

5. Tratamiento farmacológico

- ¿Existe algún fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la depresión mayor leve, moderada o grave?
- ¿Hay algún fármaco mejor que otro en el tratamiento de la depresión mayor? ¿Cuál es el tiempo de espera para valorar la eficacia de un fármaco?
- ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento farmacológico tras la remisión del cuadro depresivo?
- ¿Qué estrategias farmacológicas están indicadas en la depresión resistente?

5.1 Eficacia general

Una revisión sistemática de 35 ensayos clínicos aleatorios (ECA) (con 2013 pacientes y varios grados de depresión) donde se compararon dosis bajas de antidepresivos tricíclicos (ADT) (75-100 mg) con placebo, mostró que dosis bajas de estos fármacos presentan 1,65 y 1,47 veces más probabilidades que el placebo de lograr una respuesta a las cuatro y seis-ocho semanas, respectivamente. La dosis estándar de ADT no obtuvo mayor respuesta y sin embargo aumentaron el número de abandonos debido a efectos secundarios⁶⁵.

Otra revisión sistemática posterior (9 ECA, 751 pacientes con diagnóstico primario de episodio depresivo) evaluó la eficacia de los ADT frente a “placebos activos” y encontró una diferencia estadísticamente significativa en favor del fármaco activo, aunque el análisis de resultados produjo una estimación combinada del efecto a favor del antidepresivo de pequeño tamaño y hubo una heterogeneidad en los resultados a causa de un ensayo altamente positivo⁶⁶.

Un meta-análisis en pacientes atendidos en atención primaria (15 ECA de baja calidad, sin reflejar la gravedad de la depresión y utilizando ADT en diez ensayos y en el resto, ISRS o una asociación de éstos con ADT), demostró una eficacia de los fármacos superior al placebo⁶⁷.

La guía de NICE no recomienda el empleo de fármacos en depresión leve por presentar un bajo riesgo-beneficio y recomienda considerarlos tras fracaso de otras estrategias terapéuticas, si hay problemas psicológicos o médicos asociados o historia previa de depresión moderada o grave²¹.

Un gran número de estudios muestran eficacia en la respuesta frente a placebo en depresión moderada²¹ aunque hay autores que postulan la existencia de una sobreestimación del efecto debido a sesgo de publicación⁶⁸. Se han observado mayores tasas de respuesta y remisión en el empleo de escitalopram y citalopram a dosis altas (20 mg y 40 mg respectivamente) en 3 ECA con 1321 pacientes en total durante 8 semanas⁶⁹⁻⁷¹. De igual modo, en un meta-análisis que incluyó 6 ECA con 1978 pacientes con puntuación ≥ 15 en la Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), se demostró la eficacia de duloxetina frente a placebo⁷². Las tasas de remisión fueron superiores al placebo únicamente con dosis más altas que las actualmente recomendadas para este fármaco ($p \leq 0,02$). La paroxetina como comparador activo, también presentó eficacia clínica y tasas de remisión superiores al placebo. En el tratamiento de la depresión mayor moderada, la reboxetina fue superior al placebo en 5 de 12 estudios controlados de corta y larga duración y comparable en eficacia a comparadores activos en 3 de 3 estudios controlados⁷³. Hay estudios con formulaciones

de liberación prolongada, como en el caso de la venlafaxina, que también presentaron tasas de respuesta y remisión estadísticamente significativas en comparación con placebo⁷⁴.

En la depresión grave NICE recoge datos firmes respecto a la tasa de respuesta de ISRS frente al placebo, aunque débiles respecto a tasas de remisión²¹. Para la reboxetina las tasas de respuesta tanto en pacientes hospitalizados como externos fueron superiores al placebo (entre el 20 y 52%), al igual que sus comparadores activos (desimipramina, fluoxetina, imipramina)⁷⁵. También demostró diferencias significativas en la tasa de remisión⁷⁶.

Resumen de la evidencia

	No existen datos suficientes que permitan evaluar dosis bajas de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión mayor.
4	No existen datos de calidad acerca del beneficio-riesgo del tratamiento farmacológico de la depresión leve (21).
1++	El empleo de fármacos antidepresivos mejora la depresión moderada y grave (21).
1+	Los nuevos antidepresivos presentan tasas de respuesta y remisión superiores a placebo (21, 69-76).

Recomendaciones

A	Los fármacos antidepresivos representan un tratamiento de primera línea en la depresión moderada o grave.
✓	En la depresión leve pueden considerarse otras estrategias terapéuticas antes que los fármacos antidepresivos.
D	Se recomienda el empleo de fármacos en aquellos pacientes con depresión leve y antecedentes de episodios moderados o graves.
D	Se recomienda el empleo de fármacos en depresión leve ante la presencia de otras enfermedades médicas o comorbilidad asociada.
✓	Se recomienda citar en el plazo máximo de 15 días a cualquier paciente con depresión que no reciba tratamiento farmacológico.

5.2 Eficacia comparativa de fármacos

La utilización de fármacos para los trastornos depresivos se generalizó a partir de los años 50 tras el descubrimiento de la imipramina y amitriptilina, los primeros eficaces. La amitriptilina inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina aumentando su concentración sináptica y permanece como fármaco estándar en los estudios de comparación de ADT con otros fármacos. Más tarde aparecieron los ISRS, entre los que la fluoxetina fue el primero que se mostró eficaz y es el más utilizado hasta el momento⁷⁷. Los ISRS son una clase heterogénea de fármacos que producen una inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, con una diferente potencia de los compuestos existentes. También existen diferencias en sus acciones farmacológicas secundarias, como el bloqueo de la recaptación de noradrenalina y dopamina, la acción agonista de los receptores 2c de serotonina, la acción antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos, etc. En los últimos años han apa-

recido antidepresivos que actúan sobre la neurotransmisión adrenérgica y serotoninérgica, con características farmacológicas diversas. En la tabla 5 aparecen los principales antidepresivos comercializados en España.

A pesar de este arsenal terapéutico, alrededor del 38% de los pacientes no responden al tratamiento con los ISRS y los nuevos antidepresivos durante 6-12 semanas y el 54% no alcanzan la remisión⁷⁸.

ADT frente a ISRS

La guía de depresión de NICE²¹ incluye la mayoría de los estudios publicados sobre ADT, con muestras suficientes para determinar su eficacia en comparación con otros tipos de antidepresivos, su tolerabilidad y sus efectos adversos. Las comparaciones incluidas por NICE fueron de amitriptilina con citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, amoxapina, desipramina, imipramina, lofepramina, minaprina, nortriptilina, trimipramina, maprotilina, mianserina, trazodona, fenelzina y mirtazapina.

Aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la amitriptilina frente a otros antidepresivos (tanto individual como de clase), ésta no fue clínicamente relevante. Tampoco se observaron diferencias clínicamente significativas entre la amitriptilina y otros antidepresivos (de todos los grupos), cuando se compararon los ADT como grupo con otros antidepresivos, teniendo en cuenta los porcentajes de respuesta, la reducción de síntomas y las remisiones. En pacientes hospitalizados se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque no clínicamente relevantes, en el porcentaje de respuesta entre los ADT y otros antidepresivos y una diferencia significativa a favor de los ADT, en comparación con otros antidepresivos, en la disminución de síntomas. Sin embargo, en pacientes ambulatorios parece existir una diferencia clínicamente significativa a favor de otros antidepresivos medida mediante tasas de respuesta, pero no en la reducción de síntomas.

En una revisión Cochrane posterior no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en la disminución de síntomas, en las tasas de respuesta entre la fluoxetina y los ADT, ni entre la primera y los antidepresivos en comparaciones individuales⁷⁷.

Tabla 5.- Principales antidepresivos comercializados en España.

Principio	Clasificación	Dosis diaria	Frecuencia	Particularidades
Amitriptilina	ADT	50-200 mg	Dos o tres veces/día	Más abandonos por efectos adversos que los ISRS.
Clomipramina	ADT	100-150 mg	Varias veces/día	
Imipramina	ADT	50-200 mg	Varias veces/día	
Nortriptilina	ADT	75-100 mg. Hasta 150 mg en hospitalizados	Varias veces/día	
Maprotilina	Relación con ADT	25-150 mg	Una o varias veces/día	Visión borrosa y somnolencia.
Trazodona	Relación con ADT	150-400 mg y hasta 600 mg en hospitalizados	Varias veces/día	Más sedación, hipotensión postural y nauseas.

Mianserina	Relación con ADT	30-200 mg	Una o varias veces/día	Más somnolencia que otros ADT. Útil en tratamientos combinados.
Citalopram	ISRS	20-60 mg	Una vez/día	Nauseas, boca seca, sudoración y temblor. Menos abandonos.
Escitalopram	ISRS	10-20 mg	Una vez/día	
Fluoxetina	ISRS	20 mg-60 mg 90 mg (semanal)	Cada 12-24/horas o una vez/ semana	Más sudoración, náusea y pérdida de peso.
Fluvoxamina	ISRS	100-300 mg	Una o dos veces/día	Nauseas, nerviosismo y sudoración.
Paroxetina	ISRS	20-50 mg	Una vez/día	Aumento de peso, mayor disfunción sexual y síndrome de discontinuación.
Sertralina	ISRS	50-200 mg	Una vez/día	Más diarrea que resto del grupo.
Bupropion	ISRND, otros	150-300 mg	Una vez/día	Menos problemas de disfunción eréctil y menor aumento de peso.
Duloxetina	ISRSN	60 mg	Una vez/día	Sin estudios de prevención de recaídas (6 meses).
Mirtazapina	ISRSN, otros	15-45 mg	Una vez/día	Respuesta más rápida, mayor aumento de peso.
Reboxetina	ISRN	8-12 mg	Varias veces/día	Síntomas vegetativos. Taquicardia e hipotensión leve relacionada con la dosis.
Venlafaxina	ISRSN	75-325 mg 75-225 mg (retard)	Varias veces/día o cada 24 horas (retard)	Efectos secundarios potencialmente más graves. Requiere seguimiento cardiovascular estrecho.

Fuente: elaboración propia. ADT: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRND: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina.

Aceptabilidad y tolerancia del tratamiento

La fluoxetina tuvo menos abandonos tempranos debidos a efectos secundarios que la amitriptilina y otros ADT²¹.

Comparación entre ISRS

Existen numerosos ECA publicados comparando la fluoxetina con otros ISRS y otros ISRS entre sí, si bien los estudios suelen ser de corta duración, con diferentes poblaciones, validez interna limitada (muchas pérdidas) y financiados por la compañía propietaria de la patente de alguno de los fármacos estudiados. En algunos meta-análisis incluidos en la revisión de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)⁷⁸ se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de algunos fármacos, aunque estas diferencias fueron pequeñas y probablemente no clínicamente relevantes. Los pacientes tratados con escitalopram parece que responden en mayor proporción que los tratados con citalopram, con un número necesario a tratar (NNT) para obtener un respondedor adicional a las 8 semanas de 14. Los pacientes tratados con sertralina tuvieron una reducción adicional de 0.75 puntos en la HAM-D-17 comparado con los tratados con fluoxetina,

y el NNT para ganar un respondedor adicional a las 6-12 semanas era de 14. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejora de la sintomatología ni en las tasas de respuesta entre fluoxetina y paroxetina ni entre paroxetina y sertralina⁷⁸. Estos hallazgos son concordantes con una revisión Cochrane anterior⁷⁷, en la que se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia y la tolerabilidad entre la fluoxetina y otros antidepresivos, aunque con un significado clínico incierto y sin que puedan extraerse implicaciones definitivas para la práctica clínica.

Aceptabilidad y tolerancia del tratamiento

Los estudios de eficacia no indican ninguna diferencia substancial en relación a la adherencia al tratamiento entre los ISRS y los nuevos antidepresivos. Los efectos secundarios más frecuentes y comunes son: estreñimiento, diarrea, vértigos, dolor de cabeza, insomnio, náusea, y somnolencia. La náusea y los vómitos fueron los motivos más frecuentes de abandono en los estudios de eficacia⁷⁸.

Aunque los ISRS y los nuevos antidepresivos de segunda generación tienen perfiles adversos similares y la fuerza de las pruebas es alta^{77,78} hay algunas diferencias:

Al analizar los pacientes que abandonaron el ensayo por cualquier motivo, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la fluoxetina y cada ISRS, con la excepción de una posible ventaja de la sertralina⁷⁸.

La sudoración fue más frecuente en los pacientes tratados con fluoxetina que en los tratados con paroxetina y las náuseas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con fluoxetina que en aquellos tratados con fluvoxamina. Como clase, los ISRS indujeron menos pérdida de peso que la fluoxetina⁷⁷. La paroxetina produjo mayores aumentos de peso que la fluoxetina y la sertralina⁷⁸.

En la mayoría de los estudios, la sertralina presentó índices más altos de diarrea que los fármacos con los que se comparó: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona y paroxetina. Su incidencia fue alrededor de un 8% más alta que los fármacos con los que se comparó, incluyendo fármacos de segunda generación de otros grupos. Sin embargo, no está claro que estos hallazgos se puedan extrapolar a otros antidepresivos de segunda generación⁷⁸.

Los síndromes de discontinuación (ej., dolor de cabeza, vértigos, náusea) ocurrieron entre un 0 y un 86% de pacientes (referido a todos los fármacos de segunda generación). Dentro de los ISRS, los pacientes tratados con paroxetina presentaron la incidencia más alta de este problema, y la fluoxetina la incidencia más baja⁷⁸.

En ensayos uno frente a otro, la paroxetina presentó índices más altos de disfunción sexual que fluoxetina, fluvoxamina y sertralina⁷⁸.

Existe escasa información sobre el riesgo comparativo de acontecimientos adversos raros pero graves, como suicidio, convulsiones, hiponatremia, hepatotoxicidad y síndrome serotoninérgico, lo que impide plantear conclusiones firmes, aunque los clínicos deben tener presente que esos riesgos existen durante el curso de cualquier tratamiento con un antidepresivo de segunda generación⁷⁸.

Comparación entre ISRS/nuevos antidepresivos

Una revisión Cochrane⁷⁷ no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la fluoxetina y cualquier antidepresivo heterocíclico, utilizando una medida de resultado continua. Sin embargo, existen algunos estudios que comparan fluoxetina con bu-

propion, mirtazapina y trazodona, sertralina con venlafaxina y mirtazapina, paroxetina con duloxetina y venlafaxina y citalopram con mirtazapina, y aunque en algunas comparaciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas, éstas no fueron clínicamente relevantes.

Los pacientes tratados con venlafaxina tuvieron un efecto adicional, estadísticamente no significativo, de una reducción de 1,31 puntos en la escala de HAM-D 17 comparado con los tratados con fluoxetina. El NNT para ganar a un respondedor adicional en 6 a 12 semanas con venlafaxina fue de 12⁷⁸. Este análisis fue concordante con otro previo en el que la venlafaxina resultó ser significativamente más eficaz que la fluoxetina, tanto en un resultado dicotómico como continuo⁷⁷. Sin embargo, la venlafaxina tiene tasas de abandono mayores, precisa una monitorización de la tensión arterial, presenta más riesgo cardiovascular y la sobredosis es más peligrosa²¹.

La reboxetina tiene una eficacia similar a la paroxetina⁷⁹ y el citalopram (excepto en grupos concretos) y con menos problemas de disfunción sexual que ambos⁷⁹⁻⁸¹, aunque con más abandonos por efectos adversos que el citalopram^{80,81}.

Aunque es creencia general que el inicio del efecto de los fármacos antidepresivos no se produce hasta pasadas 4 ó 6 semanas, apenas hay estudios diseñados con esta variable como medida de resultado e incluso algunos contradicen esta creencia. Así, un meta-análisis observó que más de la mitad de los pacientes que responden a las 8 semanas empiezan a mejorar en la segunda semana y el 75% en la cuarta. Es más, la falta de respuesta a las 4-6 semanas se asocia con un 73-88% de probabilidad de que no inicien una respuesta a la octava semana⁸². Otra revisión⁸³ observó que la respuesta terapéutica a los ISRS es mayor en la primera semana, con una disminución progresiva en las siguientes y un tercer estudio⁸⁴, que entre el 60% y el 62% de la mejoría tiene lugar en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Siete estudios de baja calidad y posibilidad de sesgos encontraron que la mirtazapina tiene un inicio de acción más rápido que citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. El NNT para conseguir un respondedor adicional después de 1 ó 2 semanas de tratamiento fue de 7 y sin embargo, después de 4 semanas de tratamiento, la mayoría de las tasas de respuesta fueron similares. Los pacientes tratados con escitalopram alcanzaron la remisión 7 días antes que los tratados con venlafaxina y asimismo, los tratados con citalopram presentaron un inicio de efecto más rápido que la fluoxetina sin que hubiese diferencias entre ellos en el porcentaje de respondedores⁷⁸.

Aceptabilidad y tolerancia del tratamiento

Al considerar el número total de pacientes que abandonaron durante los ensayos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la fluoxetina y los diferentes antidepresivos heterocíclicos⁷⁷. Los pacientes a tratamiento con fluoxetina o sertralina tuvieron mayor disfunción sexual que los que tomaron bupropion⁷⁸, mientras que la reboxetina tuvo una alta tasa de abandonos, aunque interfirió menos con la función sexual.

La mirtazapina produjo un aumento del peso considerablemente mayor que los demás fármacos (entre 0,8 y 3 kilos después de 6-8 semanas de tratamiento) y un mayor número de pacientes que abandonaron debido a acontecimientos adversos. El citalopram y el escitalopram produjeron más náusea, temblor y flatulencia que la mirtazapina⁷⁸. La paroxetina produjo a su vez mayores aumentos de peso que la fluoxetina y la sertralina⁷⁸. Por otra parte, un importante estudio observacional reveló que los pacientes tratados

con venlafaxina presentaron un mayor riesgo de suicidio que los tratados con citalopram, fluoxetina y dotiepina⁸⁵.

El suicidio es un evento infrecuente y los ensayos clínicos suelen ser de corta duración y de pequeño tamaño muestral, por lo que no tienen poder estadístico suficiente para detectar diferencias^{85, 86}. Los meta-análisis, aparte de incluir estudios de corta duración no suelen recoger el suicidio o la presencia de cualquier daño autoinfligido como medida de resultado^{85, 86}. Tampoco hay meta-análisis que demuestren una mayor frecuencia de ideas, intentos o suicidios consumados en los pacientes adultos tratados con antidepresivos, aunque sí en pacientes menores de 24 años⁸⁶⁻⁸⁸. La poca frecuencia de este evento y el hecho de que la propia depresión pueda tener el mismo resultado que el tratamiento, son los mayores problemas a la hora de interpretar los resultados relacionados con este tema y hace que no esté cerrado⁸⁶.

Comparación de nuevos fármacos entre sí

Existen pocos estudios y alguno con poder estadístico insuficiente para detectar diferencias significativas o clínicamente relevantes, por lo que los resultados no son concluyentes. En general, las diferencias encontradas fueron de magnitud modesta y sus implicaciones clínicas permanecen indefinidas. Así, la revisión de la AHRQ⁷⁸ encontró estudios comparativos entre mirtazapina y trazodona, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia; entre venlafaxina y trazodona con algunos resultados favorables a venlafaxina y un perfil de efectos adversos diferente: mejor sueño y más vértigo con trazodona y más náusea con venlafaxina.

Con posterioridad a esta revisión se publicó un estudio comparativo entre mirtazapina y venlafaxina (de liberación prolongada) que apuntó una respuesta precoz con mirtazapina independiente de su efecto sedativo⁸⁹ y otro estudio entre trazodona (de liberación prolongada) y sertralina, que no mostró diferencias en los principales resultados y sí algunas en los efectos adversos, como más tendencia al sueño con trazodona y alteraciones gastrointestinales con sertralina⁹⁰.

No se encontraron ensayos que comparasen directamente duloxetina con venlafaxina, excepto un meta-análisis en el que se comparaba indirectamente la eficacia y la seguridad de la venlafaxina de liberación retardada y la duloxetina, sin que se encontraran diferencias significativas⁷⁴.

Por último, los estudios de comparación indirecta fueron consistentes con los que compararon fármaco con fármaco, sin que se detectasen diferencias en el riesgo relativo de respuesta medida con la escala HAM-D 17.

Resumen de la evidencia

1++	Los ADT, como grupo, son tan eficaces como los ISRS en el tratamiento de la depresión mayor. Sin embargo, presentan peor tolerabilidad y mayor número de efectos adversos, que causa un abandono prematuro superior del tratamiento por parte de los pacientes en relación con los ISRS (21, 77).
1-	En eficacia, existen algunas diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos ISRS, si bien son clínicamente poco relevantes. Los perfiles de efectos adversos son similares entre los ISRS, aunque hay diferencias en efectos adversos concretos (78).

1-	La diferente eficacia encontrada entre fármacos antidepresivos nuevos fue de modesta magnitud y sus implicaciones clínicas permanecen indefinidas. Además, entre los fármacos nuevos existen diferencias en el perfil de efectos adversos (77, 78).
1+	El inicio de la mejoría empieza generalmente en la primera o segunda semana de tratamiento y la falta de respuesta a las 4-6 semanas se asocia con un 73-88% de probabilidad de que no inicien una respuesta en 8 semanas (78, 82).
1++	Alrededor de un 38% de pacientes no responden al tratamiento con antidepresivos de segunda generación tras 6-12 semanas y un 54% no alcanzan la remisión (78).
1+	Los nuevos antidepresivos suponen una alternativa terapéutica más, sin ventajas relevantes en eficacia, aunque con perfiles de efectos adversos diferenciados (74, 78).
1-	Los pacientes tratados con venlafaxina tuvieron más efectos adversos y potencialmente más peligrosos que los tratados con fluoxetina y únicamente un efecto clínico adicional no significativo (21).

Recomendaciones

A	Se recomiendan los ISRS como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión mayor.
B	En caso de que un fármaco ISRS no sea bien tolerado debido a la aparición de efectos adversos, deberá cambiarse por otro fármaco del mismo grupo.
A	A los pacientes que reciban tratamiento con cualquier antidepresivo tricíclico y no lo toleren se les deberá prescribir un ISRS.
✓	Los ADT son una alternativa a los ISRS si el paciente no ha tolerado al menos dos fármacos de ese grupo o es alérgico a los mismos.
✓	Los nuevos fármacos podrían utilizarse en caso de intolerancia a los ISRS, guiándose por el perfil de sus efectos adversos.
B	Perfiles concretos de pacientes podrían aconsejar diferentes fármacos, guiándose más por los efectos adversos que por su eficacia.
A	La venlafaxina debe considerarse un tratamiento de segunda línea en pacientes con depresión mayor.
✓	Antes de iniciar un tratamiento antidepresivo, el profesional sanitario deberá informar adecuadamente al paciente de los beneficios que se esperan alcanzar, de los efectos secundarios frecuentes, infrecuentes y personalizados que pudieran surgir, tanto a corto como a largo plazo y especialmente de la duración del tratamiento.
✓	Se recomienda informar especialmente del posible retraso del efecto terapéutico de los antidepresivos.

✓	El seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico antidepresivo debe ser estrecho, al menos en las 4 primeras semanas.
✓	Todos los pacientes que presenten una depresión mayor moderada y sean tratados con fármacos antidepresivos deberán ser valorados nuevamente antes de 15 días tras la instauración del tratamiento.
✓	Todos los pacientes que presenten una depresión mayor grave y sean tratados ambulatoriamente con fármacos antidepresivos deberán ser valorados nuevamente antes de 8 días tras la instauración del tratamiento.

5.3 Duración del tratamiento

El riesgo de recurrencia en la depresión mayor es alto y así, la mitad de los pacientes tienen un nuevo episodio después de sufrir el primero, el 70% después de dos y hasta el 90% después de tres⁹¹. Por este motivo, una cuestión importante en el tratamiento de la depresión mayor es el tiempo que debe mantenerse el tratamiento farmacológico tras la recuperación para prevenir la recurrencia.

Existen pocos estudios diseñados específicamente para valorar esta cuestión y no existe acuerdo definitivo en las recomendaciones de otras guías^{21, 91, 92}.

En general, los pacientes que dejan el tratamiento antidepresivo tienen mayor riesgo de recurrencia que los que lo siguen tomando y teóricamente, los pacientes con mayor riesgo de recurrencia serían los que más se beneficiarían de una pauta prolongada⁹³. Además, cuanto más se prolonga el tratamiento, menor es la diferencia en el riesgo de recurrencia entre los pacientes tratados y los controles. Es decir, el beneficio de prolongar el tratamiento va disminuyendo con el tiempo^{94, 95}. Ajustar el tiempo de duración del tratamiento tras la recuperación al tipo de paciente es el reto de esta cuestión.

En un estudio doble ciego, 395 pacientes cuyos síntomas habían remitido previamente tras 12-14 semanas de tratamiento con fluoxetina fueron asignados a una de estas opciones: placebo 50 semanas, fluoxetina 14 semanas seguida de placebo 36 semanas, fluoxetina 38 semanas, seguida de placebo 12 semanas o fluoxetina 50 semanas. La conclusión fue que el tratamiento debe mantenerse como mínimo 26 semanas tras la recuperación, ya que el porcentaje de recaídas fue significativamente mayor en los pacientes con tratamiento placebo a las 14 y 38 semanas. Estas diferencias entre placebo y fluoxetina fueron de menor tamaño a medida que pasaron las semanas, hasta que no hubo diferencias estadísticamente significativas a las 62 semanas⁹⁴. En otro estudio doble ciego estas diferencias sí resultaron estadísticamente significativas a favor de mantener el tratamiento farmacológico 12 meses⁹⁶.

Información derivada de un análisis conjunto de estudios a corto plazo (6-12 meses) encontró un NNT inferior en los tratados durante 12 meses que en los tratados durante 6, lo que parece recomendar el mantenimiento del tratamiento durante un año tras un primer episodio⁹².

La variable que se asocia a un mayor riesgo de recurrencia y a un mayor beneficio con el mantenimiento del tratamiento es el número de episodios previos^{99, 100} y no parece que tengan relevancia el patrón de respuesta⁹⁷ ni el tiempo de recuperación tras el inicio del tratamiento²¹.

Por último, NICE recomienda mantener el tratamiento con fármacos antidepresivos durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio y en ese momento valorar con el paciente la posibilidad de prolongarlo teniendo en cuenta el número de episodios previos y la presencia de síntomas residuales²¹.

Resumen de la evidencia

1+	El riesgo de recurrencia es menor cuánto más se prolonga el tratamiento farmacológico (92, 94, 96).
1+	El beneficio de esta prolongación disminuye con el tiempo y no está claro cual es el periodo óptimo (94, 95).
1+	Los pacientes con episodios previos de depresión son los más beneficiados de esta prolongación, por su alto riesgo de recurrencia (99, 100).

Recomendaciones

A	El tratamiento farmacológico debe mantenerse en todos los pacientes, al menos durante 6 meses tras la remisión.
B	En pacientes con algún episodio previo o presencia de síntomas residuales, el tratamiento debe mantenerse al menos 12 meses tras la remisión.
✓	En pacientes con más de 2 episodios previos, el tratamiento debe mantenerse al menos durante 24 meses tras la remisión.
B	La dosis del fármaco empleado durante la fase de mantenimiento debe ser similar a aquella con la que se consiguió la remisión.

5.4 Estrategias farmacológicas en la depresión resistente

No existe un acuerdo general sobre cuándo una depresión debe considerarse resistente. En el consenso de la Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental se habla de depresión resistente cuando un paciente no mejora tras el tratamiento con un fármaco de acción antidepresiva contrastada, en dosis terapéuticas y durante el tiempo adecuado⁹⁸. NICE la define como aquella cuyos síntomas se mantienen tras dos o más ensayos con antidepresivos y considera no respondedores en tratamiento agudo a aquellos pacientes que no responden a un único ensayo de tratamiento²¹. Con criterios más restrictivos, otros autores definen depresión resistente como el fracaso en alcanzar la remisión tras un ensayo adecuado de tratamiento de tres clases de antidepresivos diferentes en dosis y tiempo adecuados^{91, 93}.

En el estudio STAR*D¹⁰⁰, tras un primer tratamiento adecuado con citalopram remitieron únicamente el 27,5%, realizando posteriormente y de forma sucesiva tres tratamientos más en caso de intolerancia o fracaso terapéutico, obteniendo una tasa acumulada de remisión del 67%^{99, 100}. Esto parece indicar que las tasas de respuesta decrecen cuantos más ensayos terapéuticos se realizan, con lo que existe una gradación de la resistencia. Además, tras cuatro intentos sucesivos de tratamiento, hasta un 32% de los pacientes no han mejorado de forma satisfactoria.

Estas cifras indican que, en la práctica clínica, la resistencia es un hecho frecuente, por lo que es muy importante conocer las diferentes opciones terapéuticas que tenemos y los resultados que podemos esperar. En este capítulo, y por su relevancia clínica, consideraremos las opciones disponibles para aquellos pacientes que no responden ya desde el primer tratamiento.

Las diferentes estrategias farmacológicas a adoptar frente a un episodio depresivo resistente al tratamiento se pueden agrupar en las siguientes categorías:

Incremento de dosis

En una revisión sistemática¹⁰¹ en la que se incluyeron estudios que analizaban, entre otras estrategias, el incremento de dosis de antidepresivos en pacientes con depresión resistente, se obtuvieron los siguientes resultados:

- ~ En aquellos pacientes tratados con 20 mg/día de fluoxetina durante 8 semanas que presentaron una respuesta parcial, no se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre incremento de dosis a 40-60 mg/día, combinación con desimipramina o potenciación con litio.
- ~ En 4 estudios en los que se analizó la eficacia del incremento de dosis de distintos ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina) en pacientes no respondedores a un primer ensayo de 3 semanas de tratamiento con ISRS a dosis medias, se observó que el incremento de dosis no mejoraba significativamente los resultados frente a su mantenimiento y que aumentaba la tasa de abandonos por efectos adversos. Sin embargo, hay datos que apuntan que en pacientes con depresión grave es necesario comenzar con dosis altas desde el inicio del tratamiento.
- ~ En otro estudio con pacientes no respondedores tras 6 semanas de tratamiento con sertralina a dosis de 100 mg/día, la tasa de respuesta tras 5 semanas más de tratamiento fue menor cuando se incrementaba la dosis a 200 mg que cuando se mantenía la dosis inicial o se potenciaba con 30 mg de mianserina.
- ~ El único antidepresivo heterocíclico estudiado en depresión resistente fue la maprotilina, y se obtuvieron datos desfavorables.

Cambio de antidepresivo

Un estudio comparativo de sertralina frente a imipramina en pacientes con depresión resistente no obtuvo suficientes pruebas para determinar si el cambio entre ambos fármacos favorecía la respuesta, reduciendo los síntomas depresivos, aunque el cambio a sertralina redujo el riesgo de abandono precoz¹⁰².

De la misma forma, otro estudio comparó venlafaxina frente a paroxetina, obteniendo una diferencia significativa a favor de la venlafaxina en relación a la probabilidad de alcanzar una remisión¹⁰³.

Respecto al empleo de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), no existen datos de su empleo en depresión resistente por falta de estudios aleatorios. Únicamente hay indicios de respuesta en pacientes con depresión resistente con síntomas atípicos y en depresiones mayores y melancolía¹⁰⁴.

Tras no obtenerse respuesta terapéutica con citalopram no se observaron diferencias significativas con tres alternativas de tratamiento: venlafaxina, sertralina y bupropion¹⁰⁰. Otro estudio tampoco mostró que la nortriptilina o mirtazapina mejorase las tasas de remisión tras dos tratamientos fallidos, el primero con citalopram y el segundo con aumento de su dosis o añadiendo bupropion¹⁰⁵.

Por último, un estudio comparó la tranilcipromida con la asociación de venlafaxina y mirtazapina tras el fracaso de tres tratamientos diferentes, sin observar diferencias en las tasas de remisión, aunque sí en las de abandono por intolerancia y eran menores con la combinación de venlafaxina y mirtazapina¹⁰⁶.

Combinaciones de antidepresivos

La revisión sistemática elaborada por NICE incluyó varios estudios en los que se comparaban los resultados de pacientes que tomaban dos antidepresivos frente a monoterapia a dosis estándar o a altas dosis²¹. Las combinaciones fueron:

- a) ISRS más mianserina vs ISRS.
- b) varios antidepresivos más mirtazapina vs varios antidepresivos.
- c) amitriptilina más moclobemida vs amitriptilina.
- d) sertralina más mianserina vs altas dosis de sertralina.
- a) fluoxetina más desimipramina vs altas dosis de fluoxetina.

Los datos clínicos obtenidos sobre una población mixta de pacientes arrojan alguna prueba de que la potenciación de un antidepresivo con otro parece mejorar los resultados de la respuesta, remisión y de la puntuación final de las escalas de evaluación utilizadas en comparación con un antidepresivo en monoterapia a dosis estándar, si bien los datos fueron insuficientes para dosis altas. Dado que la mayoría de los estudios usaron mianserina, los análisis están orientados hacia este fármaco. Por otra parte, existen datos de que la combinación de antidepresivos se asocia con mayores efectos adversos que un único antidepresivo (a dosis estándar o alta), aunque no pueden sacarse conclusiones sobre el número de pacientes que abandonaron pronto el tratamiento.

Por último, Dodd et al¹⁰⁷ publicaron una revisión sistemática en el año 2005 en la que incluyeron siete estudios de pequeño tamaño muestral en la que se realizaban diferentes combinaciones de antidepresivos frente a monoterapia. Las combinaciones estudiadas fueron fluoxetina más mianserina o más desipramina, fenelcina más amitriptilina o mirtazapina más sertralina o más otro antidepresivo. Los autores, aunque con reservas y recomendando realizar estudios de mayor calidad, observaron ciertos indicios de la utilidad de combinar antidepresivos de diferente mecanismo de acción.

Agentes potenciadores

NICE²¹ recoge diez estudios en los que se comparó un antidepresivo más litio vs un antidepresivo más placebo, y los antidepresivos incluidos eran clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina y citalopram. Los resultados encontraron diferencias significativas en las tasas de respuesta a favor de la potenciación con litio, sin hallar datos de que mejorasen las tasas de remisión. Aunque la potenciación con litio parece ser menos tolerada por los pacientes, existen insuficientes pruebas para determinar si es debido a los efectos adversos.

Respecto al empleo de antiepilépticos como agentes potenciadores en depresión resistente, los datos existentes en la literatura son insuficientes. Así, no hay estudios controlados con la carbamazepina, aunque sí alguno observacional, y se encuentran numerosos efectos adversos. No hay datos positivos con la lamotrigina, son insuficientes con el valproato y no hay datos con otros fármacos de este grupo, como la gabapentina o el topiramato²¹.

La potenciación con pindolol fue analizada en 6 estudios en los que se comparó antidepresivo más pindolol vs antidepresivo más placebo²¹. Los autores concluyen que

aunque existen datos de que al añadir pindolol se favorece alcanzar la remisión, el efecto no es evidente en términos de respuesta ni en la media de puntuación de las escalas. No se observaron efectos en las valoraciones iniciales de pacientes con depresión resistente y no existían datos de valoraciones a más largo plazo. Los datos fueron insuficientes con respecto a la tolerabilidad, y no existían datos claros sobre la dosis óptima y la duración del tratamiento.

Un estudio en el que se utilizó desipramina o imipramina más triyodotironina o placebo observó diferencias significativas en las tasas de respuesta, aunque la información fue insuficiente respecto de la reducción de los síntomas depresivos¹⁰⁸. Por sus efectos adversos, la triyodotironina debe ser empleada con precaución en pacientes con patología cardiovascular, debiendo ser cautelosos en su asociación con antidepresivos tricíclicos²¹. Los resultados de potenciación de antidepresivos con triyodotironina o litio mostraron resultados similares en las tasas de remisión, aunque los abandonos por intolerancia fueron superiores con el litio¹⁰⁹.

Cinco estudios analizaron la potenciación de antidepresivos con benzodiacepinas (BZDs) o con placebo, siendo insuficientes los datos para determinar si éstas tienen algún efecto potenciador en términos de eficacia y tolerabilidad²¹.

Un estudio comparó la potenciación de fluoxetina más bupropión frente a placebo, y no se observó un efecto potenciador de la bupropión y los datos respecto a diferencias en la tolerabilidad eran insuficientes¹¹⁰. Otro estudio comparó el metilfenidato asociado a diferentes antidepresivos, y no detectó diferencias significativas frente a placebo¹¹¹. Por último, la potenciación con bupropión frente a la potenciación con bupropión¹¹² en pacientes que no remitían con citalopram no arrojó diferencias en cuanto a tasas de remisión, aunque sí hubo diferencias significativas y relevantes respecto a abandonos por efectos secundarios.

Sobre el empleo de antipsicóticos atípicos, NICE únicamente encontró un estudio que comparase fluoxetina más olanzapina o placebo²¹, con diferencias significativas en la tasa de respuesta, aunque con insuficientes pruebas respecto a la reducción de la probabilidad de abandono temprano del tratamiento. Por su parte, la olanzapina asociada a fluoxetina no fue superior a la fluoxetina sola en pacientes que no responden a la venlafaxina al valorar la puntuación media de la escala de depresión Montgomery-Asberg (MADRS), ni en tasas de remisión y de respuesta¹¹³.

Un último estudio aleatorizó pacientes no respondedores tras ocho semanas de tratamiento con fluoxetina, a los grupos de aumento de dosis de fluoxetina, combinación de fluoxetina y olanzapina y olanzapina sola a diferentes dosis. Los autores encontraron diferencias significativas a favor de la asociación de antidepresivo y olanzapina en términos de variación media de la escala MADRS y también en medidas secundarias como la tasa de remisión y respuesta. Sin embargo las tasas de abandono fueron superiores con la combinación de fluoxetina y olanzapina¹¹⁴.

Resumen de la evidencia

Incremento de dosis	
1-	El incremento de dosis en pacientes con respuesta parcial únicamente fue evaluado tras ocho semanas de tratamiento con fluoxetina, y no se estudió para otros fármacos (101).

1+	Aumentar la dosis a pacientes que no responden tras tres semanas de tratamiento con fluoxetina, paroxetina o sertralina, no mejora los resultados y aumenta las tasa de abandonos (101).
1+	En pacientes tratados con sertralina seis semanas y que no presentan respuesta, el incremento de dosis no es más eficaz que el mantener las dosis medias o potenciar con mianserina (101).
	No existen pruebas del incremento de la dosis de tricíclicos en pacientes no respondedores, y es insuficiente la relativa a la maprotilina (antidepresivo tetracíclico).
Cambio de antidepresivo	
1+	El cambio de imipramina por sertralina y viceversa no mejora la evolución de la depresión (108).
1-	En pacientes no respondedores, el cambio de ISRS a venlafaxina, si bien incrementa la tasa de remisión, no es superior al cambio a otro ISRS o a bupropion, y tampoco se observaron diferencias en cuanto a efectos secundarios (102, 105).
1-	Tras dos intentos de tratamiento fallidos, no se observan diferencias en la remisión entre mirtazapina y nortriptilina (104).
Combinación de antidepresivos	
1+	La combinación de diferentes antidepresivos, con mayor fuerza para mianserina o mirtazapina con ISRS, podría ser beneficiosa sobre la tasa de respuesta, remisión y reducción de los síntomas depresivos, si bien el riesgo de efectos secundarios se ve incrementado (21, 105).
Agentes potenciadores	
1-	Existen pruebas de un efecto potenciador del litio cuando se asocia a tratamientos con antidepresivos tricíclicos o serotoninérgicos (21).
1-	No existe información suficiente sobre el uso del ácido valproico, no hay ensayos controlados con carbamacepina y los resultados con el uso de la lamotrigina en depresión resistente no son positivos (21).
1-	No existen suficientes datos para recomendar la potenciación con pindolol (21).
1-	La potenciación de antidepresivos con triyodotironina o litio fueron similares, si bien la primera es mejor tolerada aunque debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes cardiovasculares (107).
1-	La asociación de antidepresivos con benzodiacepinas no parecen mejorar la depresión resistente en términos de remisión o respuesta, así como tampoco la buspirona o el metilfenidato (21, 108-110).

1-	Los datos de potenciación con olanzapina son contradictorios, y además aumentaron los efectos secundarios y los abandonos (21, 111, 112).
----	---

Recomendaciones

✓	En pacientes con respuesta parcial a la tercera o cuarta semana de tratamiento, se recomienda: - Esperar la evolución clínica hasta la octava semana. - Aumentar la dosis del fármaco hasta la dosis máxima terapéutica.
✓	Ante un paciente que no mejora con el tratamiento farmacológico inicial para la depresión, se recomienda: - Revisar el diagnóstico de trastorno depresivo. - Verificar el cumplimiento del tratamiento. - Confirmar que se esté dando el antidepresivo en el tiempo y dosis adecuadas.
B	Si a la tercera o cuarta semana el paciente no mejora, se podría seguir cualquiera de las siguientes estrategias: - Cambiar de antidepresivo a cualquier familia, incluso otro serotoninérgico. - Combinar antidepresivos. - Potenciar el tratamiento iniciado, con litio o triyodotironina.
B	No se recomienda incrementar la dosis de ISRS si tras tres semanas de tratamiento no se produce respuesta.
C	La asociación de ISRS con mirtazapina o mianserina podría ser también una opción recomendable, pero teniendo en cuenta la posibilidad de mayores efectos adversos.
B	No se dispone de suficiente información para poder recomendar el aumento de dosis de antidepresivos tricíclicos en no respondedores.
✓	En caso de resistencia a varios tratamientos con las pautas referidas previamente, valorar la utilización de IMAO.
✓	No existen datos suficientes para recomendar la potenciación con valproato, carbamazepina, lamotrigina, gapapentina o topiramato, pindolol, benzodiazepinas, buspirona, metilfenidato o antipsicóticos atípicos.