Tratamiento farmacológico en Episodio Depresivo Mayor

Autora: Dra. Sharon Pineda F., Residente de Medicina Familiar UC.
Editora: Dra. Pamela Rojas G., Docente de Medicina Familiar UC.
Fecha: junio 2024

Resumen de portada: En pacientes con un episodio depresivo mayor que cumplan criterio de tratamiento farmacológico se sugiere iniciarlo a la brevedad, eligiendo un antidepresivo que actúe según el perfil clínico del paciente, realizar un seguimiento activo buscando una respuesta temprana de los síntomas y rápida optimización del fármaco con el fin de lograr la remisión, recuperación funcional y evitar las recaídas. En este artículo revisaremos el método para efectuarlo.

Palabras clave: episodio depresivo mayor, tratamiento, APS, Medicina Familiar

INTRODUCCIÓN

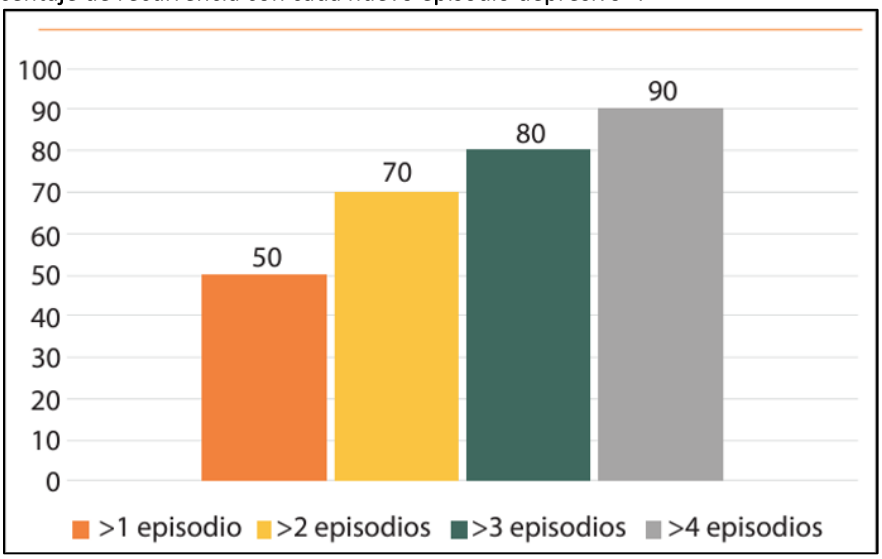
Un episodio depresivo mayor (EDM) corresponde a una disminución persistente del estado de ánimo, con diversos signos y síntomas, que comprometen el desempeño de la persona, pudiendo manifestarse a cualquier edad, con evolución episódica y curso recurrente, con tendencia a la recuperación entre los episodios[1]. Es una enfermedad con una prevalencia en Chile de 6.2% según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2016-2017[2], de gran impacto en salud pública y en la economía, que complica de manera significativa la evolución de las enfermedades físicas.

Su abordaje se debe realizar desde un punto de vista biopsicosocial, basándonos en una buena coordinación entre los usuarios, sus familias, APS, atención secundaria, terciaria, recursos socio-sanitarios de la comunidad, entre otros.

Los objetivos del tratamiento implican la remisión de los síntomas, recuperación funcional de los pacientes con el restablecimiento de sus funciones cognitivas, evitar las recaídas y recurrencias[3].

Con el paso del tiempo y con cada nuevo episodio depresivo se reducen las posibilidades de lograr la remisión completa, aumentando el riesgo de recurrencias y de cronificación del proceso (gráfico 1) [4,5]. Por lo tanto, si se logra consensuar un tratamiento adecuado, el paciente podrá mejorar su pronóstico, restablecer el funcionamiento laboral y psicosocial, mejorar la calidad de vida, reducir el sufrimiento familiar, disminuir la morbimortalidad, evitar el desarrollo de un trastorno por consumo de sustancias y evitar el suicidio.

Gráfico 1: Porcentaje de recurrencia con cada nuevo episodio depresivo[15].



TERMINOLOGÍA

A continuación, se presentan definiciones importantes de tener en cuenta para hablar sobre EDM.

- **PHQ-9:** El Patient Health Questionaire (PHQ-9) es un cuestionario autoadministrado de tamizaje de depresión, conformado por 9 ítemes, validado en población chilena, cuyo uso también se sugiere para iniciar y monitorizar el tratamiento.

Durante las últimas **dos semanas,** ¿Con qué frecuencia le ha molestado alguno de los siguientes problemas? (marque su respuesta con un "√ ")	Nunca	Algunos días	Más de la mitad del tiempo	Casi a diario
	0	1	2	3
1. Tener poco interés o placer en hacer cosas	☐	☐	☐	☐
2. Sentirse desanimado(a), deprimido(a) o sin esperanza	☐	☐	☐	☐
3. Dificultades para quedarse dormido(a), permanecer dormido(a), o dormir demasiado	☐	☐	☐	☐
4. Sentirse cansado(a) o tener poca energía	☐	☐	☐	☐
5. Tener poco apetito, o comer en exceso	☐	☐	☐	☐
6. Sentirse mal consigo mismo(a); sentirse fracasado(a) o que le ha fallado a su familia o a sí mismo(a)	☐	☐	☐	☐
7. Tener dificultades para concentrarse en cosas tales como leer el diario o mirar televisión	☐	☐	☐	☐
8. Moverse o hablar tan lentamente que otras personas puedan haberlo notado. O, por el contrario, estar tan inquieto(a) o agitado(a), que se haya estado moviendo más de lo habitual	☐	☐	☐	☐
9. Haber tenido pensamientos que sería mejor estar muerto(a) o de querer hacerse daño de alguna manera	☐	☐	☐	☐
(Sume los puntajes de los casilleros marcados con √, por columna):		+		+
Puntaje TOTAL				
(Cuente número de síntomas de la zona sombreada para diagnóstico inicial):		( )		
10. Si usted se identificó con alguno de los problemas ¿Cuanta dificultad le han producido estos problemas para realizar su trabajo, atender las tareas de la casa o relacionarse con otras personas?		Ninguna dificultad ___ Algo de dificultad ___ Bastante dificultad ___ Extrema dificultad ___		

- **Mejoría temprana:** reducción de los síntomas iniciales en ≥20 % en el Cuestionario PHQ-9 en las primeras 2 semanas de tratamiento. Sugiere mayor probabilidad de respuesta y remisión futuras.
- **Falta de respuesta inicial:** reducción de los síntomas iniciales menor al 20% en el Cuestionario PHQ-9 en las primeras 2 semanas de tratamiento.
- **Respuesta**: mejoría en la puntuación de los síntomas de ≥50 % en el Cuestionario PHQ-9 que aún está por encima del umbral de remisión desde la 4° semana de tratamiento.
- **Respuesta parcial**: la respuesta parcial se define como una mejora en la puntuación de los síntomas mayor al 30% pero menor del 50 % desde la 4° semana de tratamiento. Sin embargo, las definiciones utilizadas en los estudios individuales difieren.
- **Falta de respuesta (sin beneficio significativo)**: cambio en la puntuación de los síntomas de ≤30 % en Cuestionario PHQ-9 desde la 4° semana de tratamiento.
- **Remisión:** es la reducción estable de los síntomas por debajo del umbral (o límite específico) para el diagnóstico. Los estudios que utilizan el Cuestionario de salud del paciente (PHQ-9) de nueve ítems a menudo definen la remisión como una puntuación <5. La escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg a menudo define la remisión como una puntuación ≤9.
- **Recaída**: es el regreso de los síntomas depresivos antes del momento de la recuperación.
- **Recuperación**: ausencia de síntomas junto con la restauración del ajuste funcional durante un período de tiempo sostenido. La remisión se mantiene durante 4-6 meses con retorno al funcionamiento normal y recuperación de la calidad de vida. Se considera que el episodio depresivo ha finalizado.

- **Recurrencia**: es la aparición de un nuevo episodio de depresión mayor después de la recuperación de un episodio anterior.
- **Depresión resistente**: definida como la ausencia de respuesta tras al menos dos tratamientos anti-depresivos a dosis adecuadas y tras un tiempo de ocho semanas cada uno, como mínimo.

CLASIFICACIÓN

El episodio depresivo se puede clasificar como:

1. Episodio depresivo leve: 5 síntomas del DSM-V, PHQ-9: 5-9 puntos.
2. Episodio depresivo moderado: 6 síntomas del DSM-V, PHQ-9: 10-19 puntos.
3. Episodio depresivo grave: $\geq$7 síntomas del DSM-V, PHQ-9: $\geq$ 20 puntos.

ABORDAJE DEL TRATAMIENTO

Al momento de evaluar el tratamiento se sugiere realizarlo mediante la toma de decisiones compartidas considerando para ello múltiples aspectos de los pacientes, tales como: sus creencias, miedos, preferencias, factores psicosociales, cantidad de episodios depresivos previos, su severidad (psicosis, catatonía, intentos suicidas), tratamientos recibidos y su eficacia. El cuestionario PHQ-9 permite objetivar la evolución entre controles de salud por lo que se sugiere aplicar en cada visita.

Independiente de su gravedad, en todos los pacientes es necesario: consignar los hábitos higiénico-dietéticos promoviendo una dieta mediterránea con disminución de azúcares refinados y grasas saturadas; recomendar la realización de actividad física regular y la exposición a la luz del sol con uso de protector solar evitando las horas de mayor radiación; fomentar hábitos de sueño adecuados, y suspensión o disminución de hábitos no saludables como el consumo de alcohol, tabaco y/o drogas, lo cual en conjunto ayuda a disminuir la sintomatología depresiva y la prescripción de fármacos[8, 9,10].

TRATAMIENTO BASADO EN GRAVEDAD

1.1- EDM leve sin comorbilidad psiquiátrica, sin EDM previos y con sintomatología actual de corta duración (menor a 3 meses):

la psicoterapia - sobre todo cognitivo conductual e interpersonal - ha demostrado tener la mejor eficacia en APS en cuanto a respuesta y remisión. Este tratamiento también se recomienda cuando la terapia farmacológica esté contraindicada como en embarazo, lactancia, intolerancias, alergias o interacciones medicamentosas, y en pacientes con antecedentes de haber presentado una buena respuesta a la psicoterapia en episodios previos o mala respuesta a tratamiento farmacológico [11,12,13].

1.2 EDM leve con antecedente de EDM previo o sus síntomas actuales han durado más de 3 meses:

se puede optar por psicoterapia o tratamiento farmacológico con antidepresivos (AD) [11,12,13].

2.- EDM moderado:

la evidencia ha demostrado que la eficacia es similar entre psicoterapia versus tratamiento AD, por lo que la elección dependerá de la preferencia del paciente, el acceso al tratamiento, la calidad de la psicoterapia disponible y el costo. Se propone tratamiento combinado en quienes han tenido EDM, sus síntomas actuales estén por más de 6 meses y tengan ideación suicida activa o deterioro funcional marcado[11,12,13].

3.- EDM grave: se debe evaluar si presenta factores de riesgo para suicidio y la necesidad de hospitalizar[11,12,13].

Entre los **factores de riesgo para suicidio** encontramos:

1. **Intento de suicidio previo (factor de riesgo más fuerte)**
2. Síntomas psicóticos
3. Ansiedad o agitación severa
4. Aumento del consumo de alcohol y/o drogas
5. Acceso a armas de fuego
6. Aumento reciente de la rabia o la ira
7. Expresiones de desesperanza o falta de razón para vivir
8. Historia de impulsividad o comportamiento imprudente

Derivar a servicio de urgencias con el fin de hospitalización a aquellos con:

1. riesgo inminente de autolesión (es decir, comportamiento y/o plan suicida activo, incapacidad para cuidar de sí mismos)
2. riesgo de dañar a otros
3. necesidad de desintoxicación aguda de drogas o alcohol que compliquen el manejo de la depresión.
4. características de catatonía, psicosis o manía

En caso de no presentar los criterios previos, se puede dar tratamiento ambulatorio combinado con psicoterapia y ADs, con seguimiento cada 1-2 semanas y derivación a psiquiatría.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SEGÚN PERFIL CLÍNICO

Si bien la primera línea de tratamiento sigue siendo el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (ISRN) por su tolerabilidad, eficacia y seguridad, cada vez más la evidencia respalda el inicio de tratamiento AD según el perfil clínico de los pacientes (tabla 1), ya que, la falta de ciertos neurotransmisores producirá un cuadro clínico más específico (figura 1) y las características propias del paciente pueden determinar que algunos fármacos ofrezcan un mayor perfil de seguridad versus otros (tabla 2) [14].

Tabla 1: Posibles razones para seleccionar un AD no ISRS [17].

Características clínicas	Posible elección de AD
Insomnio severo y otra necesidad de un agente sedante	Mirtazapina
Pérdida de peso relacionada con la depresión u otra necesidad de un agente que pueda causar aumento de peso	
Hipersomnia grave/ falta de energía u otra necesidad de menos agente sedante	Bupropión
Deseo de un agente neutral en cuanto al peso o que provoque pérdida de peso	
Deseo de un agente que al mismo tiempo ayude a dejar de fumar	
Deseo de tratar dolor neuropático crónico concomitante	ISRN (ej.: Duloxetina, Venlafaxina), ADs tricíclicos
Remisión previa con un agente de otra clase	Usar el AD previo
Incapacidad previa o esperada para tolerar la disfunción sexual relacionado con ISRS	Bupropión, Mirtazapina, Vortioxetina
Depresión grave	ISRN (o ISRS)

Figura1. Relación de déficit de neurotransmisores con perfil clínico y su tratamiento con AD [16].

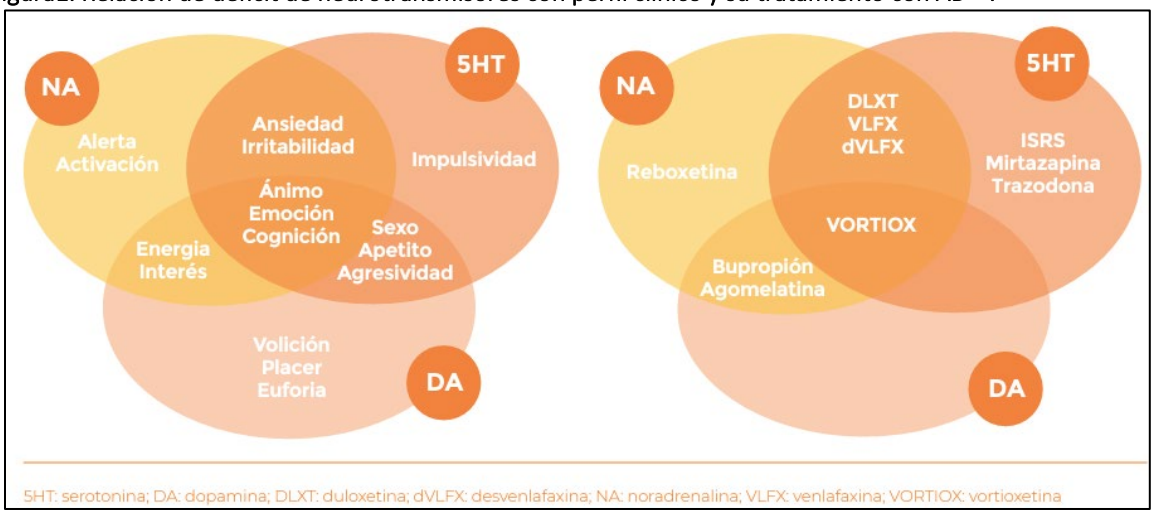


Tabla 2: Selección de AD para minimizar los efectos secundarios según las necesidades de los pacientes [17].

Necesidad	Fármaco AD
Menos sedación	Bupropión, Escitalopram, Fluoxetina
Menos efectos cardiovasculares	Sertralina, Fluoxetina, Escitalopram, Vortioxetina
Menor disfunción sexual	Bupropión, Mirtazapina
Menor ganancia de peso	ISRS, ISRN

ENFRENTAMIENTO Y MANEJO[11,12,13].

1. **Realizar PHQ-9, iniciar tratamiento farmacológico según severidad (moderado – severo)**
    a) Balancear eficacia y tolerabilidad.
    b) Elegir de acuerdo con el tipo de síndrome depresivo (presentación clínica).
    c) Seguridad: riesgo con sobredosis e interacciones con fármacos y patologías comórbidas.
    d) Preferencia del paciente.
2. **Iniciar dosis bajas** (mitad dosis inicial) por 6 días, luego aumentar a comprimido completo.
    a) Educar sobre eventuales RAM
3. **Control en 2-4 semanas**
    a) evaluar los efectos secundarios (tomar presión arterial, descartar manía o hipomanía), controlar la interrupción temprana, evaluar la mejora temprana, preguntar sobre síntomas nuevos o que empeoran: pensamientos o comportamientos suicidas, psicosis, agitación y ansiedad.
    b) Completar escala PHQ-9
    c) Ajustar la dosis:
        a) si el paciente presenta **buena tolerancia y mejoría temprana** (reducción de ≥20% de síntomas iniciales según cuestionario PHQ-9), entonces esto sugiere una mayor probabilidad de respuesta y remisión futura, y se debe aumentar la dosis progresivamente.
        b) Si el paciente presenta **falta de respuesta inicial** (<20% de reducción de síntomas) o **no hay respuesta**, se debe cambiar el AD. Sin embargo, previo a esta decisión, es necesario buscar dirigidamente una **pseudo-resistencia**, la que puede deberse a falta de adherencia a tratamiento, diagnóstico errado (por ejemplo, un episodio depresivo bipolar) o la presencia de comorbilidad médica (como hipotiroidismo) o psiquiátrica descompensada (trastorno por uso de sustancias).
4. A las **4-6 semanas realizar nuevo control y volver a completar PHQ-9**
    a) Si tiene **respuesta (≥ 50%),** aumentar dosis hasta lo máximo tolerado por el paciente.
    b) Si presenta **respuesta parcial (30-50%):** aumentar dosis hasta lo máximo tolerado por el paciente o agregar un antipsicótico (proceso llamado "aumentación") (figura 2) o cambiar fármaco (figura 3 y tabla 4)
    c) Si presenta **falta de respuesta (<30%)**: cambiar fármaco

Aquellos pacientes con síntomas estables y menos graves pueden tener un seguimiento menos frecuente de cuatro a ocho semanas. Es prudente espaciar los intervalos de seguimiento a medida que los síntomas de los pacientes mejoran y se encuentran en dosis estables de medicación y/o en psicoterapia. Después de la remisión, la frecuencia de las evaluaciones puede reducirse.

Figura 2. Combinación de AD versus aumentación con antipsicóticos atípicos tras no lograr la remisión del EDM [18].

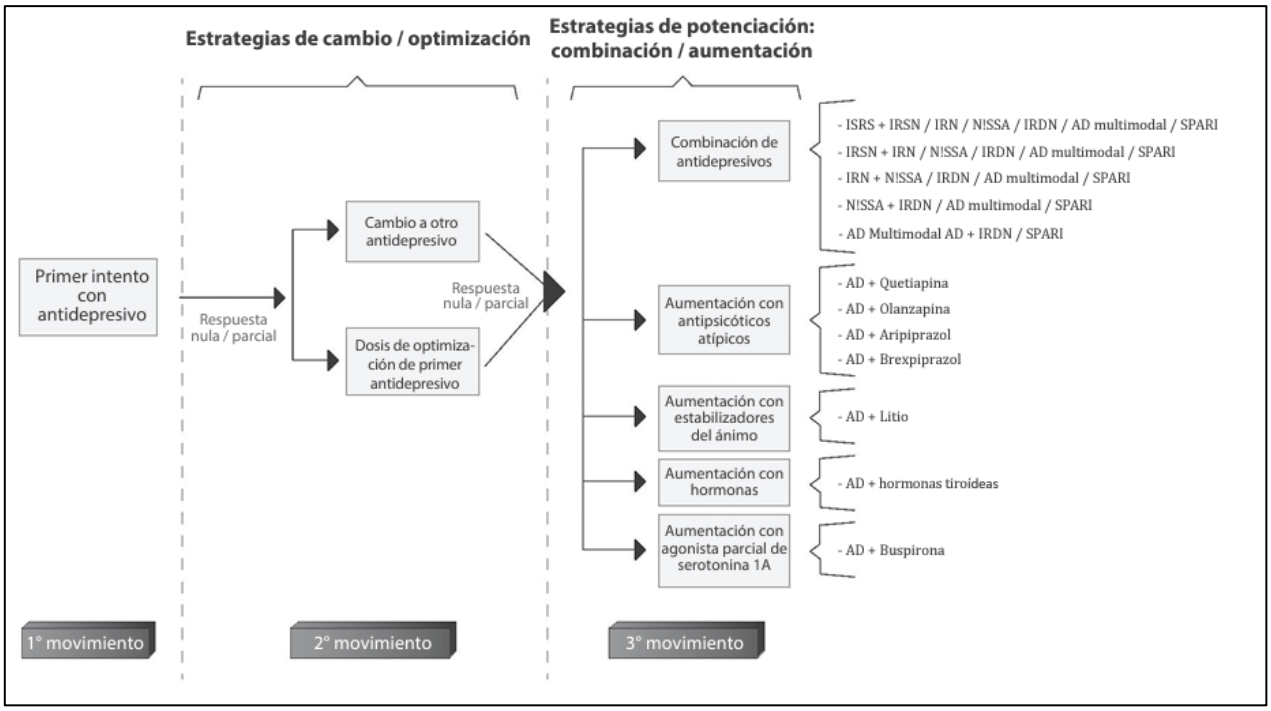


Figura 3: Esquemas utilizados para cambiar fármacos AD [19].

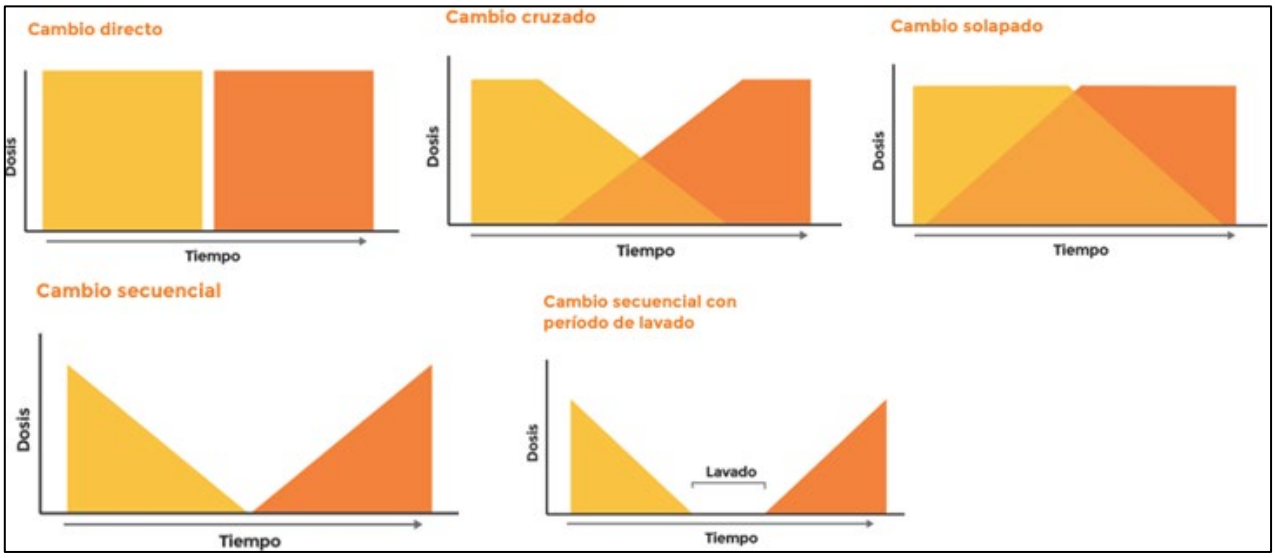


Tabla 3: Estrategias de sustitución de AD [20].

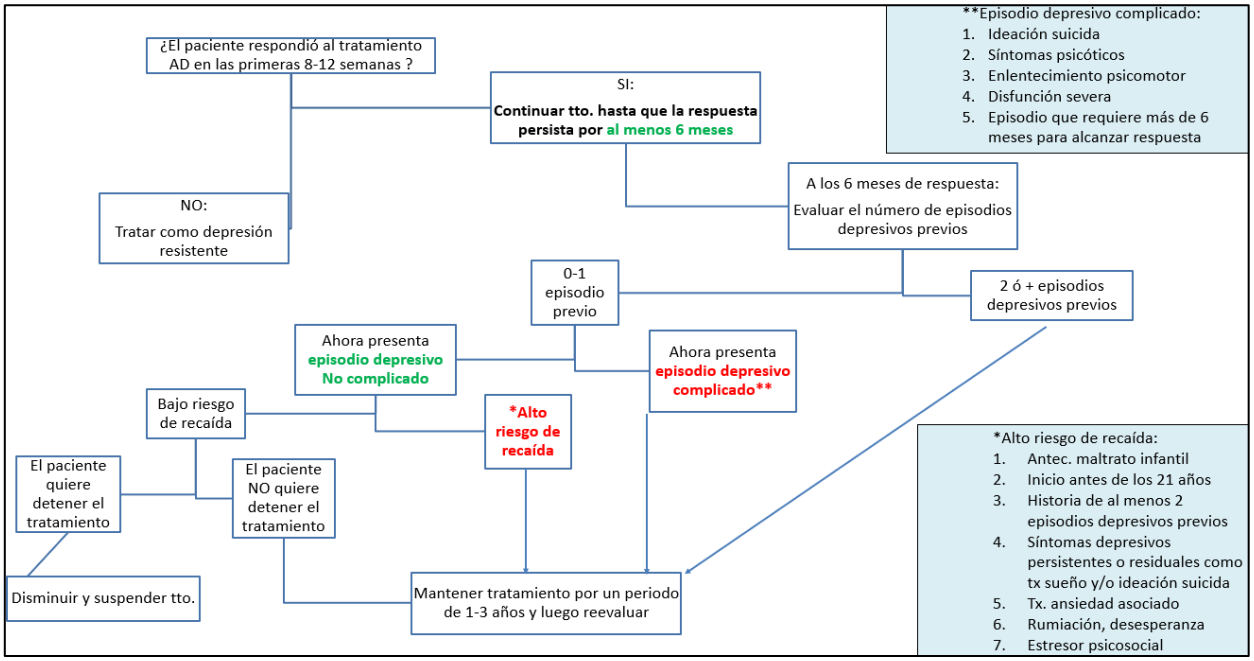
Desde \ Hacia	IMAO	Tricíclicos	ISRS[b]	IRSN	Mirtazapina
IMAO	-	Período de lavado de 2 semanas	Período de lavado de 2 semanas	Período de lavado de 2 semanas	Período de lavado de 2 semanas
Tricíclicos	Período de lavado de 2 semanas	*Cross-tapering*, con precaución	Reducir la dosis a la mitad, introducir el ISRS, luego retirar paulatinamente[a]	*Cross-tapering*, con precaución. Introducir IRSN paulatinamente[a]	*Cross-tapering*, con precaución
ISRS[b]	Período de lavado de al menos 1 semana. Con fluoxetina lavado de 5-6 semanas	*Cross-tapering*, con precaución. Con fluoxetina, lavado de 1 semana. Iniciar el tricíclico a dosis bajas[a]	Secuencial. Considerar lavado de 7 días si partimos de fluoxetina	*Cross-tapering*, con precaución. Introducir IRSN paulatinamente	*Cross-tapering*, con precaución
IRSN	Período de lavado de 1-2 semanas	*Cross-tapering*, con precaución. Iniciar el tricíclico a dosis bajas[a]	*Cross-tapering*, con precaución	Secuencial	*Cross-tapering*, con precaución
Mirtazapina	Período de lavado de 2 semanas	*Cross-tapering*, con precaución. Iniciar el tricíclico a dosis bajas	*Cross-tapering*, con precaución	*Cross-tapering*, con precaución	-

IMAO: inhibidor de la monoaminooxidasa (particularmente los no selectivos e irreversibles); IRSN: inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina); ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
[a] No administrar conjuntamente clomipramina con ISRS, venlafaxina o duloxetina.
[b] Debido a su larga semivida, las interacciones con fluoxetina pueden ocurrir hasta 5 semanas después de la retirada.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO[11,12,13].

La duración del tratamiento farmacológico se puede ver en el esquema a continuación.

Esquema 1: Duración del tratamiento farmacológico según criterios clínicos:



Fuente: Esquema de elaboración propia a partir de las referencias citadas.

CONCLUSIONES

- Todo paciente que cumpla criterios de EDM con indicación de tratamiento farmacológico debe realizar en el ingreso y en cada control el cuestionario PHQ 9 para evaluar la progresión de sus síntomas, objetivar mejoría temprana, respuesta a tratamiento, respuesta parcial o falta de respuesta para ajustar su tratamiento AD, ya sea aumentando su dosis, cambiarlo por otro AD, realizar aumentación con un antipsicótico o combinar ADs.
- Una vez alcanzada la remisión de los síntomas, mantener por al menos 6 meses el tratamiento y evaluar su mantención según la gravedad, riesgo de recaída y preferencias del paciente.

REFERENCIAS

1. Malhi GS, Bell E, Singh AB, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. Bipolar Disord. 2020; 22:788–804. https://doi.org/10.1111/bdi.13035
2. MINSAL (2018) Primeros y segundos resultados de ENS 2016-2017. Disponible en: http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/
3. CIE-11. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: CIE-11 (who.int)
4. Asociación Americana de Psiquiatría. Trastornos depresivos. En: Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5TM. Arlington, V. A, Asociación Americana de Psiquiatría, 103-128
5. Roca Bennasar R, Aragonés E. (2018). Abordaje compartido de la depresión. Documento multidisciplinar. 1ª Ed. Badalona: Lundbeck España

6. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001 Sep;16(9):606-13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x. PMID: 11556941; PMCID: PMC1495268.
7. Zhu M, Hong RH, Yang T, Yang X, Wang X, Liu J, Murphy JK, Michalak EE, Wang Z, Yatham LN, Chen J, Lam RW. The Efficacy of Measurement-Based Care for Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychiatry. 2021 Sep 28;82(5):21r14034. doi: 10.4088/JCP.21r14034. PMID: 34587377.
8. Ibarra Uría, O. (2013). Evaluación de la efectividad de medidas higiénico-dietéticas estructuradas como tratamiento coadyuvante en el trastorno depresivo. Tesis doctoral. Universitat de les Illes Balears
9. Ontiveros Márquez, M. (2016). Depresión y calidad de la dieta. Arch Med., 12(1:6):1-9
10. Vergel Hernández, J., Barrera Robledo, M. E. (2021). Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir? Rev Médica Risaralda, 27(1):85-91.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR), 2022.
12. Qaseem A, Owens DK, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross JT Jr, Wilt TJ; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Crandall CJ, Balk E, Cooney TG, Fitterman N, Hicks LA, Lin JS, Maroto M, Obley AJ, Tice JA, Yost J. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023 Feb;176(2):239-252. doi: 10.7326/M22-2056. Epub 2023 Jan 24. Erratum in: Ann Intern Med. 2023 Aug;176(8):1143-1144. doi: 10.7326/L23-0246. PMID: 36689752.
13. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016 Sep;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417. Epub 2016 Aug 2. Erratum in: Can J Psychiatry. 2017 May;62(5):356. doi: 10.1177/0706743717708346. PMID: 27486148; PMCID: PMC4994790.
14. Treviño LA, Ruble MW, Treviño K, Weinstein LM, Gresky DP. Antidepressant Medication Prescribing Practices for Treatment of Major Depressive Disorder. Psychiatr Serv. 2017 Feb 1;68(2):199-202. doi: 10.1176/appi.ps.201600087. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27691378.
15. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. J Psychiatry Neurosci. 2002 Jul;27(4):241-7. PMID: 12174733; PMCID: PMC161658.
16. Stajl, S, M (2008). Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 3rd ed. Cambdridge University Press.
17. Malhi GS, Bell E, Singh AB, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. Bipolar Disord. 2020;22:788–804. https://doi.org/10.1111/bdi.13035
18. Rev. Chil neuro-psiquiat 2022; 60 (3); 337-354
19. Aragonès, E. (2016). ¿Cómo cambiar de antidepresivo? FMC, 23(5):286-9. doi:10.1016/j.fmc.2016.01.002
20. Adaptado de The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 11°ed. London Wiley, 2012