin embargo si los AD hubieran sido medicamentos de venta libre se podría pensar que países con altas puntuaciones se consumirían más para mantener el lema “los chicos no lloran”.

Respecto a la dimensión de Orientación a largo plazo la hipótesis de que países con bajas puntuaciones intentarían conseguir rápidamente beneficios positivos, en este caso solucionar la depresión cuanto antes mejor, determinando que estos países consumirían más AD se ha visto confirmada en nuestro estudio. Los países con altas puntuaciones tendrían en cuenta otros aspectos en la evolución de la enfermedad: solución de los problemas a largo plazo, potenciales efectos colaterales de las medicaciones. Bajo nuestra hipótesis en estos países los nuevos AD serían aún menos utilizados, al ser más precavidos de cara al futuro, pensarían en las reacciones adversas que podrían presentar y aún no están descritas, confirmándose así nuestra hipótesis.

En los estudios publicados, si bien la cultura y la medicina han estado bastante relacionadas con múltiples referencias, en el campo del uso de medicamentos sólo hemos encontrado estudios publicados para explicar el consumo de antibióticos utilizando las dimensiones culturales de Hofstede^{110,111,224}. Aunque existen publicaciones que hablan de cultura y salud mental no hemos encontrado más que una a la hora de intentar establecer la relación de la cultura con el consumo de AD²¹¹. Este estudio relaciona el uso de AD en 27 países europeos con datos de la encuesta Eurobarometer 2010, en la que

existían apartados respecto a la actitud frente a personas con enfermedades mentales y el estigma hacia este tipo de pacientes. El estudio pretendía entender las diferencias entre países acerca del uso de AD, y concluía que en países donde sus habitantes consideraban como peligrosas a las personas con problemas mentales o que consideraban que no se curaría nunca o que se sentían culpables por su enfermedad, tenían más probabilidades de consumir AD.

En un estudio que comparaba el tratamiento con AD y las diferencias culturales entre Turquía y Suecia se observó que la población turca consultaba más por problemas físicos (dolor, fatiga, molestias gastrointestinales) cuando estaba deprimida y además mostraba una mayor tasa de respuesta a los AD en la 8ª semana de tratamiento ¹⁰⁸. Sin embargo este estudio no establecía comparaciones culturales, sino que describía las diferencias culturales que estos dos países presentan en el campo de la depresión, por lo que no podemos comparar nuestros resultados.

A finales de los 90 se publicaba un estudio que intentaba relacionar las dimensiones culturales de Hofstede con la sensación psicológica de bienestar, que había sido recogida mediante una encuesta a individuos en 36 naciones²²⁵. Se podría pensar que la sensación de bienestar, subjetiva, se relaciona con la salud mental y que a mayor sensación de bienestar menor consumo de AD. En este estudio la correlación fue negativa para la dimensión de la Masculinidad de Hofstede, es decir a mayor puntuación en esta dimensión la percepción del país era de menor sensación de bienestar, lo que podría hacernos hipotetizar que consumirían más AD, y la relación sería contraria a nuestra hipótesis y a nuestros resultados.

Podríamos haber intentado relacionar el uso de los AD con el cumplimiento de los derechos humanos, en el sentido de países que han otorgado a sus ciudadanos más derechos civiles y políticos podrían hacer que sus miembros se encontraran mejor con lo que consumirían menos AD. Diener et al. establecen que países que son más homogéneos en términos de etnias, religión, lenguaje y cultura son los que tienen menos luchas nacionales y mayor unidad política que los que culturalmente son menos homogéneos. En su estudio, la dimensión individualismo de Hofstede presentó una relación positiva con la sensación de bienestar con lo cual la correlación que se podría hipotetizar es, nuevamente, inversa a la nuestra²²⁶.

E. H. Schein en la tercera edición de su libro “Cultura organizativa y liderazgo” definió la cultura como el modo en el que un grupo de personas resuelve sus problemas y reconcilia dilemas²²⁷. En nuestro caso el consumo de AD podría ser la solución al problema de la depresión para ciertos pacientes, pudiendo una vez más destacar la importancia de la cultura como determinante en el consumo de fármacos, especialmente de AD. La cultura y cómo entenderla para tener éxito en los negocios llevó a que Trompenaars y Turner definieran siete dimensiones culturales según el origen de los problemas: si nacían de la relación con los otros, si provenían del pasado o si se debían a la relación con su entorno²²⁸. Algunas de estas dimensiones (individualismo y “colectivismo”) nos recuerdan a las dimensiones culturales de Hofstede pero sin puntuaciones o clasificaciones para cada país que nos permitiesen establecer una posible relación. Por eso consideramos que las dimensiones de Hofstede eran en cierto modo la manera de utilizar medidas para cuantificar algo tan complejo como es la cultura.

Los AD son medicamentos que se consumen en todo el mundo con una eficacia relativamente dudosa. La depresión es una enfermedad con diferentes puntos de vista según las personas, y la cultura juega un papel decisivo en la opinión de las personas, médicos y pacientes, respecto a esta enfermedad y en su decisión relativa al uso de AD.

6.2 Segundo Estudio: Fracción atribuible poblacional del uso de antidepresivos en la fractura de cadera.

En nuestro estudio observamos la mayor prevalencia de exposición en Dinamarca, Suecia y Cataluña. Esta prevalencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres. La mayor prevalencia de exposición a AD es en las mujeres catalanas >80 años (42,7%) frente a los hombres de Caserta de 40 a 64 años (5,4%).

En el estudio de Prieto-Alhambra la prevalencia de exposición a AD es calculada a partir de datos de consumo de IMS mediante el cálculo de un factor de conversión para obtener la posible prevalencia de exposición a AD en el resto de países que estudian. Con esto su prevalencia de exposición a AD para España es de 7,14% y en Italia 4,35%¹⁵⁷. En nuestro estudio los datos de la prevalencia son obtenidos a partir del número de usuarios de AD, por lo que si bien no asegura 100% que los usuarios (aquellos que han retirado una prescripción al año registrados en las diferentes bases de datos) sean realmente usuarios de estos fármacos es una aproximación más veraz a un usuario de un fármaco que a través de datos de ventas. Asumimos así que nuestro cálculo de la prevalencia de

exposición al utilizar datos de toda la población está libre de error aleatorio, a diferencia de la exposición calculada en los estudios realizados en los países nórdicos donde esta prevalencia es estimada a través de muestras poblacionales²²⁹.

Respecto a la edad, los ISRS son más recomendados en las personas mayores por su perfil de seguridad en cuanto a efectos adversos comparado con los TCA¹³, sin embargo sólo observamos un mínimo descenso de la exposición a TCA de los 65-79 años frente a los ≥ 80 años en Noruega (2,76% a 2,55%), Cataluña (2,62% a 2,19%) y Caserta (0,94% a 0,78%) que no se observa en Dinamarca (2,13% a 2,33%) ni en Suecia (1,93% a 2,24%). En el caso de los ISRS hay un aumento de la prevalencia de exposición a AD con la edad en todos los países.

En el estudio de Abbing-Karahagopian et al, Dinamarca muestra esta tendencia en la prevalencia de exposición a ISRS superior a TCA, describen un 0,9% de usuarios de TCA y un 5,5% para ISRS, comparable a lo encontrado en España (base de datos utilizada BIFAP) donde la prevalencia de usuarios de TCA es de 1,1% frente al 5,5% de usuarios de ISRS³².

Nuestra prevalencia de exposición en Dinamarca es similar a la detallada en el estudio en el condado de Funen con alrededor de un 20% de mujeres mayores de 80 años usuarias de AD del grupo ISRS³⁶.

Sin embargo en un estudio en Almería en 2010 la prevalencia de exposición a AD para la población global fue de 8,7%, más baja que para Cataluña en nuestros estratos de edad, si bien es una prevalencia global de la población que podría estar subestimada para estos grupos de edad, así como el hecho de ser dos regiones diferentes en el mismo país podrían explicar estas diferencias¹⁹³.

Los resultados estimados para Caserta de la prevalencia de exposición se encuentran en la línea, si bien ha aumentado discretamente, que los obtenidos en el estudio realizado en esta misma provincia en 2003-2004⁴³.

En varios estudios se ha descrito un mayor uso de AD por parte de las mujeres así como un aumento con la edad, por lo que esperamos una mayor prevalencia de exposición a AD en las mujeres⁴⁷²⁰⁴. Nosotros encontramos esta mayor prevalencia de exposición a AD en todos nuestros países de estudio, así como tanto en el estudio de Abbing-

Karahagopian et al. como en el de Prieto Alhambra en que la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres. En el de Abbing-Karahagopian et al. Dinamarca tiene una prevalencia en mujeres de 70 a 79 años en torno al 14%, y en España es del 18% aproximadamente, mientras que para los hombres las prevalencias son mucho menores, 8% para cada uno de estos países. Si bien nuestros datos de prevalencia corresponden a una región geográfica diferente (Cataluña) y a unos intervalos de edad algo distintos (de 65 a 79 años) ofrecen una prevalencia algo superior tanto en mujeres (34,4%) como en hombres (14,2%)^{32,157}.

Esta mayor prevalencia de exposición a AD en mujeres y con la edad afecta a la estimación de la FAP en tanto en cuanto aumenta el porcentaje de fracturas que podrían ser atribuidas al uso de AD en poblaciones cuanto mayor sea la proporción de mujeres que las componen, puesto que habría más usuarios de AD de manera global.

Nuestra revisión sistemática nos devolvió seis meta-análisis con diferentes resultados, abarcando un RR de la fractura de cadera por AD entre 1,47 (IC 95% 1,36-1,58) y 1,77 (IC 95% 1,53-2,06) según Rabenda et al. y Oderda et al. respectivamente^{155,156}.

Los meta-análisis de ensayos clínicos han sido criticados por la falta de representación de la población real y la posible dificultad en la detección de efectos adversos a largo por sus cortos periodos de seguimiento de los pacientes, valorándose la posibilidad de utilizar los estudios observacionales para obtener una mayor evidencia de los efectos adversos²³⁰. Por otro lado debido a la inconsistencia obtenida en resultados exposición-variable de interés en algunos estudios observacionales, se publicaba recientemente un estudio que evaluaba los resultados de la asociación de la fractura de cadera con el uso de AD y comparaba resultados según tres bases de datos europeas, realizando dos tipos diferentes de estudios (cohorte y casos controles anidado a una cohorte) llegando a establecer riesgos similares (HR y OR en torno a 1,5) para fractura de cadera por el uso de AD en todos los casos y para todas las bases de datos¹⁸⁹.

De entre las seis revisiones sistemáticas y meta-análisis encontrados tras realizar la revisión sistemática escogimos la de Rabenda et al. El meta análisis de Rabenda et al. así como los otros meta-análisis evaluados incluían sólo estudios observacionales (casos y controles y cohortes), puesto que son este tipo de estudios los que aportan datos sobre efectos adversos más raros, a largo plazo o en poblaciones en las que no se habían estudiado los medicamentos, al estar excluidas de los ensayos²³¹. Al ser estudios

observacionales, las diferencias en los métodos utilizados para controlar los factores de confusión, los diferentes tipos de diseño y el número de participantes podría explicar la heterogeneidad encontrada²³². En nuestro caso, los meta-análisis identificados en la revisión sistemática tenían un elevado grado de heterogeneidad (>75%) excepto el de Eom et al. (sólo para ISRS) cuyo grado de heterogeneidad I^2 era del 62,3% (moderada). En caso de encontrar una elevada heterogeneidad, se aconseja interpretar las conclusiones con cautela.

Hemos de tener en cuenta que cuando se trata de estudiar la asociación entre una exposición y un efecto los estudios observacionales nos proporcionan un riesgo relativo RR en el caso de los estudios de cohorte o un OR en el caso de los estudios de casos y controles²³³. En el caso del meta-análisis cuyos datos utilizamos para la estimación de la FAP, tenía en cuenta ambos tipos de estudios. Este meta-análisis justifica que la estimación del OR de los estudios de casos y controles es equiparable al RR puesto que la incidencia de la fractura por AD se considera relativamente baja (<10%), y en los casos en los que la enfermedad a estudio no tiene una elevada incidencia se puede realizar la equiparación del OR al RR como mencionamos en los métodos¹⁷⁷.

En nuestro estudio se estima una potencial contribución del uso de AD en la proporción evitable de fracturas de cadera que ha sido especialmente importante en mayores de 80 años, variando desde un 6% en Noruega hasta un 14% en Cataluña. Cuando se realiza la estimación de esta proporción para los principales grupos de AD la fracción atribuible poblacional resulta mayor para los ISRS que para los TCA.

En el caso de las mujeres, las usuarias de AD tienen una mayor proporción de atribución de fractura de cadera que los hombres, y más cuanto más mayores. En Dinamarca, Suecia y Cataluña supera el 10% en mujeres mayores de 80 años mientras que se sitúa alrededor del 5% para las mujeres de entre 40 y 64 años (excepto en mujeres en Cataluña, que para esa franja de edad la FAP estimada es de 9%). Los hombres presentan menor FAP que las mujeres en todos los países. En el caso de los hombres, los usuarios de TCA en Noruega presentan la mayor FAP (0,5%; 0,7% y 0,7% según los grupos de edad 40-64, 65-79 y ≥ 80 , respectivamente) mientras que en el grupo de los ISRS son los hombres de Cataluña los que presentan la FAP más elevada (3,4%; 5,2% y 8,6% respectivamente).

Los escasos estudios que estiman el porcentaje de fracturas de cadera que podrían ser atribuidas al uso de AD son llevadas a cabo principalmente en países europeos y sus resultados apuntan en la misma dirección ^{152,153,157,234}.

En el estudio de Prieto-Alhamabra et al. una mayor proporción de las fracturas de caderas es atribuida al uso de los ISRS frente al uso de TCA, como también se observa en nuestros resultados¹⁵⁷. En su estudio la FAP de ISRS estimada para España en mayores de 65 años resulta menor (3,8%) respecto a la estimación de nuestro estudio en Cataluña (9,3% de 65-79 años o 12,9% en ≥ 80 años), lo que podría ser explicado posiblemente por una mayor prevalencia de exposición a AD en Cataluña respecto al resto de España o a que en nuestro estudio la prevalencia está estimada a partir del número de usuarios proporcionando una medida más fiable del grado de uso de los medicamentos ya que en el suyo está estimada a partir de datos de ventas. Esta diferencia en la fuente de los datos puede explicar también las discrepancias entre los dos estudios. Nuestro estudio presenta además mayor granularidad en los resultados al estratificar con mayor detalle por los grupos de mayor edad. Sin embargo los diferentes RR utilizados en el estudio de Prieto et al. son mayores (RR= 1,86 frente a 1,64 para ISRS y RR= 1,59 frente a 1,43 para los TCA) mientras que la fórmula utilizada es la misma que en nuestro estudio.

En el caso de Dinamarca la FAP de los AD en mujeres menores de 65 años resultó mayor que en hombres (5,05% vs 2,86%), en nuestro caso, para el estrato de 40-65 años, el resultado para Dinamarca es discretamente superior (5,88% en mujeres y 3,62% en hombres) manteniéndose mayor en mujeres que en hombres¹⁵⁷.

En Dinamarca obtenemos un porcentaje algo mayor pero también inferior al 5% para hombres usuarios de AD en los dos grupos de edad que analizamos (3,62% en edades entre 40-64 y 4,54% en edades entre 65-79 años) similar al que estiman en un estudio de casos y controles que analiza, entre otros medicamentos, el impacto de los AD en la fractura de cadera y establece que los AD podrían explicar un 3.5% de las fracturas en hombres mayores de 50 años.¹⁶⁶

Nuestra estimación de la proporción atribuible de AD en la fractura de cadera en Noruega es similar a la de Bakken et al. quienes estiman en su estudio una FAP del uso de estos medicamentos en la población de Noruega mayor de 65 años del 4,7% frente a nuestro 4,9% de entre 65-79 años. También en su estudio la proporción de fracturas de caderas

atribuibles a los usuarios de ISRS es mayor que la de los usuarios de TCA. Si bien los resultados en cuanto a la FAP de los usuarios de ISRS es similar a la de nuestro estudio (3,6% en mayores de 65 años frente a nuestro 3,85% en nuestro estrato 65-79 años) no lo es en el caso de los usuarios de TCA donde nuestra estimación es bastante mayor (1,17% frente al 0,3%) teniendo en cuenta los diferentes estratos de edad >65 años en su estudio frente a nuestro estrato de 65-79 años¹⁵².

En el condado de Uppsala (Suecia) con unos 100.000 habitantes en 2010 un estudio estimó un RAP de 16.5% de fractura de cadera en los usuarios de AD mayores de 50 años siendo las estimaciones de nuestro estudio de la FAP en Suecia mucho menores (5,35% en usuarios de AD de 65-79 años y 9,92% en usuarios ≥ 80 años)²³⁴. En este estudio el RR calculado es de 1,90 (IC 95% 1,55-2,32) y la prevalencia de exposición a AD es mucho mayor (13,7%) que la estimada por nosotros (10,69%, 12,04% y 23,42% para los estratos de edad, 40-64, 65-79 y ≥ 80 años).

En Países Bajos un estudio de casos y controles con datos de 1991 a 2002 calcula el riesgo atribuible poblacional (RAP), equivalente a la FAP de fractura de cadera asociado al uso de AD. Tras estimar el riesgo relativo ajustado por variables confusoras (otras medicaciones prescritas, determinadas hospitalizaciones y enfermedades), concluyen que los usuarios de TCA tenían un RAP de 1,1% frente al 4,4% en el caso de los usuarios de ISRS¹⁵³. Este estudio establece diferentes OR de fractura de cadera por AD según el sexo para el grupo de ISRS, siendo mayor en mujeres que en hombres (2,50 vs 1,72) y por edad, mayor en ≥ 70 años (2,00 en < 70 años vs 2,39 en ≥ 70 años). En este estudio también se analiza el grado de inhibición del 5-hidroxiatriptamina para estudiar el efecto de los AD en la fisiología ósea, observándose una tendencia a aumentar el riesgo de fractura de cadera al aumentar el grado de inhibición del transportador del 5-hidroxiatriptamina¹⁵³.

Los escasos estudios publicados hasta ahora estiman proporciones no despreciables de un porcentaje de fracturas de caderas en poblaciones europeas que podrían ser atribuidas al uso de fármacos antidepresivos. La FAP, como medida complementaria al riesgo relativo, no aporta causalidad sino que una FAP elevada sugiere prioridad en la prevención de riesgos¹⁶³. Por ello a la hora de interpretar los resultados de nuestras diferentes FAP según países, edad y sexo nos encontraríamos en el escenario de tener una exposición relativamente frecuente (AD con prevalencias de exposición globales superiores al 2% en todos los estratos de edad y en ambos sexos) y un riesgo bajo (RR

de la fractura de cadera por AD (<2%), por lo que se podrían realizar recomendaciones o identificar subgrupos con mayor riesgo relativo y mayor prevalencia de exposición²³⁵.

Hemos de tener en cuenta que en la fórmula utilizada para la estimación del porcentaje de fracturas de cadera atribuidas al uso de AD no se solicita información de factores de confusión por lo que es un cálculo que podría no estar completamente ajustado si la distribución de los factores de riesgo y de confusión fuera diferente en los distintos estratos de la población²³⁶. Si bien el RR utilizado es un RR ajustado y la prevalencia de exposición a AD aplicada en la fórmula consideramos ha sido calculada sin error aunque en la literatura se han descritos casos de infraestimación de la FAP cuando el RR crudo es mayor que el RR ajustado y al contrario²³⁷.

Con la investigación realizada hasta el momento y los cálculos que hemos realizado no podemos descartar que una parte considerable de las fracturas de caderas podrían ser debidas al uso de AD y por lo tanto ser evitadas en cierto grado si disminuyese su consumo.

A la hora de prescribir AD se tendría que hacer una cuidadosa evaluación del beneficio riesgo, más en mujeres mayores de 80 años y valorando factores de riesgo de fractura presentes. Sin embargo un estudio que analizaba las prescripciones antes y después de un evento de fractura en pacientes con una media de edad de 80 años y siendo en su mayoría mujeres (84,2%), observó que no se producían cambios en la prescripción posterior a la fractura, manteniendo prescritos fármacos relacionados con fracturas, los AD entre otros, sin añadir tratamiento antiosteoporótico²³⁸.

Los políticos sanitarios deberían plantearse la necesidad de tomar medidas a la hora de realizar campañas para el uso correcto de AD (ceñir el uso de los AD a las indicaciones establecidas, a los periodos establecidos como eficaces y valorando el riesgo en determinados grupos poblacionales) puesto que las fracturas de cadera son una importante fuente de morbimortalidad y de gasto económico en los presupuestos para la salud.

6.3 Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio realizado es la inclusión de tan solo 5 localizaciones europeas. El hecho de no haber incluido más países hace que no se haya tenido suficiente poder estadístico para detectar diferencias estadísticamente significativas en el estudio de los determinantes del uso de AD, sobre todo en el análisis inter-países. Sin embargo, a nuestro favor hemos de decir, que es el primer estudio que aporta una visión general de los potenciales determinantes en el uso de AD intra e inter-países.

La utilización de bases de datos administrativas de uso de medicamentos tiene la limitación en cuanto a la información clínica, como pueden ser el registro de comorbilidades o diagnósticos indicadores del uso de AD así como la falta de información de terapias alternativas o estilo de vida. No se puede asegurar que las personas que consumen AD realmente sea para el tratamiento de la depresión, porque por ejemplo los TCA en bajas dosis son utilizados para el tratamiento del dolor crónico y los ISRS para el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos que presentan pacientes con trastornos cognitivos, por lo que se ha de tener cuidado a la hora de interpretar las DHD como equivalente de la prevalencia de la depresión⁵².

Otra limitación es el uso de las dimensiones culturales de Hofstede como determinante cultural. Tratándose de un estudio ecológico decidimos usar el modelo de las dimensiones culturales de Hofstede como una escala de medida de valores culturales en los diferentes países. Nuestra intención era relacionar el uso de AD desde un punto de vista antropológico de la medicina, a modo de investigación cultural en psicopatología a un nivel poblacional. En psiquiatría la cultura juega un importante papel a la hora de entender sus enfermedades y la manera de tratar puede variar entre las diferentes culturas de los países. Creemos que es importante, a pesar de la estandarización de los diagnósticos, tener un enfoque étnico para entender el uso de los fármacos en las enfermedades psiquiátricas^{239,240}. Hay que decir que las dimensiones de Hofstede nacieron de unas encuestas realizadas a los trabajadores de la empresa IBM de 66 países durante los años 1967-1973, por lo que su generalización a nivel nacional sería discutible y su trabajo ha sido criticado por este motivo²⁴¹. En su página web G. Hofstede advierte sobre la posible confusión con los valores a nivel individual y sobre su posibilidad de extrapolación a nivel poblacional²⁴².

En el campo de la medicina, y más aún en el terreno de las enfermedades psiquiátricas es importante tener en cuenta la cultura de los pacientes. Consideramos que los índices culturales de las dimensiones de Hofstede constituyen una buena escala, si no la única, a utilizar de cara a estudios que relacionen el consumo de fármacos con la cultura aunque se ha de señalar también que se ha hecho una interpretación particular de estas dimensiones culturales para su aplicación en el ámbito de esta tesis a partir de su explicación en el libro de G Hofstede, “Cultura y Organizaciones: el Software de la mente”¹¹⁵.

En cuanto al estudio de la estimación del riesgo atribuible poblacional, una limitación, es el uso de un meta-análisis realizado con publicaciones hasta el 2011. En cuanto a la posible necesidad que se podría tener de actualizar la revisión sistemática realizada por Rabenda et al., las actuales recomendaciones sobre cuándo y cómo actualizar una revisión sistemática establecen que ésta ha de ser actualizada si existen nuevas evidencias, ha pasado un periodo de tiempo prolongado desde la última revisión sistemática o se amplía la búsqueda a otras bases de datos²⁴³. En nuestro caso seguimos el patrón de búsqueda de Rabenda et al. en Pub Med desde la fecha de finalización de su búsqueda hasta enero de 2016 sin encontrar nuevos estudios que aportasen información diferente. No realizamos una búsqueda en una base diferente puesto que las usadas por Rabenda et al. nos parecía englobarían a otras de menor envergadura.

Respecto a nuevas evidencias, el estudio del proyecto PROTECT estableció unos riesgos para la fractura de cadera basados en datos de 3 bases europeas similares a los existentes, por lo que no existen datos noveles respecto a esta posible asociación¹⁸⁹.

No disponemos de datos de aquellos usuarios que utilicen más de un AD y en la bibliografía no existen estudios publicados sobre el posible aumento de riesgo de fractura de cadera por el uso de manera concomitante de dos o más AD. En un meta-análisis que estudió los efectos adversos del uso concomitante de AD se encontraron como más frecuentes temblor, sudoración y aumento de peso²⁴⁴. Los datos para este meta-análisis fueron escasos si bien sugieren diferencias clínicamente relevantes en las combinaciones de clases de AD, desalentando la adición de AD noradrenérgicos, específicos serotoninérgicos o tricíclicos a los ISRS. En este meta-análisis no se mencionaban las fracturas de ningún tipo.

6.4 Fortalezas

Una de las fortalezas del estudio está en el análisis del consumo de AD por franjas de edad y sexo en los cinco países, siendo más detallado este descriptivo que el que en general se obtiene de datos sin estratificar.

Utilizamos el gasto farmacéutico para ver su posible relación con el consumo de AD. En general los estudios de utilización de medicamentos suelen utilizar el PIB para valorar esta posible relación. Creemos que el gasto farmacéutico de los países puede, de manera más precisa, indicar la relación que puede existir entre este gasto y el consumo de los diferentes fármacos, al ser la parte del PIB que se destina a medicamentos.

Las dimensiones culturales de Hofstede, si bien pueden tener sus limitaciones como hemos indicado antes presentan también sus ventajas. Las dimensiones han sido utilizadas en múltiples ámbitos, principalmente en los negocios, porque aportan una medida cuantitativa de las características culturales a nivel poblacional, que permite la realización de cálculos que en el ámbito de la farmacoepidemiología podría ayudar a entender las diferencias de consumo de medicamentos en los diferentes países del mundo. Las dimensiones culturales ya han sido previamente estudiadas en un estudio del consumo de antibióticos y en otro estudio, aún no publicado, se han relacionado con el consumo de medicación psicotrópica (duloxetina entre otros)^{111,223}.

La técnica del meta-análisis ha sido aplicada tanto en los ensayos clínicos aleatorizados como en los estudios observacionales. porque son los que aportan mayor evidencia de la eficacia y seguridad de una intervención. Los datos de estudios observacionales pueden ser de utilidad para evaluar cuestiones relativas a la seguridad de una intervención, ya que incluyen las poblaciones infra representadas en los ensayos clínicos²³⁰. Este es el caso del meta-análisis de Rabenda et al. en que los estudios incluidos son estudios observacionales²³¹.

Otra fortaleza reside en que se ha calculado la prevalencia de exposición a partir del número de usuarios de AD de las poblaciones para las que calculamos la FAP. En la mayoría de los estudios epidemiológicos que han valorado la relación entre el uso de AD y fractura de cadera se ha utilizado una prevalencia de exposición estimada a partir de datos de consumo agregados y no de datos de usuarios, lo que hace que nuestra estimación sea más precisa.

En este estudio se ha utilizado el método de los porcentajes para el cálculo de los límites de confianza que implica una cobertura más exacta del 95% de dichos límites. Los intervalos de confianza son una parte esencial de los análisis epidemiológicos y su representación, pero en el caso de medir efectos compuestos, como las fracciones atribuibles, éstos se ven obstaculizados por la variedad y la complejidad de las fórmulas de varianza requeridas por los distintos diseños de estudio y los modelos de regresión²⁴⁵. Si bien es verdad que la técnica del cálculo de estos límites por sustitución esta aceptada, su aplicación estimaría unos intervalos de confianza de mayor amplitud, por lo que no sería tan preciso como con el método en este estudio utilizado^{179,245}.

La FAP es una medida epidemiológica con un importante papel en la salud pública. En nuestro estudio creemos que la FAP es una manera práctica y útil a la hora de calcular el impacto del uso de antidepresivos en la fractura de cadera a nivel poblacional, permitiendo además la comparación en diferentes poblaciones.

8. CONCLUSIONES

1. El consumo de fármacos antidepresivos aumenta en tres países del Norte de Europa y en dos regiones del Sur de Europa desde 2007 a 2011.
2. En Noruega y Véneto el consumo de antidepresivos es menor que en Dinamarca, Suecia y Cataluña por lo que no se puede decir que exista una diferencia en el consumo de estos fármacos entre Norte y Sur de Europa que pueda ser generalizable.
3. La prevalencia de exposición a los fármacos antidepresivos es mayor en las mujeres que en los hombres.
4. El consumo de antidepresivos aumenta de manera progresiva con la edad en ambos sexos.
5. El PIB, la inmigración y el suicidio no se relacionan con el consumo de antidepresivos.
6. En el análisis intra-países la tasa de desempleo y la tasa de psiquiatras están relacionadas con el consumo de antidepresivos.
7. En el análisis inter-países el consumo de fármacos antidepresivos está relacionado con el gasto farmacéutico en sentido positivo y con la tasa de médicos generales en sentido inverso.
8. El consumo de fármacos antidepresivos está relacionado, una vez justado por el gasto farmacéutico y la tasa de médicos generales, con dos de las seis dimensiones culturales de Hofstede: la Masculinidad y la Orientación a largo plazo.
9. La prevalencia de exposición a fármacos antidepresivos del grupo Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina es mayor en la franja de edad de mayores de 80 años.

10. Un porcentaje relevante de fracturas de cadera puede ser atribuido al uso de fármacos antidepresivos, especialmente en mujeres mayores de 80 años, siendo este porcentaje de mayor relevancia en Cataluña.
11. La fracción atribuible poblacional de antidepresivos en la fractura de cadera es mayor para los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina que para los antidepresivos tricíclicos.
12. Los países que presentan una menor fracción atribuible poblacional de antidepresivos en la fractura de cadera son Noruega y Caserta.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM IV). Fourth Ed. Washington DC. 1994. 915 p.
2. Hu J, Mansur R, McIntyre RS. Mixed Specifier for Bipolar Mania and Depression: Highlights of DSM-5 Changes and Implications for Diagnosis and Treatment in Primary Care. [Internet]. Vol. 16, The primary care companion for CNS disorders. 2014 [citado 12 de marzo de 2015]. p. 10-3. Disponible en: <http://europepmc.org/articles/PMC4116292?sessionid=549EA7DBFA8DD4BC7F0F7C9B7F0595E4>
3. Depression. Fact Sheet. [Internet]. World Health Organization. [citado 12 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
4. The Global Burden of Disease: 2004 update [Internet]. World Health Organization. 2004. p. 160. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
5. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*. 1998;4(11):1241-3.
6. Dowrick C, Casey P, Dalgard O, Hosman C, Lehtinen V, Vázquez-Barquero JL, et al. Outcomes of Depression International Network (ODIN). Background, methods and field trials. ODIN Group. *Br J Psychiatry*. 1998;172(4):359-63.
7. Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry*. 2001;179:308-16.
8. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):55-64.
9. Kessler R, Berglund P, Demler O, Al E. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.

10. Serrano-Blanco A, Palao DJ, Luciano J V., Pinto-Meza A, Luján L, Fernández A, et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45(2):201-10.
11. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, et al. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain--initial findings from the household survey. *Psychol Med.* 1997;27(4):775-89.
12. Burt VK, Stein K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 7:9-15.
13. Möller H-J, Bitter I, Bobes J, Fountoulakis K, Höschl C, Kasper S. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry.* 2012;27:114-28.
14. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, van RR. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* Third Ed. 2000;157(4 Suppl):1-45.
15. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008;22(4):343-96.
16. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto: Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto [Internet]. MSC. Madrid; 2008. p. 125. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Dep_Adult_compl.pdf
17. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. [Internet]. National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2009. p. 67. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-975742636741>
18. Davidson JRT. Major depressive disorder treatment guidelines in America and

- Europe [Internet]. Vol. 71 Suppl E, J Clin.Psychiatry. 2010. p. e04-e04. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371031>
19. Sheldon T. Reserve antidepressants for cases of severe depression , Dutch doctors are told [Internet]. Vol. 344, BMJ (Online). 2012. p. e4211. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e4211>
 20. Ban TA. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(3):335-44.
 21. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1-21.
 22. O'Donnell JM, Shelton, RC. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. En: Brunton L, editor. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12.^a ed. New York : McGraw-Hill; 2012. p. 397-415.
 23. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):40-5.
 24. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ*. 2005;331(7509):155-7.
 25. Kendrick T, Chatwin J, Dowrick C, Tylee A, Morriss R, Peveler R, et al. Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(22):159.
 26. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos n.º 615. Ginebra: OMS; 1977. [Internet]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67377/1/WHO_EDM_2002.2_spa.pdf
 27. Reid IC. Are antidepressants overprescribed? No. [Internet]. Vol. 346, BMJ (Clinical research ed.). 2013 [citado 16 de marzo de 2015]. p. f190. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f190>
 28. Spence D. Are antidepressants overprescribed? Yes [Internet]. Vol. 346, BMJ.

2013. p. f191-f191. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f191>
29. Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. [Internet]. Vol. 339, BMJ (Clinical research ed.). 2009 [citado 12 de marzo de 2015]. p. b3999. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b3999.full.pdf>
30. Dowrick C, Frances A. Medicalising unhappiness: new classification of depression risks more patients being put on drug treatment from which they will not benefit. [Internet]. Vol. 347, BMJ (Clinical research ed.). 2013. p. f7140. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f7140>
31. OECD (2013), Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. [Internet]. 2013. p. 210. Disponible en: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013.pdf>
32. Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Souverein PC, de Abajo F, Leufkens HGM, Slattery J, et al. Antidepressant prescribing in five European countries: application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(7):849-57.
33. Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria*. 2012;44(6):335-47.
34. Fürst J, Kocmur M. Use of psychiatric drugs in Slovenia in comparison to Scandinavian countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(5):399-403.
35. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3:1-9.
36. Hansen DG, Rosholm J-U, Gichangi A, Vach W. Increased use of antidepressants at the end of life: population-based study among people aged 65 years and above. *Age Ageing*. 2007;36(4):449-54.
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilización de medicamentos: Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013 [Internet]. Spain; 2015 [citado 10 de marzo de 2016]. p. 4.

Disponibile en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepressivos-2000-2013.pdf>

38. Serna C, Cruz I, Galván L, Real J, Gascó E, Soler-González J. Evolution of the prevalence and incidence of consumption of antidepressants in a Spanish region (2002-2007). *Ment Health Fam Med*. 2010;7(1):9-15.
39. Gualano MR, Bert F, Mannocci A, La Torre G, Zeppegno P, Siliquini R. Consumption of antidepressants in Italy: Recent trends and their significance for public health. *Psychiatr Serv*. 2014;65(10):1226-31.
40. Aguglia E, Ravasio R, Simonetti M, Pecchioli S, Mazzoleni F. Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003-2009. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(9):1475-84.
41. Guaiana G, Andretta M, Griez E, Biancosino B, Grassi L. Sales of antidepressants, suicides and hospital admissions for depression in Veneto Region, Italy, from 2000 to 2005: an ecological study. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10(1):24.
42. Bianchi S, Bianchini E, Scanavacca P. Use of antipsychotic and antidepressant within the Psychiatric Disease Centre, Regional Health Service of Ferrara. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11:21.
43. Trifirò G, Barbui C, Spina E, Moretti S, Tari M, Alacqua M, et al. Antidepressant drugs: prevalence, incidence and indication of use in general practice of Southern Italy during the years 2003-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(5):552-9.
44. Montagnier D, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues J-F, Rainfray M, Pérès K, et al. Evolution of prevalence of depressive symptoms and antidepressant use between 1988 and 1999 in a large sample of older French people: Results from the personnes âgées quid study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(12):1839-45.
45. Noordam R, Aarts N, Verhamme KM, Sturkenboom MCM, Stricker BH, Visser LE. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: A dynamic population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(3):369-75.
46. Smith AJ, Sketris I, Cooke C, Gardner D, Kisely S, Tett SE. A comparison of

- antidepressant use in Nova Scotia, Canada and Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:697-706.
47. Ubeda A, Cardo E, Sellés N, Broseta R, Trillo JL, Fernández-Llimós F. Antidepressant utilization in primary care in a Spanish region: impact of generic and reference-based pricing policy (2000-2004). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* marzo de 2007;42(3):181-8.
48. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(8):848-56.
49. Muñoz-Arroyo R, Sutton M, Morrison J. Exploring potential explanations for the increase in antidepressant prescribing in Scotland using secondary analyses of routine data. *Br J Gen Pract.* 2006;56(527):423-8.
50. Busch SH, Barry CL. Pediatric antidepressant use after the black-box warning. *Health Aff (Millwood).* 2009;28(3):724-33.
51. Foulon V, Svala A, Koskinen H, Chen TF, Saastamoinen LK, Bell JS. Impact of regulatory safety warnings on the use of antidepressants among children and adolescents in Finland. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20(2):145-50.
52. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau J-P, Schuurs M, Boulet P, Hermil J-L, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. [Internet]. Vol. 14, *BMC family practice.* 2013. p. 55. Disponible en: <https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-14-55>
53. Mojtabai R, Olfson M. Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing. *Health Aff.* 2011;30(8):1434-42.
54. Gili M, García Campayo J, Roca M. Crisis económica y salud mental. Informe SEPAS 2014. *Gac Sanit.* 2014;28 Suppl 1:104-8.
55. Catalano R. The health effects of economic insecurity. *Am J Public Health.* 1991;81(9):1148-52.
56. Goldman-Mellor SJ, Saxton KB, Catalano RC. Economic Contraction and Mental Health. *Int J Ment Health.* 2010;39(2):6-31.

57. Dupuy JM, Ostacher MJ, Huffman J, Perlis RH, Nierenberg AA. A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(10):1417-31.
58. Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Popham F. Trends in population mental health before and after the 2008 recession: a repeat cross-sectional analysis of the 1991-2010 Health Surveys of England. *BMJ Open*. 2012;2(5).
59. Bradford WD, Lastrapes WD. A prescription for unemployment? Recessions and the demand for mental health drugs. *Health Econ*. 2014;23(11):1301-25.
60. Rugulies R, Thielen K, Nygaard E, Diderichsen F. Job insecurity and the use of antidepressant medication among Danish employees with and without a history of prolonged unemployment: a 3.5-year follow-up study. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(1):75-81.
61. Lundin A, Hansson A. Unemployment and dispensed prescribed antidepressants in Stockholm County 1998-09. *Eur J Public Health*. 2014;24(4):666-8.
62. Iglesias García C, Sáiz Martínez P, García-Portilla González MP, Bousoño García M, Jiménez Treviño L, Sánchez Lasheras F, et al. Effects of the economic crisis on demand due to mental disorders in Asturias: data from the Asturias Cumulative Psychiatric Case Register (2000-2010). *Actas españolas Psiquiatr*. 42(3):108-15.
63. Dragun A, Russo A, Rumboldt M. Socioeconomic stress and drug consumption: unemployment as an adverse health factor in Croatia. *Croat Med J*. 2006;47(5):685-92.
64. Carta MG, Bernal M, Hardoy MC, Haro-Abad JM. Migration and mental health in Europe (the state of the mental health in Europe working group: appendix 1). [Internet]. Vol. 1, Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH. 2005 [citado 7 de febrero de 2015]. p. 13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1236945/pdf/1745-0179-1-13.pdf>
65. Cruz I, Serna C, Real J, Rué M, Soler J, Galván L. Comparison of the consumption of antidepressants in the immigrant and native populations in a Spanish health region: an observational study. *BMC Public Health*. 2010;10:255.
66. Ivbijaro Gabriel, Kolkiewicz Lucja, Palazidou Eleni PH. WONCA's culturally

- sensitive depression guideline. [Internet]. Vol. 11, The European journal of general practice. 2005 [citado 27 de abril de 2015]. p. 11. Disponible en: <http://www.globalfamilydoctor.com/site/DefaultSite/filesystem/documents/Groups/Mental Health/mental health WP cult sens depression guide.pdf>
67. Kleinman A, Eisenberg L, Good B. Culture, illness, and care: clinical lessons from anthropologic and cross-cultural research. *Ann Intern Med.* 1978;88(2):251-8.
 68. Rechel B, Mladovsky P, Ingleby D, Mackenbach JP, McKee M. Migration and health in an increasingly diverse Europe. Vol. 381, *Lancet (London, England)*. 2013. p. 1235-45.
 69. Gimeno-Feliu LA, Calderón-Larrañaga A, Prados-Torres A, Revilla-López C, Diaz E. Patterns of pharmaceutical use for immigrants to Spain and Norway: a comparative study of prescription databases in two European countries. *Int J Equity Health.* 2016;15(1):32.
 70. Lehti A, Hammarström A, Mattsson B. Recognition of depression in people of different cultures: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2009;10:53.
 71. Pertíñez Mena J, Viladàs Jené L, Clusa Gironella T, Menacho Pascual I, Nadal Gurpegui S, Muns Solé M. Descriptive study of mental disorders in ethnic minorities residing in an urban area of Barcelona. *Aten Primaria.* 2002;29(1):6-13.
 72. Miranda J, Cooper LA. Disparities in care for depression among primary care patients. *J Gen Intern Med.* 2004;19(2):120-6.
 73. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):133-54.
 74. Bernal M, Haro JM, Bernert S, Brugha T, de Graaf R, Bruffaerts R, et al. Risk factors for suicidality in Europe: results from the ESEMED study. *J Affect Disord.* agosto de 2007;101(1-3):27-34.
 75. Isacson G, Rich CL, Jureidini J, Raven M. The increased use of antidepressants has contributed to the worldwide reduction in suicide rates. *Br J Psychiatry.* 2010;196(6):429-33.
 76. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and

- Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(4):311-7.
77. Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Mehta J, Dormuth C, Miller M, et al. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(5):497-506.
 78. Stone M, Laughren TP, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. [Internet]. Vol. 339, BMJ. 2009. p. b2880. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b2880.full.pdf>
 79. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. Am J Psychiatry. 2007;164(9):1356-63.
 80. Ludwig J, Marcotte DE. Anti-Depressants, Suicide, and Drug Regulation. J Policy Anal Manag. 2009;24(2):249-72.
 81. Gusmão R, Quintão S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, Coffey C, et al. Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. [Internet]. Vol. 8, PloS one. 2013. p. e66455. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066455>
 82. Zahl P-H, De Leo D, Ekeberg O, Hjelmeland H, Dieserud G. The relationship between sales of SSRI, TCA and suicide rates in the Nordic countries. BMC Psychiatry. 2010;10:62.
 83. Bramness JG, Walby FA, Tverdal A. The sales of antidepressants and suicide rates in Norway and its counties 1980-2004. J Affect Disord. 2007;102(1-3):1-9.
 84. Martín Arias L, Treceño Lobato C, Velasco Ortega S, Alfonso, Carvajal, García del Pozo J. Trends in the consumption of antidepressants in Castilla y León (Spain). Association between suicide rates and antidepressant drug consumption. Pharmacoepidemiol Drug Saf. septiembre de 2010;19(9):895-900.
 85. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64:

- cohort study using a primary care database. [Internet]. Vol. 350, BMJ (Clinical research ed.). 2015. p. h517. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/350/bmj.h517.full.pdf>
86. Kalmar S, Szanto K, Rihmer Z, Mazumdar S, Harrison K, Mann JJ. Antidepressant prescription and suicide rates: effect of age and gender. *Suicide Life Threat Behav.* 2008;38(4):363-74.
 87. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(2):165-72.
 88. Busch SH, Frank RG, Leslie DL, Martin A, Rosenheck RA, Martin EG, et al. Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns? *Psychiatr Serv.* 2010;61(1):11-6.
 89. Lu CY, Zhang F, Lakoma MD, Madden JM, Rusinak D, Penfold RB, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study [Internet]. Vol. 348, BMJ. 2014. p. g3596-g3596. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g3596>
 90. Kerr MP. Antidepressant prescribing: A comparison between general practitioners and psychiatrists. *Br J Gen Pract.* 1994;44(383):275-6.
 91. Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(7):1064-74.
 92. Bauer M, Monz BU, Montejo AL, Quail D, Dantchev N, Demyttenaere K, et al. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry.* 2008;23(1):66-73.
 93. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: management of depression in primary and secondary care [Internet]. 2004. Disponible en: <http://www.scamfyc.org/documentos/depression NICE.pdf>
 94. Dezzetter A, Briffault X, Bruffaerts R, De Graaf R, Alonso J, König HH, et al. Use of general practitioners versus mental health professionals in six European countries:

- the decisive role of the organization of mental health-care systems. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(1):137-49.
95. De las Cuevas C, Sanz E. Do therapeutic indications of antidepressants change from one year to another? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(5):309-14.
96. Hansen DG, Søndergaard J, Vach W, Gram LF, Rosholm J-U, Kragstrup J. Antidepressant drug use in general practice: inter-practice variation and association with practice characteristics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(2):143-9.
97. Kjosavik SR, Hunskaar S, Aarsland D, Ruths S. Initial prescription of antipsychotics and antidepressants in general practice and specialist care in Norway. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(6):459-65.
98. Tardieu S, Bottero A, Blin P, Bohbot M, Goni S, Gerard A, et al. Roles and practices of general practitioners and psychiatrists in management of depression in the community. *BMC Fam Pract.* 2006;7:5.
99. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(3):273-83.
100. Read J, Gibson K, Cartwright C. Do GPs and psychiatrists recommend alternatives when prescribing anti-depressants? *Psychiatry Res.* 2016;246:838-40.
101. Mojtabai R. Prescription patterns for mood and anxiety disorders in a community sample. *Psychiatr Serv.* 1999;50(12):1557.
102. Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. *J Gen Intern Med.* 2006;21(9):926-30.
103. Brieler JA, Scherrer JF, Salas J. Differences in prescribing patterns for anxiety and depression between General Internal Medicine and Family Medicine. *J Affect Disord.* febrero de 2015;172:153-8.
104. Harris M. *Antropología Cultural.* Alianza, editor. 2004. 624 p.
105. Real Academia Española de la Lengua. *Diccionario de Lengua Española.* 23.^a ed. S.L.U. Espasa Libros; 2014. 2432 p.

106. Dein S. ABC of mental health. Mental health in a multiethnic society. *BMJ*. 1997;315(7106):473-6.
107. Bhui K, Warfa N, Edonya P, McKenzie K, Bhugra D. Cultural competence in mental health care: a review of model evaluations. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:15.
108. Wade AG, Johnson PCD, McConnachie A. Antidepressant treatment and cultural differences-a survey of the attitudes of physicians and patients in Sweden and Turkey. *BMC Fam Pract*. 2010;11:93.
109. Sachs L, Tomson G. Medicines and culture-a double perspective on drug utilization in a developing country. *Soc Sci Med*. 1992;34(3):307-15.
110. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen G Van Der, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res*. 2008;8:123.
111. Deschepper R, Vander Stichele RH, Haaijer-Ruskamp FM. Cross-cultural differences in lay attitudes and utilisation of antibiotics in a Belgian and a Dutch city. *Patient Educ Couns*. 2002;48(2):161-9.
112. Rubin V, Comitas L. Ganja in Jamaica: The Effects of Marijuana Use. Garden City N, editor. 1976. 217 p.
113. Wikipedia. Geert Hofstede. [Internet]. [citado 12 de octubre de 2014]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Geert_Hofstede
114. Hofstede G. research [Internet]. Disponible en: <http://geerthofstede.com/research-and-vsm/>
115. Hofstede G, Hofstede JG, Minkov M. *Cultures and Organizations: Software of the Mind*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
116. Cultural Insights - Geert Hofstede [Internet]. [citado 20 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://geert-hofstede.com/>
117. Geert Hofstede. National culture [Internet]. [citado 1 de abril de 2017]. Disponible en: <https://geert-hofstede.com/national-culture.html>
118. Siegmund Audiovisuele Producties. 10 minutes with Geert Hofstede on Power

- Distance [Internet]. YouTube. 2014 [citado 1 de junio de 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=DqAJclwfyCw>
119. Siegmund Audiovisuele Produkties. 10 minutes with Geert Hofstede on Individualisme versus Collectivisme [Internet]. YouTube. 2014 [citado 1 de junio de 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=zQj1VPNPHII>
120. Siegmund Audiovisuele Produkties. 10 minutes with Geert Hofstede on Masculinity versus Femininity [Internet]. YouTube. 2014 [citado 1 de junio de 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Pyr-XKQG2CM>
121. Siegmund Audiovisuele Produkties. 10 minutes with Geert Hofstede on Uncertainty Avoidance [Internet]. YouTube. 2014 [citado 1 de junio de 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Pyr-XKQG2CM>
122. Siegmund Audiovisuele Produkties. 10 minutes with Geert Hofstede on Long versus Short Term Orientation [Internet]. YouTube. 2014 [citado 1 de junio de 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=H8ygYIGsIQ4>
123. Siegmund Audiovisuele Produkties. 10 minutes with Geert Hofstede on Indulgence versus Restraint [Internet]. YouTube. 2014 [citado 1 de junio de 2016]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=H8ygYIGsIQ4>
124. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*. 1999;174:307-11.
125. Copeland JRM, Beekman ATF, Braam AW, Dewey ME, Delespaul P, Fuhrer R, et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry*. 2004;3(1):45-9.
126. Luppá M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2012;136(3):212-21.
127. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:363-89.
128. Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843-53.

129. Rehman HU. Under-representation of the elderly in clinical trials. *Eur J Intern Med.* 2005;16(6):385-6.
130. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;(1):66.
131. Leal J, Gray AM, Prieto-Alhambra D, Arden NK, Cooper C, Javaid MK, et al. Impact of hip fracture on hospital care costs: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2016;27(2):549-58.
132. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(11):897-902.
133. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):364-70.
134. Kanis J a, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1237-44.
135. Fransen M, Woodward M, Norton R, Robinson E, Butler M, Campbell AJ. Excess mortality or institutionalization after hip fracture: men are at greater risk than women. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(4):685-90.
136. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-9.
137. Requena G, Abbing-Karahagopian V, Huerta C, De Bruin ML, Alvarez Y, Miret M, et al. Incidence rates and trends of hip/femur fractures in five European countries: comparison using e-healthcare records databases. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(6):580-9.
138. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop.* 2011;45(1):15-22.
139. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé-Batista A, Gabriel-Escoda P, Zwart M, et al. Incidence of hip fracture in Spain (1997-2010). *Medicina Clinica.* 2014;
140. Tanner DA, Kloseck M, Crilly RG, Chesworth B, Gilliland J. Hip fracture types in

- men and women change differently with age. *BMC Geriatr.* 2010;10:12.
141. Crilly RG, Kloseck M, Mequanint S. Hip Fracture Types in Canadian Men and Women Change Differently with Age: A Population-Level Analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2016;9:75-9.
 142. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(10):1172-81.
 143. Chau K, Atkinson SA, Taylor VH. Are Selective Serotonin Reuptake Inhibitors a Secondary Cause of Low Bone Density? Vol. 2012, *Journal of Osteoporosis.* 2012. p. 1-7.
 144. Bliziotis M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4124-32.
 145. Guo Z, Wills P, Viitanen M, Fastbom J, Winblad B. Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *Am J Epidemiol.* 1998;148(9):887-92.
 146. Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H, Solomon DH. Antidepressants and fracture risk in older adults: a comparative safety analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):880-7.
 147. Ray WA, Griffin MR, Malcolm E. Cyclic antidepressants and the risk of hip fracture. *Arch Intern Med.* 1991;151(4):754-6.
 148. Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol.* 2003;158(1):77-84.
 149. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet.* 1998;351(9112):1303-7.
 150. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Cauley JA, Hillier TA, Haney EM, et al. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif Tissue Int.* 2011;88(6):476-84.
 151. Coupland CAC, Dhiman P, Barton G, Morriss R, Arthur A, Sach T, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using

- a large primary care database. *Health Technol Assess.* 2011;15(28):5-218.
152. Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. 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.
153. van den Brand MWM, Pouwels S, Samson MM, van Staa TP, Thio B, Cooper C, et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int.* octubre de 2009;20(10):1705-13.
154. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). Antidepressants – Risk of bone fractures [Internet]. 2010. p. 15. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf
155. Oderda LH, Young JR, Asche C V, Pepper GA. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann Pharmacother.* 2012;46(7-8):917-28.
156. Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, Bruyere O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):121-37.
157. Prieto-Alhambra D, Petri H, Goldenberg JSB, Khong TP, Klungel OH, Robinson NJ, et al. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):847-55.
158. Wu Q, Bencaz a. F, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):365-75.
159. Wu Q, Qu W, Crowell MD, Hentz JG, Frey KA. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res.* 2013;28(4):753-63.
160. Steenland K, Armstrong B. An overview of methods for calculating the burden of disease due to specific risk factors. *Epidemiology.* 2006;17(5):512-9.
161. Nieto García FJ, Peruga Urrea A. Riesgo Atribuible: sus formas, usos e

- interpretación. Gac Sanit. 4(18):112-7.
162. Schottenfeld D. Estimating attributable fractions: principles and applications. Ann Epidemiol. 2015;25(3):145-6.
 163. Llorca J, Fariñas-Álvarez C, Delgado-Rodríguez M. [Population attributable fraction: estimation and interpretation]. Gac Sanit. 15(1):61-7.
 164. Greenland S. Interval estimation by simulation as an alternative to and extension of confidence intervals. Int J Epidemiol. 2004;33(6):1389-97.
 165. Levin M. The occurrence of lung cancer in man. Acta Unio Int Contra Cancrum. 1953;9(3):531-41.
 166. Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescriprome to fractures in men--a national analysis of prescription history and fracture risk. Osteoporos Int. 2009;20(4):585-97.
 167. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 16.^a ed. 2013. 273 p.
 168. Capellà D. Descriptive tools and analysis. En: Drug Utilization Studies: Methods and Uses. Dukes MNG. 1993. p. 54-78.
 169. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. Norwegian Institute of Public Health. [citado 11 de mayo de 2015]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 170. Ballarín E, Ferrer P, Sabaté M IL. Drug Consumption Databases in Europe: Country profile. [Internet]. Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium. (PROTECT). 2015. p. 141. Disponible en: <http://www.imi-protect.eu/documents/DUinventoryFeb2015.pdf>
 171. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and the WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Sources of data on drug utilization. En: Introduction to Drug Utilization research. WHO. 2003. p. 20-4.
 172. Bland JM, Altman DG. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1: Correlation within subjects. BMJ. 1995;310(6977):446.

173. Bland JM, Altman DG. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2: Correlation between subjects. *BMJ*. 11 de marzo de 1995;310(6980):633.
174. Poole C. A history of the population attributable fraction and related measures. *Ann Epidemiol*. 2015;25(3):147-54.
175. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [Internet]. Vol. 7, *BMC Medical Research Methodology*. 2007. p. 10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810543/pdf/1471-2288-7-10.pdf>
176. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
177. Viera AJ. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *South Med J*. 2008;101(7):730-4.
178. Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23:2239-56.
179. Greenland S. Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities. *Ann Epidemiol*. 2015;25(3):155-61.
180. Darrow LA, Steenland NK. Confounding and Bias in the Attributable Fraction. *Epidemiology*. 2011;22(1):53-8.
181. Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos PT. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
182. Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Min Res*. 2012;27(5):1186-95.
183. Cheng B-H, Chen P-C, Yang Y-H, Lee C-P, Huang K-E, Chen VC. Effects of

- depression and antidepressant medications on hip fracture: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(36):e4655.
184. Leach MJ, Pratt NL, Roughead EE. Psychoactive medicine use and the risk of hip fracture in older people: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;
185. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1473-81.
186. Wang C-Y, Fu S-H, Wang C-L, Chen P-J, Wu F-LL, Hsiao F-Y. Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):57-63.
187. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Buda S, Veronesi C, et al. Medication use before and after hip fracture: a population-based cohort and case-control study. *Drugs Aging*. 2014;31(7):547-53.
188. Thorell K, Ranstad K, Midlöv P, Borgquist L, Halling A. Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. [Internet]. Vol. 14, *BMC geriatrics*. 2014 [citado 18 de enero de 2016]. p. 131. Disponible en: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-14-131>
189. Souverein PC, Abbing-Karahagopian V, Martin E, Huerta C, de Abajo F, Leufkens HGM, et al. Understanding inconsistency in the results from observational pharmacoepidemiological studies: The case of antidepressant use and risk of hip/femur fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:88-102.
190. De Groot MCH, Candore G, Uddin MJ, Souverein PC, Ali MS, Belitser S V., et al. Case-only designs for studying the association of antidepressants and hip or femur fracture. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:103-13.
191. Ali MS, Groenwold RHH, Belitser S V., Souverein PC, Martín E, Gatto NM, et al. Methodological comparison of marginal structural model, time-varying Cox regression, and propensity score methods: The example of antidepressant use and the risk of hip fracture. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:114-21.

192. Uddin MJ, Groenwold RHH, de Boer A, Gardarsdottir H, Martin E, Candore G, et al. Instrumental variables analysis using multiple databases: an example of antidepressant use and risk of hip fracture. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* marzo de 2016;25 Suppl 1:122-31.
193. González-López M, Rodríguez-López C, Parrón-Carreño T, Luna J, Del Pozo E. Trends in the dispensation of antidepressant drugs over the past decade (2000-2010) in Andalusia, Spain. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(5):705-12.
194. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry.* 2012;200(5):393-8.
195. Isacson G, Boëthius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affect Disord.* 1999;53(1):15-22.
196. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M, et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:2095-101.
197. Etchepare F, Pambrun E, Verdoux H, Tournier M. Trends in patterns of antidepressant use in older general population between 2006 and 2012 following publication of practice guidelines [Internet]. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2016. p. 11. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/gps.4536>
198. Gabilondo A, Vilagut G, Pinto-Meza A, Haro JM, Alonso J. Comorbidity of major depressive episode and chronic physical conditions in Spain, a country with low prevalence of depression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(5):510-7.
199. Huang H, Russo J, Bauer AM, Chan Y-F, Katon W, Hogan D, et al. Depression care and treatment in a chronically ill Medicare population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(4):382-6.
200. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. [Internet]. Vol. 343, *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011 [citado 21 de febrero de 2014]. p. d4551. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/343/bmj.d4551.full.pdf>

201. Bardel A, Wallander MA, Svärdsudd K. Reported current use of prescription drugs and some of its determinants among 35 to 65-year-old women in mid-Sweden. A population-based study. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(6):637-43.
202. D'Incau P, Barbui C, Tubini J, Conforti A. Stressful life events and social health factors in women using anxiolytics and antidepressants: an Italian observational study in community pharmacies. *Gend Med.* 2011;8(2):80-92.
203. Fernández-Liz E, Modamio P, Catalán A, Lastra CF, Rodríguez T, Mariño EL. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(3):407-17.
204. Svarstad BL, Cleary PD, Mechanic D, Robers PA. Gender differences in the acquisition of prescribed drugs: an epidemiological study. *Med Care.* 1987;25(11):1089-98.
205. Steinhausen H-C, Bisgaard C. Nationwide time trends in dispensed prescriptions of psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(3):221-31.
206. Clavenna A, Andretta M, Pilati P, Dusi M, Gangemi M, Gattoni MB, et al. Antidepressant and antipsychotic use in an Italian pediatric population. [Internet]. Vol. 11, *BMC pediatrics.* 2011. p. 40. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/40>
207. Roca M, Gili M, Garcia-Campayo J, García-Toro M. Economic crisis and mental health in Spain. *Lancet.* 2013;382(9909):1977-8.
208. Evans-Lacko S, Knapp M, McCrone P, Thornicroft G, Mojtabai R. The mental health consequences of the recession: economic hardship and employment of people with mental health problems in 27 European countries. [Internet]. Vol. 8, *PloS one.* 2013 [citado 11 de marzo de 2015]. p. e69792. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0069792&type=printable>
209. Vogler S, Zimmermann N, Leopold C, de Joncheere K. Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis. *South Med Rev.* diciembre de 2011;4(2):69-79.

210. Leopold C, Mantel-Teeuwisse AK, Vogler S, Valkova S, de Joncheere K, Leufkens HGM, et al. Effect of the economic recession on pharmaceutical policy and medicine sales in eight European countries. *Bull World Health Organ.* 2014;92(9):630-40.
211. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *Br J Psychiatry.* 2015;207(3):221-6.
212. Kaspersen SL, Pape K, Ose SO, Gunnell D, Bjørngaard JH. Unemployment and initiation of psychotropic medication: a case-crossover study of 2 348 552 Norwegian employees. *Occup Environ Med.* 2016;73(11):719-26.
213. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. [Internet]. Vol. 183, *CMAJ.* 2011. p. E824-925. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/183/12/E824.full>
214. Moreno GP, Engel JL, Polo SA. Diagnóstico de depresión en inmigrantes subsaharianos. *Aten primaria / Soc Española Med Fam y Comunitaria.* 2007;39(11):609-14.
215. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights [Internet]. United Nations: Human Rights; 1976. Disponible en: <http://www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/CESCR.aspx>
216. Pozzi M, Radice S, Clementi E, Molteni M, Nobile M. Antidepressants and, suicide and self-injury: Causal or casual association? *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2016;20(1):47-51.
217. Cheung K, Aarts N, Noordam R, van Blijderveen JC, Sturkenboom MC, Ruiters R, et al. Antidepressant use and the risk of suicide: a population-based cohort study. *J Affect Disord.* 15 de marzo de 2015;174:479-84.
218. Alameda-Palacios J, Ruiz-Ramos M, García-Robredo B. Suicide, antidepressant prescription and unemployment in Andalusia (Spain). *Gac Sanit.* 28(4):309-12.
219. Reseland S, Bray I, Gunnell D. Relationship between antidepressant sales and secular trends in suicide rates in the Nordic countries. *Br J Psychiatry.*

- 2006;188:354-8.
220. Mercier A, Benichou J, Auger-Aubin I, Lebeau J-P, Houivet E, Van Royen P, et al. How do GP practices and patient characteristics influence the prescription of antidepressants? A cross-sectional study. [Internet]. Vol. 14, *Annals of general psychiatry*. 2015 [citado 20 de agosto de 2013]. p. 3. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308843/pdf/12991_2015_Article_41.pdf
221. Hutschemaekers GJM, Witteman CLM, Rutjes J, Claes L, Lucassen P, Kaasenbrood A. Different answers to different questions: exploring clinical decision making by general practitioners and psychiatrists about depressed patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):425-30.
222. Hegarty K, Gunn J, Blashki G, Griffiths F, Dowell T, Kendrick T. How could depression guidelines be made more relevant and applicable to primary care? A quantitative and qualitative review of national guidelines. [Internet]. Vol. 59, *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2009 [citado 17 de febrero de 2015]. p. e149-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673182/pdf/bjgp59-e149.pdf>
223. Joëlle H. Cross-country variation in medicines use. A pharmaceutical system perspective [Internet]. Thesis. 2013. p. 218. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21300en/>
224. Blommaert A, Marais C, Hens N, Coenen S, Muller A, Goossens H, et al. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: A longitudinal observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):535-47.
225. Arrindell WA, Hatzichristou C, Wensink J, Rosenberg E, van Twillert B, Stedema J, et al. Dimensions of national culture as predictors of cross-national differences in subjective well-being. *Pers Individ Dif*. 1997;23(1):37-53.
226. Diener E, Diener M, Diener C. Factors predicting the subjective well-being of nations. *J Pers Soc Psychol*. 1995;69(5):851-64.
227. Schein EH. *Organizational Culture and Leadership*. 3rd ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass; 2004. 458 p.

228. Fons Trompenaars and Charles Hampden-Turner. *Riding the Waves of Culture Understanding Cultural Diversity in Business*. Nicholas Brealey; 1997. 60 p.
229. Rothman K, Greenland S LT. *Measures of Effect and Measures of Association*. En: *Modern Epidemiology*. Lippincott. 2008. p. 758.
230. Vandembroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA*. 2008;300(20):2417-9.
231. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Data sources on drug safety evaluation: A review of recent published meta-analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(1):21-33.
232. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688-96.
233. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. [Internet]. Vol. 12, *PLoS medicine*. 2015. p. e1001885. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1001885&type=printable>
234. Leavy B, Michaëlsson K, Åberg AC, Melhus H, Byberg L. The Impact of Disease and Drugs on Hip Fracture Risk. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(1):1-12.
235. Northridge ME. Public health methods: attributable risk as a link between causality and public health action. *Am J Public Health*. 1995;85(9):1202-4.
236. Benichou J. A review of adjusted estimators of attributable risk. *Stat Methods Med Res*. junio de 2001;10(3):195-216.
237. Williamson DF. The population attributable fraction and confounding: buyer beware. *Int J Clin Pract*. julio de 2010;64(8):1019-23.
238. Munson JC, Bynum JPW, Bell J-E, Cantu R, McDonough C, Wang Q, et al. Patterns of Prescription Drug Use Before and After Fragility Fracture. *JAMA Intern Med*. 1 de octubre de 2016;176(10):1531-8.

239. Bass JK, Bolton PA, Murray LK. Do not forget culture when studying mental health. *Lancet*. 15 de septiembre de 2007;370(9591):918-9.
240. Draguns JG, Tanaka-Matsumi J. Assessment of psychopathology across and within cultures: issues and findings. *Behav Res Ther*. 2003;41(7):755-76.
241. McSweeney. Hofstede's model of national cultural differences and their consequences. *Hum Relations*. 2022;55(1):89-118.
242. Hofstede G. Dimensionalizing Cultures : The Hofstede Model in Context. *Online Readings Psychol Cult*. 2011;2:1-26.
243. Moher D, Tsertsvadze A, Tricco AC, Eccles M, Grimshaw J, Sampson M, et al. When and how to update systematic reviews. [Internet]. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008 [citado 23 de febrero de 2017]. p. 22. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000023.pub3/epdf/abstract>
244. Galling B, Calsina Ferrer A, Abi Zeid Daou M, Sangroula D, Hagi K, Correll CU. Safety and tolerability of antidepressant co-treatment in acute major depressive disorder: Results from a systematic review and exploratory meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(10):1587-608.
245. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol*. 15 de abril de 1998;147(8):783-90.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1. Criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor del DSM-IV

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio respecto del desempeño previo; por lo menos uno de los síntomas es (a) estado de ánimo depresivo o (b) pérdida de interés o placer.
 - a. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros.
 - b. Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días.
 - c. Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
 - d. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 - e. Agitación o retraso psicomotores casi todos los días.
 - f. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 - g. Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo).
 - h. Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros).
 - i. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.
- B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto.
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.
- D. Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general (por ejemplo hipotiroidismo).
- E. Los síntomas no son mejor explicados por duelo, es decir que tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación mórbida con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.

10.2 ANEXO 2. Clasificación según el código ATC de los antidepresivos presentes en las bases de datos de cada país.

Código ATC	Subgrupo principal y Principio activo	Dinamarca	Noruega	Suecia	Cataluña	Véneto	Caserta
N06AA	Inhibidores No Selectivos de Monoaminas						
N06AA01	Desipramina					X	X
N06AA02	Imipramina	X	X	X	X	X	X
N06AA04	Clorimipramina	X	X	X	X	X	X
N06AA05	Opipramol		X				X
N06AA06	Trimipramina	X (menos 2010-11)	X	X	X	X	X
N06AA07	Lofepremina		X	X			X
N06AA09	Amitriptilina	X	X	X	X	X	X
N06AA10	Nortriptilina	X	X	X	X	X	X
N06AA11	Protriptilina						X
N06AA12	Doxepina	X	X		X		
N06AA16	Dosulepina	X			X (no datos 2010-11)		
N06AA21	Maprotriptilina	X	X	X	X		X
N06AB	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina						
N06AB03	Fluoxetina	X	X	X	X	X	X
N06AB04	Citalopram	X	X	X	X	X	X
N06AB05	Paroxetina	X	X	X	X	X	X
N06AB06	Sertralina	X	X	X	X	X	X

N06AB08	Fluvoxamina	X	X	X	X	X	X
N06AB10	Escitalopram	X	X	X	X	X	X
N06AF	Inhibidores no selectivos de las monoamino oxidasas						
N06AF01	Isocarboxacid	X					
N06AF03	Fenelzina		X	X		X	X
N06AF04	Tranilcipromina		X	X	X (no datos 2010-11)		X
N06AG	Inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa A						
N06AG02	Moclobemida	X	X	X	X		X
N06AX	Otros AD						
N06AX01	Oxitriptan				X	X	
N06AX02	Triptófano						
N06AX03	Mianserina	X	X	X	X	X	X
N06AX05	Trazodona				X	X	X
N06AX06	Nefazodona		X	X			X
N06AX11	Mirtazapina	X	X	X	X	X	X
N06AX12	Bupropion	X	X	X	X	X	X
N06AX14	Tianeptina						X
N06AX16	Venlafaxina	X	X	X	X	X	X
N06AX17	Minalcipram						X
N06AX18	Reboxetina	X	X	X	X	X	X
N06AX21	Duloxetina	X		X	X	X	X
N06AX22	Agomelatina	X (solo de 2009-11)	X(solo de 2010-11)	X(solo de 2009- 11)	X(solo de 2009-11)	X (solo 2011)	X

10.3 ANEXO 3. Revisión sistemática.

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#33	Add	Search (((((((("fracture") OR (fracture AND "antidepressive agents")) OR (fracture AND SSRI)) OR (fracture AND TCA)) OR hip fracture) OR ("hip fracture" AND "antidepressive agents")) OR ("hip fracture" AND "antidepressant")) OR ("hip fracture" AND TCA)) OR ("hip fracture" AND SSRI)) OR ("antidepressive agents" AND TCA AND SSRI)) OR proximal femur fractures) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp]) AND ("2010/09/01"[PDat] : "2016/03/31"[PDat]))) OR (("Antidepressive Agents"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp]) AND ("2010/09/01"[PDat] : "2016/03/31"[PDat])))) OR ("Hip Fractures"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp]) AND ("2010/09/01"[PDat] : "2016/03/31"[PDat]))) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp]) AND ("2010/09/01"[PDat] : "2016/03/31"[PDat]))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Review; Publication date from 2010/09/01 to 2016/03/31	9403	12:25:43

Search
My Tools ▾ Search History Marked List

Search History: All Databases ▾

NOTICE: Your organization does not receive data updates to the following database(s): Electrical and Electronic Section; Derwent Chemistry Resource; Chemical Section; Engineering Section; Clinical Medicine (CM); Social & Behavioral Sciences (SBS); Arts & Humanities (AH); Agriculture, Biology & Environmental Sciences (ABES); Engineering, Computing & Technology (ECT); Physical, Chemical & Earth Sciences (PCES); Index Medicus (IC); Current Chemical Reactions (CCR-EXPANDED); Life Sciences (LS).
(See the Select a Database tab or help for more information.)

Set	Results	Query	Combine Sets	Delete Sets
		<input type="button" value="Save History"/> <input type="button" value="Open Saved History"/>	<input type="radio"/> AND <input type="radio"/> OR <input type="button" value="Combine"/>	<input type="button" value="Select All"/> <input type="button" value="Delete"/>
# 8	Approximately 2,672	#7 AND #6 <i>Timespan=2010-2016</i> <i>Search language=Auto</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 7	1,869	TOPIC: (fracture) OR TOPIC: (antidepressant agent) OR TOPIC: (hip) Refined by: PUBLICATION YEARS: (2014 OR 2013 OR 2011 OR 2016 OR 2015 OR 2012 OR 2010) AND LANGUAGES: (ENGLISH) AND RESEARCH DOMAINS: (SCIENCE TECHNOLOGY OR SOCIAL SCIENCES) AND RESEARCH AREA: (ORTHOPEDICS OR PHARMACOLOGY PHARMACY OR NEUROSCIENCES NEUROLOGY) AND TOPIC: (systematic review) AND DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW) <i>Timespan=2010-2016</i> <i>Search language=Auto</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
# 6	1,960	TOPIC: (fracture) OR TOPIC: (antidepressant agent) OR TOPIC: (hip) Refined by: PUBLICATION YEARS: (2014 OR 2013 OR 2011 OR 2016 OR 2015 OR 2012 OR 2010) AND LANGUAGES: (ENGLISH) AND RESEARCH DOMAINS: (SCIENCE TECHNOLOGY OR SOCIAL SCIENCES) AND RESEARCH AREA: (ORTHOPEDICS OR PHARMACOLOGY PHARMACY OR NEUROSCIENCES NEUROLOGY) AND TOPIC: (systematic review) <i>Timespan=2010-2016</i> <i>Search language=Auto</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.4 ANEXO 4. Divulgación científica.

- 8^a Jornada Científica VHIR. Barcelona, Dic 2014. “Determinants of the differences of use of antidepressants in 5 European Settings”. A Gómez, P Ferrer, M Sabaté, E Ballarín and L Ibáñez.
- 12th European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Madrid, Jun 2015. “Cultural determinants of the differences of use of Antidepressants in 5 European Settings”. A. Gómez, P. Ferrer, M. Sabaté, E. Ballarín, U. Moretti, M. Andretta, A. Coma and L. Ibáñez.
- Primeras Jornadas Doctorales en Farmacología de la UAB. Barcelona Junio 2016. “Risc atribuïble poblacional de la fractura de maluc associada a l’ús de antidepressius, estimat a partir de bases de dades sanitàries europees”.
- XXIX Congreso Sociedad Española de Farmacología Clínica. Barcelona, Oct 2016. “Impact of the use of antidepressants on hip fracture across several European countries”. Gómez A, Ferrer P, Ballarín E, Sabaté, Vidal X, Smals B, Trifiró G, Giorgianni F, Ibáñez L.

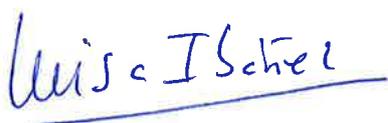
Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia.

Programa de Doctorat en Farmacologia

La Dra. Luisa Ibáñez Mora y el Dr. Xavier Vidal Guitart, profesores Asociados del Departamento de Farmacología, Terapèutica y Toxicología de la Universitat Autònoma de Barcelona, ambos investigadores seniors del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, certifican:

Que la memoria titulada "Determinantes del consumo de antidepresivos en varios países europeos. Fracción atribuible poblacional del uso de antidepresivos en la fractura de cadera" presentada por Ainhoa Gómez Lumbreras para optar al grado de Doctora, ha sido realizada bajo su dirección y está en condiciones de ser presentada para su lectura y defensa ante el correspondiente tribunal.

Para que conste y tenga los efectos que corresponda, firmamos el presente documento en Barcelona, a 10 de Mayo de 2017.



Dra. Luisa Ibáñez Mora
Co-directora de la Tesis



Dr. Xavier Vidal Guitart
Co-director de la Tesis