

Actualización terapéutica en psiquiatría basada en guías de tratamiento Trastornos depresivos



Depresión resistente | Depresión psicótica
Depresión en la tercera edad | Depresión periparto

Actualización 2020

Héctor Alejandro Serra / Santiago Alfredo Muñoz

Actualización terapéutica en psiquiatría basada en guías de tratamiento Trastornos depresivos

Actualización 2020

Autores:

Dr. Héctor Alejandro Serra

Dr. Santiago Alfredo Muñoz



Índice

Objetivos de la guía	05
¿Cómo se utiliza esta guía?	05
Guías de tratamiento	06
Medicina basada en la evidencia	07
Clínica de la depresión mayor	11
Trastorno depresivo, etapa aguda, continuación y mantenimiento	14
Tratamiento del síndrome depresivo mayor	13
Manejo de depresiones que no han respondido a terapéuticas de inicio	27
Depresión con síntomas psicóticos	38
Depresión en el adulto mayor	41
Depresión periparto	47

Autores

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Socio fundador de la Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI).

Colaborador

Dr. Alexis A. Mejías Delamano

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Presidente y socio fundador de la Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI).

Actualización terapéutica en psiquiatría basada en guías de tratamiento es propiedad de Sciens SRL.

Sciens Editorial

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina.

Tel (5411)2092-1646 / [sciens.com.ar](mailto:info@sciens.com.ar) - info@sciens.com.ar

Los materiales publicados en *Actualización terapéutica en psiquiatría basada en guías de tratamiento* representan la opinión de sus autores, no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial los aprueben o recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Registro DNDA en trámite. Septiembre de 2020.

sciens.com.ar

Actualización terapéutica en psiquiatría basada en guías de tratamiento.

Trastornos depresivos

Objetivo de la guía

Frecuentemente el médico especialista en Psiquiatría se encuentra frente a diversas fuentes de bibliografía sobre terapéutica, como libros, resúmenes, materiales promocionales, simposios en congresos y jornadas de la especialidad, donde no se especifican las razones de la elección de cierto grupo farmacológico o un determinado fármaco, o en su defecto, se realiza la sugerencia en forma muy somera.

Esto movilizó a los autores a confeccionar una guía

donde se especifique la utilización de ciertos fármacos dentro de un mismo grupo y no otros, ya sea por su mejor eficacia, su mejor perfil de seguridad o su mayor evidencia científica.

Llevar a cabo la actividad asistencial teniendo en cuenta la evidencia científica en cada una de las patologías psiquiátricas repercute directamente en la mejora de la calidad y la seguridad de la atención de los pacientes.

¿Cómo se utiliza esta guía?

Inicialmente, el lector se encontrará con una introducción a la patología a desarrollar, en este caso el síndrome depresivo y sus distintas formas (por ejemplo, depresión con síntomas psicóticos).

En segundo lugar, se encontrarán los criterios diagnósticos utilizados por la clasificación DSM-IV, esta última es la clasificación más utilizada actualmente en la codificación de los trastornos mentales. Es importante recordar a los jóvenes lectores utilizar esta clasificación como una herramienta codificadora, y no como un recurso clínico actualizado.

Posteriormente, se desarrollará someramente la clínica y, finalmente, las pautas de tratamiento. Sobre

este último punto, el inicio en los algoritmos es una revisión que involucra las distintas guías de tratamiento para la patología, y a esto se le agrega información adicional actualizada que puede encontrarse en las referencias de la bibliografía al final de cada apartado. Se realizan las recomendaciones sopesando las decisiones, no solo en el grado de evidencia y efectividad clínica, sino que también se han tenido en cuenta los costos y el perfil de seguridad.

En el final del capítulo, se encontrarán listadas cada una de las guías que fueron usadas para justificar cada recomendación, así como también, un pequeño comentario editorial.

Guías de tratamiento

Las guías de tratamiento de las patologías psiquiátricas son documentos confeccionados por diferentes sociedades científicas, grupos de trabajo o instituciones de evaluación de intervenciones en salud. Dentro de las guías utilizadas en este resumen se destacan las confeccionadas por la Asociación Psiquiátrica Americana, NICE, Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica, Guía CANMAT de Canadá, Asociación Británica de Psicofarmacología, Algoritmo de Medicación de Texas y Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda.

Una de las principales asociaciones psiquiátricas a nivel mundial es la Asociación Americana de Psiquiatría (*American Psychiatric Association* - APA), que desarrolla numerosas guías de tratamiento de las diversas patologías psiquiátricas. Esta asociación incluye a aproximadamente 150.000 médicos psiquiatras, la mayoría estadounidense. Dentro de sus actividades académicas se destacan la publicación de diversas revistas científicas, el famoso *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (más conocido como DSM) y confecciona distintas guías prácticas de tratamiento de libre acceso.

Las guías confeccionadas por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Este instituto es una organización independiente, responsable de proveer orientación para la promoción de la salud, la prevención y el tratamiento de enfermedades en el Sistema Nacional de Salud en Inglaterra (SNSI). A partir de 2003 se convirtió en un órgano público responsable de confeccionar guías y estándares de calidad centrados en la práctica clínica, la salud pública, los asuntos sociales, la gestión de medicamentos y la seguridad de los profesionales.

Otras guías de tratamiento utilizadas fueron las confeccionadas por la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (*World Federation Societies of Biological Psychiatry* – WFSBP). La WFSBP fue fundada en 1974 en Buenos Aires. Actualmente está compuesta por más de 60 sociedades de Psiquiatría Biológica, que representan a aproximadamente 4.500 profesionales psiquiatras. Esta organización internacional, sin fines de lucro, desarrolla guías de tratamiento de alta calidad, orientadas a la práctica

cotidiana de los médicos especialistas en Psiquiatría.

La Asociación Británica de Psicofarmacología (*British Association for Psychopharmacology* - BAP) es una sociedad que promueve la investigación y la educación en Psicofarmacología y áreas relacionadas. Se formó en el año 1974, constituyendo la segunda sociedad de la especialidad a nivel mundial. En forma continua, esta asociación confecciona guías de consenso de distintos tópicos, tales como guías de tratamiento en Psiquiatría de adultos, Psiquiatría infantojuvenil y uso de psicofármacos en diferentes situaciones clínicas.

La Red Canadiense para el tratamiento del estado de ánimo y la ansiedad (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* - CANMAT) es un grupo de médicos psiquiatras de origen canadiense que realizan actividades de investigación académicas en diversos centros clínicos de Canadá, con el objetivo de mejorar el cuidado clínico y educar a los profesionales de la salud.

El Algoritmo de Texas es un proyecto que sintetiza el manejo de los pacientes con trastorno depresivo mayor a través de un algoritmo de diversas etapas secuenciales de intervenciones, tanto farmacológicas como no farmacológicas.

El Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (*The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*) se encuentra acreditada en el *Medical Council* y *Medical Council of New Zealand* para proveer educación y entrenamiento médico y programas de desarrollo profesional a los médicos psiquiatras en ambos países. Asimismo, brinda representación a los médicos especialista en Psiquiatría. Este colegio de profesionales tiene aproximadamente 6.000 miembros, de ellos, más de 4.000 psiquiatras y más de 1.500 que se encuentran bajo entrenamiento de la especialidad (*Fellows*). En Australia, actualmente, el 85% de los psiquiatras en actividad son miembros de este colegio, mientras que en Nueva Zelanda lo son aproximadamente la mitad de los profesionales. Cabe destacar que, en ambos países, todos los psiquiatras deben estar acreditados en el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda para llevar a cabo su práctica clínica.

Medicina basada en la evidencia

El primer grupo de trabajo en Medicina Basada en la Evidencia (MBE) se reunió en Canadá en 1992. La MBE tiene como objetivo aumentar la efectividad y la calidad de la atención médica, sin perder de vista la mejora en la calidad de la docencia y de la organización de los servicios sanitarios.

La MBE se define como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre los pacientes (Prof. David Sackett). El eje central es la evaluación de las evidencias provenientes de la investigación científica y deja de lado la intuición, la experiencia clínica no sistemática y el razonamiento fisiopatológico como motivos suficientes para la toma de decisiones clínicas. Considera el método científico como la mejor herramienta para conocer la realidad y expresarla de forma inteligible y sintética. Permite brindar ayuda al proceso de razonamiento y un método que intenta transformar datos clínicos en conocimiento científicamente válido, estadísticamente preciso y clínicamente relevante para la práctica médica actual.

El objetivo de la MBE es que los médicos asistenciales, además de su experiencia clínica, sepan y puedan aplicar adecuadamente los resultados de las investigaciones científicas a la práctica médica cotidiana, con el fin de mejorar su efectividad y calidad de atención médica (Tabla 1).

Los médicos actualizan su conocimiento a partir de la bibliografía científica, libros y revistas que comunican los resultados y los avances de la investigación científica. Sin embargo, el volumen de estas publicaciones es totalmente inabarcable. Los buscadores electrónicos (por ejemplo, Pubmed, Medline, Google Scholar, EMBASE, BIREME, entre otros) han facilitado el acceso a esta bibliografía científica, pero no garantizan el hallazgo adecuado de toda la información, ya que suele fallar la correcta indexación de los trabajos científicos y muchos de ellos, de buena calidad, se publican en idiomas diferentes del inglés. Además, se estima que más del 90% de los artículos publicados en revistas médicas carece de solidez científica, sumado a que no siempre se cuenta con la

Tabla 1. Metodología para la práctica de la MBE.

Identificación de falta de conocimiento con respecto a las decisiones clínicas.
Formulación de una pregunta clínica bien estructurada.
Búsqueda de la mejor evidencia científica disponible.
Valoración en forma crítica de la calidad de la evidencia encontrada.
Análisis sistemático de los resultados de los estudios clínicos.
Aplicación de los hallazgos luego de la evaluación de la información en la toma de decisiones de un paciente en concreto.

Las 3 etapas de la MBE son las siguientes:

■ **Aplicación individual de los principios básicos de la MBE:** formular una pregunta clínica, buscar la información correspondiente, analizarla de forma crítica y adaptarla a las necesidades concretas del paciente en cuestión.

■ **Consulta de revisiones sistemáticas ya disponibles:** la falta de tiempo para realizar un extenso proceso de búsqueda y análisis de la información sumado a la enorme cantidad de publicaciones originales sobre un tema fueron los impedimentos para poder responder la pregunta clínica planteada. Por este motivo, son de gran utilidad las revisiones sistemáticas, que presentan la totalidad de este proceso integrado y sintetizado.

■ **Aplicación de guías de práctica clínica:** son instrumentos que tratan de trasladar la evidencia científica a las características de cada paciente y al entorno en el que se desarrolla la práctica clínica.

capacidad de distinguir los estudios efectuados con una metodología rigurosa, y con resultados válidos para la práctica cotidiana, de aquellos que no. Por estos motivos, la MBE ha estandarizado la metodología y la enseñanza de las herramientas para una búsqueda eficiente y el análisis sistematizado de la bibliografía científica.

La primera jerarquización de la evidencia científica fue realizada por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* en 1979. Esta se desarrolló para evaluar medidas preventivas y fue adaptada posteriormente por la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) en 1984, que organizaron los niveles de evidencia y los grados de recomendación para los sujetos asintomáticos, indicando qué procedimientos eran los más adecuados y cuáles de ellos debían ser evitados.

Generalmente, las clasificaciones se basan en los

Cuadro 1. Clasificación de niveles de evidencia (D. Sackett)

Grado de recomendación	Niveles de evidencia	Terapia, prevención, etiología y daño
A	1a	Revisión sistemática de estudios clínicos aleatorios.
	1b	Estudio clínico aleatorio e intervalo de confianza estrecho.
B	2a	Resumen de estudios de cohortes.
	2b	Estudios de cohortes individuales. Estudios clínicos de baja calidad.
	3a	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de casos controles.
	3b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Serie de casos.
		Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad.
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología o en investigación teórica.

diseños de los estudios científicos de donde proviene la evidencia, teniendo en cuenta que algunos de ellos presentan más sesgos que otros y, por lo tanto, pueden justificar en forma más débil las decisiones clínicas. El análisis de la evidencia científica disponible permite establecer grados de recomendaciones para llevar a cabo diversos procedimientos o intervenciones (diagnósticos, terapéuticos, preventivos, etc.) e indican la forma para valorar la evidencia disponible en función de diversas características del problema médico (etiología de la patología, morbilidad y complicaciones, pronóstico, historia natural de una enfermedad y su curso clínico).

La clasificación de los niveles de evidencia, de acuerdo con el Prof. David Sackett, se resume en el cuadro 1.

Esta sistematización jerarquiza la evidencia científica en 5 niveles (del 1 a 5), siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 “la peor evidencia”. Las recomendaciones en relación a una determinada intervención pueden deberse a la utilización de estos 5 niveles de evidencia. Por lo tanto, los estudios clínicos de nivel 1 (revisión sistemática de estudios clínicos aleatorios o un estudio clínico aleatorio con un intervalo de confianza estrecho) conllevan un grado de recomendación A. Asimismo, los resultados avalados por estudios clínicos de nivel 2 (resumen de estudios

de cohortes, estudios de cohortes individuales, estudios clínicos de baja calidad, revisión sistemática con homogeneidad de estudios de casos controles, estudios de casos y controles individuales) reciben un grado de recomendación B. Las recomendaciones C se asignan a los resultados provenientes de estudios clínicos de nivel 3, 4 o 5. Así, el nivel de evidencia indica el grado de certeza generado por la fuerza de la evidencia.

En resumen

- **Grado de recomendación A:** las conclusiones se generan a partir de la evidencia más fuerte de la investigación científica y, por ende, son los más definitivos.
- **Grado de recomendación B:** las conclusiones se basan en pruebas más débiles y sólo orientan.
- **Grado de recomendación C:** consiste en conclusiones basadas en pruebas débiles, por lo que son las menos fiables.

Cuadro 2. Tipos de evidencia y calidad de las recomendaciones

Tipo de evidencia	Calidad de la recomendación
Revisión sistemática de ECCA con homogeneidad o una ICCA concluyente con adecuada validez interna y externa.	A
Revisión sistemática de estudios observacionales, estudios observacionales de buena calidad, ECCA con problema de validez o extrapolaciones desde el nivel anterior.	B
Series de casos o estudios observacionales de menor calidad.	C
Opiniones de expertos sin aval científico explícito o basadas en observaciones básicas.	D

Hasta la actualidad, esta sistematización de la información científica ha sido ampliamente utilizada por diferentes grupos o sociedades científicas. A cada ámbito de evaluación le otorga el diseño metodológico del estudio más apropiado para poder elaborar las recomendaciones. Por ejemplo, en el caso de las terapias farmacológicas, los diseños más puntuados son las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados con una asignación aleatoria (ECCA).

Cuando se elabora o, en su defecto, se lee una recomendación de cuidado médico, se aconseja que a cada sugerencia se le adjunte la letra identificatoria del nivel de evidencia. El *Centre for Evidence Based*

Medicine (Oxford, Reino Unido) presenta el siguiente ejemplo de lo mencionado:

Tratamiento de un paciente con arteritis a células gigantes. El análisis de las evidencias permite enunciar que hay que prescribir corticoides (A), diariamente (A), a dosis de 20 mg (C), comenzando de inmediato (D).

Se pueden evidenciar las fortalezas y debilidades de la indicación médica sugerida (cada una lleva adjunta la letra que califica su calidad de recomendación).

En el cuadro 2 se resumen los tipos de evidencia científica y la calidad de la recomendación de tratamiento.

Bibliografía

1. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Instituto Argentino de Medicina Basada en las Evidencias. Frecuencia MBE. Año 1, julio de 2004.
 2. Alvano Sebastián. *Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2016, primera edición. Capítulo 27: Medicina basada en la evidencia. Importancia y aplicación.
 3. Vega-de Céniga M., Allegue-Allegue N. Medicina basada en la evidencia: concepto y aplicación. *Angiología*. 2009; 61 (1): 29-34.
 4. Manterola Carlos, Asenjo-Lobos Claudia y Otzen Tamara. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev. Chilena Infectol*. 2014; 31 (6): 705-718.
-

Clínica de la depresión mayor

Introducción

Sobre la práctica clínica es algo conocido, algunas veces, la dificultad de poder realizar el diagnóstico de depresión, ante su gran heterogeneidad de síntomas, los diagnósticos diferenciales, la cantidad de síntomas que se presentan en el paciente, y a todo lo expuesto debemos incluir la intensidad de los síntomas que es subjetiva en cada persona. A la diversidad de presentación del cuadro clínico tenemos que sumarle muchas veces la extensa tipificación de síndromes, que muchas veces no resulta de gran ayuda en consultorio, guardia, hospital de día, etcétera.

¿Por qué pensar en el síndrome depresivo, como algo que abarque entidades categóricamente diferentes?

Es extensa la evidencia clínica y epidemiológica para sugerir que la depresión menor y el trastorno depresivo mayor no solo comparten muchas características clínicas, sino hasta es postulado como un continuum basado en la gravedad de los síntomas (1, 2, 3, 4, 5, 6).

- Los pacientes con depresión menor tienen dos veces más riesgo de desarrollar trastorno depresivo mayor.
- Se ha descrito en cohortes de seguimiento de pacientes con depresión una relación bidireccional entre la depresión leve y el trastorno depresivo mayor.
- Grupos de investigadores no han encontrado diferencias en las respuestas a los antidepresivos entre las dos entidades, el trastorno depresivo mayor y la depresión menor.
- La depresión menor y el trastorno depresivo mayor presentan una edad de inicio de síntomas que es similar.

No es el espíritu de los autores patologizar episodios breves de angustia o sentimientos displacenteros

que están relacionados al estrés, pérdidas, decepciones afectivas, o conflictos interpersonales. Pero si consideramos que, por ciertas características clínicas que arbitrariamente no llegan a un límite impuesto por una categoría de clasificación que no es basada en el empirismo, se deban generar clasificaciones categóricas entorpeciendo el diagnóstico médico.

Sobre la base del análisis de variados autores y de la prevalencia de síntomas a lo largo de las categorías de la depresión leve y del trastorno depresivo mayor, se puede llegar a la conclusión de que la depresión leve y el trastorno depresivo mayor comparten los **10 síntomas nucleares** que abarcan desde alteraciones del estado del ánimo y de tipo cognitivos, que estarían presentes en la mayor parte de los trastornos depresivos y de las depresiones leves.

En base a esto se generará una nueva forma de poder abordar el trastorno depresivo mayor y la depresión leve, comprendiéndolos como el **síndrome depresivo**. Remontándonos a la semiología médica, un síndrome es definido como el conjunto de síntomas y signos que están relacionados entre sí, con una fisiopatología común y que obedece o puede obedecer a distintas etiologías.

Pero esto no quiere decir que si no se cumplen exactamente los 10 síntomas no pueda ser clasificado como un síndrome depresivo, o aún más, que se presenten en el paciente otros síntomas fuertemente asociados a la depresión y que por no aparecer en esta lista estén excluidos. Un síndrome depresivo que genere alteraciones en cualquiera de las esferas social, familiar o laboral deberá ser tratado mediante psicofármacos. Se deberá recordar también que los mejores resultados se podrán obtener mediante la aplicación de un tratamiento psicofarmacológico sumado a una psicoterapia de tipo cognitivo conductual, sobre la que hay abundante evidencia de su efectividad.

Asimismo, debemos agregar síntomas que son de alto porcentaje de aparición en lo que es el trastorno

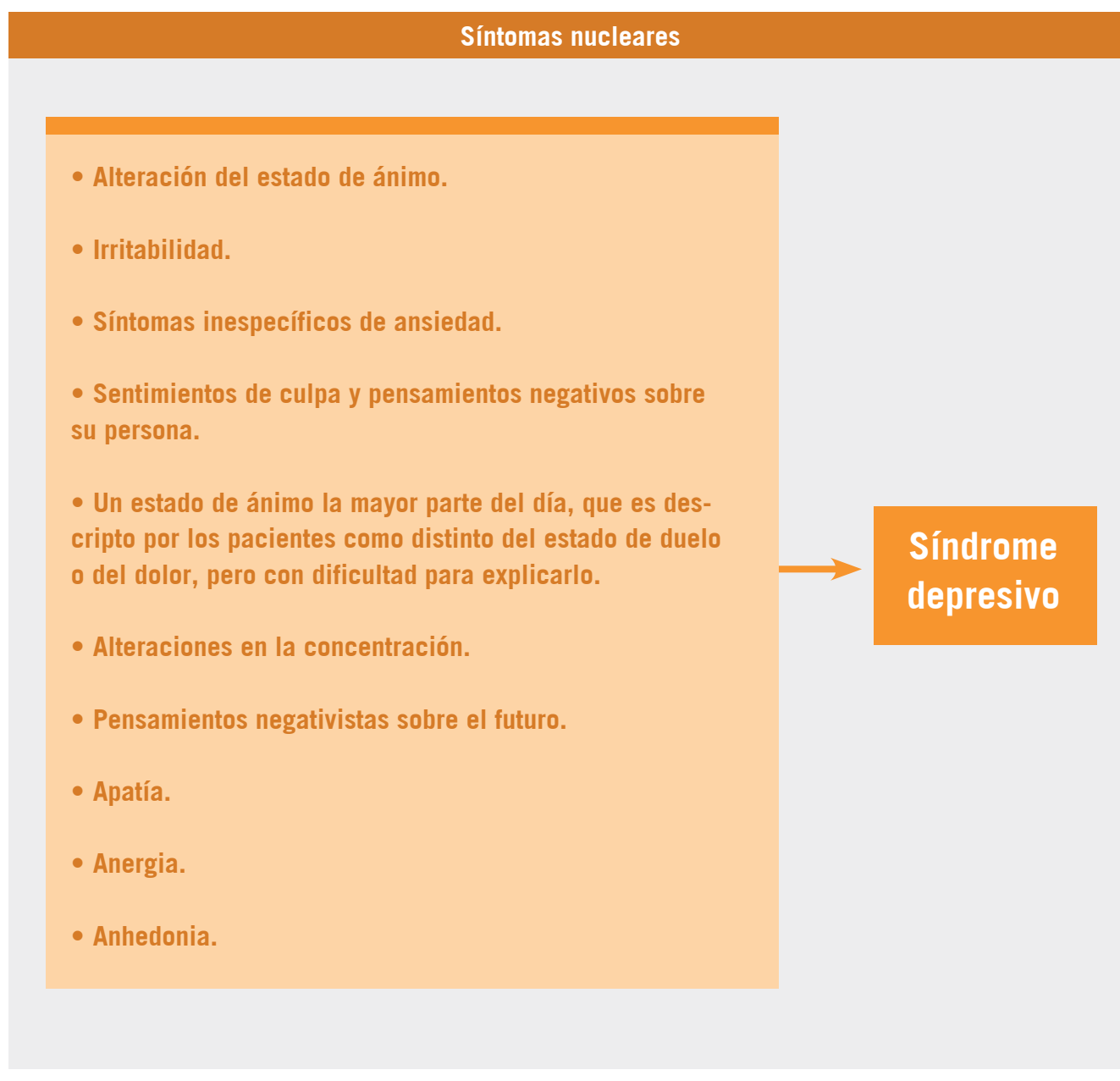
depresivo mayor. Si bien no están clasificados como los síntomas nucleares, su frecuencia en presentación aumenta desde lo que es una depresión menor hacia el trastorno depresivo mayor, pero no son tan prominentes en la mayoría de los pacientes con depresión en sus distintas categorías como lo son los síntomas nucleares. No debemos olvidar que el espíritu de los autores es ayudar en el diagnóstico clínico de la depresión mediante una base estadística de presentación de síntomas en los pacientes. Estos síntomas son:

- Insomnio
- Alteraciones en la ingesta
- Disminución del interés sexual

- Quejas por dolores musculares
- Variación diurna en el estado de ánimo.

Por otro lado, debemos nombrar la clasificación de trastorno depresivo mayor según el DSM IV y recordar a los jóvenes colegas que el DSM es una herramienta muy útil para poder clasificar a las enfermedades mentales, pero que no debe ser utilizado como bibliografía de estudio o comprensión de las distintas patologías en Psiquiatría.

Los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor según el DSM IV, se resumen en el Cuadro 1.



Cuadro 1 - Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor según el DSM IV

Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (por ejemplo, se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (por ejemplo, se lo ve lloroso). (Nota: en niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable).

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (por ejemplo, modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días.

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

Bibliografía

1. Cuijpers P, de Graaf R, van Dorsselaer S. Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *J Affect Disord.* 2004 Apr;79(1-3): 71-9.
2. Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, Forsell Y. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychol Med.* 2004 Jan;34(1): 83-91
3. Judd LL. Pleomorphic expressions of unipolar depressive disease: summary of the 1996 CINP President's Workshop. *J Affect Disord.* 1997 Aug;45(1-2): 109-16.
4. Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affect Disord.* 1997 Aug;45(1-2):31-9; discussion 39-40.
5. Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ, Yonkers KA, Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, Plewes JM, Tollefson GD, Rush AJ. A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry.* 2002 Apr;159(4): 637-43.
6. Newman SC, Bland RC. A population-based family study of minor depression. *Depress Anxiety.* 2009;26(4): 389-92.

Trastorno depresivo, etapa aguda, continuación y mantenimiento

En torno a las guías de tratamiento a nivel mundial, es habitual dividir las etapas del tratamiento en tres: **aguda, continuación y de mantenimiento**.

La etapa **aguda** se inicia en el diagnóstico del episodio y concluye cuando se obtiene la remisión del

episodio. En este punto comienza la etapa de **continuación** cuyo objetivo es evitar las recaídas. Finalmente, la última fase es la de **mantenimiento** donde se propone evitar las recurrencias.

Agudo	Continuación	Mantenimiento
Objetivo La remisión debe consistir en que el paciente se encuentre asintomático, y también, que presente una mejoría en el funcionamiento psicosocial y ocupacional.	Objetivo Preservar la remisión. Si la sintomatología depresiva retorna en esta etapa, esto se define como una recaída del mismo episodio depresivo.	Objetivo Prevenir la recurrencia de la depresión, el suicidio, así como también, mejorar completamente los aspectos sociales, familiares y funcionales de la recuperación.

Tratamiento del síndrome depresivo mayor

La eficacia presentada en distintos trabajos de investigación establece un rango de respuesta entre el 50 al 75 por ciento de los pacientes. Pero sin embargo, a pesar del tratamiento antidepresivo, solo un tercio logra alcanzar la remisión sintomática. Esto es debido a que la mejoría reflejada en las escalas de evaluación de los pacientes, implementadas en los estudios de investigación, no reflejaban fielmente una mejoría funcional de los enfermos.

Debido a esta variabilidad en la respuesta en los pacientes, si bien muchos estudios proponen ciertos mecanismos de acción sobre otros, no hay modelos robustos para poder establecer una diferencia significativa entre las distintas clases de antidepresivos.

No obstante esto, nos quedan las conocidas recomendaciones que no solo aplican para la depresión, sino también para trastornos de ansiedad:

- Tolerabilidad
- Seguridad
- Preferencias del paciente
- Costo
- Historia de medicación previa con resultado positivo.

■ Primera línea de tratamiento:

ISRS: sertralina, paroxetina, escitalopram, fluoxetina.
 IRSN: venlafaxina.
 Antagonista alfa 2 y 5HT₂: mirtazapina.

■ Segunda línea de tratamiento:

ATC: clomipramina, amitriptilina.
 SPARI: vilazodona.

■ Tercera línea de tratamiento:

IMAO: tranilcipromina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

La gran mayoría de las guías utilizadas, así como también trabajos de actualización, no presentan evidencia sobre la superioridad de algún agente sobre otro en torno a los seis ISRS. Estos últimos son recomendados a dosis de:

Citalopram: 20 a 40 mg/d

Escitalopram: 10 a 20 mg/d

Fluvoxamina: 100 a 300 mg/d

Paroxetina: 20 a 50 mg/d

Fluoxetina: 20 a 60 mg/d

Sertralina: 50 a 200 mg/d

Sin embargo, debemos hacer notar que un meta-análisis y la guía australiana de trastornos del estado del ánimo brindan información sobre la leve superioridad de escitalopram y sertralina sobre los otros principios activos del grupo de los ISRS. Asimismo, recordemos que la evidencia es construida sobre la base de algunos antidepresivos sobre los cuales se han desarrollado numerosos estudios comparativos contra placebo y otros con comparación activa contra otro antidepresivo.

Es importante recordar que los ISRS:

- Tienen la potencialidad de producir efectos adversos sexuales.
- Presentan una latencia de tiempo para producir su efecto terapéutico máximo.
- La paroxetina, dentro de los antidepresivos ISRS, puede generar un síndrome de discontinuación si es retirada rápidamente.
- Los efectos adversos son altamente individualizados.
- Se debe tener precaución durante su uso debido al aumento de la probabilidad de sangrado gastrointestinal alto en aquellos pacientes que estén recibiendo AINE.
- Utilizar una dosis máxima sugerida de citalopram de 20 en los pacientes de edad avanzada.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y agonistas parciales serotoninérgicos (SPARl: *serotonin partial agonist and reuptake inhibitor*)

Dentro de este grupo encontramos a la vortioxetina. Este principio activo presenta una eficacia comparable a los ISRS, a los IRSN y a la duloxetina. Aún faltan ensayos clínicos comparando a este nuevo fármaco con antidepresivos tricíclicos e IMAO.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Dentro de este grupo encontramos a la venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina. Los ensayos clínicos demuestran que estas medicaciones son eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. La duloxetina y la venlafaxina demuestran una efectividad comparable entre sí, y también comparable con los ISRS.

Varias de las guías remarcan que algunos estudios presentan evidencia de que los IRSN tienen una ligera ventaja sobre los ISRS en efectividad. Notamos asimismo la falta de información comparativa con otros antidepresivos de la desvenlafaxina.

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos amitriptilina, imipramina, nortriptilina, trimipramina, presentan una efi-

cacia comparable a las clases ISRS, IRSN e IMAO.

Un dato llamativo de los estudios clínicos en los que evaluaron a los antidepresivos tricíclicos, es que el mayor beneficio era para los pacientes con depresiones moderadas y severas, a diferencia de las depresiones leves en donde la diferencia del antidepresivo tricíclico comparado con el placebo era modesta.

Otros antidepresivos

El principio activo mirtazapina se piensa que trabaja a partir de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, pero a pesar de esto no es clasificado como un inhibidor de la recaptación de monoaminas. La eficacia de la mirtazapina ha sido estudiada y se equipara a la de los ISRS. Por esto se la considera por varias guías como un fármaco de primera línea en el tratamiento de la depresión.

Trazodona presenta una buena efectividad como antidepresivo en comparación al placebo, en la actualidad presenta una utilización mayoritariamente como hipnótico, por sus propiedades sedativas.

A continuación se desarrollan las principales guías internacionales de tratamiento del trastorno de pánico: *NICE*, *APA*, *Guía CANMAT*, *Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología*, *Sociedad Mundial de Psiquiatría Biológica* y la correspondiente a la *Guía Práctica Clínica del Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda*.

La **Guía NICE de reconocimiento y manejo de la depresión en adultos (2010)**, respecto del tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) sugiere que cuando se administra un antidepresivo se debe tener en

Es importante recordar que los IRSN

- Para venlafaxina y desvenlafaxina, puede que no haya una inhibición significativa de la recaptación de noradrenalina, para una gran mayoría de pacientes, cuando se utilizan dosis subterapéuticas. Sin embargo desvenlafaxina, presenta una muy buena biodisponibilidad, por lo que podría tener una dosis efectiva menor.
- La venlafaxina puede producir un síndrome de discontinuación similar al que producen los ISRS de vida media más corta, como la paroxetina.
- La venlafaxina debe ser utilizada con precaución en pacientes con hipertensión, debido a la posibilidad de generar un aumento de la presión arterial, dosis dependiente, debido a su acción proadrenérgica a nivel de los vasos sanguíneos.

Es importante recordar que los antidepresivos tricíclicos

- No deben ser prescritos en pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo estrecho o hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática.
- El riesgo de caídas en ancianos es mayor debido a la hipotensión ortostática que generan.
- El umbral de seguridad clínica es baja en los casos de sobredosis
- Se debe considerar la realización de un electrocardiograma (ECG) basal al paciente antes de iniciar la terapia con ATC.

cuenta la presencia de problemas de salud físicos, así como el desarrollo de efectos adversos de los antidepresivos que afecten la enfermedad médica subyacente (en especial a los ISRS, que generan hiponatremia, especialmente en pacientes mayores) y las interacciones medicamentosas. Esta guía segmenta el tratamiento del TDM en 4 etapas:

- **Etapla 1:** evaluación del paciente, psicoeducación, monitoreo activo.

- **Etapla 2:** intervención psicológica de baja intensidad, medicación.

- **Etapla 3:** medicación, intervención psicológica de intensidad elevada, tratamiento combinado.

- **Etapla 4:** medicación, intervención psicológica de intensidad elevada, terapia electroconvulsiva, tratamiento combinado, cuidado de un equipo multidisciplinario.

Con respecto al antidepresivo que se elegirá en primera instancia, se debe tener en cuenta la presencia de patologías médicas adicionales, los efectos adversos que pueden impactar en la enfermedad subyacente y las interacciones medicamentosas. Dentro de los primeros antidepresivos a administrar se recomienda un **ISRS**, y se sugiere el citalopram o la sertralina debido a la menor propensión a generar interacciones medicamentosas que tienen estos fármacos.

La guía destaca la necesidad de tener precaución con el uso de antidepresivos IMAO no reversibles como la fenelzina en combinación con antidepresivos y litio. Se sugiere no utilizar ISRS en pacientes que estén recibiendo AINE (antiinflamatorios no esteroides) debido al riesgo de sangrado gastrointestinal, por lo que se recomienda el uso de un antidepresivo diferente (mianserina, moclobemida, trazodona o reboxetina). Además, no se sugiere la administración de ISRS en pacientes que están recibiendo aspirina, warfarina o heparina, y se propone su reemplazo por la mirtazapina.

La **Guía de Tratamiento de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor de la APA (2010)** recomienda en la fase aguda del TDM la implementación de diferentes intervenciones (Ver Cuadro 1).

Con respecto al antidepresivo a utilizar como tera-

pia de primera línea, esta guía sugiere los:

- **ISRS:** sertralina, paroxetina, fluoxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina.

- **Antidepresivos duales:** venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina.

- Mirtazapina.

- Bupropion.

Al momento de elegir el antidepresivo, esta guía recomienda tener en cuenta la tolerabilidad, la seguridad clínica y el costo del fármaco, así como la preferencia del paciente y la historia del tratamiento farmacológico previo. Asimismo, otros factores que se deben tener presente incluyen la vida media del antidepresivo, potenciales interacciones medicamentosas, unión a proteínas, metabolismo hepático. En el cuadro 2 se resumen las dosis de inicio y el rango de dosis recomendada de los diferentes antidepresivos utilizados en el manejo del TDM.

Las **Guía de la Red para el tratamiento del estado de humor y la ansiedad (CANMAT) (2016)** sugiere como terapia de primera línea de elección los **ISRS** (sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina, fluoxetina), antidepresivos duales (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipram), bupropion, mirtazapina, mianserina, agomelatina y vortioxetina. Asimismo, dentro de las opciones de segunda línea que recomienda esta guía se incluyen los antidepresivos tricíclicos, quetiapina, trazodona, vilazodona. La tercera línea de tratamiento del TDM incluye la administración de fármacos IMAO y reboxetina (Cuadro 3).

Existen 4 fármacos con nivel de evidencia 1 de eficacia superior basado en diversos metanálisis: sertralina, escitalopram, mirtazapina y venlafaxina (vs citalopram, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina). Otros 2 antidepresivos sugeridos pero con un nivel de evidencia 2 son el citalopram (vs paroxetina) y la agomelatina (vs fluoxetina y sertralina). Además, estos fármacos se caracterizan por tener un bajo o mínimo potencial de interacciones medicamentosas.

La **Revisión de la Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología para el tratamiento de los trastornos**

depresivos con antidepresivos (2015) recomienda para el tratamiento agudo del trastorno depresivo utilizar antidepresivos como tratamiento de primera línea en los casos de depresión moderada a severa en adultos más allá de los factores ambientales y el perfil de los síntomas depresivos y en la depresión de cualquier severidad que ha persistido durante 2 años o más. Esta guía destaca que los antidepresivos constituyen una opción terapéutica en el corto plazo en la depresión leve en los adultos y debería ser considerado ante la historia de depresión recurrente moderada a severa o cuando la depresión persiste más de 2-3 meses. Los antidepresivos que no son de primera línea se indican a corto plazo en la depresión subsindrómica.

La guía sugiere que los antidepresivos elegidos deben ser aquellos mejor tolerados y seguros en casos de sobredosis. La mayoría de la evidencia avala el uso de los antidepresivos **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** que constituyen la primera elección de tratamiento. En los casos de pacientes más gravemente enfermos, se deberían utilizar fármacos de mayor eficacia como clomipramina, venlafaxina (a dosis mayores de 150 mg/día), escitalopram, sertralina, amitriptilina, mirtazapina. Los antidepresivos tricíclicos se deberían utilizar en aquellas situaciones donde el antidepresivo de primera línea fracasó. Es importante recordar que la dosis se

debe aumentar cada 3-7 días para permitir ajustes ante la aparición de efectos adversos.

Luego de iniciado el tratamiento antidepresivo, se debe evaluar al paciente cada 1 o 2 semanas y determinar la respuesta terapéutica, la adherencia terapéutica a la droga elegida, los efectos adversos y el riesgo suicida.

La **Guía de la Sociedad Mundial de Psiquiatría Biológica (2013)** sugiere como terapia de primera línea en el depresivo, teniendo en cuenta la severidad del cuadro:

- **TDM leve:** psicoeducación o psicoterapia eficaz para depresión severa como tratamiento alternativo a los antidepresivos, medicación (ISRS, antidepresivos nuevos, reboxetina). (Grado de recomendación 1, nivel de evidencia A).

- **TDM moderado:** ISRS, antidepresivos nuevos. (Grado de recomendación 1, nivel de evidencia A).

- **TDM severo:** antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN. (Grado de recomendación 1, nivel de evidencia A).

**Cuadro 1. Modalidades de intervención en la fase aguda del Trastorno Depresivo Mayor (TDM).
Guía APA de tratamiento del paciente con TDM (2010).**

Severidad del TDM	Farmacoterapia	Psicoterapia	Combinación de farmacoterapia + psicoterapia
TDM leve a moderada	SÍ	SÍ	Puede ser útil en pacientes con problemas interpersonales o psicosociales o con trastornos del eje II
TDM severa	SÍ	NO	SÍ
TDM severo con síntomas psicóticos	SÍ (combinación de antidepresivos + antipsicóticos)	NO	SÍ (combinación de antidepresivos + antipsicóticos)

Cuadro 2. Dosis de inicio y rango de dosis de los antidepresivos usados en el anejo del TDM.
Guía APA de tratamiento del paciente con TDM (2010).

Fármaco	Grupo terapéutico	Dosis de inicio	Rango de dosis
Sertralina	ISRS	50	50-200
Paroxetina		20	20-60
Paroxetina de liberación controlada		12.5	25-75
Fluoxetina		20	20-60
Escitalopram		10	10-20
Citalopram		20	20-60
Venlafaxina	IRSN	37.5	75-375
Venlafaxina de liberación extendida		37.5	75-375
Desvenlafaxina		50	50
Duloxetina		60	60-120
Bupropion	Inhibidor de recaptación de noradrenalina y dopamina	150	300-450
Bupropion de liberación sostenida		150	300-450
Trazodona	Modulador de serotonina	150	150-600
Nefazodona		50	150-300
Mirtazapina	Modulador de serotonina y noradrenalina	15	15-45
Amitriptilina	Antidepresivo tricíclico	25-50	100-300
Imipramina		25-50	100-300
Desipramina		25-50	100-300
Nortriptilina		25	50-200
Fenelzina	IMAO tipo B	15	15-90
Tranilcipromina	IMAO tipo B	10	30-60
Moclobemida	IMAO reversible tipo A	150	300-600

Cuadro 3. Niveles de evidencia de las distintas líneas de tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor.
Guía de la Red para el tratamiento del estado de humor y la ansiedad (CANMAT).

Grupo terapéutico	Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Línea de tratamiento	Nivel de evidencia
ISRS	Sertralina	50-200	1	1
	Paroxetina	20-50	1	1
	Fluoxetina	20-60	1	1
	Escitalopram	10-20	1	1
	Citalopram	20-40	1	1
	Fluvoxamina	100-300	1	1
ISRSN	Venlafaxina	75-225	1	1
	Desvenlafaxina	50-100	1	1
	Duloxetina	60	1	1
	Milnacipran	100	1	1
IRDN	Bupropion	150-300	1	1
Bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos presinápticos	Mianserina	60-120	1	1
Modulador de serotonina y noradrenalina	Mirtazapina	15-45	1	1
Agonista melatonérgico	Agomelatina	25-50	1	1
Antidepresivo multimodal	Vortioxetina	10-20	1	1
Antidepresivo tricíclico	Amitriptilina	50-200	2	1
IMAO-A	Clomipramina	50-100	2	1
	Moclobemida	300-600	2	1
IMAO-B	Selegilina	6-12	2	1
Modulador serotoninérgico	Trazodona	150-300	2	1
ISRSN	Levomilnacipran	40-120	2	1
Antidepresivo multimodal	Vilazodona	20-40	2	1
Antipsicótico atípico	Quetiapina	150-300	2	1
IMAO	Fenelzina	45-90	3	1
IMAO	Tranilcipromina	20-60	3	1
Inhibidor de la recaptación de noradrenalinas	Reboxetina	8-10	3	1

Cuadro 4. Fármacos utilizados como opción de potenciación al tratamiento antidepresivo.
Algoritmo de Medicación de Texas para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (2008).

Fármaco	Grupo terapéutico	Rango de dosis	Titulación	Dosis máxima	Posología
Lamotrigina	Estabilizador del ánimo Antiepiléptico	50-100 mg/día	25 mg/día durante 2 semanas, luego se aumenta a 5 mg/día durante 2 semanas y posteriormente 100 mg/día durante 21 semana	200 mg/día	1 o 2 veces al día
Litio	Estabilizador del ánimo	600-900 mg/día	150 mg/día cada 1-2 semanas	De acuerdo con valores plasmáticos de acuerdo con respuesta clínica y tolerabilidad	1-2 veces al día
Buspirona		20-60 mg/día	15 mg/día cada semana	60 mg/día	2 o 3 veces al día
Hormona tiroidea	Hormona	25-50 µg/día	NO	50 µg/día	1 vez al día
Pramipexol	Agonista dopaminérgico D2	0.375 – 1 mg/día	0.375 mg/día cada semana	1.5 mg/día	3 veces al día
Ropirinol	Agonista dopaminérgico D2	0.25 a 1.5 mg/día	0.25 mg/día cada semana	2 mg/día	1 vez al día, a la noche

El **Algoritmo de Medicación de Texas (2008)** recomienda, como primera intervención en un paciente con TDM, la administración de monoterapia con un antidepresivo. Dentro de los fármacos sugeridos en esta primera etapa (terapia de primera elección) se destacan los ISRS (sertralina, paroxetina, fluoxetina, escitalopram y citalopram), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina y duloxetina), bupropion y mirtazapina. Se considera que los antidepresivos mencionados presentan una eficacia similar en los pacientes con TDM vírgenes de tratamiento. Todos estos antidepresivos se pueden administrar una vez al día (con excepción del bupropion a dosis mayores de 150 mg/día). En caso de respuesta parcial, se sugiere potenciar con el agregado de un antidepresivo de mecanismo de acción diferente al antidepresivo utilizado inicialmente, como bupropion, mirtazapina, litio, hormona tiroidea o buspirona adicionados a ISRS o antidepresivos duales y, en el caso que se haya iniciado el tratamiento con bupropion o mirtazapina, se debe adicionar un ISRS o un IRSN.

En el gráfico 1 se resume los diferentes estadios (1 al 8) para el tratamiento de la depresión.

En el cuadro 4 se resumen las principales características de los fármacos utilizados como opción de potenciación al tratamiento antidepresivo instaurado.

La **Guía Práctica Clínica del Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (2015)** recomienda dentro de los antidepresivos a utilizar como **opciones terapéuticas de primera línea** a todos los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** tales como la sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluoxetina y fluvoxamina, agomelatina, bupropion, mirtazapina, mianserina y reboxetina. Uno de los fármacos de nueva generación que tiene una eficacia

comparable con los antidepresivos ISRS, antidepresivos duales (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipram) y agomelatina es la vortioxetina (antidepresivo multimodal).

Una vez seleccionado el antidepresivo, el primer paso es administrarlo en forma adecuada (dosis adecuada durante un período de tiempo razonable). Esta guía destaca la necesidad de asegurar una adherencia terapéutica mediante la educación del paciente, un manejo de los efectos adversos y, finalmente, monitorear el progreso terapéutico del tratamiento. El antidepresivo debe ser administrado durante un mínimo de 3 semanas a la dosis terapéutica. Es importante tener presente que algunos antidepresivos requieren de la titulación de la dosis hasta lograr la dosis máxima recomendada (particularmente los ISRS que generalmente poseen una curva dosis-respuesta aplanada y que las dosis elevadas no necesariamente producen un aumento de la mejoría clínica). Asimismo, es relevante tener presente que el aumento demasiado rápido de la dosis incrementa la probabilidad de desarrollo de efectos adversos.

Dentro de los **antidepresivos de segunda línea** para el manejo del trastorno depresivo mayor se incluyen:

- **Antidepresivos duales:** venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipram.

- **Antidepresivos tricíclicos:** amitriptilina, nortriptilina, clomipramina.

- Vortioxetina.

Una vez que se evidencia una respuesta terapéutica al antidepresivo instaurado y los síntomas continúan mejorando y se alcanza la remisión clínica, se continúa con la administración del antidepresivo que alcanzó estos logros terapéuticos a largo plazo.

Gráfico 1. Algoritmo de Medicación de Texas para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (2008).

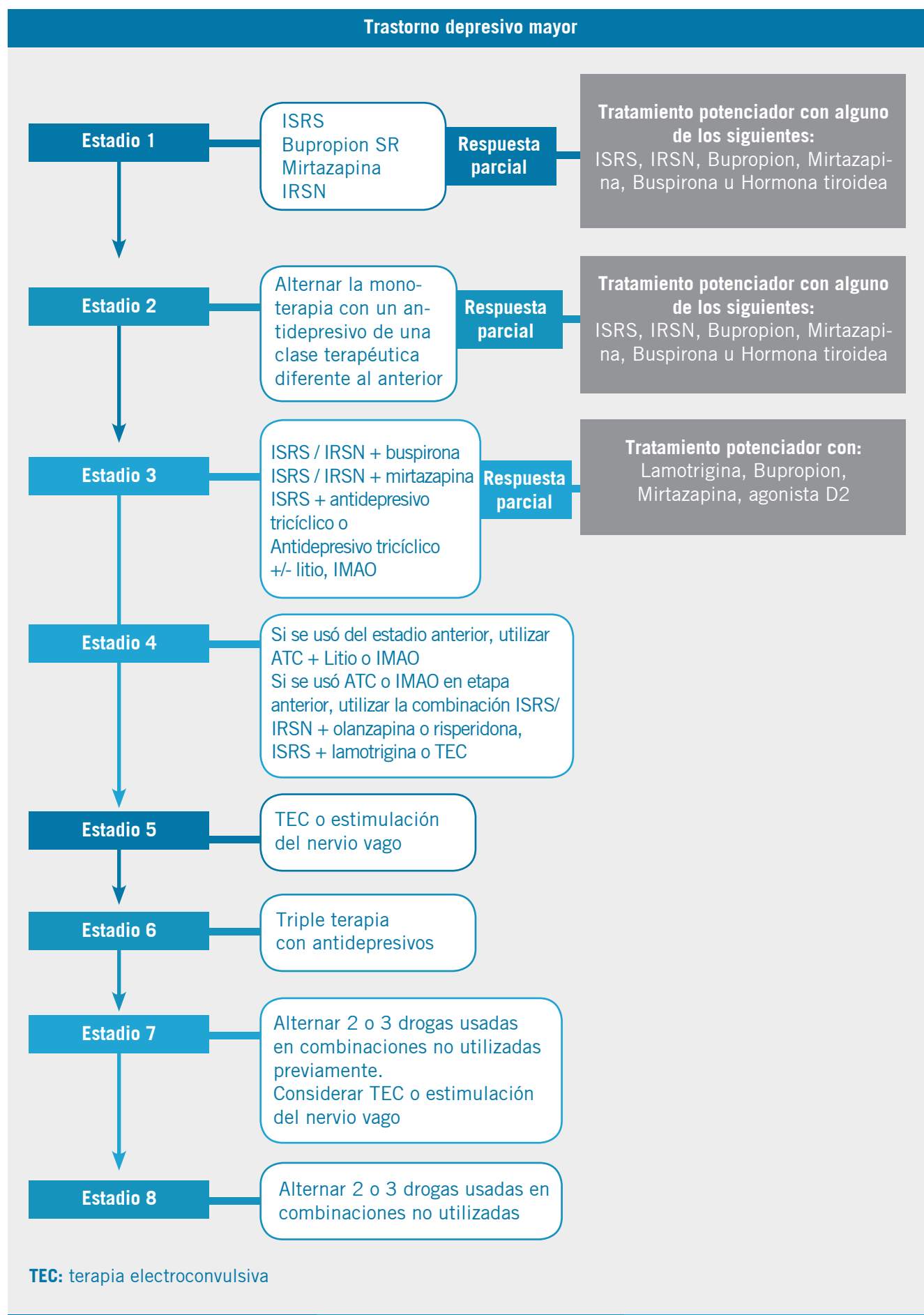
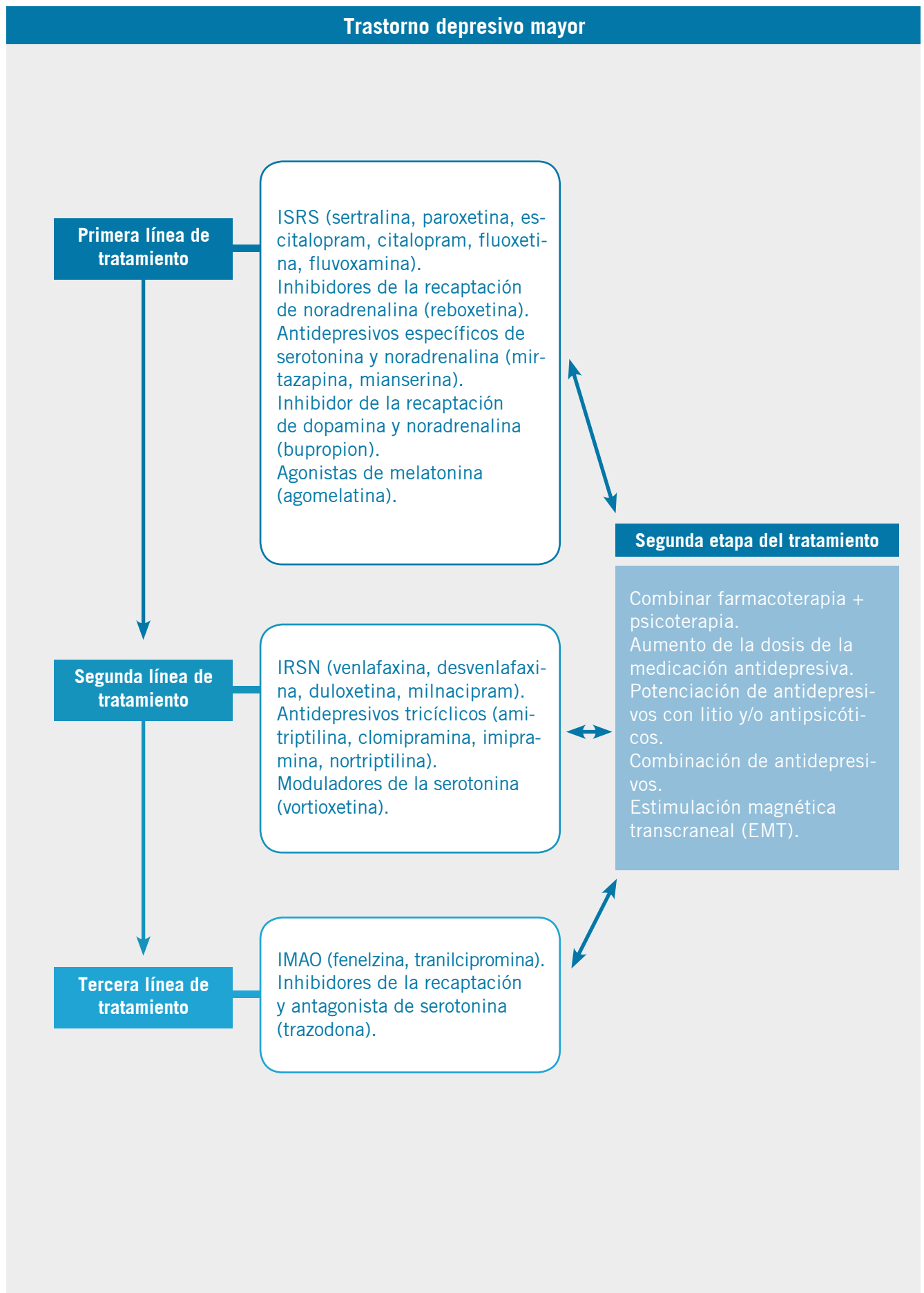


Gráfico 2. Algoritmo de la Guía Práctica Clínica del Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (2015).



Anexo 1

Antidepresivos aprobados en la República Argentina

Fármaco	Grupo terapéutico
Fluoxetina	ISRS
Fluvoxamina	
Sertralina	
Paroxetina	
Paroxetina de liberación controlada	
Escitalopram	
Citalopram	
Venlafaxina	ISRSN
Venlafaxina XR	
Desvenlafaxina	
Duloxetina	
Milnacipram	
Tranilcipromina	IMAO
Imipramina	Antidepresivo tricíclico
Clomipramina	
Bupropion	Modulador serotoninérgico y noradrenérgico
Mirtazapina	Antagonista de receptores 5-HT y adrenérgico
Mianserina	
Tianeptina	Estimulante de la recaptación de 5-HT
Agomelatina	Agonista de receptores de melatonina
Trazodona	Inhibidor de la recaptación de 5-HT y antagonista 5-HT
Vilazodona	Antidepresivo multimodal
Vortioxetina	

Bibliografía

1. Vázquez Gustavo Héctor. *Trastornos del estado del ánimo. Depresión y bipolaridad*. Editorial Polemos. 2013. Segunda edición.
2. *Major Depressive Disorder: developing drugs for treatment. Guidance for industry*. U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. June 2018.
3. Stahl Stephen. *Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Cambridge University Press. 2013. Cuarta Edición. Capítulo 7: Antidepresivos.
4. Jufe Gabriela. *Psicofarmacología Práctica*. Editorial Polemos. 2017, cuarta edición. Capítulo 2: Antidepresivos.
5. Wikinski Silvia, Jufe Gabriela. *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. Editorial Médica Panamericana. 2013, segunda edición. Capítulo 8: Tratamiento farmacológico de la depresión unipolar.
6. Alvaro Sebastián. *Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2016, primera edición.
7. American Psychiatric Association (APA). (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson.
8. Kennedy S, Lam R, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016; 61:540–60.
9. Malhi G, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist clinical practice guideline for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015, 49: 1-185.
10. *Depression in adults: recognition and management*. 2016, National Institute for Health and Care Excellence. Nice.org.uk/guidance/cg90.
11. Poolsup N, et al. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther*. 2000; 25:197–220.
12. *Practice Guideline for the Treatment of patients with Major Depressive Disorder*. 2010 American Psychiatric Association (APA).
13. Bauer M, Severus E, Kohler S et al. Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of Major Depressive Disorder. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2015, 14: 34-98.
14. Suehs B, Argo T, Bendele S et al. *Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Major Depressive Disorder algorithms*. Texas Department of State Health Services. 2008.
15. Cleare A, Pariante CM, Young AH et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2015, 29: 459-525.

Manejo de depresiones que no han respondido a terapéuticas de inicio

El objetivo principal de la fase aguda del tratamiento de la depresión es lograr la **remisión** del cuadro (definida como la disminución de los síntomas lo suficientemente significativa que permita que el paciente no cumpla los criterios mínimos de un episodio depresivo), ya que la persistencia de los síntomas depresivos implica un aumento del riesgo de recaídas y recurrencias. Es conocido que aproximadamente el 30-40% de los pacientes con diagnóstico de depresión no responde al primer tratamiento instaurado y cerca del 70% de los pacientes tratados no logra la remisión completa. Además, aproximadamente el 10% de los pacientes con depresión continúan sintomáticos a pesar de haber recibido diversos tratamientos farmacológicos.

La depresión resistente (DR) es una entidad clínica que se caracteriza por tener diversas definiciones. Una de las primeras definiciones de DR fue postulada en la década de 1970, basada en el concepto de una *respuesta insuficiente al tratamiento con antidepresivos en dosis, duración y adherencia adecuados en pacientes diagnosticados con depresión*. Una de las definiciones más utilizadas establece que para considerar que un paciente presenta una depresión resistente debe haber recibido un tratamiento antidepresivo a una dosis adecuada en un tiempo adecuado. Ampliando esta definición de DR, Berlim (2013) postuló una más extensa: *un episodio depresivo mayor que no mejora tras, al menos, dos esquemas adecuados (dosis, duración y compliance) con antidepresivos de diferentes clases (distintos mecanismos de acción)*. En relación a la cantidad de tratamientos farmacológicos que debe haber recibido un paciente para considerar a la depresión como resistente, la mayoría de las guías de tratamiento consideran que es suficiente el antecedente de 2 tratamientos antidepresivos previos.

La *Food and Drug Administration* (FDA), entidad reguladora de los Estados Unidos, considera la depresión resistente como un cuadro depresivo que, luego de haber instaurado 4 tratamientos antidepresivos, no se alcanzó éxito terapéutico alguno. Asimismo, se diferencian los criterios metodológicos de los estu-

Recomendaciones clínicas previas a determinar una falta de respuesta:

- Recordar que ante la falta de respuesta con el tratamiento psicofarmacológico, lo primero que deberá averiguarse es el nivel de adherencia del paciente al fármaco, ya que esta es una causa muy frecuente de falta de eficacia. Se deberá explicar al paciente que el antidepresivo necesita tomarse todos los días de forma continuada y en la dosis indicada, para después poder evaluar correctamente una falta de respuesta terapéutica.
- Otro punto es la variable tiempo: existe acuerdo por parte de las guías de tratamiento analizadas, así como en el resto de la evidencia disponible, que al menos se debe esperar de 4 a 8 semanas para evaluar los efectos de los antidepresivos en el estado de ánimo. Esto es debido a que los efectos a nivel de la desensibilización de los autorreceptores de serotonina llevan tiempo para realizarse. Antes de ese tiempo no es correcto modificar el tratamiento inicial o, en su defecto, su rotación a otro antidepresivo, como tampoco la potenciación con otro fármaco.
- Reevaluar el diagnóstico clínico.
- Reforzar con psicoterapia de tipo cognitiva.

dios clínicos que evalúan fármacos para la terapia adyuvante y drogas específicas para el tratamiento de depresión resistente: en el primer caso los estudios clínicos suelen incluir pacientes con respuesta terapéutica parcial a otras terapias antidepresivas y la droga en investigación debe ser comparada contra placebo cuando se agrega al tratamiento antidepresivo, mientras que un estudio que evalúa una droga específica para DR incluye pacientes que no respondieron a más de 1 antidepresivo previo, administrado en dosis y duración apropiada.

Las distintas guías terapéuticas consideran que existen varios caminos alternativos para tomar en torno al paciente en el cual no se obtiene una adecuada respuesta terapéutica en el término de 4 a 8 semanas.

Si aún con las recomendaciones clínicas subsanadas persiste la falta de respuesta, se trata de un paciente en el cual se requiere un enfoque sistemático. Se propone el siguiente algoritmo en el tratamiento de este tipo de paciente:



Las estrategias de tratamiento psicofarmacológico que se aplican en los casos de depresión resistente son:

1. Optimizar la dosis del antidepresivo indicado y llegar a la megadosis.
2. Cambiar a otro antidepresivo.
3. Combinar con otro antidepresivo.
4. Asociar los antidepresivos con otro tipo de fármacos (antipsicóticos atípicos, estabilizadores del estado de ánimo, etc.).
5. Combinar antidepresivos con terapias biológicas no farmacológicas (TEC, estimulación magnética transcraneana, estimulación del nervio vago).

Estados Unidos, EMA para los países incluidos en la Unión Europea), para que el paciente pueda obtener una respuesta terapéutica adecuada.

Asimismo, se debe estar alerta sobre la aparición de potenciales efectos adversos en los pacientes a quienes se aumenta la dosis terapéutica del fármaco.

Depresión resistente

Actualmente no existe una definición concreta para la depresión resistente. Se propone la denominación de depresión resistente a *un cuadro clínico en el cual no solo ha habido falta de respuesta a un tratamiento optimizado, sino también que la potenciación con psicoterapia o el haber cumplido las recomendaciones clínicas no han brindado los resultados esperados*. Ante esta problemática se sugiere el siguiente algoritmo de manejo (Gráfico 1).

Optimizar el tratamiento inicial

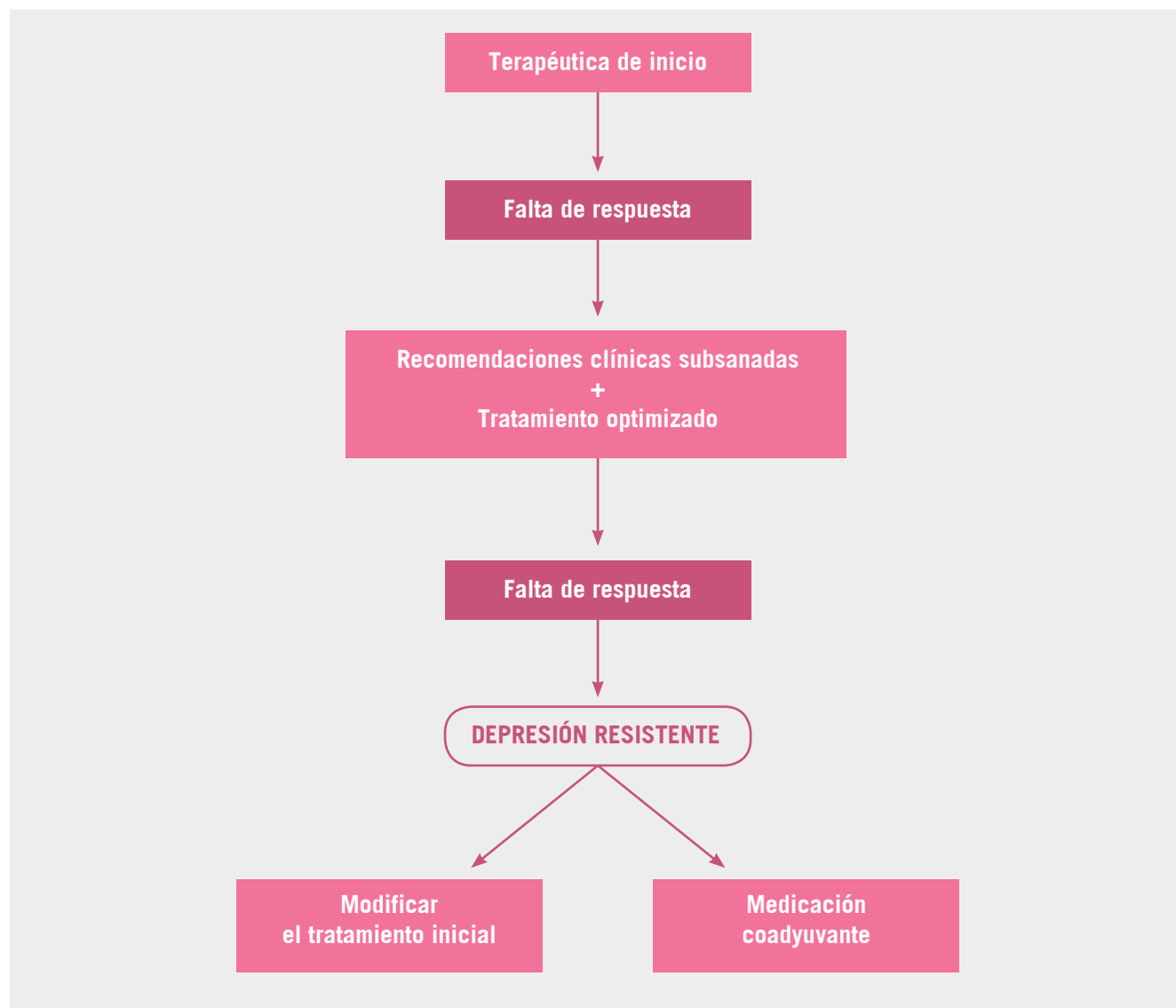
Esta estrategia implica el aumento de la dosis del antidepresivo, más aún considerando que en la mayoría de los inicios de un tratamiento no se llega a las dosis máximas.

Es importante recordar que puede ser necesario en varias ocasiones lograr una dosis mayor que las indicadas y aprobadas por las autoridades regulatorias (por ejemplo, ANMAT en la Argentina, FDA en los

1) Modificar el tratamiento inicial

En este punto, numerosa evidencia en la bibliografía consultada se contraponen. Por un lado, algunos meta-análisis demuestran que el cambio de un antidepresivo a otro genera mejores tasas de remisión clínica y de respuesta para los pacientes que ni siquiera han tenido una buena respuesta previa. Contrariamente, existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados que demuestran que no hay una ventaja clara entre conti-

Gráfico 1. Algoritmo de manejo de pacientes con depresión resistente



Es importante recordar que:

- Antes de rotar el antidepresivo, se debe determinar que el paciente no esté recibiendo dosis subterapéuticas del fármaco y que se hayan respetado los tiempos de acción de los antidepresivos (4 a 8 semanas).
- Cuando se rota de un principio activo a otro, se debe aguardar otras 4 a 8 semanas para evaluar nuevamente los cambios clínicos significativos.
- De ser posible, se aconseja rotar de un principio activo a otro de primera línea en eficacia, ya sea IRSR, IRSN o mirtazapina.

Primera línea de medicación coadyuvante:

- **Antipsicóticos atípicos:** *quetiapina, olanzapina, aripiprazol, risperidona.*
- **Antidepresivos:** *mirtazapina, bupropion*
- **Estabilizantes del estado de ánimo:** *litio*
- **Hormona tiroidea:** *triiodotironina*

nuar con el mismo fármaco o rotarlo a otro diferente.

Una estrategia posible sería inclinarse por rotar la medicación. Esto basado en que, desde el antiguo estudio STAR*D, la rotación de medicación presenta un discreto aumento de la tasa de remisiones clínicas y, aun los pacientes que no pudieron mejorar en el primer cambio de medicación, podían llegar a la remisión con una segunda rotación de antidepresivo.

2) Medicación coadyuvante

Varios ensayos clínicos han evaluado la efectividad de antipsicóticos atípicos (AA), estabilizadores de membrana, antidepresivos no ISRS o IRSN, litio y hormona tiroidea para actuar como adyuvante de los antidepresivos.

Antipsicóticos atípicos: constituyen un grupo farmacológico extensamente estudiado como opción terapéutica adyuvante en la depresión resistente. Dentro de los principios activos que presentaron resultados sólidos en los estudios clínicos comparativos contra placebo se incluyen el aripiprazol, la risperidona, la olanzapina y la quetiapina. Una de las guías terapéuticas también realza la posición del brexpiprazol como terapia coadyuvante. Este último es un nuevo antipsicótico que actualmente no se encuentra disponible en el mercado farmacéutico argentino, aunque con posibilidades de arribar próximamente.

Un inconveniente en torno a los antipsicóticos atípicos se relaciona con los distintos efectos adversos metabólicos, sedativos, extrapiramidales y de aumento de peso corporal que suelen desarrollar. Se recomienda cotejar el estado metabólico del paciente en forma cotidiana y chequear la presencia de efectos adversos según la frecuencia de presentación para cada uno de los principios activos.

Antidepresivos: en primera instancia se debe remarcar que añadir un segundo agente a un antidepresivo tiende a ser llamado en la bibliografía “tratamiento de combinación” y se denomina de “potenciación” si se trata de otro grupo farmacológico. Dentro de la *medicación coadyuvante*, se engloba a los 2 términos para sistematizarlo de una manera más pedagógica en el presente texto.

La situación de agregar un antidepresivo a una terapia antidepresiva ya establecida brinda, a priori, una ventaja potencial: poder combinar distintos mecanismos de acción que a su vez puedan funcionar de

un modo sinérgico. La evidencia no es contundente con respecto a qué antidepresivo de la clase ISRS agregar a un ATC, o viceversa. Además, es importante recordar que algunos ISRS aumentan los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos. Asimismo, tampoco se recomienda la combinación de los antidepresivos IMAO con el resto de los grupos de antidepresivos, dadas las interacciones medicamentosas de gravedad, algunas hasta fatales, que pueden llegar a suceder.

En la actualidad los 2 antidepresivos con mayor evidencia para las combinaciones son:

- Mirtazapina

- Bupropion

Estabilizantes del estado del ánimo (antiepilépticos): en relación a este grupo farmacológico, han sido extensamente estudiados para el caso de la depresión bipolar, sin embargo la depresión unipolar no ha tenido la misma suerte. Así, no es posible generar una recomendación al respecto de este grupo en la depresión unipolar, debido a la gran falta de ensayos clínicos e información al respecto.

Litio: fue analizado y presenta una buena respuesta para pacientes, ya sea resistentes a ISRS así como a antidepresivos tricíclicos. Aunque la evidencia fue obtenida más que nada a partir de estudios clínicos que incluyen pacientes con resistencia a los antidepresivos tricíclicos, el litio también es recomendado como opción terapéutica para ser utilizada como medicación coadyuvante.

Recientemente ha sido aprobada por FDA la esketamina en spray nasal para los pacientes con depresión resistente. Dado que, hasta el momento, no existen guías de tratamiento que hayan evaluado la evidencia de eficacia y seguridad de este fármaco, no se lo incluirá en esta actualización.

Hormona tiroidea: la gran mayoría de información para este compuestos fue obtenida a partir de los resultados del ensayo STAR*D, en donde se pudo combinar la hormona tiroidea con antidepresivos tricíclicos, y también con los antidepresivos ISRS. Los resultados arrojaron que las tasas de remisión aumentaban, y en un porcentaje similar a la potenciación con litio. Se aconseja iniciar con 25 o 50 µg/día y evaluar la respuesta en 4 a 8 semanas.

A continuación se desarrollan las principales sugerencias para el tratamiento de la depresión resistente incluidas en diversas guías internacionales como: *NICE*, *APA*, *CANMAT*, *Guía Británica de Psicofarmacología*, *Guía del Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda*, *Algoritmo de Texas de Depresión* y *Guía de la Sociedad de Psiquiatría de la India*.

La **Guía NICE de Depresión en Adultos (2010)** recomienda ante la falta de respuesta a un tratamiento farmacológico inicial en los pacientes depresivos una serie de medidas, tales como:

- Evaluar la adherencia terapéutica y el desarrollo de efectos adversos durante el tratamiento inicial.
- Aumentar la frecuencia de consultas con el paciente para monitorear los resultados clínicos.
- Considerar que el uso de antidepresivos en monoterapia vs la combinación farmacológica se asocia con una menor frecuencia de efectos adversos.
- Considerar la reintroducción de tratamientos que no han sido adecuadamente cumplidos, incluyendo el aumento de su dosis diaria.
- Considerar el cambio a un fármaco antidepresivo alternativo.

Si se considera el cambio de antidepresivo, tener presente las ventajas del cambio:

- *Cambiar inicialmente a un ISRS diferente o a un antidepresivo de nueva generación mejor tolerado.*
- *Subsecuentemente, un antidepresivo de una clase farmacológica diferente que podría ser menos tolerado (venlafaxina, antidepresivo tricíclico o antidepresivo IMAO).*

Si se realiza el **cambio a otro antidepresivo** es importante considerar el potencial de interacciones medicamentosas dentro de la primera semana cuando se cambian antidepresivos con vida media corta. Es importante tener precaución en los siguientes casos:

- 1) Cambio de la terapia con fluoxetina a otro antidepresivo: tener presente la vida media prolongada de la fluoxetina (de aproximadamente 1 semana).
- 2) Cambio de la terapia con fluoxetina o paroxetina a un antidepresivo tricíclico (ATC) debido a que ambos ISRS inhiben el metabolismo de los ATC, por lo que se requiere de dosis de inicio del ATC mucho más bajas (especialmente si reemplaza la fluoxetina debido a su vida media prolongada).
- 3) Cambio hacia un nuevo antidepresivo serotoninérgico o un IMAO debido al riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico.
- 4) Cambio de un IMAO irreversible, ya que se requiere de un período de lavado (*wash-out*) de 2 semanas.

Cuando se considera necesaria la combinación y/o potenciación del tratamiento farmacológico, las opciones terapéuticas sugeridas incluyen:

- *Litio.*
- *Antipsicótico atípico (AA): aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona.*
- *Otro antidepresivo: mirtazapina, mianserina.*

Cabe destacar que es necesario realizar un monitoreo de la función renal y tiroidea en los pacientes a los que se adiciona litio (tanto antes de iniciar el tratamiento como cada 6 meses). Asimismo, es imprescindible realizar el monitoreo de los niveles plasmáticos de litio una semana antes del inicio del tratamiento y en cada cambio de dosis hasta que los valores plasmáticos del ion logren una estabilidad y cada 3 meses a partir de ese momento. Ante la indicación de antipsicóticos atípicos, esta guía sugiere el monitoreo del peso corporal, valores séricos de lípidos y glucosa y determinar el desarrollo de efectos adversos (por ejemplo, síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia).

Esta guía también sugiere la combinación de medicación antidepresiva junto con psicoterapia (terapia cognitiva conductual – TCC) en aquellos pacientes con depresión que no respondieron a este tipo de intervenciones por separado.

La **Guía Práctica para el tratamiento de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor APA (2010)** establece que luego de 4-8 semanas de tratamiento de inicio con antidepresivos sin observarse una mejoría al menos moderada de los síntomas depresivos, es necesario reevaluar al paciente, evaluar el desarrollo de efectos adversos medicamentosos, determinar la existencia de condiciones que generen complicaciones en el tratamiento y evaluar si existen factores psicosociales que alteren el adecuado tratamiento del paciente. También es relevante evaluar la calidad de la alianza terapéutica y la adherencia al tratamiento. Asimismo, el médico psiquiatra debe determinar si existen factores farmacocinéticos o farmacodinámicos que requieran el ajuste de las dosis de antidepresivos.

Posteriormente, a las 4-8 semanas adicionales sin mejoría o con una mejoría mínima de los síntomas depresivos, se debe evaluar los factores que contribuyan a alteraciones en el plan farmacológico.

Por otra parte, la **Guía Clínica CANMAT para el manejo del Trastorno Depresivo Mayor (2016)** sugiere una serie de estrategias ante un paciente con depresión resistente (DR). En el gráfico 2 se resumen las medidas a tomar de acuerdo con la respuesta del paciente con DR.

En la tabla 1 se mencionan los fármacos sugeridos para implementar como terapia adyuvante en pacientes con depresión resistente.

Por otro lado, la **Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología (2015)** sugiere que en los pacientes con depresión resistente severa se debe considerar la combinación múltiple. Luego de constatar la falla terapéutica, sugiere evaluar la eficacia y el riesgo de cada opción terapéutica que se instaurará en la próxima etapa, determinar la necesidad de adecuar la dosis del fármaco antidepresivo y si existe falta de adherencia terapéutica (el incremento de la dosis a la dosis recomendada se realiza solamente si la dosis alcanzada fue baja o marginal), revisar el diagnóstico clínico (incluyendo la posibilidad de la existencia de patología médica u otra patología psiquiátrica), considerar los factores sociales, entre otras medidas.

Asimismo, se sugiere continuar con dosis adecuadas de antidepresivos durante al menos 4 semanas

antes de cambiar de tratamiento por falta de eficacia. Posteriormente a estas 4 semanas de tratamiento, si existe algún tipo de mejoría clínica se debe continuar con el mismo antidepresivo durante otras 2-4 semanas y, si no existe una mejoría clínica, deberá considerarse otro tratamiento.

Se considera que es necesario **cambiar de antidepresivo** si existen efectos adversos que limiten la dosis del fármaco, y cuando no existe una mejoría clínica

Las estrategias sugeridas en esta guía incluyen:

- Optimización de la dosis del antidepresivo (si los efectos adversos son tolerables).
- Potenciación del tratamiento antidepresivo con psicoterapia o con otros fármacos o cambiando a otros antidepresivos (por ejemplo, IMAO).
- Cambio del antidepresivo a otro de la misma clase farmacológica (por ejemplo, un ISRS por otro ISRS) o de otra clase farmacológica (un ISRS a un antidepresivo tricíclico). Dentro de los grupos terapéuticos existentes, esta guía sugiere el cambio de ISRS hacia un antidepresivo IRSN (antidepresivo dual) en pacientes sin respuesta terapéutica.
- Potenciación del antidepresivo con otro antidepresivo no-IMAO o por otro tipo de fármacos (por ejemplo, litio, hormona tiroidea) o un antipsicótico atípico.
- En aquellos pacientes que no respondieron adecuadamente a la medicación, se puede implementar la terapia electroconvulsiva (TEC).
- También se pueden considerar otras opciones terapéuticas: selegilina transdérmica, IMAO no selectivos, estimulación magnética transcraneal (EMT), restricción dietaria, estimulación del nervio vago.
- Combinación de medicación + psicoterapia focalizada en depresión.

Gráfico 2. Algoritmo terapéutico de la depresión resistente.
Guía Clínica CANMAT para el manejo del Trastorno Depresivo Mayor (2016).

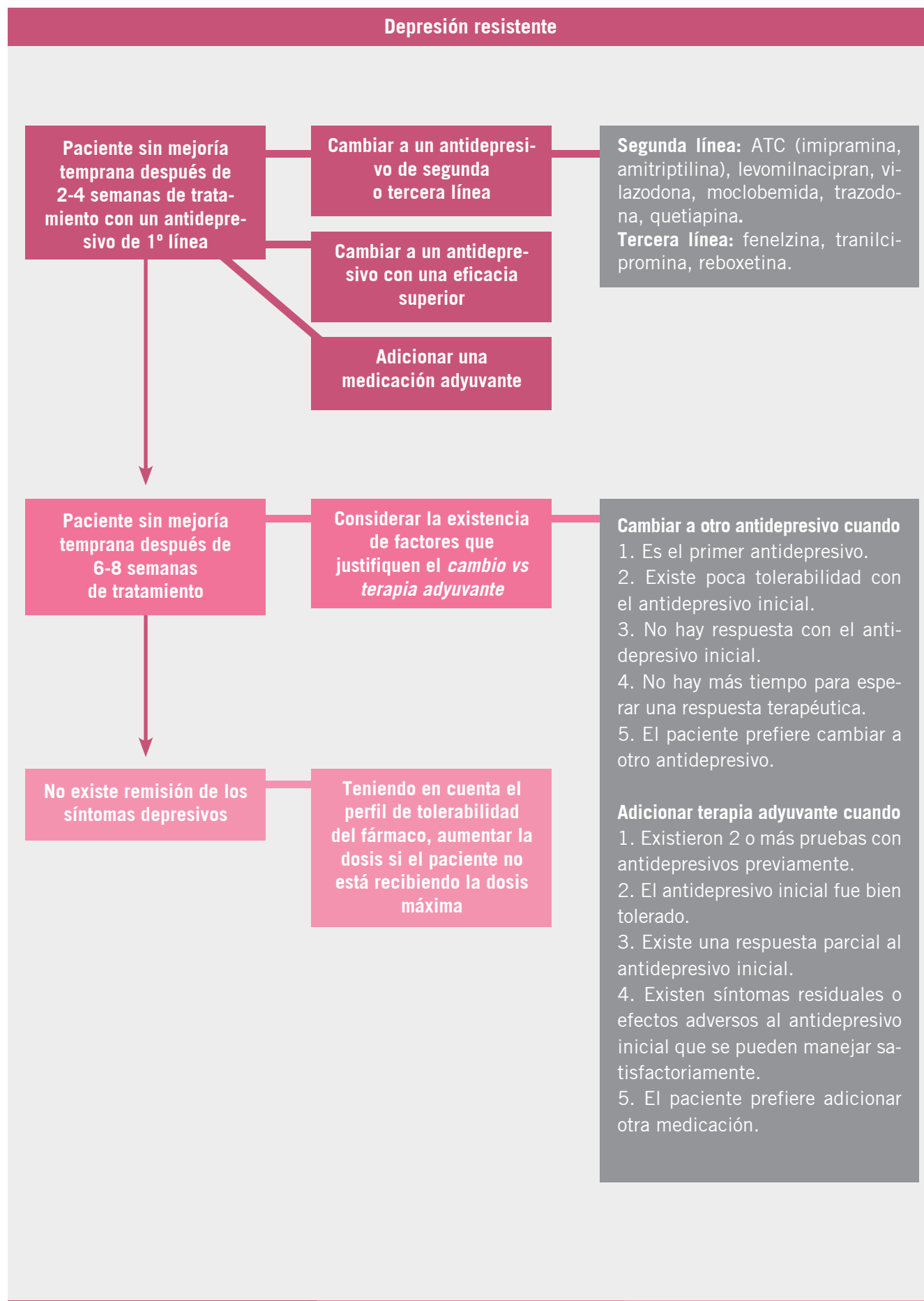


Tabla 1. Recomendaciones de terapia adyuvante para la depresión resistente.
Guía Clínica CANMAT para el manejo del Trastorno Depresivo Mayor (2016).

Grupo terapéutico	Fármaco	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
Antipsicótico atípico	Quetiapina	1	1° línea
	Risperidona	1	1° línea
	Aripiprazol	1	1° línea
	Olanzapina	1	2° línea
	Brexpiprazol	1	2° línea
INRD	Bupropion	2	2° línea
Estabilizador del ánimo	Litio	2	2° línea
Modulador serotoninérgico y noradrenérgico	Mirtazapina	2	2° línea
Estimulante del SNC	Modafinilo	2	2° línea
Hormona tiroidea	Triiodotironina	2	2° línea

franca. Se sugiere cambiar por otro fármaco de la misma clase terapéutica o de otra. Es relevante considerar un antidepresivo de otra clase farmacológica luego de la falla terapéutica con una clase terapéutica específica (por ejemplo, tener en cuenta la utilización de venlafaxina después de la falla de más de un antidepresivo ISRS).

Con respecto a la **estrategia de potenciación/combinación**, se debe considerar la adición de un segundo fármaco especialmente cuando existe una respuesta terapéutica parcial o insuficiente con el antidepresivo administrado, cuando existe buena tolerabilidad con el antidepresivo y el cambio de antidepresivo fue poco satisfactorio. Dentro de los primeros fármacos para tener en cuenta al momento de efectuar la potenciación/combinación se incluyen:

Preferentemente se deben cambiar por antidepresivos con evidencia de una mayor eficacia:

- Sertralina
- Venlafaxina (a dosis mayores de 150 mg/día)
- Escitalopram (a dosis de 20 mg/día)
- Clomipramina
- Amitriptilina
- Mirtazapina

Primera línea

- Quetiapina
- Aripiprazol
- Litio

Segunda línea

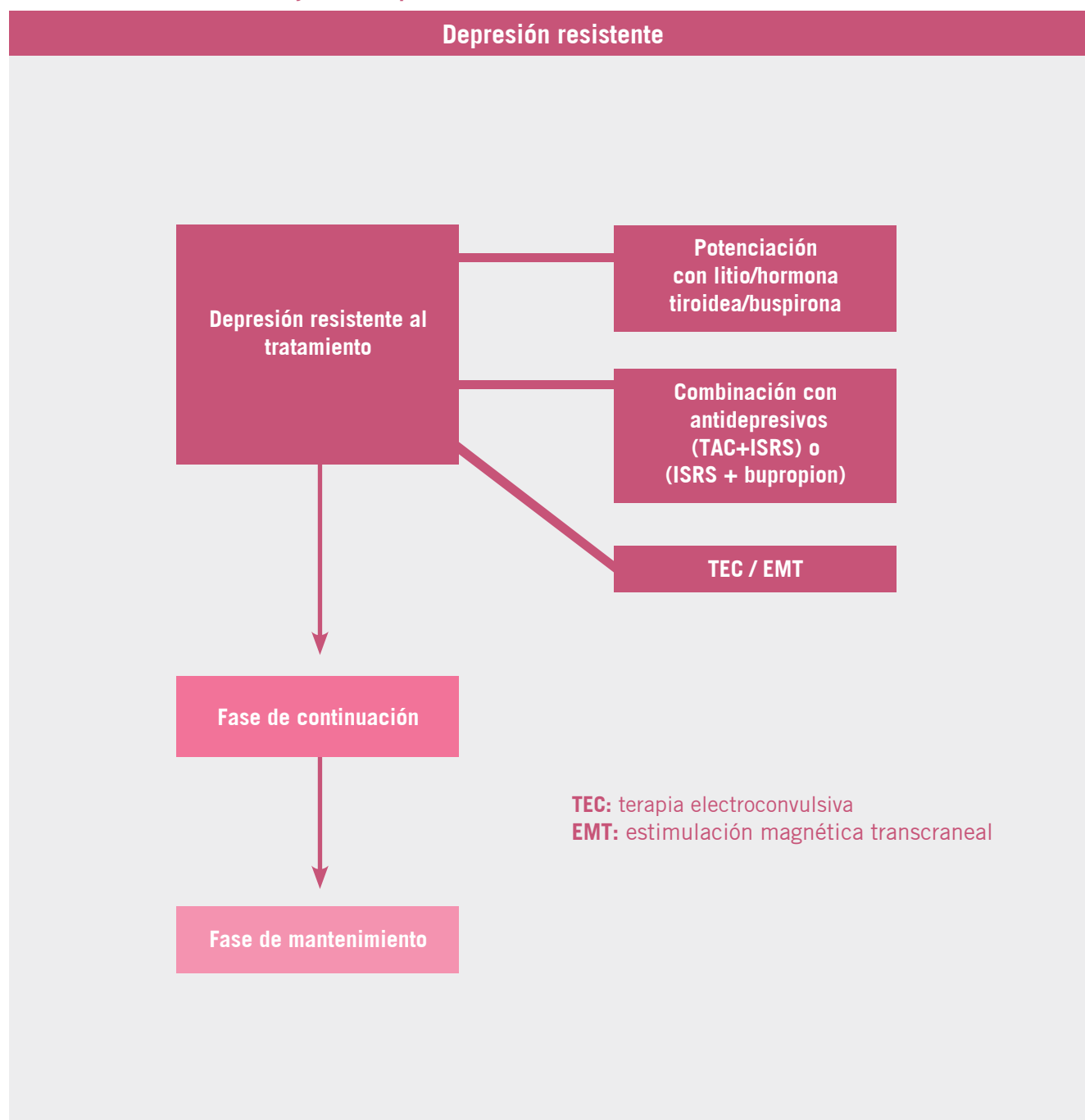
- Risperidona olanzapina
- Triiodotironina
- Mirtazapina

Otras opciones: bupropion, buspirona, lamotrigina, triptófano, modafinilo, psicoestimulantes.

Con respecto a la TEC, esta guía considera que es más efectiva que los fármacos antidepresivos, particularmente en los pacientes con depresión severa (incluida los pacientes con depresión resistente). Debe ser considerada como una opción terapéutica en aquellos pacientes que no respondieron a otros tratamientos.

La **Guía del Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (2015)** define la depresión resistente como la ausencia de mejoría después de pruebas adecuadas con 2 o más antidepresivos. Esta guía recomienda, como primer paso, frente a una situación en que un paciente no tiene una respuesta terapéutica, reevaluarlo, particularmente poniendo el foco en el diagnóstico clínico. La reevaluación del paciente

Gráfico 3. Algoritmo terapéutico de la depresión resistente.
Guía Clínica Práctica de Manejo de la Depresión de la India (2017).



también debe incluir:

- Historia de los tratamientos realizados.
- Antecedente de psicoterapias.
- Adherencia a la medicación indicada.
- Reevaluación de presencia de algún trastorno de la personalidad asociados, otras comorbilidades psiquiátricas y/o médicas.

Asimismo, ante una respuesta parcial de un paciente depresivo es importante aumentar la dosis del antidepresivo. Si, posteriormente al incremento de la dosis del antidepresivo, no se consigue una mejoría de la respuesta terapéutica, se sugiere considerar la potenciación y/o combinación del tratamiento instaurado en forma previa a estimar estrategias alternativas, tales como el cambio/sustitución del antidepresivo.

Dentro de los fármacos antidepresivos sugeridos en esta guía, la venlafaxina se posiciona como una opción terapéutica válida en los casos de depresión resistente, al igual que los antidepresivos IMAO (tranilcipromina, fenelzina).

Además, esta guía considera que el **tratamiento de primera elección de un paciente con depresión resistente es la combinación de farmacoterapia con psicoterapia.**

La terapia electroconvulsiva (TEC) es una opción terapéutica eficaz en los casos de depresión resistente al tratamiento farmacológico antidepresivo (grado de evidencia I). La TEC es considerada una terapia eficaz para los casos de depresión resistente a fármacos antidepresivos, aun luego de la falla terapéutica con EMT (recomendación basada en consenso). Asimismo, la estimulación magnética transcraneal (EMT) puede ser considerada en aquellos pacientes que han tenido una o más fallas en la terapia farmacológica (grado de evidencia I).

El **Algoritmo de Texas para Depresión (2008)** considera que un paciente debería recibir 6 a 10 tratamientos antes de que se lo considere un paciente con depresión resistente, recomendándose un máximo de 20 tratamientos. Esto es válido para los pacientes con TDM, con o sin síntomas psicóticos.

La **Guía Clínica Práctica de Manejo de la Depresión de la India (2017)** destaca que antes de concluir que un

paciente presenta una depresión resistente se debe asegurar que haya recibido al menos 4-6 semanas de un tratamiento antidepresivo adecuado. Esta guía sugiere revisar la información psicológica y biológica del paciente, verificar el diagnóstico clínico e identificar los factores que contribuyan a una falta de respuesta satisfactoria (problemas médicos generales, abuso de sustancias o alcohol, otros trastornos psiquiátricos). La guía sugiere que el manejo de la depresión resistente involucra la adición de un fármaco adyuvante, la combinación de 2 antidepresivos (ISRS + ATC, IMAO + ATC), la adición de la terapia electroconvulsiva (TEC) u otro tratamiento somático como la estimulación magnética transcraneal (EMT). Dentro de las drogas adyuvantes, la guía sugiere el uso de litio, hormona tiroidea y fármacos estimulantes. En el gráfico 3 se resumen las intervenciones en un algoritmo terapéutico.

Nuevos tratamientos

Durante el año 2019 se ha aprobado la comercialización de la esketamina, un antagonista no selectivo y no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), tanto en Estados Unidos, en Europa y en países de Sudamérica, incluida Argentina. Este fármaco bloquea este subtipo de receptor ionotrópico de glutamato, lo cual le confiere un novedoso mecanismo de acción de los conocidos antidepresivos utilizados en la práctica clínica cotidiana. Su uso fue aprobado en conjunto con antidepresivos orales para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) resistente al tratamiento y, además, para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes adultos con TDM con ideación suicida aguda o intento de suicidio. Esketamina se administra por vía nasal a través de un spray y se caracteriza por lograr un efecto terapéutico (reducción de la sintomatología depresiva) dentro de las primeras 24 horas de su administración.

Actualmente, el enantiómero de la esketamina, la ketamina, se encuentra en fase 3 de la investigación clínica para el tratamiento de la depresión resistente. Es también un antagonista de los receptores NMDA de glutamato y se lo considera un antidepresivo de acción rápida (RAAD en sus siglas en inglés: *rapid acting antidepressant*).

Bibliografía

1. Vilapriño JJ, Vilapriño Duprat M, Motuca ME. *Depresión de difícil manejo. Entre la evidencia y la experiencia. Herramientas diagnósticas y terapéuticas*. Editorial Polemos. 2018, primera edición. Capítulo 13: Depresión resistente al tratamiento.
2. Vázquez Gustavo Héctor. *Trastornos del estado del ánimo. Depresión y bipolaridad*. Editorial Polemos. 2013, segunda edición.
3. Berlim MT, Tovar-Perdomo S, Fleck M, et al. *Treatment-resistant major depressive disorder: current definitions, epidemiology and assessment*. Oxford University Press. 2015
4. *Major Depressive Disorder: developing drugs for treatment. Guidance for industry*. U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. June 2018.
5. Stahl Stephen. *Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Cambridge University Press. 2013, cuarta edición. Capítulo 7: Antidepresivos.
6. Jufe Gabriela. *Psicofarmacología Práctica*. Editorial Polemos. 2017, cuarta edición. Capítulo 2: Antidepresivos.
7. Wikinski Silvia, Jufe Gabriela. *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. Editorial Médica Panamericana. 2013, segunda edición. Capítulo 8: Tratamiento farmacológico de la depresión unipolar.
8. Alvano Sebastián. *Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2016, primera edición.
9. *Depression in adults: recognition and management*. 2010, National Institute for Health and Care Excellence. Nice.org.uk/guidance/cg90.
10. *Practice Guideline for the Treatment of patients with Major Depressive Disorder*. 2010 American Psychiatric Association (APA). Third edition.
11. MacQueen G, Frey B, Ismail Z et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016; 61:540-560.
12. Cleare A, Pariante CM, Young AH et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2015, 29: 459-525.
13. Malhi G, Bassett D, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist clinical practice guideline for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015, 49: 1-185.
14. Suehs B, Argo T, Bendele S et al. *Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Major Depressive Disorder algorithms*. Texas Department of State Health Services. 2008.
15. Gautam S, Jain A, Vahia V et al. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017, 59: S34-S50.
16. Singh J, Daly E, Mathews M, et al. Approval of esketamine for treatment-resistant depression. *The Lancet Psychiatry*. 2020, 7(3): 232-35.
17. Mahase Elisabeth. Esketamine is approved in Europe for treating resistant major depressive disorder. *BMJ*. 367, doi: 10.1136/bmj.l7069.
18. Voineskos Daphne, Daskalakis Zafiris and Blumberger Daniel. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020, 16: 221-234. 2020:16 221–234.

Depresión con síntomas psicóticos

La **depresión con síntomas psicóticos (o depresión psicótica, DP)** se caracteriza por un episodio de depresión severa con síntomas de tipo psicóticos (más frecuentemente delirios y/o alucinaciones) que potencialmente puede producir catatonia.

Se ha observado que los pacientes depresivos que desarrollan síntomas psicóticos con mayor frecuencia son: hombres, adultos mayores, pacientes con comorbilidad médica. Existe una mayor prevalencia de depresión psicótica en pacientes pertenecientes a minorías étnicas. Es más frecuente que el trastorno bipolar presente síntomas psicóticos que la depresión unipolar, por lo que la existencia de síntomas psicóticos en un paciente depresivo genera la necesidad de efectuar un diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y bipolar.

Desde el punto de vista de la fisiopatología de la depresión psicótica, se ha observado que los pacientes con DP presentan alteraciones en la codificación de los genes relacionados con el receptor de glucocorticoides y el receptor para la hormona liberadora de corticotrofina (CHRH). En estudios de neuroimágenes se ha determinado que los pacientes con depresión psicótica presentan una disminución del volumen de la sustancia gris de la corteza frontal.

Los factores de riesgo para el desarrollo de síntomas psicóticos en pacientes deprimidos son los siguientes:

- Vivir solo.
- Escaso contacto con familiares/amigos.
- Desempleo.
- Historia familiar de enfermedad psiquiátrica.
- Eventos traumáticos en la infancia.

Los síntomas psicóticos pueden ser congruentes con el estado de ánimo de los pacientes deprimidos (alucinaciones acusatorias, alucinaciones olfatorias de tipo fétidas, ideas delirantes de culpa, sentimientos o ideas de ruina, etc.). Es menos frecuente que los síntomas psicóticos no sean congruentes con el estado de ánimo del paciente con DP. Una característica diferencial en los pacientes con depresión psicótica es la conciencia de síntomas que permite considerar la anormalidad de los síntomas psicóticos.

Los criterios diagnósticos de acuerdo con el Manual DSM-IV TR se resumen en Cuadro 1.

El tratamiento agudo de la depresión con síntomas psicóticos posee una mayor probabilidad de éxito terapéutico cuando se asocian antidepresivos (paroxetina, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina) junto con fármacos antipsicóticos (risperidona, olanzapina).

A continuación se desarrollan las principales sugerencias para el tratamiento de la depresión con síntomas psicóticos incluidas en determinadas guías internacionales como: *NICE*, *CANMAT*, *Guía Británica de Psicofarmacología*, *Guía del Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda*, *el Algoritmo de Texas de Depresión* y *Guía de la Sociedad India de Psiquiatría*.

La **Guía NICE (2010)** recomienda la potenciación del tratamiento vigente de los pacientes deprimidos que presenten síntomas psicóticos, en especial con fármacos antipsicóticos (con duración y dosis óptimas todavía desconocidos).

Por otra parte, la **Guía CANMAT (2016)** sugiere el uso de antipsicóticos y antidepresivos en forma de tratamiento concomitante para el manejo de la depresión con síntomas psicóticos (nivel de evidencia 1).

La **Guía del Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (2015)** recomienda el uso combinado de un fármaco antidepresivo y una droga antipsicótica o la terapia electroconvulsiva (TEC). Esto se debe a que la monoterapia antidepresiva en la depresión psicótica presenta una menor eficacia que la TEC o

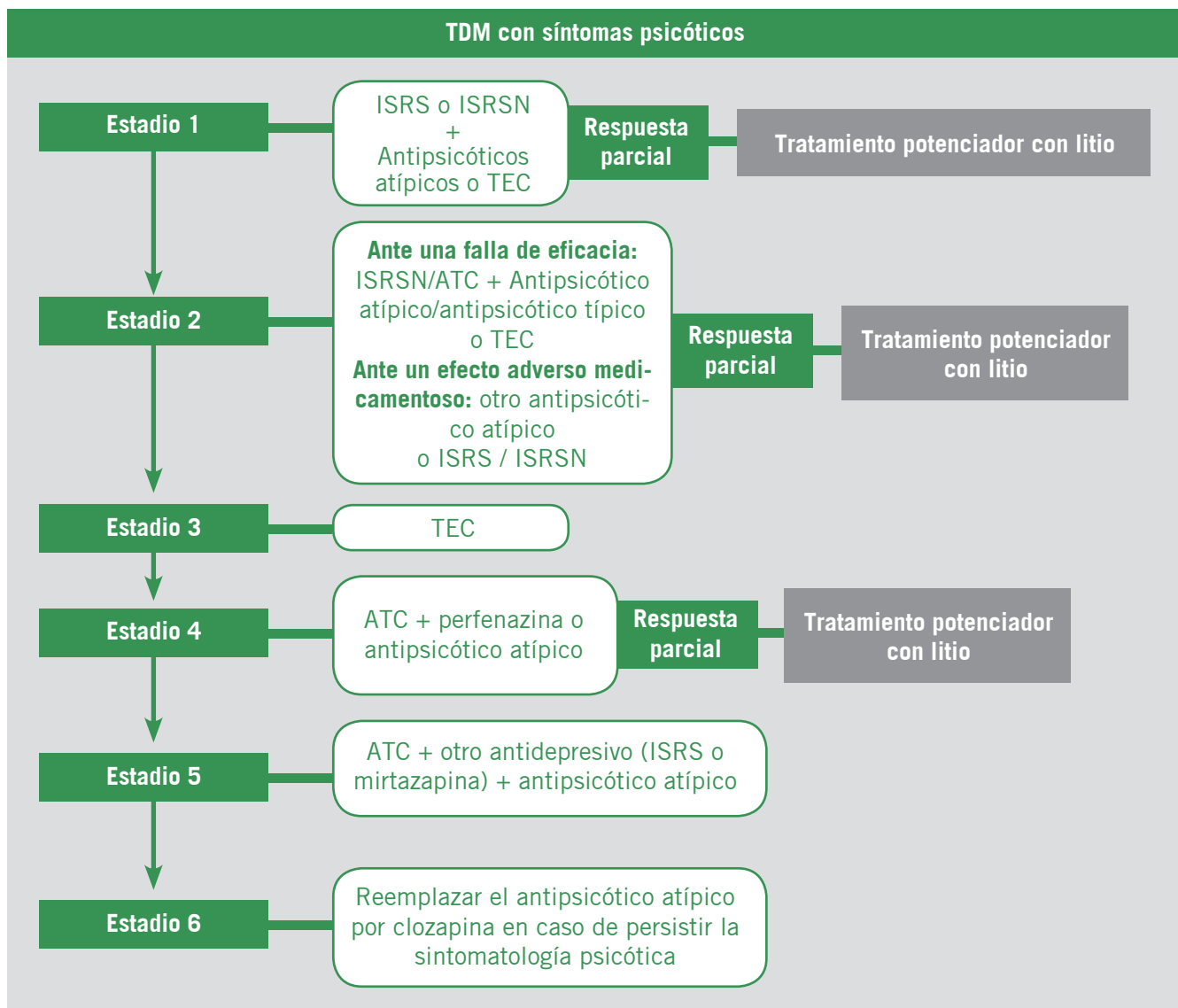
la combinación de antidepresivos + antipsicóticos. Una vez que se logra la recuperación del paciente, el tratamiento de mantenimiento deberá continuar durante 6 a 12 meses, o aún más, si la patología es recurrente.

Por otro lado, la **Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología (2015)** sugiere la combinación de antidepresivos junto a antipsicóticos para el tratamiento agudo de la depresión psicótica (grado de recomendación A). Asimismo, esta guía destaca que existe evidencia que recomienda antidepresivos tricíclicos (ATC) sobre los nuevos antidepresivos en este tipo de depresión debido a la mayor efectividad de este antiguo grupo terapéutico. También sugiere la aplicación de TEC debido a su rápido comienzo de acción terapéutica en los pacientes con depresión psicótica.

El **Algoritmo de Medicación de Texas (2008)** incluye un apartado donde destaca un detallado algoritmo para el manejo de los pacientes con TDM con síntomas psicóticos. Este consiste en 6 etapas de creciente dificultad de acuerdo con la evolución del paciente con depresión psicótica. En el gráfico 1, se resume los diferentes estadios (1 al 6) para el tratamiento de la depresión psicótica.

La **Guía Práctica Clínica del manejo de la Depresión de la India (2017)** sugiere que el tratamiento de los pacientes deprimidos con síntomas psicóticos debe combinar fármacos antidepresivos y antipsicóticos y que la TEC es otra opción con elevada efectividad en este tipo de pacientes.

Gráfico 1. Algoritmo de Medicación de Texas para el tratamiento del TDM con síntomas psicóticos (2008).



Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la depresión con síntomas psicóticos. DSM-IV TR.

Grave sin características psicóticas: varios síntomas aparte de los requeridos para arribar al diagnóstico, y síntomas que interfieren notoriamente con el desempleo laboral, o las actividades sociales habituales o las relaciones con los demás.

Grave con características psicóticas: ideas delirantes o alucinaciones. Si es posible, especificar si las características psicóticas son congruentes con el estado de ánimo.

a. Características psicóticas congruentes con el estado de ánimo: ideas delirantes o alucinaciones cuyo contenido es completamente compatible con los temas depresivos habituales de inadecuación personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo merecido.

b. Características psicóticas incongruentes con el estado de ánimo: ideas delirantes o alucinaciones cuyo contenido no corresponde a los temas depresivos habituales de inadecuación personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo. Se incluyen síntomas, como ideas delirantes de persecución (no directamente relacionados con temas depresivos), inserción del pensamiento, transmisión del pensamiento e ideas delirantes de control.

Bibliografía

1. Vilapriño JJ, Vilapriño Duprat M, Motuca ME. *Depresión de difícil manejo. Entre la evidencia y la experiencia. Herramientas diagnósticas y terapéuticas*. Editorial Polemos. 2018, primera edición. Capítulo 6: Depresión de difícil manejo y psicosis.
2. American Psychiatric Association (APA). (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson.
3. Jufe Gabriela. *Psicofarmacología Práctica*. Editorial Polemos. 2017, cuarta edición. Capítulo 2: Antidepresivos.
4. Wikinski Silvia, Jufe Gabriela. *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. Editorial Médica Panamericana. 2013, segunda edición.
5. Alvano Sebastián. *Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2016, primera edición.
6. MacQueen G, Frey B, Ismail Z *et al*. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Pharmacological treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016; 61:588–603.
7. Malhi G, Bassett D, Boyce P, *et al*. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist clinical practice guideline for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015, 49: 1-185.
8. *Depression in adults: recognition and management*. 2010, National Institute for Health and Care Excellence. [Nice.org.uk/guidance/cg90](https://www.nice.org.uk/guidance/cg90).
9. Suehs B, Argo T, Bendele S *et al*. *Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Major Depressive Disorder algorithms*. Texas Department of State Health Services. 2008.
10. Cleare A, Pariante CM, Young AH *et al*. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2015, 29: 459-525.
11. Gautam S, Jain A, Vahia V *et al*. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017, 59: S34-S50.

Depresión en el adulto mayor

La depresión en los adultos mayores se caracteriza por ser un síndrome heterogéneo. Es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la población de la tercera edad. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión afecta a aproximadamente al 7% de los adultos mayores. Sin embargo, ciertos trabajos han estimado que hasta el 20% de los sujetos mayores de 65 años están afectados por depresión mayor. La prevalencia e incidencia de la depresión en adultos mayores se duplica luego de los 70 a 85 años. El aumento de la frecuencia en esta población se debe a varios factores, tales como el incremento de la expectativa de vida de la población general, mayor uso de los servicios de salud, las hospitalizaciones prolongadas, un mayor grado de discapacidad y mayores tasas de morbi-mortalidad por causas médicas y psiquiátricas.

La depresión en adultos mayores presenta determinadas características particulares

- *Presentación atípica*
- *Frecuentemente subtratada o sobretratada.*
- *Comorbilidad con enfermedad orgánica.*
- *Comorbilidad con síntomas ansiosos.*
- *Mayor admisión hospitalaria.*
- *Mayor mortalidad.*
- *Mayor tendencia suicida.*

Existen 2 tipos de depresión en el adulto mayor

- 1) **De inicio tardío:** el primer episodio ocurre a partir de los 65 años y predomina la patología de tipo orgánica.
- 2) **De inicio temprano:** comienza antes de los 65 años de edad.

El diagnóstico de depresión en la población añosa es dificultoso debido a las formas clínicas que adopta, ya que son diferentes a la del adulto y no se encuentran contempladas en las herramientas diagnósticas frecuentemente utilizadas (CIE-10 y DSM-IV). Es importante tener en cuenta que existen herramientas que ayudan al diagnóstico de depresión en tercera edad, tales como la Escala de Depresión Geriátrica (GDS – *Geriatric Depression Scale*) con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 88% para depresión mayor.

Otro aspecto para tener en cuenta son los fármacos que pueden generar sintomatología depresiva, ya que es frecuente que los adultos mayores estén polimedicados (≥ 3 fármacos en forma concomitante). Algunos de los fármacos que potencialmente pueden desarrollar síntomas depresivos incluyen a los betabloqueantes, algunos antihipertensivos, corticoides, levodopa, AINE (antiinflamatorios no esteroideos), antineoplásicos, algunos psicofármacos, ciproheptadina.

La edad avanzada constituye un predictor de cronicidad de la depresión. Asimismo, la aparición del

Los factores de riesgo de depresión en adultos mayores incluyen:

- *Género femenino.*
- *Vivir solo.*
- *Historia familiar y/o personal de depresión.*
- *Enfermedades médicas crónicas.*
- *Discapacidad.*
- *Maltrato familiar.*
- *Pérdida de miembros de la familia.*
- *Ausencia de apoyo social o económico.*
- *Pérdida de roles y objetivos sociales.*
- *Pérdida de la autoestima.*

primer episodio depresivo luego de los 60 años es un predictor de recurrencia de la depresión.

Una serie de factores afectan el adecuado tratamiento de los pacientes adultos mayores con depresión, tales como: comorbilidades médicas, comorbilidades neuropsiquiátricas (depresión de tipo vascular, demencia, ansiedad, abuso de sustancias, trastornos de la personalidad), falta de adherencia terapéutica y factores psicosociales.

En comparación con sujetos más jóvenes, los adultos mayores con depresión generalmente experimentan más recaídas y un menor porcentaje alcanza una respuesta terapéutica completa con los fármacos antidepresivos.

Es importante tener presente los diferentes cambios fisiológicos en los sujetos de edad avanzada que condicionan cambios a nivel de la farmacocinética y farmacodinamia de los psicofármacos. En relación a la esfera farmacocinética, existe un aumento de la grasa corporal que puede incrementar la vida media de los fármacos, una reducción en las concentraciones de albúmina y una disminución del flujo hepático (potencialmente pueden generar un aumento de la fracción libre de benzodiazepinas y antipsicóticos) y, finalmente, existe una disminución de la función renal normal (reducción del flujo sanguíneo renal, del filtrado glomerular y del metabolismo de fase I) que

puede conllevar a un aumento de la vida media del litio y un incremento del pico plasmático y estado de equilibrio de la mayoría de los psicofármacos.

A nivel farmacodinámico se destacan las modificaciones en relación a:

- Sistema dopaminérgico: reducción de la densidad de neuronas dopaminérgicas y de los receptores D_2 a nivel del cuerpo estriado.
- Sistema gabaérgico: disminución de la respuesta de los receptores adrenérgicos α_2 , de las neuronas gabaérgicas y de la enzima ácido-glutámico decarboxilasa.
- Sistema noradrenérgico: incremento de la sensibilidad postsináptica, reducción de la respuesta de los receptores beta adrenérgicos.

Los pacientes afeosos se benefician con la farmacoterapia continua, especialmente aquellos severamente deprimidos, lo cual permite evitar las recaídas de la enfermedad. Se sugiere el inicio con dosis bajas de antidepresivos teniendo en cuenta los aspectos farmacocinéticos y dinámicos diferenciales en los pacientes de edad avanzada y las consideraciones de tolerabilidad a los fármacos.

También es importante destacar que los pacientes de edad avanzada se benefician, al igual que los pacientes adultos con depresión leve a moderada, de la combinación de psicoterapia + antidepresivos.



IMPORTANTE

Es relevante tener presente que los pacientes de la tercera edad suelen tener una menor tolerabilidad a los fármacos en general, y a los psicofármacos en particular. Por lo tanto, es de buena práctica relevar la presencia de algún tipo de efecto adverso durante el tratamiento con antidepresivos u otros psicofármacos. Es importante tener en cuenta algunos efectos adversos que pueden desarrollarse en el contexto del tratamiento con ISRS en los pacientes de edad avanzada, tales como hiponatremia y osteoporosis.

Dentro de las opciones terapéuticas más destacadas en el tratamiento de los pacientes adultos mayores que padecen de depresión se incluyen:

- Sertralina
- Escitalopram
- Venlafaxina
- Duloxetina
- Bupropion
- Mirtazapina

A continuación se desarrollan las principales sugerencias para el tratamiento de la depresión en el paciente adulto mayor incluidas en diversas guías internacionales como: *NICE*, *Guía CANMAT*, *Guía de la*

Sociedad India de Psiquiatría, APA, Guía Canadiense para la Salud Mental de los Mayores y la correspondiente a la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica.

De acuerdo con la **Guía NICE (2010)**, cuando se prescribe un antidepresivo a pacientes adultos mayores se lo debe indicar a la dosis apropiada teniendo en cuenta el efecto a nivel de la salud general, y considerando la medicación concomitante y los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos propios de este grupo etario. Asimismo, es importante tener en cuenta el monitoreo de los efectos adversos medicamentosos. En los pacientes adultos mayores existe un aumento del riesgo de sangrado asociado a los ISRS, en especial en aquellos que están tomando antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o aspirina.

La **Guía CANMAT (2016)** sugiere como terapia de primera línea para el manejo de la depresión en la edad avanzada la duloxetina, mirtazapina y nortriptilina (nivel de evidencia 1) y a los **ISRS** citalopram, escita-

lopram, sertralina, así como los **antidepresivos duales** venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina (todos con nivel de evidencia 2). También se indica como droga de primera elección al antidepresivo multimodal vortioxetina (Ver Cuadro 1).

Dentro de las opciones farmacológicas de segunda elección se destacan dos modalidades:

- *Cambio a nortriptilina (nivel de evidencia 1), fenelzina, quetiapina, trazodona y moclobemida (nivel de evidencia 2) y bupropion (nivel de evidencia 3).*

- *Combinación junto a aripiprazol o litio (nivel de evidencia 1) o metilfenidato (nivel de evidencia 2).*

La **Guía India de Manejo de la Depresión en la Edad Avanzada (2018)** destaca que el tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión geriátrica se basa en la elección de un antidepresivo de acuerdo con el antecedente de una respuesta terapéutica pasada, la historia de efectos adversos medicamen-

Cuadro 1. Primera línea de tratamiento en los pacientes adultos mayores con depresión de acuerdo con la Guía CANMAT (2016).

Grupo terapéutico	Fármaco	Línea de tratamiento	Nivel de evidencia
ISRSN	Duloxetina	1°	1
Modulador serotoninérgico y noradrenérgico	Mirtazapina	1°	1
Antidepresivo tricíclico	Nortriptilina	1°	1
ISRS	Sertralina	1°	2
	Escitalopram	1°	2
	Citalopram	1°	2
ISRSN	Venlafaxina	1°	2
	Desvenlafaxina	1°	2
	Duloxetina	1°	2
Antidepresivo multimodal	Vortioxetina	1°	2
IRND	Bupropion	1°	2

tosos, las comorbilidades, la preferencia personal y la disponibilidad. Los antidepresivos constituyen los psicofármacos a utilizar en los episodios depresivos leves, moderados o severos. La psicoterapia se suele indicar en los casos de pacientes con distimia y trastorno depresivo mayor leve a moderada. La combinación de antidepresivos y psicoterapia puede ser útil para el tratamiento inicial en los pacientes con presencia de estresores psicosociales, conflictos intrapsíquicos, problemas interpersonales o trastornos comórbidos del eje II asociado con trastorno depresivo mayor moderado a severo, respuesta parcial a una prueba con antidepresivos o la pobre adherencia terapéutica a antidepresivos.

Esta guía sugiere que los antidepresivos deben administrarse a bajas dosis de acuerdo con el principio “comenzar con dosis bajas e ir lento”, titulando lentamente la dosis de acuerdo con la respuesta terapéutica y los efectos adversos experimentados por los pacientes. Es relevante monitorear la respuesta tera-

péutica, el desarrollo de efectos adversos, la condición clínica de los pacientes y la adherencia terapéutica. La dosis de antidepresivos puede ser titulada hasta la dosis plena durante las primeras semanas de tratamiento. Si se evidencia una respuesta terapéutica parcial, se puede esperar por otras 2 semanas antes de escalar la dosis de antidepresivo. La mejoría puede ser observada después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Si luego de este período de tratamiento no se evidencia una mejoría moderada del cuadro clínico, es importante cambiar de antidepresivo o potenciar el tratamiento administrado. Se suele requerir un mayor tiempo de tratamiento en pacientes añosos en comparación con los adultos.

En pacientes refractarios se sugiere el cambio a un antidepresivo diferente, especialmente en quienes no hayan demostrado al menos una respuesta parcial con el fármaco inicial. Se aconseja cambiar por un antidepresivo con un mecanismo de acción más amplio que el indicado inicialmente. Uno de los an-

Cuadro 2. Antidepresivos de elección para pacientes añosos.

Guía de Salud Mental para Mayores de Canadá (2006, revisión de 2014).

Fármaco	Grupo terapéutico	Dosis de inicio (mg/día)	Rango de dosis (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Sertralina	ISRS	25	50-150	200
Escitalopram		5	10-20	10 para mayores de 65 años y 20 para el resto.
Citalopram		10	20-40	20 para los mayores de 65 años y 40 para el resto.
Venlafaxina	ISRN	37.5	75-225	375
Bupropion	IRND	100	200	300
Mirtazapina	Modulador serotoninérgico y noradrenérgico	15	30-45	45
Desipramina	ATC	10-25	50-150	300
Nortriptilina		10-25	40-100	200

tidepresivos sugeridos para el cambio en pacientes refractarios es la venlafaxina.

La potenciación de los antidepresivos se considera en los pacientes con una respuesta terapéutica parcial con la monoterapia antidepresiva inicial. Las opciones terapéuticas sugeridas incluyen un segundo antidepresivo de una clase farmacológica diferente o adjuntar un fármaco como litio, psicoestimulantes, hormona tiroidea, anticonvulsivante, etc. Otra opción terapéutica plausible es la terapia electroconvulsiva (TEC). Esta guía avala el uso de TEC en pacientes añosos con depresión debido a la información que sostiene su efectividad, siendo bien tolerada, aún en pacientes mayores de 80 años.

Se **sugiere a los ISRS como antidepresivos de primera línea** debido al perfil de seguridad y efectos adversos de este grupo terapéuticos. Otras opciones terapéuticas para la depresión en tercera edad incluye los antidepresivos tricíclicos (la desipramina con menor efecto sedativo que se puede administrar durante el día, nortriptilina que es la que menos hipotensión ortostática genera versus amitriptilina o imipramina), mirtazapina, bupropion y venlafaxina. El único IMAO que menciona con posibilidad de uso es la fenelzina, ya que es relativamente segura y efectiva en pacientes añosos.

La **Guía de la American Psychiatric Association - APA (2010)** sugiere una serie de consideraciones respecto a la terapia farmacológica de los pacientes de edad avanzada con depresión: usar el menor número de medicaciones posible, utilizar fármacos que brinden varios beneficios clínicos (por ejemplo, el uso de mirtazapina en pacientes añosos con depresión, pérdida de peso corporal e insomnio), bajas dosis de antidepresivos, monitorear las potenciales interacciones medicamentosas.

Además, menciona una serie de grupos terapéuticos para el manejo de la depresión en la tercera edad:

- ISRS

- ISRSN

- IMAO

- ATC: destacando a la desipramina, la imipramina y la doxepina.

También esta guía recuerda la tendencia de los pacientes de edad avanzada de ser susceptibles a la hipotensión ortostática y el bloqueo colinérgico, por lo cual se sugiere el uso de los fármacos mencionados. Inicialmente, destaca el desarrollo del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética con la administración de ISRS, más frecuente en la tercera edad que en los pacientes más jóvenes.

Una revisión clínica de 2014 basada en la **Guía de Salud Mental para Mayores de Canadá (2006)** destacó los principales psicofármacos que se deberían utilizar en el tratamiento de la depresión en adultos mayores. En el cuadro 2 se resumen los principales fármacos para el manejo de la depresión en la tercera edad, junto con datos de rango de dosis, dosis de inicio y dosis máxima.

La **Guía de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (2015)** sugiere como opciones de tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos mayores a los **ISRS** como alternativa a otros fármacos usados anteriormente como la nortriptilina. Los ISRS han demostrado una clara superioridad para prevenir la recurrencia de la depresión versus placebo, especialmente la paroxetina, escitalopram y citalopram. Además, se debería tener en cuenta que los pacientes adultos mayores con depresión tendrían que ser tratados como pacientes más jóvenes teniendo especial consideración con respecto a los efectos adversos. Actualmente no existe información que demuestre diferencias en términos de eficacia entre los diferentes grupos terapéuticos de antidepresivos.

Anexo 1

Cuadro 1. Drogas antidepresivas aprobadas para el uso en pacientes adultos mayores con depresión.

Grupo terapéutico	Fármaco	Rango de dosis
ISRS	Fluoxetina	10-40 mg/día
	Sertralina	50-200 mg/día
	Paroxetina	20-50 mg/día
	Escitalopram	10-30 mg/día
	Citalopram	20-40 mg/día
ISRSN	Venlafaxina XR	75-225 mg/día
	Duloxetina	30-60 mg/día
Modulador serotoninérgico y noradrenérgico	Mirtazapina	15-45 mg/día
IRND	Bupropion	150-300 mg/día
Antidepresivo tricíclico	Nortriptilina	40-120 mg/día
Antidepresivo multimodal	Vortioxetina	10-20 mg/día

Bibliografía

1. Kabanchik Alicia. *Gerontopsiquiatría en esquemas. Trastornos depresivos*. Editorial SCIENS. 2015, páginas 9, 11, 12.
2. Bradley B, Backus D, Gray E. Depression in the older adult: What should be considered? *Mental Health Clinician*. 2016, 6, (5): 222-228.
3. Frank Christopher. Pharmacologic treatment of depression in the elderly. *Can Fam Psysician*. 2014, 60: 121-26.
4. Vilapriño JJ, Vilapriño Duprat M, Motuca ME. *Depresión de difícil manejo. Entre la evidencia y la experiencia. Herramientas diagnósticas y terapéuticas*. Editorial Polemos. 2018, primera edición. Capítulo 10: Depresión de difícil manejo en el adulto mayor.
5. Jufe Gabriela. *Psicofarmacología Práctica*. Editorial Polemos. 2017, cuarta edición. Capítulo 2: Antidepresivos.
6. Wikinski Silvia, Jufe Gabriela. *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. Editorial Médica Panamericana. 2013, segunda edición. Capítulo 18: Tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos en el adulto mayor.
7. Alvano Sebastián. *Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2016, primera edición.
8. MacQueen G, Frey B, Ismail Z *et al*. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Special populations: youth, women and the elderly. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016; 61:588-603.
9. *Depression in adults: recognition and management*. 2010, National Institute for Health and Care Excellence. Nice.org.uk/guidance/cg90.
10. *Practice Guideline for the Treatment of patients with Major Depressive Disorder*. 2010 American Psychiatric Association (APA). Third Edition.
11. Bauer M, Severus E, Kohler S *et al*. Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance treatment of Major Depressive Disorder. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2015, 16: 76-95.
12. Avasthi A y Grover S. Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly. *Indian J Psychiatry*. 2018, 60: S341-S362.
13. *Canadian Coalition for Seniors' Mental Health. National guidelines for seniors' mental health*. Toronto, ON: Canadian Coalition for Seniors' Mental Health; 2006.

Depresión periparto

La depresión periparto (DPP) es una afección clínica que se encuentra presente aproximadamente en el 20% de las mujeres, constituyendo la complicación más frecuente del parto. La incidencia de DPP oscila entre el 7 y el 15% en los primeros 3 meses posparto, lo que sugiere que las mujeres en la etapa posparto presentan tasas de depresión similares a la población general. Recientemente se estimó que la incidencia de la DPP con síntomas durante de inicio en el embarazo fue del 33% y del 27% con inicio previo al embarazo. Por lo tanto, se podría hablar de una **depresión perinatal (periparto)** en lugar de depresión posparto. El factor de riesgo más fuerte de DPP es un episodio previo en otro embarazo, por lo cual se estima que entre el 25 y el 50% de las mujeres presentarán una recurrencia de este cuadro. La severidad de la depresión periparto es variable, siendo en algunos casos muy grave y requiere un tratamiento intensivo debido a las potenciales consecuencias para la propia paciente, el recién nacido y su entorno familiar.

El tratamiento de las mujeres con diagnóstico de depresión periparto (DPP) se basa en un enfoque multidisciplinario (terapia psicológica, tratamiento psiquiátrico, apoyo grupal, etcétera) teniendo en cuenta la especificidad de la etapa perinatal. El objetivo principal del tratamiento, desde el punto de vista psiquiátrico, es mejorar el estado de ánimo de la mujer y minimizar los riesgos para el embrión/feto. Una de las necesidades a tener en cuenta en el tratamiento de la DPP es el mantenimiento del contacto de la madre con su bebé. Los enfoques terapéuticos a llevar cabo dependen de la severidad de la DPP:

- **Depresión periparto leve a moderada:** psicoterapia individual o grupal asociada o no con antidepresivos, terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia interpersonal, psicoterapia psicodinámica, intervenciones psicosociales.
- **Depresión periparto moderada a severa:** antidepresivos asociada a psicoterapia.

Tratamiento farmacológico

El objetivo principal del tratamiento farmacológico es la remisión de los síntomas depresivos y la posterior prevención del episodio depresivo, con el fin de que la paciente retorne a los niveles de funcionamiento y calidad de vida previos. El tratamiento farmacológico de la DPP se compone de 2 fases:

- la fase aguda: tiene una duración promedio de 12 semanas y depende de la severidad del cuadro clínico.
- la fase de mantenimiento. puede tener una duración de hasta 2 años, o incluso, más tiempo.

El tratamiento de base de la depresión periparto es la administración de fármacos antidepresivos. Es importante tener en cuenta que todos los antidepresivos se excretan en la leche materna, lo que no contraindica su uso durante la lactancia materna. La elección del fármaco debe basarse principalmente en:

- los antecedentes de respuesta favorable durante el embarazo o episodios depresivos anteriores.
- el diagnóstico de la paciente (o fenotípico de la depresión).
- las comorbilidades de la paciente.

Si se inicia un tratamiento antidepresivo de *novo* (o sea en mujeres que nunca recibieron terapia antidepresiva anteriormente), es importante elegir un antidepresivo con perfil de uso más favorable durante la lactancia. Si hubiera que emplear un antidepresivo no seguro en la lactancia materna, existe siempre la opción de evitar la exposición del bebé no lactando. La dosis a utilizar deberá ser la más baja posible dentro del rango de dosis de cada fármaco, ya que las mujeres en el periodo posparto tienen un aumento de la sensibilidad a los efectos adversos de los fármacos. Una estrategia posible es el uso de las dosis más

bajas durante los primeros 4 días para, posteriormente, titular a la mínima dosis efectiva (DME – dosis mínima efectiva).

Actualmente los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la DPP moderada a severa, debido a su perfil de seguridad favorable y

Tabla 1. Perfil de seguridad de los antidepresivos en el embarazo y la lactancia.

Grupo terapéutico	Antidepresivo	Categoría en el embarazo (FDA)	Categoría de riesgo en lactancia
Antidepresivo tricíclico	Amitriptilina	B y C	L2
Antidepresivo tricíclico	Desipramina		
Antidepresivo tricíclico	Nortriptilina		
IMAO-A	Clomipramina		
Bloqueante de receptores alfa-adrenérgicos pre-sinápticos	Mianserina		
ISRS	Sertralina		
Modulador de la serotonina	Trazodona		
Inhibidor de la recaptación de noradrenalina	Reboxetina		
IRSN	Venlafaxina	B y C	L3
Modulador de la serotonina y noradrenalina	Mirtazapina		
ISRS	Citalopram		
Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Bupropión		
ISRS	Escitalopram		
	Fluoxetina		
	Paroxetina	D	L2

Categorías de riesgo en la lactancia: L1: el más seguro, L2: más seguro, L3: moderadamente seguro, L: posiblemente peligroso, L5: contraindicado.

Categoría de riesgo en embarazo según FDA: ver Anexo 1.

su seguridad relativa ante casos de sobredosis en comparación con los antidepresivos tricíclicos (ATC).

La sertralina y el citalopram son los ISRS de primera elección para la depresión durante el embarazo y la lactancia.

- La sertralina se considera de elección en el caso de un inicio de un tratamiento de *novi* y durante la lactancia materna, debido a su menor pasaje a leche materna y la menor cantidad de efectos adversos que genera. La exposición del lactante parece ser mayor con fluoxetina (como consecuencia de su prolongada vida media de eliminación), por lo que debe utilizarse con precaución durante la lactancia y solamente en mujeres con historia de respuesta previa favorable al fármaco.

- La paroxetina pertenece actualmente a la categoría D en el embarazo de acuerdo a la clasificación de la FDA (*Food and Drug Administration*) debido a que aumenta entre 1,5 y 2 veces el riesgo de malformaciones cardiovasculares (defectos en la formación del septo ventricular). La dosis de 25 mg/día de paroxetina se ha asociado al desarrollo de efecto teratogénico. Sin embargo, la paroxetina tiene clasificación L2 en relación a su uso durante la lactancia materna, por lo que se considera una opción terapéutica adecuada en esta etapa.

Otros grupos farmacológicos (antidepresivos duales como la venlafaxina y el modulador de la serotonina y noradrenalina mirtazapina) pueden ser usados cuando la madre alcanzó la remisión clínica con ellos en la etapa antenatal o en el caso que los ISRS de primera línea sean inefectivos o pobremente tolerados. Se ha observado que el uso de venlafaxina en el tercer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de hemorragias y produce el incremento de la frecuencia de síntomas de mala adaptación perinatal. Con respecto a los ATC (amitriptilina, imipramina, desipramina), son un grupo terapéutico de reconocido perfil de seguridad en el embarazo y la lactancia.

En la tabla 1 se resume el perfil de seguridad de los diversos antidepresivos en el embarazo (clasificación de la FDA) y/o lactancia.

Guías de tratamiento actuales

Con respecto a los ISRS, las directrices actuales coinciden en evitar el uso de paroxetina durante el embarazo, ya que su utilización se asocia con mayor riesgo de malformaciones cardiovasculares congénitas en el recién nacido. Por este hecho la FDA oportunamente re-clasificó a esta droga como categoría D en el embarazo. Asimismo, la Guía ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, EE.UU.) recomienda un examen fetal por ecocardiografía en

Tabla 2. Guías internacionales de tratamiento de la depresión durante el embarazo y posparto.

Guía	Origen	Año	Recomendación farmacológica	
			Fármaco preferido	Fármaco/s no preferidos
CANMAT	Canadá	2016	Sertralina, citalopram	Paroxetina, fluoxetina
Danese	Dinamarca	2014	Sertralina, citalopram	Paroxetina, fluoxetina
VADoD	EE.UU.	2016	Sertralina	Paroxetina, fluoxetina
APA	EE.UU.	2010	-	Paroxetina
ACOG	EE.UU.	2008	-	Paroxetina
RANZCP	Australia y Nueva Zelanda	2015	-	Paroxetina, fluoxetina, venlafaxina
DGPPN	Alemania	2017	-	Paroxetina, fluoxetina

Modificado de Molenaar N, et al. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2018, 52: 320-27.

el caso de un antecedente de exposición a paroxetina durante las etapas tempranas del embarazo. Gran parte de las guías puntualizan a la fluoxetina como un fármaco desfavorable para el tratamiento de la DPP debido a su prolongada vida media y su detección en la leche materna. Cabe destacar que solamente una guía de tratamiento (NHS de España) sugiere el uso de fluoxetina en la DPP.

La mayoría de las guías coinciden plenamente sobre el uso de **sertralina** durante el período posparto, principalmente por su perfil favorable durante la lactancia. Tanto la Guía CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment*, Canadá) como la guía danesa (2014) coinciden en considerar al **citalopram** como un fármaco de preferencia en el manejo de la DPP debido al mínimo riesgo en su uso durante la lactancia y su eficacia durante el período posparto. La guía escocesa SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) recomienda el uso de los ISRS y antidepresivos tricíclicos en los casos de DPP moderada a severa, teniendo consideración adicional en la lactancia (grado de recomendación B). Asimismo, esta guía desaconseja el uso de la terapia hormonal (derivados de estrógenos y progestágenos), como así tampoco, la utilización de la hierba de San Juan (también conocida como ácido hipérico). En la tabla 2 se resumen las principales recomendaciones de las diferentes guías de tratamiento internacionales (Ver Tabla 2).

Nuevos fármacos

En relación a la práctica clínica, la depresión posparto (DPP) se encontraba huérfana de un tratamiento específico. En marzo del año 2019 se aprobó por parte de FDA un novedoso fármaco para el tratamiento específico de las mujeres que padecen de DPP moderada a severa: la **brexanolona**.

Brexanolona

Durante el proceso de investigación clínica, la brexanolona estuvo incluida en un programa de desarrollo farmacoclínico como una **terapia de avanzada**. Este programa de desarrollo clínico de brexanolona avalado por FDA fue el primero específicamente para el tratamiento farmacológico de la DPP. Finalmente, luego de un proceso de evaluación de los resultados de los estudios clínicos, en marzo del año 2019 se aprobó su comercialización. Por lo tanto, **brexanolona constituyó la primera droga aprobada por la FDA especí-**

ficamente para el tratamiento de la DPP.

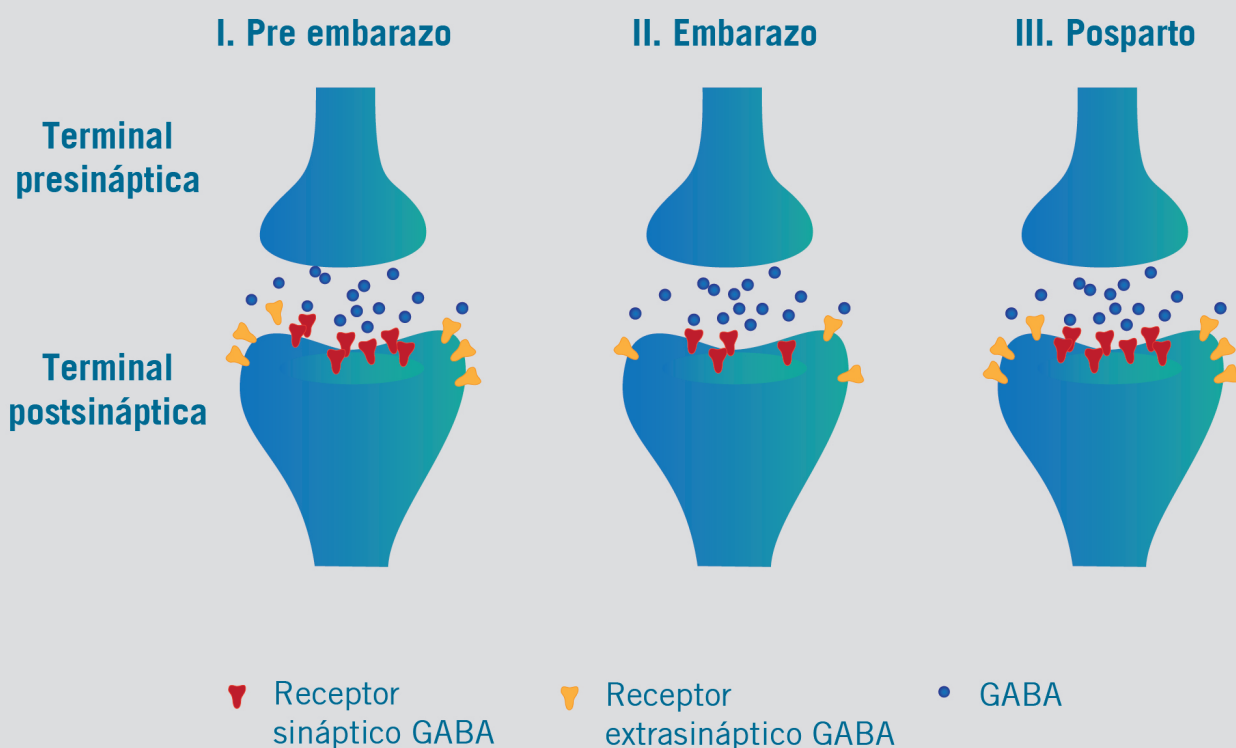
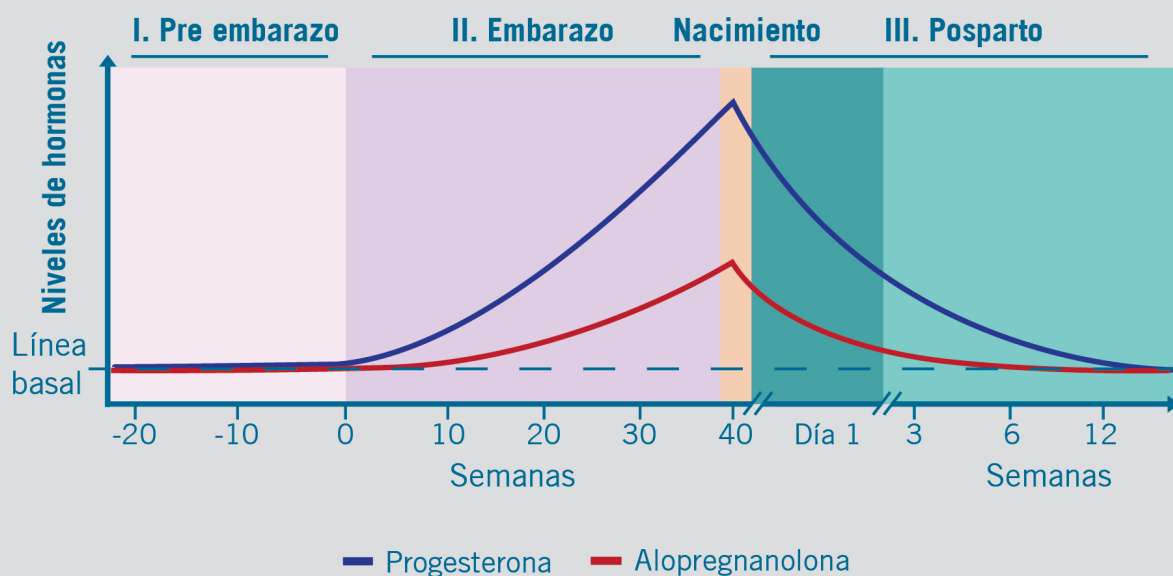
La brexanolona es la formulación sintética y soluble de la alopregnanolona, con baja solubilidad en agua, escasa biodisponibilidad oral y rápidamente metabolizada. La alopregnanolona es una hormona cerebral y metabolito de la progesterona cuyas concentraciones aumentan rápidamente durante el embarazo, llegando a su pico máximo en el tercer trimestre de la gestación. Es un neuroesteroide que se encuentra disminuido en el posparto y también en cuadros psiquiátricos como la depresión y ansiedad. La reducción de los niveles de alopregnanolona es el principal causal fisiopatológico de la DPP. El estrés crónico y repetido genera una disminución significativa de las concentraciones séricas de alopregnanolona. La alopregnanolona se sintetiza en el sistema nervioso central (SNC) y periférico.

En bajas concentraciones, la alopregnanolona actúa intensificando la acción del neurotransmisor GABA sobre su receptor (alterando la frecuencia y duración de apertura del canal de cloro) y cuando se encuentra en altas concentraciones puede activar directamente el receptor GABA-A. Como consecuencia de la interacción con el receptor GABA, se genera un aumento de la inhibición neuronal, con la consecuente acción ansiolítica y sedativa. En forma adicional, la alopregnanolona produce una potenciación de la liberación de dopamina (DA) que intensifica los sentimientos de placer y recompensa en los sujetos. (Ver Figura 1). La alopregnanolona es un potente modulador alostérico del receptor GABA-A con diversos efectos adicionales:

- Potenciación de la neurogénesis.
- Favorece la mielinización.
- Promueve la neuroprotección/neurotrofismo.
- Reduce la muerte celular.
- Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA).

La administración se realiza por vía parenteral a través de una infusión continua durante 60 horas (aproximadamente 2 días y medio). La dosis se calcula de acuerdo al peso corporal de la paciente, siendo la dosis máxima de 90 µg/kg/hora (incluyendo la titulación y descenso posterior de la dosis). La dosis

Figura 1. Señalización GABAérgica en el período perinatal y su afectación por las fluctuaciones de los niveles de neuroesteroides y cambios en la expresión de las subunidades del receptor GABA-A.



Modificado de Meltzer-Brody S, et al. Neurobiology of Stress. 2020.

endovenosa alcanza las concentraciones plasmáticas de alopregnanolona, acercándose a los valores séricos endógenos del final del embarazo. Con respecto a su farmacocinética, la brexanolona después de su administración parenteral presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (99%) con una vida media de eliminación de 9 horas. Tiene un volumen de distribución de 3 L/kg, lo cual sugiere una amplia distribución en los tejidos. Se metaboliza a nivel extrahepático por medio de vías no relacionadas al citocromo P450, principalmente por cetoreducción, glucuronidación y sulfatación. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la función hepática normal. La excreción de brexanolona se realiza por heces (47%) y orina (42%). La brexanolona pasa a leche materna, sin embargo, es muy baja la exposición del infante a este fármaco.

La brexanolona se caracteriza por su marcada rapidez de acción, muy superior a los antidepresivos convencionales actualmente comercializados (ISRS, antidepresivos duales, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos multimodales) los cuales tienen una latencia de acción terapéutica (entre 4 a 6 semanas) junto con bajas tasas de remisión sintomática. También se ha evidenciado una significativa disminución de la sintomatología depresiva en pacientes con DPP con la administración de brexanolona, más allá del antidepresivo utilizado hasta ese momento (por ejemplo, sertralina, bupropión). El efecto terapéutico sostenido (durante al menos 1 mes posterior a la única administración endovenosa) es una arista que le brinda a esta molécula una importancia destacada dentro del arsenal terapéutico actual de la depresión periparto. Además de la rápida mejoría de la sintomatología depresiva, el tratamiento con brexanolona ha demostrado generar elevadas tasas de remisión sintomática en mujeres con DPP.

Se postula que la administración combinada de la terapia actual con antidepresivos junto a brexanolona sería la mejor opción terapéutica para lograr una rápida mejoría clínica y un alivio sostenido de la sintomatología depresiva en las mujeres con DPP moderada a severa, con el objetivo de lograr un mayor impacto a nivel de la calidad de vida de la madre y su hijo/a. Actualmente se está llevando a cabo un estudio clínico

de fase 3 que evalúa la eficacia y seguridad de brexanolona en pacientes adolescentes (15-17 años) con diagnóstico de DPP.

Estado actual de la investigación clínica en Depresión periparto

Actualmente están siendo desarrollados diversos fármacos para el tratamiento de la depresión periparto (DPP): ganaxolona y zuranolona (también denominada como SAGE-217).

- La **ganaxolona** es un neuroesteroide que modula al receptor GABA-A, actualmente en fase 2 de la investigación farmacoclínica. Al igual que la brexanolona, también se administra por vía intravenosa, aunque se está desarrollando una formulación oral de este fármaco. La indicación terapéutica de la ganaxolona sería el tratamiento de la depresión posparto severa.

- La **zuranolona (SAGE-217)**, un análogo de la alopregnanolona, de administración oral en 1 sola toma diaria. La zuranolona también actúa como un modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A. Presenta un perfil farmacocinético y de metabolismo mejorado en comparación con la brexanolona (menor *clearance* con la consecuente mayor biodisponibilidad por vía oral, que permite una administración más cómoda). Actualmente se encuentra en fase 3 del desarrollo clínico con antecedentes de resultados positivos en estudios clínicos recientes (mejoría de los síntomas depresivos con dosis de 30 mg/día en el primer día de tratamiento, que se sostienen hasta 2 semanas posteriores al cese del tratamiento). Esta droga recibió la designación regulatoria de terapia de avanzada por la FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y la depresión posparto. Además, se encuentra en fase 2 para el tratamiento del insomnio y la depresión bipolar.

Actualmente existe un estudio clínico de fase 2 que está evaluando la seguridad, farmacocinética y eficacia antidepresiva de dosis sub-anestésicas de ketamina por vía intravenosa (IV) en pacientes con diagnóstico de depresión perinatal (DSM-V).

Bibliografía

1. Sharma Verinder and Sharma Priya. Postpartum and depression: diagnostic and treatment issues. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012, 34: 436-442.
2. García-Esteve Lluís, Valdés Miyar Manuel. Manual de Psiquiatría Perinatal. Guía para el manejo de los trastornos mentales durante el embarazo, parto y lactancia. Editorial Médica Panamericana. 2017.
3. Jadresic Enrique. Depresión perinatal: detección y tratamiento. *Rev Med Clin Condes.* 2014, 25(6): 1019-1028.
4. Hirst Kathryn & Moutier Christine. Postpartum major depression. *Am Fam Physician.* 2010, 82(8): 926-933.
5. Fischer Fumeaux C, Morisod Harari M, Weisskopf E, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence – an update. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2019, DOI: 10.1080/14740338.2019.1658740.
6. Halsband S, Lorenzo L y Vázquez G. Actualización clínica y psicofarmacológica de los trastornos depresivos, los trastornos bipolares y la depresión perinatal. Editorial Polemos. 1ra edición, año 2019. Capítulo 3: Depresión Perinatal: clínica y tratamiento.
7. Stewart Donna and Vigod Simone. Postpartum depression: pathophysiology, treatment and emerging therapeutics. *Annual Review of Medicine.* 2019, 70: 183-196.
8. Appiani Francisco. Psicofármacos, embarazo y lactancia. Uso y seguridad. Librería AKADIA Editorial. Segunda edición. Año 2016.
9. Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: A review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol.* 2005, 25: 59-73.
10. Samochowiec J, Rybakowski J, Galecki P, et al. Recommendations of the Polish Psychiatric Association for the treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: treatment of depression. *Psychiatr Pol.* 2019, 53: 245-262.
11. Cox E, Sowa N, Meltzer-Brody S, et al. The Perinatal Depression Treatment Cascade: Baby Steps Toward Improving Outcomes. *J Clin Psychiatry.* 2016, 77(9): 1189-1200.
12. Molenaar N, Kamperman AM et al. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: an international review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2018, 52: 320-27.
13. Sriraman N, Melvin K, Meltzer-Brody S, et al. ABM Clinical Protocol 18. Use of antidepressants in breastfeeding mothers. *Breastfeeding Medicine.* 2015, 10(6): 290-299.
14. Yonkers K, Wisner K, Stewart D, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009, 31(5): 403-413.
15. O'Hara Michael and Engeldinger Jane. Treatment of Postpartum Depression: recommendations for the Clinician. *Clinical Obstetric and Gynecology.* 2018, 61(3): 604-614.
16. SIGN 127. Management of Perinatal Mood Disorders. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2012
17. Scott Lesley. Brexanolone: First global approval. *Drugs.* 2019, doi.org/10.1007/s40265-019-01121-0.
18. Wisner K, Stika C, Ciolino J. The first Food and Drug Administration-indicated drug for postpartum depression - Brexanolone. *JAMA Psychiatry.* 2019, June 26. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1546.
19. Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today.* 2019, 24(2): 606-615.
20. McEvoy K, Osborne LM. Allopregnanolone and reproductive psychiatry: an overview. *International Review of Psychiatry.* 2019, DOI:10.1080/09540261.2018.1553775.
21. Pluchino N, Ansaldi Y, Genazzani A. Brain intracranial allopregnanolone during pregnancy and hormonal contraception. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2019, 20180032: 1-6.
22. Frieder A, Ferst M, Hainline R, et al. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs.* 2019, 33(3):265-282.
23. Meltzer-Brody S, Kanes SJ. Allopregnanolone in Postpartum Depression: Role in Pathophysiology and Treatment. *Neurobiology of Stress.* 2020, doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100212.
24. Powell J, Garland S, Preston K, et al. Brexanolone (Zulresso): Finally, an FDA-Approved treatment for Postpartum Depression. *Annals of Pharmacotherapy.* 2020, 54(2): 157-163.
25. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, et al. Efficacy of brexanolone injection in subjects with postpartum depression with and without baseline antidepressant therapy: insights from an integrated analysis of three trials. *Biological Psychiatry.* 2019, 85: S130-S379. Poster F73.
26. Clinicaltrials code NCT03665038. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brexanolone in the Treatment of Adolescent Female Subjects With Postpartum Depression.
27. Mehta R, Bhandari R, Kuhad A, et al. Zuranolone. GABA-A receptor positive allosteric modulator, Treatment of major depressive disorder, Treatment of postpartum depression. *Drugs of the Future.* 2019, 44(6): 443.
28. Clinicaltrials code NCT03460756. A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Oral Administration of Ganaxolone in Women With Postpartum Depression.
29. Clinicaltrials code NCT03228394. A Phase 2A, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Intravenously Administered Ganaxolone in Women With Postpartum Depression.
30. Clinicaltrials code NCT04011592. Efficacy And Tolerability Of Sub-Anesthetic Ketamine In Postpartum Depression.