

*Artículo de Revisión*

# Tratamiento farmacológico de la depresión: comparación entre las principales Guías de Práctica Clínica

Mariella Vilela Manyari<sup>1</sup>, Irene Martínez Salinas<sup>2</sup>, Nelson Andrade-González<sup>3</sup> y Guillermo Lahera<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá; E-mail: mariella\_mvm@hotmail.com

<sup>2</sup> Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá; E-mail: irene.martinez.salinas88@gmail.com

<sup>3</sup> Coordinador y profesor del Máster Universitario en Trastornos afectivos de la Universidad de Alcalá; E-mail: nelson.andrade@edu.uah.es

<sup>4</sup> Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Área de Psiquiatría, Universidad de Alcalá. Centro de Investigación en Salud Mental (CIBERSAM).

\* **Autor correspondencia:** E-mail: guillermo.lahera@uah.es

Recibido: Diciembre 2016; Aceptado: Enero 2017; Publicado: Marzo 2017

---

**Resumen** La depresión supone un problema sanitario de primera magnitud, por su alta prevalencia y su impacto sobre la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. Su tratamiento efectivo suele incluir el abordaje farmacológico, que debe basarse en las pruebas disponibles y seguir las recomendaciones generales de manejo de las Guías de Práctica Clínica (GPC). El presente trabajo pretende, a través de la búsqueda en diferentes bases de datos (Medline, Scopus, PubMed, Web of Science y PsycINFO) y la revisión de las principales GPC internacionales, comparar las distintas recomendaciones dadas sobre el tratamiento farmacológico de la depresión. Se revisan las similitudes y discrepancias sobre: elección de antidepresivo y tratamientos asociados, duración del tratamiento tras la remisión, prevención de recaídas, retirada de fármacos y estrategias de actuación ante la falta de respuesta.

**Palabras Clave:** Depresión Mayor; Adultos; Antidepresivos; Tratamiento Agudo, Respuesta Clínica.

**Abstract:** Depression is a major health problem due to its high prevalence and its impact on patient's functioning and quality of life. Its effective treatment usually includes the pharmacological approach, which should be based on available evidence and follow the general recommendations of the Clinical Practice Guidelines (CPG). Through the search in different databases (Medline, Scopus, PubMed, Web of Science and PsycINFO) and the review of the main international CPGs, the present work aims to compare the different recommendations given on the pharmacological treatment of depression. The similarities and discrepancies are reviewed for: choice of antidepressant and associated treatments, duration of treatment after remission, prevention of relapse, withdrawal of drugs and strategies of action in the absence of response.

**Key Words:** Major Depression; Adults; Antidepressants; Acute Treatment; Clinical Response.

---

## 1. Introducción

La depresión es una enfermedad del estado del ánimo caracterizada por la presencia de ánimo triste, vacío o irritabilidad, cansancio, alteraciones del sueño y la alimentación, dificultad para obtener placer con las actividades, desmotivación y desesperanza, síntomas que conllevan una repercusión en el funcionamiento normalizado del individuo. Es una entidad compleja y heterogénea, con grandes variaciones en cuanto a la duración, la presentación temporal o la posible etiología. Los síntomas de la depresión se pueden clasificar en: afectivos (tristeza, ansiedad, irritabilidad, bajo estado de ánimo, desesperanza...), cognitivos (dificultades de atención y concentración, de memoria, de toma de decisiones y planificación, etc.) y somáticos (fatiga, cambios en el apetito y peso, alteraciones del sueño, dolor de cabeza, problemas estomacales...).

Se trata del trastorno mental más frecuente en España y Europa y, sin embargo, aún cuenta con elevadas tasas de infradiagnóstico. Afecta a personas de todas las edades, clases sociales, razas y grupos étnicos. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente su inicio entre los 15 y 45 años. Aunque las cifras del número de casos varían dependiendo de los estudios, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo más de 350 millones de personas padecen depresión. En general, se suelen recoger cifras de prevalencia entre un 9 y un 20% de la población mundial. En España, la prevalencia de la depresión se sitúa entre el 5 y el 10% de la población, aunque algunos expertos estiman que podría ser mayor, afirmando que una gran proporción de casos no están diagnosticados. La mayor parte de los estudios muestran que es casi el doble de frecuente en la mujer que en el hombre, lo cual podría explicarse por factores hormonales, etapas vitales de mayor vulnerabilidad (menstruación, embarazo, post-parto, menopausia) y factores socio-culturales.

La depresión se asocia a un importante sufrimiento en la persona que la padece, que puede llevar al suicidio hasta en el 15% de los casos. Según la OMS, la depresión mayor es la 11ª causa mundial de discapacidad y supone un elevado coste relacionado, por ejemplo, con pérdidas en la productividad y percepción de pensiones por discapacidad. Asimismo, no hay que olvidar la enorme sobrecarga que supone para los cuidadores y familiares de las personas afectadas.

El tratamiento de la depresión suele ser efectivo. En la gran mayoría de casos, la depresión responde al tratamiento, y en muchos se consigue la desaparición de síntomas. Con un correcto tratamiento, los episodios depresivos mayores desaparecen en su totalidad en al menos 2/3 de los casos. Sin embargo, una depresión sin tratar dura como promedio, de 6 a 9 meses, y algunas pueden ser crónicas y durar muchos años. Por tanto, los beneficios de tratar la depresión (con fármacos o psicoterapia, o con ambas) son indiscutibles.

Ahora bien, la depresión tiene altas tasas de cronificación y recurrencia. Tras un episodio depresivo, el 50-60 % de pacientes tiene un segundo episodio; tras dos episodios, el 70% tiene un tercero; y tras tres episodios, el 90% recae. Por tanto, la depresión no puede ser contemplada como un hecho aislado, sino como una enfermedad crónica y recurrente.

Los antidepresivos constituyen la primera línea de tratamiento para episodios moderados y severos (así como en muchos casos leves, dependiendo de ciertas características individuales y preferencias del paciente). Deben considerarse múltiples factores para la elección del fármaco, entre los cuales están: severidad de los síntomas, comorbilidad, medicación concomitante o antecedentes de respuesta al tratamiento tanto personal como familiar. Asimismo, debe tenerse en cuenta el

diferente perfil de efectos adversos y de tolerabilidad, lo cual ha sido revisado en todas las guías consultadas.

Una vez instaurado el tratamiento, existe un porcentaje considerable de respuesta parcial o nula al mismo; ante lo cual se plantean varias estrategias posibles: incremento de dosis, cambio de antidepresivo, combinación farmacológica, potenciación o combinación con otro tipo de estrategia ya sea psicoterapéutica o biológica no farmacológica [1, 2].

## 2. Método

Se realizó una búsqueda en el *buscador* de la Biblioteca de la Universidad de Alcalá de las principales GPC publicadas por sociedades y asociaciones tanto del ámbito internacional como españolas. La búsqueda se realizó en español y en inglés, con límite de fecha en los últimos 15 años. Seguidamente mediante la herramienta de la Biblioteca de la Universidad de Alcalá accedimos a las principales bases de datos. Se consultó "PubMed", "Web of Science", "Scopus" y "PsycINFO". Introdujimos las palabras clave: "mayor depressive disorder, depression, mood disorder, drug therapy, treatment, practice guideline", utilizando los operadores en mayúsculas: "AND" y "OR".

**Criterios de inclusión y exclusión:** En la búsqueda bibliográfica se incluyeron los documentos completos de las GPC publicadas por la *American Psychiatric Association (APA)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*, *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)*, a nivel internacional. De las GPC publicadas en España se incluyeron la "GPC sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto" del Sistema Nacional de Salud. Se decidió la inclusión del estudio *STAR\*D* impulsado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos en el año 2006 [3-8].

**Extracción de datos:** Tras la búsqueda se obtuvieron cinco GPC y el estudio *STAR\*D*, estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico.

**Análisis de datos:** El análisis y revisión de la información se reflejó según la estructura interna de las GPC internacionales. Respecto a la GPC españolas se estructuró según el resumen de la evidencia y las recomendaciones que realizan.

## 3. Resultados

Las consideraciones iniciales para el manejo farmacológico de la depresión en el adulto comienzan por una evaluación diagnóstica completa, prestando especial atención al riesgo suicida, rasgos de bipolaridad, comorbilidad, polimedicación y otra clase de síntomas asociados (psicosis, síntomas atípicos, estacionalidad). Aparte de la evaluación diagnóstica, si estuviera indicado, se realizarán pruebas de laboratorio.

El uso de antidepresivos debe ir acompañado de psicoeducación del paciente y herramientas para fomentar la adherencia al tratamiento. Tras el inicio del tratamiento con psicofármacos debe realizarse un seguimiento del paciente cada una o dos semanas, dependiendo de la gravedad, la respuesta y los efectos secundarios que presente. Si la medicación es bien tolerada, respuesta aceptable y la gravedad es leve, se pueden espaciar las visitas cada dos o cuatro semanas.

La elección del antidepresivo siempre debe ser individualizada. Se deben tener en cuenta los síntomas, la posible existencia de comorbilidades, perfil de tolerabilidad farmacológica, respuesta

anterior a fármacos antidepresivos, las posibles interacciones farmacológicas, la preferencia del paciente y el coste económico.

**Plan de Tratamiento**

En las guías revisadas se estructura de forma diversa el plan de tratamiento (incluyendo otras estrategias fuera de la farmacológica). Existe coincidencia entre las de APA y WFSBP en cuanto a las tres fases de tratamiento, que coinciden con las del curso característico de la enfermedad: aguda, continuación y mantenimiento (Figura 1) [3, 6].

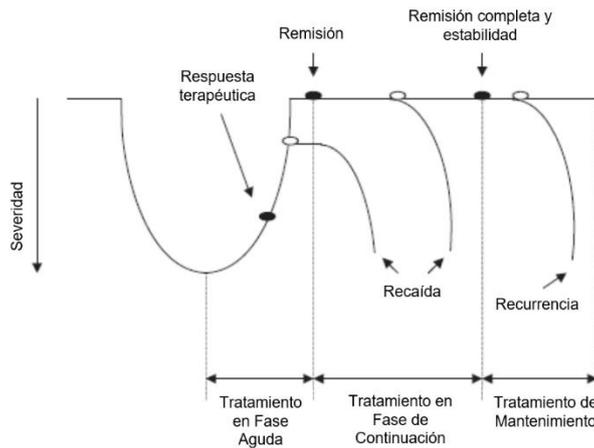


Figura 1. Fases de enfermedad y tratamiento. Extraído de Guía de la WFSBP

Mientras que en la guía NICE y del SNS se expone en relación al modelo de manejo escalonado según severidad y evolución del cuadro (Figura 2) [4, 7]. Coinciden en que, en depresión leve el tratamiento se basa fundamentalmente en psicoeducación e intervenciones psicológicas, con posibilidad de paso a la estrategia farmacológica. Ésta se considera en primer lugar en el nivel de depresión moderada y/o persistencia de síntomas leves. En los últimos niveles, ante depresión severa o resistente, y/o con riesgo vital, se consideran las estrategias combinadas y otros tratamientos como la terapia electro-convulsiva (TEC).

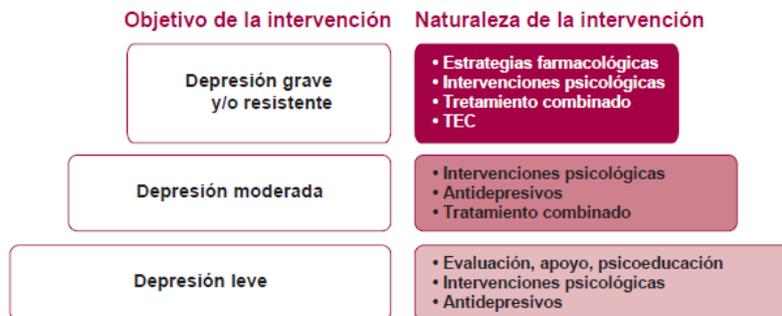


Figura 2. Modelo escalonado en el manejo de la depresión. Extraído de la Guía del SNS

## Tratamiento en Fase Aguda

Durante esta fase los pacientes deben ser cuidadosa y sistemáticamente monitorizados para valorar la respuesta al tratamiento, identificar la aparición de efectos adversos y evaluar la seguridad del paciente. La guía NICE hace especial énfasis en que al prescribir los antidepresivos deben explorarse las dudas que pueda tener el paciente y proporcionar información que incluya: inicio gradual de acción, importancia de tomar el tratamiento incluso después de la remisión clínica, posibles efectos adversos, posible interacción con otros tratamientos, riesgo de síntomas de discontinuación y que son fármacos que no tiene potencial adictivo [4].

En la CANMAT se señala que los pacientes deben ser monitorizados cada 1 a 2 semanas al inicio del tratamiento, pudiendo distanciarse posteriormente las visitas (cada 2 a 4 semanas) según la severidad del cuadro y la respuesta al tratamiento [5]. En la guía NICE hacen una diferenciación inicial basándose en el riesgo de suicidio, indicando que se vea al paciente en 1 semana y, en caso de descartarse un riesgo considerable, empezar las revisiones a las 2 semanas y luego a intervalos de 2 a 4 semanas durante los primeros 3 meses. Mientras que, en la APA, no proporcionan plazos y enfatizan que la frecuencia de las visitas estará determinada por la severidad de la sintomatología (incluyendo la ideación suicida), comorbilidades, soporte social, adherencia al tratamiento y posibles efectos adversos [3].

Según la CANMAT y la APA, la primera línea de tratamiento está conformada por los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y otros nuevos agentes (señalando de forma específica la APA al bupropion y mirtazapina), debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad superior al de los antidepresivos clásicos (tricíclicos – ADT e inhibidores de la monoaminoxidasa - IMAOs) [3,5]. Respecto a esta primera línea de tratamiento, las guías NICE y de la WFSBP señalan directamente a los ISRS, al considerarlos como igualmente efectivos que otros antidepresivos y con el mejor balance de riesgo-beneficio (por delante de la mirtazapina, IRSN, bupropion y agomelatina) [4,6]. En la CANMAT consideran que los ADTs y la Trazodona se encuentran en segunda línea de tratamiento, mientras que los IMAOs pertenecen a la tercera línea. Asimismo, dada la evidencia de eficacia de quetiapina de liberación prolongada, también la incluyen como antidepresivo de segunda línea [5]. De forma similar la APA señala que, debido a la necesidad de restricciones dietéticas y la posibilidad de interacciones farmacológicas graves, los IMAOs deberían estar indicados sólo en pacientes que no respondan a otros tratamientos [3]. La WFSBP hace mención a la moclobemida (un IMAO reversible) como opción ante la depresión resistente [6].

A continuación, se comentan algunos de los puntos nucleares mencionados en las guías revisadas con respecto al tratamiento antidepresivo:

### 1. Eficacia

Tanto en la guía CANMAT como en la WFSBP se repasa de forma general la comparativa de eficacia de los antidepresivos más comunes. Coinciden en que ninguna clase específica de antidepresivos ha demostrado diferencia significativa en eficacia, habiéndose encontrado resultados pequeños o contradictorios en cuanto a la eficacia comparada de los nuevos antidepresivos (como la venlafaxina frente a los ISRS) [5, 6].

Sin embargo, en la CANMAT señalan que algunos paneles de expertos han concluido que existe evidencia de superioridad de la clomipramina, venlafaxina y escitalopram frente a duloxetina y mirtazapina. Mientras que en la WFSBP se remiten a un meta-análisis que afirma mayor eficacia para escitalopram, venlafaxina, sertralina y mirtazapina frente a duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y reboxetina. Asimismo, afirman que, aunque no se ha demostrado que existan antidepresivos con mayor rapidez de acción, parece que algunos tricíclicos (amitriptilina y clomipramina) y venlafaxina serían algo más efectivos que los ISRS en paciente hospitalizados con depresión severa [5].

Con respecto a la eficacia de cada grupo farmacológico, se menciona más detalladamente en las guías APA y del SNS. Los datos más significativos son los siguientes:

Los ADTs tienen amplia evidencia de su superioridad ante el placebo, tanto en respuesta como en remisión. Aunque presentan mayor probabilidad de efectos secundarios y por tanto de abandono precoz del tratamiento.

Los ISRS también tienen demostrada superioridad frente a placebo. Al compararlos entre sí, se han observado algunas diferencias estadísticamente significativas aunque de dudosa relevancia clínica. No se han encontrado diferencias en el mantenimiento de la respuesta o en las probabilidades de alcanzar la remisión. No se han observado tampoco diferencias significativas en la eficacia de los ISRS frente a otros antidepresivos de segunda generación (IRSN, bupropion, trazodona, mirtazapina).

Algunos estudios han señalado que la mirtazapina podría presentar mayor rapidez de acción que otros ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina).

La comparación entre antidepresivos de segunda generación (duloxetina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs trazodona, venlafaxina vs bupropion y bupropion vs trazodona) no ha mostrado diferencias significativas en tasas de respuesta.

Aunque la reboxetina ha demostrado superioridad frente a placebo, en una revisión sistemática obtuvo una tasa de remisión significativamente inferior que los ISRS.

En un ensayo clínico, la agomelatina fue más eficaz que la venlafaxina en la reducción de la anhedonia. Asimismo se ha detectado que la agomelatina fue más eficaz en diferentes parámetros relacionados con el sueño que venlafaxina, sertralina y escitalopram.

## 2. Efectos Adversos

En el formato de preguntas de la CANMAT se refieren al perfil de seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos dividiéndolo en: posible asociación con tentativas autolíticas, otros efectos adversos graves, diferencias de tolerabilidad entre los fármacos y aparición de disfunción sexual. En las demás guías revisadas se mencionan tanto los efectos adversos graves como los comunes, mediante comparación entre los grupos farmacológicos empleando tablas en algunos casos [5].

Sobre el incremento del riesgo de suicidio en adultos se detalla que no está respaldado por la evidencia, aunque en niños y adolescentes existe mayor controversia.

Dentro de los efectos adversos más severos se encuentran:

- Asociación de los ISRS con riesgo incrementado de hemorragia gastrointestinal, particularmente en pacientes ancianos y en aquellos que toman AINEs u otros fármacos que pudieran interferir con la coagulación.

- La APA advierte que varios antidepresivos (bupropion, clomipramina, maprotilina) pueden reducir el umbral convulsivo y que deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas. Mientras que en la CANMAT detallan que el riesgo del bupropion es dosis dependiente y que no excede al de otros agentes cuando se usa en la dosis terapéutica habitual. También, sobre los ISRS refieren que el riesgo es similar al de la población general, por lo cual son seguros en este aspecto [3, 5].
- En sobredosis la venlafaxina tiene significativamente más cardiotoxicidad que los ISRS.
- Varias guías coinciden en señalar que, en los antidepresivos con efecto anticolinérgico, es importante considerar el posible incremento en la frecuencia cardíaca, empeoramiento del estado cognitivo, obstrucción urinaria en hombres con hipertrofia prostática, y/o empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho.

Considerando los efectos adversos más comunes, la guía del SNS señala que aproximadamente, el 63% de los pacientes en tratamiento con antidepresivos de segunda generación sufren eventos adversos leves a lo largo del tratamiento. En la guía APA se menciona la actitud a tomar frente a la aparición de efectos adversos, ya sea disminuir la dosis de inicio o cambiar a otro fármaco que no esté asociado al efecto secundario presentado [3].

Los efectos secundarios más frecuentes de los ISRS son: gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), síntomas de activación (inquietud, nerviosismo, alteración del sueño), disfunción sexual (disfunción eréctil y/o eyaculatoria en hombres y pérdida de libido y anorgasmia en ambos sexos) y neurológicos (exacerbación de cefaleas migrañosas o tensionales). Dentro de este grupo farmacológico, la CANMAT señala que la fluvoxamina genera con mayor frecuencia náuseas, la paroxetina mayor sudoración y sedación, y la sertralina más diarrea. También mencionan el incremento de peso como más probable con mirtazapina y paroxetina; así como mayor sedación con mirtazapina y trazodona. Asimismo, de forma global consideran que los síntomas gastrointestinales se asocian menos con los antidepresivos que no inhiben al transportador de recaptación de serotonina (agomelatina, bupropion, moclobemida, mirtazapina) [5].

Con respecto a la tolerabilidad comparativa, todas las guías revisadas coinciden en que, así como los ADTs presentan un peor perfil de efectos adversos; también los IRSN (venlafaxina y duloxetina) tienen mayores efectos adversos, por lo cual general mayor discontinuación del tratamiento. También coinciden las guías en señalar la posibilidad de hepatotoxicidad inducida por agomelatina.

Acerca de la disfunción sexual, tanto la WFSBP, CANMAT y SNS hacen especial hincapié en ello. Se refiere que está muy infraestimada y que hay estudios con porcentajes del 50 al 60% de aparición. Los ADTs, ISRS (sobretudo fluoxetina y paroxetina) y venlafaxina se asocian con mayor frecuencia que duloxetina y reboxetina. Algunas guías señalan que mirtazapina y bupropion son comparables al placebo, pero otras afirman que el efecto existe, aunque mucho menor. Para el caso de agomelatina y moclobemida, todas coinciden en que no se asocia con disfunción sexual [5-7].

En comorbilidades específicas como en Enfermedad de Parkinson, la guía APA señala que en estos pacientes los fármacos serotoninérgicos pueden potencialmente empeorar los síntomas de la enfermedad y el bupropion, en cambio, tiene un efecto potencial agonista dopaminérgico (con mejoría de los síntomas de Parkinson, pero empeoramiento de síntomas psicóticos, en caso de estar presentes) [3].

### 3. Características clínicas que condicionan el tratamiento farmacológico

Tanto en la guía NICE, CANMAT y WFSBP mencionan que históricamente la elección del antidepresivo ha estado influenciada por el subtipo de depresión, pero que no existe evidencia concluyente de que la evolución se modifique según el antidepresivo de primera línea elegido en depresión atípica o melancólica [4-6].

En el caso de los pacientes con marcados síntomas ansiosos, la WFSBP sugiere que las dosis de inicio de los antidepresivos sean menores a las habituales. Todas las guías revisadas coinciden en que, si bien el uso de benzodiazepinas puede ser de utilidad, debe tenerse especial precaución por el riesgo de desarrollar tolerancia, enlentecimiento motor y cognitivo e incluso dependencia psicológica y física. Por todo ello recomiendan no emplearlas de forma rutinaria y no prolongar su uso pasadas 2 o 3 semanas [6].

La aparición de síntomas psicóticos y su manejo es mencionada en todas las guías, las cuales coinciden en que existe evidencia suficiente para recomendar el uso de antipsicóticos en combinación con antidepresivos. Suele preferirse el uso de antipsicóticos atípicos debido al menor riesgo de síntomas extrapiramidales.

Sólo en la guía CANMAT mencionan que el bupropion podría tener un mejor perfil para la depresión estacional, mientras que en la NICE desestiman recomendaciones específicas para este subtipo de depresión [5]. Asimismo, en la guía APA proporcionan algunas otras recomendaciones como:

- Uso de bupropion o nortriptilina en pacientes deprimidos que además deseen dejar de fumar.
- Uso de ISRS o IRSN en mujeres perimenopáusicas dado que también pueden contribuir a mejorar síntomas como los sofocos.
- Uso de benzodiazepinas o barbitúricos en combinación con antidepresivos ante síntomas catatónicos. TEC si no hubiera mejoría [3].

### 4. Tratamiento en Poblaciones Especiales

En las guías APA, CANMAT y WFSBP proporcionan datos sobre el tratamiento en poblaciones especiales como las gestantes y los niños/adolescentes.

Sobre la gestación, se enumeran en la guía de la WFSBP los tres riesgos principales a considerar: teratogenicidad, síndromes perinatales y secuelas postnatales. Coinciden las guías revisadas en que los ISRS (particularmente sertralina) y otros antidepresivos de segunda generación no se han asociado a malformaciones fetales mayores o menores. Sin embargo también reflejan que ha habido estudios que plantean dudas de teratogenicidad para paroxetina; y que el uso de ISRS en la fase final de la gestación puede provocar efectos adversos en el recién nacido (estimulación serotoninérgica, abstinencia...). Asimismo, aunque los datos son limitados, los IRSN podrían asociarse a mayor riesgo de muerte intrauterina; y los IMAOs se encuentran contraindicados debido al riesgo de crisis hipertensiva [6].

La APA detalla también que los antidepresivos en gestantes debieran considerarse para cuadros moderados a severos y cuando se trata de pacientes en tratamiento de continuación o mantenimiento, dado el riesgo de recaída. También debe considerarse cambios en la farmacocinética durante la gestación que requieran ajustes de dosis del tratamiento [3].

Con respecto a la lactancia, los antidepresivos suelen ser excretados en baja cantidad en la leche materna y existe mayor evidencia de seguridad para citalopram, nortriptilina, sertralina y paroxetina.

En general las guías revisadas se refieren al tratamiento en adultos, pero la guía CANMAT hace mención respecto al uso controvertido de antidepresivos en niños y adolescentes debido al posible incremento de riesgo de suicidio. De forma similar a como se añadió una alerta específica para el grupo pediátrico, también se extendió a los adultos jóvenes (18 a 24 años) pese a que refieren que no se ha demostrado con evidencia estadísticamente significativa.

Por todo ello, debiera hacerse un balance riesgo beneficio cuidadoso en niños, y considerar que los ISRS de primera línea son la fluoxetina y el citalopram. Los agentes de segunda línea serían otros ISRS y en tercera línea IRSN (venlafaxina) [5].

## 5. Opciones ante Respuesta parcial o No-respuesta

Lo primero a aclarar es la definición de respuesta clínica. Tanto la guía WFSBP como la CANMAT coinciden en señalar que la respuesta al tratamiento consiste en una reducción mayor o igual al 50% en la puntuación de una escala de depresión. En la guía WFSBP proporcionan porcentajes orientativos para cada tipo de respuesta:

Criterios recomendados para Respuesta al Tratamiento	
No-respuesta	≤25% descenso en severidad de síntomas comparado con el inicio.
Respuesta parcial	26 – 49% descenso en severidad de síntomas comparado con el inicio.
Respuesta	≥50% descenso en severidad de síntomas comparado con el inicio.
Respuesta con síntomas residuales	Respuesta con remisión parcial.
Remisión	Ausencia de síntomas o persistencia de algunos síntomas de menor severidad, definida por un puntaje dentro de la normalidad en una escala de depresión y mejoría en funcionamiento social y laboral.

Tabla 1. Criterios recomendados por la WFSBP para valorar respuesta al tratamiento [6]

En segundo lugar, resulta fundamental aproximar el tiempo que debiera esperarse hasta conseguir una respuesta clínica antes de modificar el tratamiento. En este punto, existen diferencias según la guía revisada:

- CANMAT: Teniendo en cuenta estudios que apoyan el inicio de acción antidepresiva en 1 a 2 semanas, se considera que en los pacientes que tras 2 semanas han mostrado una mejoría escasa o no-respuesta debiera hacerse una modificación del tratamiento, como un incremento de dosis. Sin embargo consideran que no deben despreciarse resultados como los del estudio STAR\*D, que respaldan una respuesta más tardía en una proporción importante de pacientes; por lo cual puede sugerirse que los pacientes que han presentado una mejoría mínima tras 4 a 6 semanas aún debieran continuar con el mismo tratamiento de 2 a 4 semanas más antes de considerar modificaciones en el tratamiento [5].

- APA: Señala que se requieren al menos 4 a 8 semanas antes de concluir que el paciente no responde o responde parcialmente al tratamiento. Si tras dicho periodo no se observa al menos una mejoría moderada en los síntomas; debiera revalorarse el diagnóstico, comorbilidades y otras condiciones psicosociales que pudieran estar complicando el cuadro, así como valorar la adherencia y la alianza terapéutica. Consideran también que un primer paso razonable es optimizar la dosis de tratamiento [3].
- NICE: Indican que si el paciente no presenta mejoría tras 2 a 4 semanas se debe revisar la toma adecuada del tratamiento. Si la respuesta es nula o mínima tras 3 a 4 semanas de tratamiento a dosis terapéutica, se deben incrementar las medidas de soporte del paciente y considerar tanto incremento de dosis o cambio de antidepresivo (como se mencionará más adelante). Por otro lado, si tras 4 semanas el paciente presenta cierta mejoría, se debe continuar el tratamiento por 2 a 4 semanas adicionales y plantearse el cambio de fármaco si la respuesta siguiera sin ser la óptima o si hubiera efectos adversos considerables o por preferencia del paciente [4].

Tras considerarse la no-respuesta o respuesta parcial, se ha mencionado previamente la posibilidad de incremento de dosis. En cuanto a ello, la guía WFSBP aclara que, mientras que existe evidencia de mayor efecto al incrementar dosis de ADTs y venlafaxina, en el caso de los ISRS no existe dicho respaldo ya que está demostrado que la dosis mínima efectiva se correlaciona con el 80% de ocupación de los transportadores de serotonina, por lo cual existirían pocas posibilidades de incremento de ocupación al escalar las dosis [6].

Existen varias estrategias que todas las guías revisadas coinciden en señalar:

- *Switching* o cambio de antidepresivo: en la guía WFSBP detallan como ventajas del cambio el minimizar la polifarmacia y por ende reducir los efectos adversos; y como desventajas la potencial pérdida de la eficacia parcial del primer fármaco y la consiguiente espera para que el segundo fármaco muestre un efecto pleno (lo cual se evita con la combinación o potenciación). Aunque intuitivamente sería razonable preferir un cambio a un antidepresivo con diferente mecanismo de acción, tanto la CANMAT como la NICE señalan que varios estudios no han encontrado diferencias entre cambiar a un antidepresivo de un mismo grupo farmacológico frente a uno de otro grupo. Igualmente, guías como la APA y la WFSBP sugieren que los pacientes que no han respondido a un ISRS debieran probar un IRSN como venlafaxina. En la guía NICE también hacen recomendaciones respecto a cómo realizar el cambio, lo cual puede hacerse en 1 semana pero con especial precaución en fármacos de vida media larga como la fluoxetina y con los IMAOs. [4]
- Combinación de antidepresivos: Aunque es una práctica muy frecuente, existe mucha menos evidencia de las estrategias de combinación en comparación con las de potenciación con otro tipo de fármacos. Según la guía WFSBP, las combinaciones más racionales serán aquellas que aprovechen mecanismos de acción complementarios para intentar sinergia farmacológica. Aunque deben tenerse en cuenta la posible aparición de más efectos secundarios. La guía CANMAT señala que la mejor evidencia es la relativa a combinaciones con mirtazapina (también señalado en el WFSBP) o con bupropion. [5, 6]
- *Augmentation* o potenciación con fármacos no antidepresivos: De forma similar a la combinación, se evita la pérdida del efecto (aunque parcial) del fármaco inicial. Las guías coinciden en señalar como las alternativas mejor respaldadas por la evidencia el carbonato

de litio y los antipsicóticos atípicos. Al prescribir litio debiera llevarse a niveles terapéuticos (0,5 – 1,0 meq/L) y monitorizar tanto la función renal como tiroidea; la WFSBP recomienda que se valore la respuesta en 2 a 4 semanas y, de ser positiva, mantenerlo durante 12 meses. Los antipsicóticos atípicos que cuentan con evidencia favorable son aripiprazol y quetiapina, aunque deben vigilarse posibles efectos secundarios como sedación, aumento de peso o acatisia. La potenciación con triiodotironina (T3) se considera válida tanto en la guía CANMAT como en la WFSBP y la del SNS, pero es desaconsejada por la guía NICE. Asimismo, otros fármacos discutidos son los estimulantes (metilfenidato), buspirona, pindolol y los estabilizadores del ánimo (lamotrigina, carbamazepina y valproato) [5, 6, 7]

### **Tratamiento en Fase de Continuación y Mantenimiento**

La mayoría de las guías indican que, para reducir el riesgo de recaída, debe mantenerse el tratamiento al menos 6 meses tras la remisión clínica. Sólo en la de la APA se menciona un margen de tiempo entre 4 a 9 meses. Todas coinciden en mantener la dosis de tratamiento con la que hubo mejoría, excepto que existan efectos adversos considerables. También debieran mantenerse fármacos potenciadores de haber sido requeridos.

Se considera que los pacientes con factores de riesgo requieren tratamiento de mantenimiento durante al menos 2 años e incluso indefinidamente. En las guías CANMAT y APA se reflejan los siguientes factores de riesgo que justifican tratamiento prolongado: edad avanzada, episodios recurrentes (3 o más), episodios crónicos, episodios psicóticos, episodios graves, tratamiento difícil, comorbilidad psiquiátrica o médica, persistencia de síntomas residuales, antecedente de recurrencia durante discontinuación de antidepresivos. En la guía NICE se enfatiza en que se discuta con el paciente la necesidad de continuidad en el tratamiento una vez conseguida la remisión, basándose en factores de riesgo similares a los ya mencionados y también señalándole que las consecuencias de una recaída podrían ser severas (como riesgo de suicidio, pérdida de funcionalidad, incapacidad laboral, etc.) [3, 4, 5].

### **Retirada del tratamiento**

Todas las guías señalan la necesidad de disminución gradual del tratamiento para evitar síntomas de discontinuación. Tanto en la guía NICE como en la del SNS se refieren a un período de 4 semanas, particularmente útil en fármacos de vida media corta como paroxetina y venlafaxina. Ante la aparición de síndrome de discontinuación se debe considerar reintroducir el antidepresivo original u otro de la misma clase con una vida media más larga, e ir reduciendo la dosis gradualmente [4, 7].

## **4. Discusión**

Como se ha señalado a lo largo de la exposición de la comparativa entre las recomendaciones proporcionadas por las Guías Clínicas, existen numerosos puntos en los cuales las recomendaciones coinciden. La exposición de lo referido al plan de tratamiento tiene formato diferente en cada guía. Tal vez la guía CANMAT con su formato de preguntas es la que resulta más difícil de equiparar con las otras guías, pese a que finalmente maneja los mismos temas. Asimismo, el plan de tratamiento escalonado es una directriz marcada en la guía NICE, la cual transmite un énfasis en factores del manejo aparentemente al margen de lo farmacológico (como la revisión de la alianza terapéutica,

estrategias psicosociales, psicoterapia) tras el reconocimiento del diagnóstico de depresión y la estratificación según gravedad. La guía WFSBP menciona en varios puntos a otras guías como la NICE o la APA para plantear sus recomendaciones, debido a lo cual se generan mayores coincidencias, aunque igualmente proporcionan datos extra obtenidos de otras fuentes.

Los puntos recogidos dentro del tratamiento en fase aguda han sido estructurados debido a su importancia y por ende gran volumen de información en todas las guías revisadas respecto a ello. En cuestión de eficacia comparativa de los antidepresivos, existe consenso en el uso de ISRS como primera línea pese a que a nivel clínico no existe superioridad de ningún grupo de antidepresivos. Debido a ello cumple un papel esencial el conocimiento y manejo de efectos adversos, los cuales son numerosos y deben tenerse en mente las comorbilidades y necesidades especiales de los pacientes.

El tratamiento de pacientes según las características clínicas del cuadro se considera un manejo habitual, aunque en general las guías no respaldan que existe evidencia para priorizar un antidepresivo frente a otro debido a características "atípicas" o melancólicas. Sí resulta clara la necesidad de antipsicóticos adyuvantes al tratamiento en depresión con síntomas psicóticos. Y respecto a las poblaciones especiales, destacan las recomendaciones para las mujeres gestantes, en las cuales en general debieran priorizarse otras alternativas frente a las farmacológicas, pese a la relativa seguridad que presentan los antidepresivos más comunes. Las guías revisadas hacen mención a la alerta de potencial incremento de riesgo de suicidio al iniciar antidepresivos en esta población, extendiendo al menos la precaución y/o revisión más frecuente al caso de adultos jóvenes.

Tras las consideraciones generales del tratamiento, todas las guías enfocan las posibilidades ante una no-respuesta o respuesta parcial, previo a lo cual definen sus márgenes y expectativas con plazos temporales que son similares, aunque no iguales. Llama la atención el aparentemente prolongado tiempo de espera de respuesta sugerido por la APA. Tras el consenso de aumento de dosis como primer paso viable, se exponen las alternativas principales (cambio, combinación y potenciación), cada una con ventajas y desventajas; concluyéndose que la decisión de la opción a tomar es plenamente clínica y debe individualizarse según el caso.

## 5. Conclusión

Las recomendaciones de las principales GPC sobre el tratamiento farmacológico de la depresión son, en general, coincidentes. Su conocimiento puede guiar al profesional clínico en la toma de decisiones y manejo de la depresión, dentro del marco de la Psiquiatría basada en la Evidencia.

**Conflictos de Intereses:** En los últimos 3 años, Guillermo Lahera ha recibido becas u honorarios como investigador, ponente o asesor de: Instituto de Salud Carlos III, Janssen, Lundbeck, Otsuka. El resto de autores no declara conflicto de intereses.

## Referencias Bibliográficas

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. American Psychiatric Association. Guía Clínica para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. En: APA. Guías Clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Barcelona: Ed. Ars Médica; 2003.

4. NICE (Nacional Institute for Clinical Excellence) Depression Guideline: management of depression in primary and secondary care. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG023>. December 2004, with amendments April 2007.
5. Canadian Network for Mood AND Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical Guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders*. 2009; 117: S1-S2.
6. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013-14: 334-385.
7. 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. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t No 2006/06.
8. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17

© 2017 por los autores; licencia MDPI, Basel, Switzerland. Este artículo está distribuido en acceso abierto bajo los términos y condiciones de Creative Commons by Attribution (CC-BY) licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

