pautas de actuación y seguimiento

# Depresión

Declarado de interés científico y profesional por el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos

Solicitada acreditación a SEAFORMEC-UEMS

cibersam | OMC | ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL DE ESPAÑA | FUNDACIÓN PARA LA FORMACIÓN

pautas de actuación y seguimiento

# Depresión


## Coordinador científico:

**Dr. Narcís Cardoner Álvarez**
*Psiquiatra. Jefe de Salud Mental Comunitaria. Hospital Universitari Parc Taulí. Profesor Asociado Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)*

## Autores:

**Dr. Carlo Alemany Santamaria**
*Psiquiatra. Departament de Medicina. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Barcelona*

**Dr. Vicent Balanzá Martínez**
*Psiquiatra. Profesor Titular de Psiquiatría. Departament de Medicina. Universitat de València. CIBERSAM*

**Dr. Narcís Cardoner Álvarez**
*Psiquiatra. Jefe de Salud Mental Comunitaria. Hospital Universitari Parc Taulí. Profesor Asociado Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM*

**Dra. Susana Cebolla Lorenzo**
*Psiquiatra. Hospital Universitario La Paz, Madrid. IdiPaz*

**Dr. Francisco Javier de Diego Adeliño**
*Psiquiatra. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Profesor Asociado. Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Barcelona. CIBERSAM*

**Dr. Cándido Manuel García Sánchez**
*Psiquiatra. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

**Dra. Nathalia Garrido Torres**
*Psiquiatra. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. CIBERSAM*

**Dra. Carmen Moreno Ruiz**
*Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente. Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Profesora Asociada de Psiquiatría. Universidad Complutense de Madrid. CIBERSAM*

**Dra. Ainoa Muñoz-Sanjosé**
*Psiquiatra. Hospital Universitario La Paz, Madrid. IdiPaz*

**Dr. Javier Olivera Pueyo**
*Psiquiatra. Hospital Universitario San Jorge. Huesca. Profesor Colaborador. Universidad de Zaragoza*

**Dra. Ángela Palao Tarrero**
*Psiquiatra. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Profesora Asociada Departamento de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPaz*

**Dra. Gemma Parramón Puig**
*Psiquiatra. Jefa de Sección de Interconsulta y Psiquiatría de Enlace. Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Profesora Asociada Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universidad Autónoma de Barcelona. Investigadora Grup de Psiquiatría, Salut Mental i Addiccions. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)*

**Dr. Miguel Ruiz-Veguilla**
*Psiquiatra. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. CIBERSAM*

Pautas de Actuación y Seguimiento (PAS) es una actividad de

**FORMACIÓN CONTINUADA y ACREDITADA**

Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

**http://www.ffomc.org/PAS**

© OMC §

ORGANIZACIÓN
MÉDICA COLEGIAL
DE ESPAÑA

FUNDACIÓN PARA LA
FORMACIÓN

Cedaceros, 10 · 28014 Madrid
Tel.: 91 426 06 41. Fax: 91 426 06 40
www.ffomc.org

© IMC

Alberto Alcocer, 13, 1.º D · 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-796-2
Depósito Legal: M-8515-2021

# Sumario

**Prólogo** 5

**Introducción** 7

1. **Abordaje terapéutico de la depresión** 11
*Dr. Francisco Javier de Diego Adeliño y Dr. Carlo Alemany Santamaria*

2. **Prescripción de hábitos saludables para la depresión** 27
*Dr. Vicent Balanzá Martínez*

3. **Psicoterapias** 35
*Dra. Ainoa Muñoz-Sanjosé, Dra. Susana Cebolla Lorenzo y Dra. Ángela Palao Tarrero*

4. **Abordaje farmacológico y terapias físicas** 53
*Dr. Narcís Cardoner Álvarez*

5. **Abordajes específicos: infanto-juvenil** 75
*Dra. Carmen Moreno Ruiz*

- **Diferencias relacionadas con el sexo en el tratamiento de la depresión** 85
*Dra. Gemma Parramón Puig*

- **Depresión geriátrica** 93
*Dr. Javier Olivera Pueyo*

- **Depresión y patología dual** 105
*Dr. Cándido Manuel García Sánchez, Dra. Nathalia Garrido Torres y Dr. Miguel Ruiz-Veguilla*

**Test de evaluación para acreditación** 115

# Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante más de 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2020, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) continúa su labor encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **p**autas de **a**ctuación y **s**eguimiento **(pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **pas**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.

Para el CGCOM supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

**Serafín Romero Agüit**
*Presidente CGCOM*

# Introducción

La depresión es un problema de salud extremadamente incapacitante. Se estima que la depresión puede estar afectando a casi 300 millones de personas en todo el mundo. Se trata de un trastorno mental común con una alta incidencia, que afecta al 6 % de la población, con una prevalencia media en la vida del 16 %. Las repercusiones de la depresión son importantes y no sólo provocan un deterioro de la salud equivalente al de otras enfermedades médicas crónicas (por ejemplo, la angina de pecho, la artritis, el asma o la diabetes), sino que también empeora sustancialmente los resultados globales de salud cuando se produce en comorbilidad con otras enfermedades. Además, debemos añadir el importante impacto funcional asociado a este trastorno, que constituye la principal causa de pérdida de años de vida útil.

La depresión se considera una enfermedad compleja, es decir, las causas de la depresión incluyen complicadas interacciones entre factores sociales, psicológicos y biológicos. Las experiencias vitales adversas, como el abuso infantil, las pérdidas económicas o factores como la exclusión social, la pobreza o el desempleo, contribuyen y pueden ser catalizadores del desarrollo de esta enfermedad. Este hecho hace que la depresión se presente con expresiones clínicas muy heterogéneas que con frecuencia hacen que sea difícil su detección y abordaje. Esta misma amplia gama de factores que condicionan su génesis tienen un impacto significativo en su curso y también en la respuesta final al tratamiento.

El objetivo actual del tratamiento de la depresión es asegurar que los síntomas de la enfermedad desaparezcan y al mismo tiempo que la persona que la padece recupere su capacidad funcional de forma completa. En el tratamiento del trastorno depresivo, tanto la psicoterapia como la psicofarmacología son eficaces. Sin embargo, aproximadamente en un 30 % de las personas afectadas la depresión no remite, incluso después de varios intentos de tratamiento adecuado. Afortunadamente se está añadiendo una cantidad sustancial de evidencia que hace que las opciones terapéuticas disponibles sean más extensas y complejas. En este sentido, el objetivo de estas pautas de actuación y seguimiento (PAS), es proporcionar un documento que ayude en el proceso de toma de decisiones en el tratamiento de la depresión. En línea con la filosofía de estas publicaciones queremos proporcionar no solo

información específica al profesional sino también centrarnos en la perspectiva del paciente, en relación con la continuidad de atención y seguimiento.

Para la elaboración de estas recomendaciones, diferentes profesionales con una amplia experiencia en el tratamiento y el estudio de la depresión han realizado una detallada revisión de la literatura y han seleccionado los documentos más relevantes para que las pautas de actuación estén sustentadas en la mayor evidencia disponible.

En consonancia con la complejidad de la depresión, el enfoque terapéutico de las personas que sufren este trastorno debe consistir en un abordaje integral que incluya diferentes ámbitos de acción. Con ese fin, se ha tratado de proporcionar instrumentos para la correcta identificación de las personas que padecen depresión y la definición de un marco terapéutico apropiado, en el que se puedan identificar las fases del tratamiento antidepresivo, la importancia de la intervención temprana y la promoción de una buena adherencia tras establecer una colaboración adecuada con el paciente.

En este intento de adoptar un enfoque integral, hemos incorporado en las pautas, recomendaciones relacionadas la prescripción de hábitos saludables, específicamente el ejercicio físico y la dieta. En este sentido, hemos tratado de sensibilizar a los y las profesionales de la salud mental para que incluyan de forma rutinaria estas recomendaciones en el tratamiento integral de la enfermedad depresiva.

Un aspecto ineludible es abordar el papel fundamental de la psicoterapia en el tratamiento de la depresión. Hemos incluido un capítulo en el que se han examinado en detalle los factores comunes a las diferentes corrientes psicoterapéuticas que presentan una eficacia probada en el tratamiento de la depresión. Además, las autoras plantean enfoques psicoterapéuticos más innovadores en la psicoterapia de la depresión, así como algunos ejemplos que ilustran la intervención psicoterapéutica en pacientes con cuadros depresivos.

Asimismo, se ha dedicado un apartado específico al tratamiento médico de la depresión, en el que el objetivo ha sido establecer pautas basadas en la mayor evidencia disponible, se ha fijado el objetivo de establecer los criterios de selección de los diferentes tratamientos según las características clínicas del episodio depresivo y las particularidades de la estrategia tera-

péutica. En este mismo apartado se han establecido también las pautas de tratamiento en los casos con falta de respuesta o respuesta insuficiente, discutiéndose las diferentes alternativas tanto farmacológicas como en base a terapias físicas.

Por otro lado, sabemos que la depresión es dos veces más común en las mujeres que en los hombres, esta realidad hace inevitable que proporcionemos directrices específicas para el enfoque y el tratamiento de la depresión en las mujeres, con especial énfasis en el período perinatal. Creemos que hablar específicamente de la depresión en la mujer es una necesidad, a menudo no cubierta por el sesgo negativamente androcéntrico que ha caracterizado a la medicina, no se nos escapa el hecho paradójico de dar consideración específica a la población que sufre al menos las dos terceras partes de todas las depresiones tratadas.

Tampoco queremos ignorar el hecho de que la distribución por edades confirma que la depresión está presente a lo largo de toda la vida, la inclusión de secciones específicas para la depresión infantil y la depresión en los ancianos es una respuesta a este hecho. El desarrollo de más investigación y directrices de tratamiento específicas en estas poblaciones en ambos extremos de la vida es otra necesidad no suficientemente cubierta que hemos tratado de abordar en esta guía.

Por último, no hemos querido renunciar a tratar el complejo enfoque de la depresión que coexiste con el trastorno por consumo de sustancias, profundizando en la relación recíproca que existe entre ambos trastornos y el riesgo que uno tiene sobre el desarrollo del otro, para terminar, revisando los diversos enfoques terapéuticos que existen en la actualidad para el tratamiento de este cuadro clínico.

**Dr. Narcís Cardoner Álvarez**
*Coordinador científico*
*"Depresión"*

# Abordaje terapéutico de la depresión

**Dr. Francisco Javier de Diego Adeliño**

*Psiquiatra. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Profesor asociado.*
*Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona.*
*Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Barcelona. CIBERSAM*

**Dr. Carlo Alemany Santamaria**

*Psiquiatra. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Barcelona*

## Objetivos docentes

La depresión es una enfermedad altamente prevalente, discapacitante y recurrente. Los objetivos de este capítulo son los de plasmar los factores más importantes a evaluar para enfocar un adecuado marco terapéutico, conocer las fases del tratamiento antidepresivo, la importancia de la intervención precoz y el estímulo de una buena adherencia tras construir una adecuada alianza con el paciente.

## Introducción

La depresión es una enfermedad de elevada prevalencia que afecta a un 6 % de toda la población mundial cada año y que se caracteriza por elevadas tasas de recurrencia y, en algunos casos, periodos prolongados y persistentes de sintomatología crónica[(1)]. Además de asociar importantes cotas de sufrimiento subjetivo para el que la padece, comporta un deterioro significativo de la calidad de vida, de las relaciones sociales y familiares, del ajuste funcional y de la productividad laboral. La depresión también confiere un exceso de mortalidad prematura, no solo por ser la enfermedad más relacionada con la conducta suicida, sino por la elevada tasa de comorbilidades médicas con las que se relaciona y que la convierten en uno de los problemas de salud pública principales en todo el mundo.

Comprender su curso evolutivo, la sintomatología y complicaciones que pueden producirse en cada una de sus fases son algunos de los puntos de partida más importantes para establecer los objetivos y el marco de abordaje terapéutico, compuesto por una combinación de intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas y psicosociales que serán desarrolladas con mucho más detalle en los siguientes capítulos.

## Un buen diagnóstico: antes, durante y después del tratamiento

Un requisito indispensable para establecer un buen plan de abordaje terapéutico es realizar un diagnóstico apropiado del cuadro. La tabla 1 muestra los criterios diagnósticos según los sistemas de clasificación internacionales más importantes.

**Tabla 1. Diagnóstico del episodio depresivo mayor**

| Criterios abreviados CIE-11[2] | Criterios abreviados DSM-5[3] |
|---|---|
| Un episodio depresivo mayor se caracteriza por un periodo de estado de **ánimo depresivo casi a diario** o **disminución del interés en las actividades** durante, al menos, 2 semanas, acompañado de otros síntomas, como:<br>■ Dificultad para **concentrarse**<br>■ Sentimientos de **inutilidad** o **culpa** excesiva o inapropiada<br>■ **Desesperanza**<br>■ **Pensamientos** recurrentes de **muerte** o **suicidio**<br>■ Cambios en el **apetito** o el **sueño**<br>■ **Agitación o enlentecimiento** psicomotor<br>■ **Energía** reducida o **fatiga** | **≥ 5 de los síntomas siguientes** deben haber estado presentes durante, al menos, 2 semanas y uno de ellos debe ser el ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer:<br>1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días<br>2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días<br>3. Pérdida o aumento de apetito o del peso (> 5 %)<br>4. Insomnio o hipersomnia<br>5. Agitación o retardo psicomotor observable por otros<br>6. Fatiga o pérdida de energía<br>7. Sentimientos de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada<br>8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o para tomar decisiones<br>9. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio o plan para suicidarse |

Independientemente de estos criterios, el cuadro depresivo mayor puede venir acompañado de **otros síntomas** característicos, como somatizaciones corporales diversas y una mayor sensibilidad al dolor y al estrés que conducen al paciente a sentirse desbordado por mínimos contratiempos o incluso a justificar inapropiadamente su estado con los problemas que le rodean. A veces, las quejas corporales o cognitivas pueden ser tan intensas que enmascaran el resto del cuadro, retrasando y/o dificultando el diagnóstico (tradicionalmente, se las denomina "depresiones enmascaradas").

Un **acontecimiento estresante** significativo, como la muerte de un ser querido, divorcio, pérdidas económicas, enfermedades graves, etc., pueden dar lugar a reacciones con sintomatología similar a la de la depresión, usualmente menos desproporcionada, menos disfuncional y más acotada en el tiempo. Un proceso de **duelo** o un **trastorno adaptativo** que se prolongue en el tiempo y se presente con síntomas graves y limitantes puede llegar a reunir criterios de depresión y requerirá el debido tratamiento, más allá de las intervenciones oportunas en torno al problema precipitante.

El precepto de "diagnosticar antes de tratar" no solo es indispensable en las primeras evaluaciones del paciente, sino que debe mantenerse vigente durante todo el seguimiento, especialmente cuando la respuesta al tratamiento sea insuficiente. Las tablas 2 y 3 resumen algunas de las claves más importantes al respecto.

**Tabla 2. Claves de la evaluación de la depresión para establecer un correcto abordaje terapéutico**

| Áreas a evaluar | Consideraciones para el abordaje |
|---|---|
| **Características clínicas o fisiológicas** | La intensidad de los síntomas y su impacto funcional determinan la **gravedad** y condicionan el abordaje[4]:<br>■ **LEVE:** priman las intervenciones de apoyo, psicoeducativas y psicoterapéuticas. La farmacoterapia es opcional, pero recomendable si la duración es prolongada<br>■ **MODERADAS Y GRAVES:** requieren antidepresivos o tratamiento combinado (farmacológico y psicoterapéutico); en algunos casos se debe considerar el ingreso hospitalario e incluso la terapia electroconvulsiva |

**Tabla 2. Claves de la evaluación de la depresión para establecer un correcto abordaje terapéutico *(continuación)***

| Áreas a evaluar | Consideraciones para el abordaje |
|---|---|
| | **Combinar farmacoterapia y psicoterapia** desde el inicio produce mejores resultados que cualquiera de los dos tratamientos por separado.<br>Asociar psicoterapia a farmacoterapia y a la inversa, una vez se constata una respuesta insuficiente, han demostrado ser estrategias eficaces |
| | El **predominio de ciertos síntomas** puede sugerir el uso de antidepresivos con mecanismos de acción diferenciales o de espectro más amplio y algunos subtipos clínicos requieren abordajes terapéuticos específicos (ver tabla 3) |
| **Ideación suicida** | La **ideación suicida** o la posible planificación de un intento deben ser cuidadosamente interrogadas siempre, pero sobre todo al inicio y en las primeras semanas de tratamiento, cuando todavía no se aprecian sus beneficios. Hablar de ello en un clima apropiado puede suponer un gran alivio para el paciente. Cabrá derivar a los **servicios de urgencia** cuando el riesgo de paso al acto sea elevado |
| **Factores estresantes circundantes** | En ocasiones es la propia depresión la que origina una mayor sensibilidad al estrés y sobredimensiona la vivencia de los problemas. Pero en otras, estos factores pueden contribuir a precipitar o perpetuar el cuadro e interferir en la respuesta al tratamiento, requiriendo un abordaje específico |

**Tabla 2. Claves de la evaluación de la depresión para establecer un correcto abordaje terapéutico *(continuación)***

| Áreas a evaluar | Consideraciones para el abordaje |
|---|---|
| **Soporte familiar y social** | Puede influir en la adherencia al tratamiento y al seguimiento clínico facilitar el acceso a actividades gratificantes y a recursos psicosociales y condicionar el éxito del tratamiento |
| **Rasgos de personalidad premórbidos, nivel de funcionamiento previo y estrategias de afrontamiento disfuncionales** | Pueden requerir **abordajes psicoterapéuticos específicos** y ayudarán a establecer **metas de recuperación** realistas de acuerdo al nivel de ajuste previo.<br>Pero la evaluación de la personalidad puede verse muy condicionada por el propio estado depresivo. Es útil contar con información de sus allegados |
| **Hábitos de vida perjudiciales** | La apatía, la fatiga, los malos hábitos de sueño o la escasa motivación al cambio que pueden acompañar a la depresión conducen a un **estilo de vida sedentario** que puede aumentar el riesgo de comorbilidades y agravar el cuadro |
| | El descuido personal, los malos hábitos dietéticos o la presencia de hiperorexia o de hipersomnia como síntomas atípicos o como efectos adversos de algunos psicofármacos pueden aumentar el riesgo de **obesidad** |
| | El **consumo de alcohol, tabaco** u **otras sustancias** puede dispararse y utilizarse como estrategia desadaptativa de evasión del malestar |
| | El **ejercicio, la dieta** y los **hábitos de vida saludables** pueden favorecer la recuperación en la depresión y las condiciones generales de salud[5, 6] |

**Tabla 2. Claves de la evaluación de la depresión para establecer un correcto abordaje terapéutico *(continuación)***

| Áreas a evaluar | Consideraciones para el abordaje |
|---|---|
| **Comorbilidades psiquiátricas** | Los estudios naturalísticos señalan elevada presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos en depresión[7]. Cuadros de la esfera ansiosa, pero en otros casos trastornos adictivos, trastornos de conducta alimentaria, trastornos de personalidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, etc., que requerirán **intervenciones específicas** |
| **Comorbilidades médicas** | Algunas **enfermedades** (por ejemplo, hipotiroidismo, Parkinson, cáncer de páncreas, etc.) pueden debutar con sintomatología ansioso-depresiva que retrase su diagnóstico. La presencia de quejas somáticas o cognitivas manifiestas también puede enmascarar la depresión (más frecuentemente en ancianos) |
| | La **multimorbilidad** multiplica por 2-3 veces el riesgo de depresión, particularmente aquellas condiciones que cursan con dolor, sufrimiento emocional, complicaciones o limitaciones funcionales[8] |
| | Se requieren **planes coordinados de abordaje** para mejorar los resultados, dado que la presencia conjunta de depresión y enfermedad somática conlleva mayor riesgo de complicaciones, mortalidad, mala adherencia y fracaso del tratamiento de ambas condiciones[9] |
| **Fármacos o drogas de abuso** | Los efectos fisiológicos de **algunos fármacos** (corticoides, betabloqueantes, tamoxifeno, interferon-$\alpha$, isotretinoína, etc.) **o sustancias de abuso** pueden precipitar el cuadro depresivo o causar interferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas que entorpezcan los resultados del tratamiento antidepresivo |

**Tabla 3. Subtipos clínicos de depresión y su abordaje terapéutico específico**

| Subtipo clínico | Síntomas característicos | Tratamiento indicado | Otras consideraciones |
|---|---|---|---|
| **Depresión psicótica**[4] | **Ideas delirantes** y/o **alucinaciones** (generalmente congruentes con el ánimo depresivo) | **Terapia electroconvulsiva** y/o combinación de **antidepresivo + antipsicótico** | Mayor gravedad.<br>Mayor tiempo de recuperación |
| **Depresión melancólica**[4] | Pérdida de **placer** por todas o casi todas las actividades.<br>Falta de **reactividad** a estímulos generalmente placenteros.<br>**Tristeza vital** o desaliento profundo de una cualidad distinta.<br>Empeoramiento matutino y **mejoría vespertina.**<br>**Despertar precoz.**<br>Notable **agitación o retraso psicomotor.**<br>**Anorexia** o **pérdida de peso** importante.<br>**Culpa** excesiva o inapropiada | **Antidepresivos** (especialmente de espectro más amplio, como los tricíclicos o los duales).<br>**Terapia electroconvulsiva** | Los síntomas nucleares de la melancolía son los síntomas psicomotores: hipomimia, lentificación del discurso o de los movimientos corporales, inquietud o agitación espontáneas, etc.<br>Este subtipo de depresión se acompaña a menudo de síntomas psicóticos.<br>Existe un mayor riesgo de conducta suicida y de hospitalización |

**Tabla 3. Subtipos clínicos de depresión y su abordaje terapéutico específico *(continuación)***

| Subtipo clínico | Síntomas característicos | Tratamiento indicado | Otras consideraciones |
|---|---|---|---|
| **Depresión atípica**[4] | Los síntomas atípicos son:<br>■ **Hipersomnia**<br>■ **Hiperorexia** o aumento de peso<br>■ **Síntomas somáticos,** como la parálisis plúmbea<br>■ **Hipersensibilidad al rechazo** interpersonal<br>■ Preservación de la **reactividad** del ánimo | Clásicamente se reporta mejor respuesta a **IMAO** que a antidepresivos tricíclicos<br>La superioridad de IMAO sobre ISRS o duales no está tan bien contrastada | Respuesta más pobre a la farmacoterapia y mayor riesgo de cronicidad<br>Posiblemente los IMAO, más que un tratamiento específico para este subtipo, son un tratamiento más eficaz para la depresión resistente en general |
| **Depresión bipolar**[10] | El episodio agudo puede ser virtualmente indistinguible de una depresión unipolar, pero algunas características pueden ser indicadoras:<br>■ **Sintomatología mixta** (irritabilidad, disforia, inquietud, tensión interna, taquipsiquia...). | **Con indicación aprobada:**<br>■ **Fluoxetina + olanzapina**<br>■ **Quetiapina** de liberación inmediata o prolongada<br>■ **Lurasidona**<br>■ **Terapia electroconvulsiva** (si grave o resistente) | La coincidencia de algunos de estos otros factores aumentan la sospecha:<br>■ Historia familiar de trastorno bipolar<br>■ Debut temprano (edad media de debut a los 22 años)<br>■ Debut en periodo posparto |

**Tabla 3. Subtipos clínicos de depresión y su abordaje terapéutico específico *(continuación)***

| Subtipo clínico | Síntomas característicos | Tratamiento indicado | Otras consideraciones |
|---|---|---|---|
| | ■ Síntomas de **viraje bajo tratamiento antidepresivo**<br>■ Presencia más frecuente de síntomas **atípicos,** síntomas **psicóticos, retraso psicomotor**<br>■ **Variaciones diurnas** del estado de ánimo<br>■ Mayor necesidad de **hospitalización**<br>■ Mayor historia de **conducta autolítica** | El uso de **antidepresivos** es común, pero controvertido (deberían siempre asociarse a **eutimizantes** con eficacia en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, como sales de litio, valproato, carbamazepina o algunos antipsicóticos atípicos)<br>**Lamotrigina** o **quetiapina** han demostrado superioridad en fase de mantenimiento en caso de polaridad predominante depresiva | ■ Patrón estacional (depresiones predominantemente en invierno)<br>■ Duraciones cortas y mayor número de episodios previos<br>■ Resistencia al tratamiento antidepresivo<br>Un episodio maniaco o hipomaniaco previo, no precipitado por antidepresivos o sustancias, confirmaría el diagnóstico |

IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

## Modelo de atención por pasos en el abordaje de la depresión

El abanico de intervenciones psicoeducativas, psicosociales, psicoterapéuticas, farmacológicas o físicas se articula en función de cada caso desde los diferentes

recursos sociales y sanitarios ambulatorios u hospitalarios. El **modelo de atención por pasos** para el abordaje terapéutico de la depresión propuesto por la guía NICE de Reino Unido[11] sitúa a las intervenciones menos intrusivas y más efectivas en el primer escalón, ofreciendo las siguientes si las opciones anteriores fracasan y considerando algunas preferencias del paciente o la propia gravedad de la enfermedad. La depresión compleja incluye aquella que se muestra refractaria a múltiples tratamientos, la que asocia sintomatología psicótica y/o comorbilidades psiquiátricas o factores psicosociales adversos significativos.

**Figura 1. Modelo de atención por pasos del abordaje terapéutico de la depresión**

Elaborada a partir de la referencia (11).

## Fases del tratamiento antidepresivo

Con respecto a la medicación antidepresiva, se describen tres fases particularmente sensibles (tabla 4).

**Tabla 4. Fases del tratamiento antidepresivo[4]**

| Aguda | Continuación | Mantenimiento |
|---|---|---|
| ■ **Duración**: 8-12 semanas<br>■ **Objetivo: Remisión completa** (RC): desaparición de los síntomas total o casi totalmente, al menos por debajo de un umbral usualmente defininido mediante las escalas clínicas | ■ **Duración:** ≥ 6-9 meses desde la RC. Prolongar hasta 1 año si existen factores de riesgo de recaída:<br>• Episodio grave (especialmente con síntomas psicóticos o melancólicos)<br>• Episodio de larga duración<br>• Curso resistente al tratamiento en la fase aguda<br>• Sintomatología residual persistente<br>• Debut a edad temprana (< 25 años)<br>• Antecedentes de depresión en familiar de primer grado<br>■ **Objetivos:**<br>• Disminuir riesgo de **recaída** (empeoramiento significativo dentro de los 6 primeros meses tras la respuesta)<br>• **Recuperación** sintomática (ausencia de síntomas residuales) y funcional (retorno al nivel de ajuste previo) de forma sostenida | ■ A considerar en caso de episodios depresivos previos y/o presencia de los factores de riesgo de recurrencia (nuevos episodios después de 6 meses de haber logrado la RC)<br>■ **Duración:**<br>• 9-12 meses (1 episodio previo)<br>• 2-3 años (2 episodios previos), prolongable si costó alcanzar la RC o la velocidad de recurrencia fue elevada.<br>• 5-10 años o indefinida (particularmente si han existido ≥ 2 fracasos para discontinuar el tratamiento con recurrencia dentro del año siguiente)<br>■ **Objetivo:** prevención de recurrencias y de cronicidad |

**La disminución del riesgo suicida es un objetivo prioritario en todas las fases**

## Intervención precoz, evaluación y optimización temprana del tratamiento

Parece demostrado que la intervención precoz es capaz de mejorar las posibilidades de éxito en depresión[12]. Partiendo de algunas evidencias contrastadas y recomendaciones de las guías terapéuticas de referencia, algunos autores han establecido bajo el término de "tratamiento optimizado temprano", una serie de medidas dirigidas a potenciar una intervención precoz y una toma de decisiones más rápida e individualizada con la intención de aumentar las probabilidades de recuperación en depresión[13]. En la tabla 5 se detallan las claves más importantes a considerar.

**Tabla 5. Claves del tratamiento optimizado temprano (TOT) en depresión**

| | |
|---|---|
| **1. Optimizar e individualizar desde el inicio** | ■ Acortar el tiempo de diagnóstico y de inicio del tratamiento antidepresivo: los pacientes que son tratados antes obtienen mejores resultados y se recuperan más rápidamente[12]<br>■ Utilizar escalas para complementar la información recogida y definir mejor el estado basal<br>■ Individualizar en lo posible el tratamiento<br>■ Aumentar las expectativas hacia el tratamiento, disipar los prejuicios, reducir el riesgo autolítico, construir alianza terapéutica e involucrar al paciente en la toma de decisiones[14] |
| **2. Seguimiento temprano (semana 2)** | ■ Evaluar la progresión mediante el apoyo de escalas ha demostrado guiar la toma de decisiones y mejorar los resultados[15]<br>■ Considerar optimizar en caso de mínimos cambios o cambiar en caso de aparición de efectos adversos significativos<br>■ Ofrecer apoyo y reducir el riesgo autolítico |

**Tabla 5. Claves del tratamiento optimizado temprano (TOT) en depresión *(continuación)***

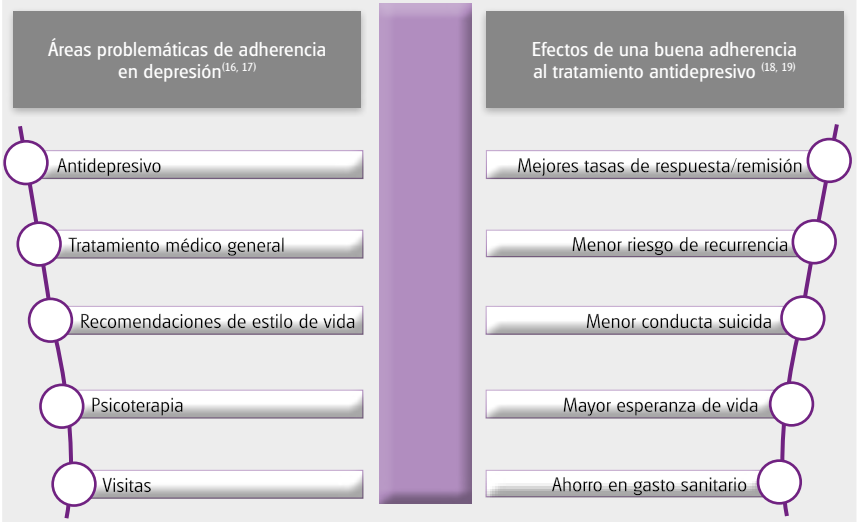
| | |
|---|---|
| **3. Evaluación y ajuste (semanas 4-6)** | ■ Reevaluación a las 4-6 semanas para valorar, si cabe, un cambio o ajuste de tratamiento antidepresivo<br>■ Objetivo: la remisión completa<br>■ Asegurar y reforzar la adherencia al tratamiento |
| **4. Reevaluación (semana 8)** | ■ Reevaluación a los 2 meses, poniendo especial acento en la desaparición de la sintomatología residual. Considerar nuevos ajustes y estrategias terapéuticas en caso necesario<br>■ Objetivo: la recuperación sintomática y funcional |
| **5. Supervisión regular (fase de continuación y mantenimiento)** | ■ Ayudar a los pacientes a permanecer libres de síntomas, buscar la recuperación funcional y prevenir la recurrencia<br>■ Promover el bienestar general y un adecuado estilo de vida |

## La adherencia al tratamiento: un reto y una oportunidad

Se estima que entre un 40-60 % de los pacientes con depresión no se adhiere adecuadamente al tratamiento prescrito, al menos en alguna de las etapas del seguimiento, ya sea porque lo abandona prematuramente, porque lo toma de forma irregular, porque lo inicia a menor dosis de la indicada o porque ni siquiera llega a iniciarlo[14]. Pero el problema de la falta de adherencia no se limita al tratamiento antidepresivo: cuando la depresión se asocia a enfermedades médicas se triplica el riesgo de incumplimiento del resto de tratamientos médicos y de las intervenciones psicoeducativas[15]. De hecho, existe también un notable porcentaje de abandono de la psicoterapia y del propio seguimiento clínico[16, 17]. Por el contrario, cuando se consigue estimular una buena adherencia, los resultados del tratamiento mejoran, se reduce el riesgo de recurrencia y de conducta suicida y, de hecho, disminuye

la mortalidad general, pudiendo suponer, por extensión, un importante ahorro de inversión sanitaria[18, 19] (figura 2).

**Figura 2. Contraposición entre las áreas problemáticas y los efectos de una buena adherencia en depresión**




Elaborada a partir de las referencias (16-19).

Unas **bajas expectativas** del paciente hacia el tratamiento, una **percepción de menor necesidad** del mismo y el **temor a los efectos secundarios** aumentan el riesgo de mala adherencia, pero todas estas condiciones tienden a mejorar si se consigue fidelizar al paciente a lo largo del seguimiento[14]. Por otro lado, una mayor **gravedad del cuadro** o un mayor número de **fracasos previos** al tratamiento durante el seguimiento contribuyen a reducir las expectativas del tratamiento, mientras que la aparición de efectos adversos, lógicamente, incrementa la percepción de daño potencial de la medicación.

Definitivamente, conviene explorar y abordar estos prejuicios y temores del paciente, puesto que el cambio puede contribuir a mejoras significativas de la adherencia y las tasas de respuesta. La **empatía** del médico o el terapeuta y la construcción de una buena **alianza con el paciente** han demostrado mejorar no solo las cifras de adherencia, sino también los propios resultados del tratamiento[20, 21].

## Bibliografía

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16065.
2. Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional de enfermedades para estadísticas de morbilidad y mortalidad (11.ª revisión).
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM 5. American Psychiatric Association; 2013.
4. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334-85.
5. Bricca A, Harris LK, Jäger M, Smith SM, Juhl CB, Skou ST. Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ageing Res Rev. 2020;63:101166.
6. Ljungberg T, Bondza E, Lethin C. Evidence of the Importance of Dietary Habits Regarding Depressive Symptoms and Depression. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(5):1616.
7. Rush AJ, Zimmerman M, Wisniewski SR, Fava M, Hollon SD, Warden D, et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. J Affect Disord. 2005;87(1):43-55.
8. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2017;221:36-46.
9. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. Lancet. 2007;370(9590):859-77.
10. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. J Affect Disord. 2014;169(Suppl 1):S12-6.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: recognition and management. NICE. 2016.
12. De Diego-Adeliño J, Portella MJ, Puigdemont D, Pérez-Egea R, Álvarez E, Pérez V. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. J Affect Disord. 2010;120(1-3):221-5.
13. Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ, McIntyre RS, McIntosh D, MacQueen GM, et al. Functional Recovery in Major Depressive Disorder: Focus on Early Optimized Treatment. Prim Care Companion CNS Disord. 2016;18(5).
14. Aikens JE, Klinkman MS. Changes in patients' beliefs about their antidepressant during the acute phase of depression treatment. Gen Hosp Psychiatry. 2012;34(3):221-6.

15. Guo T, Xiang YT, Xiao L, Hu CQ, Chiu HF, Ungvari GS, et al. Measurement-Based Care Versus Standard Care for Major Depression: A Randomized Controlled Trial With Blind Raters. Am J Psychiatry. 2015;172(10):1004-13.

16. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med. 2000;160(14):2101-7.

17. Swift JK, Greenberg RP. Premature discontinuation in adult psychotherapy: a meta-analysis. J Consult Clin Psychol. 2012;80(4):547-59.

18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. OMS. 2000.

19. Krivoy A, Balicer RD, Feldman B, Hoshen M, Zalsman G, Weizman A, et al. Adherence to antidepressants is associated with lower mortality: a 4-year population-based cohort study. J Clin Psychiatry. 2016;77(5):e566-72.

20. Burns DD, Nolen-Hoeksema S. Therapeutic empathy and recovery from depression in cognitive-behavioral therapy: a structural equation model. J Consult Clin Psychol. 1992;60(3):441-9.

21. Salazar-Fraile J, Sempere-Verdú E, Pérez-Hoyos S, Tabarés-Seisdedos R, Gómez-Beneyto M. Five Interpersonal Factors Are Predictive of the Response to Treatment of Major Depression With Antidepressants in Primary Care. Front Psychiatry. 2018;9:416.

# Prescripción de hábitos saludables para la depresión

**Dr. Vicent Balanzá Martínez**

*Psiquiatra. Profesor Titular de Psiquiatría. Departament de Medicina. Universitat de València. CIBERSAM*

## Objetivos docentes

Conocer la eficacia de los hábitos saludables (ejercicio y dieta) para el tratamiento y la prevención de la depresión. Sensibilizar a los profesionales de la salud mental para incluirlos en el manejo integral de la depresión en la práctica clínica.

## Los hábitos saludables en la depresión

El tratamiento convencional de la depresión con antidepresivos y psicoterapia es eficaz, aunque no todos los pacientes responden y las tasas de remisión son modestas. Las personas con depresión tienen una mayor propensión a seguir hábitos de vida poco saludables, como dietas de pobre calidad, niveles bajos de actividad física, problemas de sueño, tabaquismo y abuso de alcohol[1]. Aunque todos ellos empeoran los síntomas depresivos y la salud física, son factores de riesgo modificables y, por tanto, deberían ser un objetivo de la intervención temprana en depresión.

La actividad física, la dieta saludable y el descanso reparador son los tres elementos básicos de la vida saludable. En la actualidad, la vida saludable se considera un constructo multidimensional que incluye también el apoyo social, la gestión del estrés y el contacto con la naturaleza[2]. La llamada "Medicina de los hábitos saludables" *(Lifestyle Medicine)* consiste en modificarlos con finalidad terapéutica. Su eficacia es muy consistente en numerosas enfermedades, pero su importancia para la salud mental está cobrando un valor creciente.. Este capítulo se centrará en el papel de la actividad física/ejercicio y de la dieta/nutrición en el tratamiento, pero también en la prevención de la depresión.

## Actividad física y ejercicio

### PAPEL EN LA PREVENCIÓN

Se sabe que el ejercicio habitual reduce el estrés, favorece el descanso reparador y mejora el estado de ánimo. Además, fomenta la participación activa del usuario

en los autocuidados y en el proceso de recuperación. Las personas con depresión realizan menos actividad física (AF) y tienen más conductas sedentarias que la población general[3]. La causalidad inversa se ha descartado, es decir, la depresión no es la causa de la falta de AF, sino al contrario[4].

Los estudios prospectivos de cohortes poblacionales demuestran de forma consistente que la AF, incluso ligera, es un importante factor protector para la aparición de depresión, mientras que bajos niveles de AF aumentan dicho riesgo[5]. Además, el tiempo total de sedentarismo se asocia con síntomas depresivos, de forma independiente a la AF[6]. Para prevenir la depresión en la población general, hay un interés creciente en seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que son, al menos, 150 minutos de actividad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa por semana.

## TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

La guía de la Asociación Europea de Psiquiatría apoya de forma consistente la eficacia antidepresiva del ejercicio[7]. El ejercicio aeróbico es más eficaz que la no intervención para reducir los síntomas depresivos y esta eficacia es comparable a la del tratamiento estándar con antidepresivos y psicoterapia[8]. Estas recomendaciones se refieren principalmente al ejercicio aeróbico, como andar, correr y nadar. Hay indicios sobre los beneficios del entrenamiento en resistencia[9] que es necesario confirmar. La duración del programa está menos clara, si bien la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomienda entre 10 y 14 semanas[10]. En la tabla 1 aparecen las recomendaciones sobre ejercicio basadas en la evidencia actual[7].

**Tabla 1. Ejercicio y depresión: recomendaciones para la práctica clínica**

- El ejercicio debe usarse como tratamiento coadyuvante de la depresión leve-moderada
- Se recomiendan entre dos y tres sesiones semanales de ejercicio moderado (aeróbico y/o entrenamiento en resistencia) de 45-60 minutos de duración
- La eficacia antidepresiva y la adherencia a los programas aumentan cuando las sesiones son supervisadas y dirigidas por especialistas en actividad física
- El ejercicio puede mejorar el estado de forma (*fitness* cardiorrespiratorio) y la calidad de vida de las personas con depresión
- No hay pruebas de que el ejercicio mejore los síntomas de ansiedad ni el funcionamiento cognitivo

Elaborada a partir de la referencia (7).

## APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Pese a su eficacia, el ejercicio está infravalorado e infrautilizado en salud mental. Como factor de riesgo, se explora menos que los síntomas depresivos, y cuando se ofrece como parte del tratamiento, suele ser de una forma poco estructurada y sin una prescripción detallada[11]. En la tabla 2 se proponen algunos elementos básicos para su prescripción.

**Tabla 2. Propuestas para la prescripción de actividad física habitual**

- Ofrecerlo como una opción, generalmente añadida al tratamiento convencional
- Antes de empezar, se recomienda verificar posibles problemas de salud
- Dado que empezar directamente con ejercicio o deporte suele ser complicado para las personas con depresión, es preferible empezar con dosis bajas de actividad, por ejemplo, 10-15 minutos diarios de paseo a paso ligero
- La dosificación debe ser gradual, flexible y adaptada a las preferencias personales, para aumentar la motivación intrínseca del participante
- Se recomienda individualizar el programa con ayuda de especialistas
- Es más factible en las fases subaguda y de recuperación de la depresión
- Un mensaje clave es que cualquier nivel de actividad es mejor que el sedentarismo

La escasa implementación de la AF en la práctica clínica podría deberse a varios prejuicios y creencias erróneas de los profesionales sanitarios, como, por ejemplo, que solo el ejercicio intenso es eficaz, que sus beneficios se limitan a los síntomas somáticos de la depresión o que los pacientes con depresión carecen de la motivación suficiente para cambiar sus hábitos[11]. Para los profesionales, la falta de formación para prescribir programas de ejercicio, la falta de recursos y el estigma social representan los obstáculos principales[12].

La lenta incorporación del ejercicio a las guías clínicas es otra barrera para su implementación. La guía australiana establece un abordaje de la depresión por pasos desde la Atención Primaria de salud, en que los hábitos saludables son un primer escalón de intervenciones "menos intensivas" antes de pasar al tratamiento convencional[13]. La guía canadiense recomienda el ejercicio en monoterapia como primera línea para la depresión leve-moderada y como un tratamiento

adyuvante de segunda línea para la depresión grave[14]. Sin embargo, la mayoría de las guías aún no incluyen la AF como una intervención recomendada para la depresión leve a moderada[15]. Esto podría deberse en parte a que no se ha establecido una relación óptima entre la dosis de ejercicio y la respuesta terapéutica[16].

En resumen, la eficacia del ejercicio y la AF para prevenir y tratar la depresión se ha demostrado de forma consistente. Las guías clínicas más recientes recomiendan promover la AF como una estrategia eficaz para prevenir la incidencia de depresión y como un tratamiento de primera línea para la depresión leve-moderada.

## DIETA Y NUTRICIÓN

En este apartado se abordarán tres elementos que forman parte de la psiquiatría nutricional[17]: intervenciones dietéticas, suplementos nutricionales y probióticos.

### INTERVENCIONES DIETÉTICAS

Numerosos estudios observacionales concluyen que seguir una dieta saludable, como la mediterránea, se asocia a un menor riesgo de desarrollar síntomas depresivos o depresión clínica, mientras que una alta adherencia a dietas de baja calidad se asocia con un mayor riesgo[18]. Los expertos han establecido cinco recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención de la depresión mediante dieta (tabla 3)[19].

**Tabla 3. Recomendaciones para la prevención de la depresión con dieta**

1. Seguir una dieta tradicional de alta calidad, como la mediterránea
2. Incluir un alto consumo de alimentos ricos en ácidos Omega-3: pescados azules, nueces, aceite de oliva
3. Aumentar el consumo de alimentos ricos en nutrientes, con alto contenido en fibra y bajo en grasas saturadas y trans: frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, frutos secos y semillas
4. Limitar el consumo de alimentos pobres en nutrientes y ricos en grasas saturadas y trans, azúcares refinados y añadidos: productos procesados, comida rápida, refrescos azucarados, dulces y bollería industrial
5. Sustituir los alimentos del grupo 4 por los del grupo 3 ya que son predictores de un alto y bajo riesgo de síntomas depresivos, respectivamente

Elaborada a partir de la referencia (19).

Sin embargo, es muy importante recalcar que el papel causal de la dieta en la prevención de la depresión no está tan demostrado como en el caso del ejercicio. Las intervenciones orientadas a mejorar la calidad de la dieta mejoran los síntomas depresivos, principalmente en la población general[20]. Los escasos ensayos con muestras de pacientes diagnosticados de depresión coinciden en señalar que optimizar la calidad de la dieta es eficaz para reducir los síntomas depresivos y alcanzar la remisión clínica en adultos [21, 22]. Es necesario confirmar estos resultados prometedores mediante ensayos clínicos con muestras mayores.

### SUPLEMENTOS NUTRICIONALES Y PROBIÓTICOS

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 cuentan con la mayor evidencia para el tratamiento de la depresión, con un tamaño del efecto de pequeño a moderado[23]. Su eficacia es mayor cuando se añaden al antidepresivo, con dosis de, al menos, 2 gramos diarios, con, al menos, 50 % de ácido eicosapentaenoico (EPA) y en pacientes con biomarcadores de inflamación elevados[24]. Los suplementos de vitamina $B_9$ (folatos), especialmente dosis altas (15 mg/día) de metilfolato, tienen un efecto antidepresivo de tamaño pequeño. Los minerales y otras vitaminas no son eficaces, aunque deben confirmarse datos prometedores con suplementos de vitamina D[23]. El efecto antidepresivo de los probióticos es significativo, aunque modesto, en pacientes con depresión, pero no en otras enfermedades con síntomas depresivos comórbidos ni en la población general[25]. La combinación de varias cepas de probióticos es más eficaz que una sola cepa, pero en la actualidad se desconoce cuál es la combinación de cepas y las dosis más eficaces.

En resumen, las intervenciones dietéticas constituyen una estrategia coadyuvante, pero no sustitutiva, del tratamiento convencional de la depresión. Su eficacia para prevenir la depresión está menos documentada. En la práctica, se trata de dietas de alta calidad, como la mediterránea, que aportan los nutrientes esenciales para un óptimo funcionamiento cerebral. Las intervenciones dietéticas son más eficaces que la suplementación con nutrientes[23].

## Un horizonte prometedor: la psiquiatría de la vida saludable

Los mecanismos que sustentan la eficacia antidepresiva de la dieta y del ejercicio empiezan a conocerse. Ambos pueden ejercer cambios en la neuroplasticidad, la inflamación, el estrés oxidativo, el sistema endocrino, la autoestima y la autoeficacia[26]. Como los antidepresivos, actúan en los mecanismos biológicos y psicosociales implicados en la fisiopatología de la depresión. Además, diversos estudios

clínicos y preclínicos sugieren que la eficacia del tratamiento convencional es mayor en entornos estimulantes y con hábitos de vida saludables[27].

Poner en marcha programas de hábitos saludables es un reto en la depresión, pero estos programas son viables cuando cuentan con apoyo y supervisión suficientes[28]. El ejercicio y la dieta son intervenciones eficaces y bien toleradas, por lo que deberían ofrecerse como parte del tratamiento integral de la depresión en la práctica clínica. La psiquiatría basada en la vida saludable *(Lifestyle Psychiatry)* debería formar parte del currículo formativo en salud mental para fomentar su prescripción en la consulta diaria. Otro elemento interesante es la colaboración con los profesionales de la dieta/nutrición y del ejercicio, quienes podrían integrarse en los equipos de salud mental en un futuro próximo.

La utilización creciente de las tecnologías digitales, como pulseras de actividad y aplicaciones móviles, seguramente impulsará las intervenciones *online* basadas en hábitos saludables, especialmente en un contexto de pandemia[29]. Además, es necesario realizar ensayos clínicos pragmáticos para determinar su eficacia a largo plazo y la relación dosis-respuesta terapéutica. La estratificación de los ensayos mediante biomarcadores y *clusters* de síntomas permitirá identificar subgrupos de pacientes que pueden obtener el máximo beneficio, los predictores de respuesta y, en definitiva, personalizar los tratamientos basados en hábitos saludables[30].

## Bibliografía

1. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D, Rosenbaum S, Galletly C, et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. Lancet Psychiatry. 2019;6(8):675-712.
2. Balanzá-Martínez V, Kapczinski F, De Azevedo Cardoso T, Atienza-Carbonell B, Rosa AR, Mota JC, et al. The assessment of lifestyle changes during the COVID-19 pandemic using a multidimensional scale. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2020 Aug 29:S1888-9891(20)30097-5.
3. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2017;210:139-50.
4. Choi KW, Chen CY, Stein MB, Klimentidis YC, Wang MJ, Koenen KC, et al. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: a 2-sample mendelian randomization study. JAMA Psychiatry. 2019;76(4):399-408.
5. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Psychiatr. 2018;175(7):631-48.

6. Zhai L, Zhang Y, Zhang D. Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. Br J Sports Med. 2015;49(11):705-9.

7. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). Eur Psychiatry J. 2018;54:124-44.

8. Bueno-Antequera J, Munguía-Izquierdo D. Exercise and Depressive Disorder. Adv Exp Med Biol. 2020;1228:271-87.

9. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP. Association of efficacy of resistance exercise training with depressive symptoms: meta-analysis and meta-regression analysis of randomized clinical trials. JAMA Psychiatry. 2018;75:566-76.

10. National Collaborating Centre for Mental Health and National Institute for Health and Clinical Excellence. The treatment and management of depression in adults. Updated ed. Leicester (UK): British Psychological Society; 2010.

11. Belvederi Murri M, Ekkekakis P, Magagnoli M, Zampogna D, Cattedra S, Capobianco L, et al. Physical exercise in major depression: reducing the mortality gap while improving clinical outcomes. Front Psychiatry. 2019;9:762.

12. Kleemann E, Bracht CG, Stanton R, Schuch FB. Exercise prescription for people with mental illness: an evaluation of mental health professionals' knowledge, beliefs, barriers, and behaviors. Braz J Psychiatry. 2020;42(3):271-7.

13. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2015;49(12):1087-206.

14. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 5. Complementary and alternative medicine treatments. Can J Psychiatr. 2016;61(9):576-87.

15. Hess CW, Karter J, Cosgrove L, Hayden L. Evidence-based practice: a comparison of International Clinical Practice Guidelines and current research on physical activity for mild to moderate depression. Transl Behav Med. 2019;9(4):703-10.

16. Hallgren M, Stubbs B, Vancampfort D, Lundin A, Jääkallio P, Forsell Y. Treatment guidelines for depression: greater emphasis on physical activity is needed. Eur Psychiatry. 2016;40:1-3.

17. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. Lancet Psychiatry. 2015;2(3):271-4.

18. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Mol Psychiatry. 2019;24(7):965-86.

19. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. Nutr Neurosci. 2017;20(3):161-71.

20. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. Psychosom Med. 2019;81(3):265-80.

21. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). BMC Med. 2017;15:23.

22. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: a randomized controlled trial (HELFIMED). Nutr Neurosci. 2017; 7:1–14.

23. Firth J, Teasdale SB, Allott K, Siskind D, Marx W, Cotter J, et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry. 2019;18(3):308-24.

24. Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. Psychother Psychosom. 2019;88(5):263-73.

25. Goh KK, Liu YW, Kuo PH, Chung YE, Lu ML, Chen CH. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. Psychiatry Res. 2019;282:112568.

26. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. Neurosci Biobehav Rev. 2019;107:525-39.

27. Rief W, Barsky AJ, Bingel U, Doering BK, Schwarting R, Wöhr M, Schweiger U, et al. Rethinking psychopharmacotherapy: The role of treatment context and brain plasticity in antidepressant and antipsychotic interventions. Neurosci Biobehav Rev. 2016;60:51-64.

28. Serrano Ripoll MJ, Oliván-Blázquez B, Vicens-Pons E, Roca M, Gili M, Leiva A, et al. Lifestyle change recommendations in major depression: Do they work? J Affect Disord. 2015;183:221-8.

29. Balanzá-Martínez V, Atienza-Carbonell B, Kapczinski F, De Boni RB. Lifestyle behaviours during the COVID-19 - time to connect. Acta Psychiatr Scand. 2020;141(5):399-400.

30. Balanzá-Martínez V, Shansis FM, Tatay-Manteiga A, López-García P. Diet and neurocognition in mood disorders - an overview of the overlooked. Curr Pharm Des. 2020;26(20):2353-62.

# Psicoterapias

**Dra. Ainoa Muñoz-Sanjosé*, Dra. Susana Cebolla Lorenzo****

** Psiquiatra. Hospital Universitario La Paz, Madrid. IdiPaz*
*** Psiquiatra. Hospital Universitario La Paz, Madrid. IdiPaz*

**Dra. Ángela Palao Tarrero**

*Psiquiatra. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Profesora Asociada Departamento de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPaz*

## Objetivos docentes

A lo largo del capítulo se pretende señalar el papel clave de la psicoterapia en el tratamiento de la depresión y revisar los factores comunes a las diferentes corrientes psicoterapéuticas que se han mostrado eficaces en psicoterapia y que es preciso tener en cuenta y monitorizar durante el tratamiento. Se presentan las aproximaciones más novedosas, y basadas en la evidencia, en psicoterapia para la depresión y algunos ejemplos de intervención.

## La depresión y el papel de la psicoterapia

La depresión es una entidad clínica amplia y heterogénea, con más de 264 millones de personas afectadas en el mundo[1]. En el momento actual se recomiendan tratamientos dirigidos a las necesidades de pacientes individuales sobre la base de características genéticas, fenotípicas o psicosociales que distinguen a un paciente dado de otros pacientes con similares presentaciones clínicas, con el objetivo de conseguir la remisión completa de los síntomas depresivos y la recuperación funcional de la persona[2, 3]. Esto se puede lograr mediante el uso de psicoterapia, farmacoterapia o ambas[4].

En las últimas décadas, la investigación en el campo de la psicoterapia, especialmente en la depresión, ha ido en aumento, así como las recomendaciones de su uso en las guías de práctica clínica[5-9]. La psicoterapia se ha mostrado tan eficaz como la farmacoterapia, con diferentes resultados con respecto a su superioridad, tanto en el tratamiento de los cuadros agudos como en la prevención de recaídas a corto y largo plazo y en la mejora del deterioro funcional asociado[3].

Para **casos leves de depresión** la psicoterapia puede ser suficiente y es el primer tratamiento que debe ofrecerse. También está indicada para tratar la depre-

sión de gravedad **moderada,** aunque es probable que la medicación sea necesaria, y una combinación de farmacoterapia y psicoterapia es el tratamiento de elección. En casos **graves** se debe considerar la medicación como tratamiento de primera línea y, posteriormente, introducir el tratamiento psicoterapéutico.

En pacientes con depresión leve a moderada, la psicoterapia parece ser tan efectiva como el tratamiento farmacológico. Esta eficacia no está presente en los casos de depresión severa, porque los pacientes están demasiado afectados sintomáticamente para participar en la psicoterapia[(10)].

La evidencia disponible parece indicar que los efectos a largo plazo de algunas psicoterapias, como la terapia cognitivo-conductual (que es la que acumula la cantidad más importante de resultados de eficacia a su favor), persisten durante 1 año o más después del tratamiento, mientras que los antidepresivos solo funcionan mientras se toman. La preferencia expresada por los pacientes por las intervenciones psicoterapéuticas, su efectividad en combinación con antidepresivos y su eficacia y seguridad comparativas en relación con los medicamentos sugieren que la combinación de estas dos opciones de tratamiento podría ser la estrategia óptima para manejar el trastorno depresivo mayor[(11)].

No se han demostrado diferencias sustanciales en cuanto a eficacia entre las principales psicoterapias en el tratamiento de la depresión leve a moderada[(12)]. Cuijpers *et al.* publicaron recientemente los resultados de un metaanálisis sobre el efecto de las psicoterapias tanto en la reducción de síntomas como en la remisión del trastorno depresivo mayor en adultos. Encontraron que después del tratamiento un 62 % de los pacientes ya no cumplían criterios de trastorno depresivo mayor y que el papel de la psicoterapia podría resultar clave en estos resultados, sin encontrarse diferencias entre los diferentes tipo de psicoterapia[(13)].

## Factores terapéuticos comunes en las psicoterapias para la depresión

Aunque existen muchas definiciones de **psicoterapia,** así como múltiples corrientes psicoterapéuticas, podemos acordar que la psicoterapia es un proceso de comunicación interpersonal entre un profesional (terapeuta) y un sujeto necesitado de ayuda por problemas de salud mental (paciente), que tiene como objeto producir cambios para mejorar la salud mental del segundo[(14)].

La psicoterapia es efectiva en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y también de cuadros menores (cuadros subdepresivos o adaptativos), aunque

ha sido difícil mostrar diferencias entre las psicoterapias de diferentes corrientes[15]. El motivo de esta dificultad, según un punto de vista prevaleciente en este campo de estudio, es que los elementos que determinan el beneficio terapéutico son comunes a todas las psicoterapias y, por lo tanto, no es posible distinguir las terapias en términos de efecto del tratamiento. Estos **elementos comunes** están relacionados con el terapeuta y la relación terapéutica, e involucran componentes como calidez, consideración positiva y un genuino sentido de cuidado[16].

Las investigaciones más recientes sobre factores comunes en psicoterapia apoyan la idea de que tanto las características del paciente como las del terapeuta, la relación entre ambos, el método de tratamiento y el contexto en el que se lleva a cabo contribuyen al éxito o fracaso del tratamiento[17, 18]. Los factores proporcionados por el terapeuta que se han mostrado eficaces en psicoterapia aparecen resumidos en la tabla 1[18]. Estos factores terapéuticos comunes deberían tenerse en cuenta para planificar y monitorizar cualquier psicoterapia independientemente de la corriente teórica en la que se base la intervención.

**Tabla 1. Factores del terapeuta que se han mostrado eficaces en psicoterapia y recomendaciones sobre la relación terapéutica[18]**

| Factores eficaces en psicoterapia | Recomendaciones sobre la relación terapéutica |
|---|---|
| La alianza terapéutica<br>La colaboración<br>Trabajar sobre objetivos consensuados<br>Cohesión grupal | Facilitar y cultivar la relación terapéutica como objetivo principal<br><br>Evaluar los comportamientos relacionales (empatía, alianza, cohesión) a través de instrumentos validados<br><br>Adaptar la psicoterapia a características transdiagnósticas que parecen ser eficaces:<br>■ Ser genuino<br>■ Ser expresivo emocionalmente<br>■ Cultivar la esperanza<br>■ Promover la confianza<br>■ Manejar la contratransferencia<br>■ Reparar las rupturas de la alianza<br><br>Sintonizar la psicoterapia con las identidades culturales. Evaluarlo |

**Tabla 1. Factores del terapeuta que se han mostrado eficaces en psicoterapia y recomendaciones sobre la relación terapéutica[18] *(continuación)***

| Factores eficaces en psicoterapia | Recomendaciones sobre la relación terapéutica |
|---|---|
| Empatía/trato amable<br>Recoger y devolver *feedback* al paciente sobre el tratamiento y las sesiones<br>La consideración positiva y la afirmación | Monitorizar la satisfacción del paciente con la relación terapéutica; su comodidad con esfuerzos de receptividad y la respuesta al tratamiento.<br>Modificar estrategias y técnica, si es necesario<br>Utilizar simultáneamente relaciones y tratamientos basados en la evidencia adaptados al paciente |

Elaborada a partir de la referencia (18).

### LA RELACIÓN TERAPÉUTICA

La relación terapéutica es esencial para la eficacia de cualquier psicoterapia. La investigación actual se centra en el trabajo de Luborsky y Bordin y parece corroborar la importancia de la colaboración entre el terapeuta y el paciente a la hora de enfrentarse al sufrimiento del último[19, 20].

El grupo de trabajo de la Asociación Americana de Psicología sobre relaciones basadas en evidencia y respuesta a la psicoterapia ha actualizado recientemente los resultados de la evidencia científica disponible en cuanto a qué funciona y qué no en las relaciones terapéuticas en psicoterapia[18], y han establecido las recomendaciones para los terapeutas que aparecen reflejadas en la tabla 1.

## El proceso psicoterapéutico en depresión

La indicación de un tratamiento de psicoterapia para un cuadro depresivo se establece después de una evaluación clínica adecuada y su puesta en marcha habitualmente se organiza a través de un proceso de formulación. En este apartado también vamos a dar algunas claves sobre intervenciones psicoterapéuticas de última generación con eficacia en depresión.

### LA FORMULACIÓN EN PSICOTERAPIA

La formulación es un proceso por el que la información recogida durante la fase de evaluación se organiza en una serie de hipótesis sobre las que es posible entender

la queja del paciente como un conjunto de problemas cuya solución supondría el logro de una serie de objetivos y proponer una estrategia de tratamiento, previendo la modalidad, intensidad y duración del mismo, y los problemas que más probablemente encontraremos durante su desarrollo[14].

Todas las formulaciones, independientemente de la tradición terapéutica de la que provengan, tienen en común las siguientes características[21]:

- Resumen los problemas más importantes del paciente.
- Indican cómo se pueden relacionar entre sí las dificultades del paciente echando mano de teorías y principios psicológicos.
- Sugieren, sobre la base de la teoría psicológica, por qué el paciente ha desarrollado tales dificultades en un momento y situación determinada.
- Plantean un plan de intervención basado en procesos y principios psicológicos ya identificados.
- Están abiertos a la revisión y la reformulación.

A continuación, proponemos una guía en forma de preguntas, que permite organizar la información recogida del paciente y que puede ser útil para el proceso de formulación de un caso de depresión para psicoterapia[14]:

**Tabla 2. Proceso de formulación de un caso de depresión para psicoterapia[14]**

1. ¿Cuál es la queja? Motivo de consulta
2. ¿Cómo se ha producido la consulta? Análisis de la demanda
3. ¿Cuál es el problema (o problemas)? Listado de problemas. Fenómenos
4. ¿Cómo, cuándo y con quién se pone(n) de manifiesto? Precipitantes
5. ¿Cuál es la secuencia de emociones, ideas, comportamientos y relaciones que implica? Estados mentales, defensas, modelos de relación
6. ¿Por qué se perpetúa(n)? Perpetuantes, refuerzos, ganancias neuróticas y secundarias
7. ¿Cómo se originó históricamente? Desarollo, biografía, perspectiva transgeneracional

**Tabla 2. Proceso de formulación de un caso de depresión para psicoterapia[14] *(continuación)***

8. ¿Qué facilitó su aparición o facilita su mantenimiento? Vulnerabilidad, déficits
9. ¿Qué puede facilitar el cambio? Recursos, fortalezas, oportunidades
10. ¿Cuáles son las expectativas respecto a la consulta? Realismo, límites
11. ¿Cuáles son los objetivos planteables para la terapia? Definición operativa
12. ¿Cuáles son los medios de que vamos a valernos para conseguir cada uno de ellos? Factores terapéuticos, estrategias, técnicas
13. ¿Qué curso de la terapia prevemos? Pronóstico
14. ¿Qué dificultades prevemos?
15. ¿Qué contrato proponemos? Contrato

Elaborada a partir de la referencia (14).

La División de Psicología Clínica de la Sociedad Británica de Psicología ha publicado recientemente una propuesta alternativa a los sistemas diagnósticos actuales. Trata de proponer un **modelo para comprender el sufrimiento emocional** y la relación entre este sufrimiento y sus contextos más amplios, de tipo social, material y cultural, la forma en que es posible articular las experiencias personales vividas y los significados que las definen, y qué nuevas conceptualizaciones surgen de todas estas preguntas[22]. Lo que nos resulta más interesante de este modelo es la propuesta de reflexión sobre los factores que contribuyen a la expresión de problemas de salud mental en un momento determinado de la vida de una persona y aquellos que pueden contribuir a su mejoría o a empeorar o perpetuar el problema o los síntomas. Propone, en definitiva, un modelo de formulación de casos desde el que es posible orientar el problema de salud mental de una persona y, en función de ello, intervenir.

Para poder formular la historia de una persona en estos términos es preciso facilitar conversaciones que indaguen sobre el origen y el mantenimiento del sufrimiento emocional (de la depresión en este caso), y se proponen las siguientes preguntas (tabla 3):

Cualquier modelo de formulación de casos para psicoterapia persigue una comprensión en profundidad de la historia de la persona que consulta y los factores que han originado y/o han contribuido a sus problemas de salud mental, con el fin de proponer una estrategia de tratamiento.

**Tabla 3. Modelo para comprender el sufrimiento emocional[22]**

| | |
|---|---|
| **¿Qué te ha pasado?** | ¿Cómo ha actuado el **poder** en tu vida? Entendiendo poder en un sentido amplio: biológico, corporalizado, coercitivo, legal, económico, material, ideológico, social, cultural e interpersonal |
| **¿Cómo te ha afectado?** | ¿Qué tipo de **amenazas** representó el ejercicio negativo del poder para ti (para la persona que consulta)? |
| **¿Qué sentido le has dado?** | ¿Qué **significado** tienen para ti estas situaciones y experiencias? |
| **¿Qué has tenido que hacer para sobrevivir?** | ¿Qué tipo de **respuestas a la amenaza** estás usando? |
| **¿Cuáles son tus fortalezas?** | ¿Qué acceso tienes a los **recursos de poder?** |
| **Para integrar todo lo anterior: ¿Cuál es tu historia?** | |

Elaborada a partir de la referencia (22).

## INTERVENCIONES PSICOTERAPÉUTICAS EN DEPRESIÓN

Las psicoterapias con mayor evidencia científica en depresión son la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal para la depresión (TIP). Ambas se recomiendan tanto en depresión moderada como en depresión moderada a severa, con mayor frecuencia de sesiones (dos a la semana los primeros 2-3 meses) en el último caso. En personas con tres o más episodios depresivos previos, como prevención de recaídas, se recomienda la terapia cognitiva basada en *mindfulness (Mindfulness-Based Cognitive Therapy,* MBCT, en sus siglas en inglés), de la que hablamos más adelante[23]. En la tabla 4 resumimos las principales características.

Hasta la aparición de la ola de las terapias de tercera generación se asumía que cada intervención psicoterapéutica trataba un "fallo" específico (conductual, cognitivo, resolución de problemas...). El elemento central de las terapias de tercera generación es el entrenamiento en *mindfulness*, la aceptación y la flexibilidad psicológica[24], elementos que han sido integrados o suponen el núcleo fundamental de intervenciones cognitivo-conductuales actuales.

## Tabla 4. Intervenciones psicoterapéuticas en depresión

**– Utilización del modelo médico y adaptación al modelo médico (compatible con fármacos)**
**– El terapeuta ocupa un rol activo, de apoyo, esperanzador**
**– Basada en evidencias empíricas**
**– Terapias del "Aquí y Ahora"**

| | Sesiones | Formato | Foco terapéutico |
|---|---|---|---|
| **TCC**[25] (terapia cognitivo conductual para la depresión). | ■ 16-20 sesiones semanales de 50 minutos (mayor frecuencia en casos graves).<br>■ Puede aumentarse la frecuencia los primeros meses: 2-3 sesiones semanales durante los primeros 2-3 meses.<br>■ 16 a 20 sesiones durante 5 meses. | Individual o grupal | Esquemas negativos de pensamiento, distorsiones cognitivas o falsas atribuciones. Modificarlos para resolver el malestar.<br>**Modelo ABC** para análisis funcional del malestar de la persona que acude a terapia:<br>– **A:** estímulos o desencadenantes.<br>– **B:** proceso cognitivo (pensamientos, creencias, expectativas).<br>– **C:** respuestas o reacciones emocionales, fisiológicas y/o conductuales. |
| **TIP**[26] (terapia interpersonal para la depresión). | ■ 16-20 sesiones semanales de 50 minutos (mayor frecuencia en casos graves).<br>■ Puede aumentarse la frecuencia los primeros meses: 2-3 sesiones semanales durante los primeros 2-3 meses.<br>■ 16 a 20 sesiones durante 5 meses.<br>■ Puede prolongarse más de 6 meses.<br>■ Intervención a tres niveles:<br>– Estrategias<br>– Técnicas<br>– Actitud terapéutica | Individual | El primer paso es relacionar la depresión con el contexto interpersonal: revisar relaciones pasadas y presentes y los diferentes roles desempeñados por la persona y sus interacciones con el ambiente y los demás.<br>**Focos**<br>– **Duelo** (cuando existen dificultades en la elaboración de un duelo).<br>– **Disputas interpersonales** (cuando pueden identificarse situaciones interpersonales en las que existen expectativas no recíprocas entre el paciente y otra persona significativa y pueden relacionarse con la sintomatología depresiva).<br>– **Transiciones de rol** (cuando pueden identificarse dificultades para afrontar los cambios requeridos por un nuevo rol: jubilado, madre, trabajadora...).<br>– **Déficits interpersonales** (cuando la persona presenta una historia de empobrecimiento social que incluye relaciones interpersonales inadecuadas o insuficientes). |

| Nuevo abordaje | Ejemplo práctico |
|---|---|
| No<br>Manual publicado en 1979 | El cambio en el pensamiento provocará cambios en las respuestas o reacciones emocionales, fisiológicas o conductuales y resolverá el malestar.<br>**Antes de la terapia**<br>"He perdido el trabajo, me levanto a esa hora y me doy cuenta de que no lo tengo y pienso que soy un fracaso, me siento triste, de mal humor y me quedo toda la mañana en la cama sin hacer nada"<br>**Después de la terapia**<br>"No existen pruebas objetivas de que sea un fracaso. Este pensamiento no me deja buscar un nuevo trabajo ni organizarme para ello, ni me permite hacer las actividades de la vida cotidiana o relacionarme con mi familia. Al día siguiente, me levanto a la hora a la que solía ir a mi anterior trabajo, pienso que estoy momento de cambio, que he aprendido muchas cosas y que tengo que activarme para buscar otro empleo en el que sentirme activa y útil" |
| No<br>Manual publicado en 1984 | Por ejemplo, un cuadro depresivo en una mujer que se acaba de jubilar (transición de rol):<br>**Objetivos:**<br>1. Facilitar el duelo y la aceptación de la pérdida del antiguo rol.<br>2. Propiciar una visión más positiva del nuevo rol.<br>3.Restaurar la autoestima desarrollando un sentimiento de dominio de los nuevos roles.<br>**Estrategias:**<br>1. Revisión de los síntomas depresivos.<br>2. Relacionarlos con las dificultades para desenvolverse frente a algún cambio vital reciente.<br>3. Revisión de los aspectos positivos y negativos de los roles antiguos y nuevos.<br>4. Exploración de los sentimientos ante lo que se ha perdido.<br>5. Y ante el cambio mismo.<br>6. Exploración de las oportunidades que brinda el rol nuevo.<br>7. Evaluar realistamente lo perdido.<br>8. Animar una adecuada liberación de afectos.<br>9. Propiciar el desarrollo del sistema de apoyo y nuevas habilidades requeridas por el nuevo rol. |

**Tabla 4. Intervenciones psicoterapéuticas en depresión *(continuación)***

**– Utilización del modelo médico y adaptación al modelo médico (compatible con fármacos)**
**– El terapeuta ocupa un rol activo, de apoyo, esperanzador**
**– Basada en evidencias empíricas**
**– Terapias del "Aquí y Ahora"**

| | Sesiones | Formato | Foco terapéutico |
|---|---|---|---|
| **MBCT**[27] (terapia cognitiva para la depresión basada en *mindfulness*). | ■ 8 sesiones semanales de 2,5 horas.<br>■ + 1 día de práctica intensiva de 6 horas.<br>■ 26 horas totales. | Grupal | Integra ***mindfulness*** con terapia cognitiva:<br>A través de la práctica de mindfulness se promueve:<br>– Descentramiento/metacognición: tomar conciencia de los pensamientos negativos automáticos, de los patrones rumiativos y cómo surgen y se refuerzan (reactividad). |
| **TNBM**[28] (terapia narrativa basada en atención plena/ ***mindfulness*** para la depresión). | No establecido | Individual (aunque es flexible y puede haber sesiones de pareja o familia). | Integra ***mindfulness*, narrativas y diálogo colaborativo** |

## NARRATIVAS Y *MINDFULNESS*

Las intervenciones basadas en *mindfulness* (*Mindfulness-Based Interventions,* MBI, en sus siglas en inglés) han mostrado, en medidas posintervención y de seguimiento, ser tan eficaces como otros tratamientos psicoterapéuticos, con la suficiente validez empírica para tratar la depresión y los problemas de ansiedad[29].

Nuestro grupo clínico y de investigación ha trabajado en los últimos años con la integración de narrativas y *mindfulness* en psicoterapia dentro de nuestra práctica habitual en el Sistema Nacional de Salud español[30, 31]. Las psicoterapias denominadas narrativas no se han constituido como protocolos estructurados de actuación. Tienen en común la propuesta de un conjunto de actitudes y de orientaciones hacia el sí mismo, hacia los otros y el mundo que parten de una comprensión cada vez más relacional del ser humano. Se acompaña de un mayor respeto por tener en cuenta las historias que los consultantes traen a terapia, frente a los marcos teóricos provenientes de las diferentes escuelas.

| Nuevo abordaje | Ejemplo práctico |
|---|---|
| Sí<br>Manual publicado en 2002 | **Prácticas *mindfulness*** (por ejemplo, atención a la respiración) y diálogo con el terapeuta en grupo sobre lo que sucede en las prácticas.<br>"Me he dado cuenta de que la atención se va constantemente a mi dolor de espalda y no me deja concentrarme en la respiración, me siento muy frustrada"<br>A lo largo de la terapia se entrenarán formas de relacionarse con las dificultades y con lo no deseado. El punto de partida es lo que está más disponible en las prácticas y en el presente (en este caso, el dolor de espalda) y también las emociones y pensamientos asociados (la frustración) y se explorarán (cada uno explora) formas de relacionarse con el dolor alternativas a la ya conocida. |
| Sí<br>Manual publicado en 2012 | Ver desarrollo y ejemplos en el texto. |

Esa evolución relacional y narrativa de la psicoterapia, ha confluido en las últimas décadas, de una forma natural y fluida, con la expansión de la práctica de *mindfulness*[31].

El encuentro entre narrativa y *mindfulness* enriquece a ambas perspectivas, fortalece a la terapia narrativa al incluir todos aquellos aspectos que tienen que ver con la conciencia, pero, por otra parte, facilita la perspectiva *mindfulness*, pudiendo acceder a las personas con un gran sufrimiento emocional "justo donde ellas están", sin privilegiar la vía del relato, sino aquella que es posible para cada persona en cada momento, quizás accediendo a través de la regulación de emociones o de la posibilidad de calmar o poder estar con determinadas sensaciones corporales. De ese encuentro surge una propuesta integrada que alienta a la persona a explorar, desde su narrativa de sufrimiento, otras historias alternativas que evolucionan a través de la conversación con el terapeuta y que le pueden llegar a permitir una relación diferente con su experiencia de realidad.

Estudios recientes han mostrado que la disposición *mindfulness* protege frente a la depresión, al estar asociado con la regulación del afecto y la autoaceptación, siendo menos posible que las cogniciones negativas, la autocrítica y la rumiación conlleven a un afecto deprimido[32].

Uno de los mecanismos de acción propuestos para la eficacia de *mindfulness* en depresión es la interrupción del pensamiento rumiativo y el aumento de la autocompasión, y ambos reducen la aparición de cogniciones negativas[33, 34]. Además, suele aumentar la capacidad de la persona deprimida para experimentar emociones agradables y apreciar las actividades de la vida cotidiana, factores que protegen de la depresión[35]. La terapia cognitiva basada en *mindfulness* está recomendada como tratamiento para la prevención de recaídas en personas con depresión recurrente, especialmente en aquellas con síntomas residuales pronunciados[36].

En el caso de la depresión, además de la alteración del ánimo, hay presente una serie de alteraciones cognitivas y sensoriales comunes que se ha visto que son capaces de generar y mantener la sintomatología depresiva. Deben ser tenidas en cuenta a la hora de trabajar con intervenciones psicoterapéuticas, independientemente del enfoque teórico desde donde se realicen[37]. A nivel cognitivo aparecen distorsiones, como el pensamiento dicotómico, la generalización y magnificación de la experiencia negativa, la personalización y la autoculpa, y la presencia de pensamientos automáticos negativos. El estado de ánimo de la depresión influye también a nivel sensorial, con aumento de la percepción de sensaciones corporales, vividas con malestar y amenaza, que van acompañadas, en muchos casos, de experiencias de dolor y marcado malestar físico. La activación de estos esquemas actúa como un bucle, perpetuando la sintomatología depresiva, siendo necesario generar estrategias terapéuticas que logren desacoplarlos y dar otro significado a dichas sensaciones y pensamientos.

Las terapias de la ola de tercera generación invitan a la "autoobservación", que supone un distanciamiento de la experiencia que se observa en uno mismo (lo que se conoce como descentramiento), y traer curiosidad a la experiencia. La autoobservación es un ingrediente fundamental en el proceso terapéutico y tiene las siguientes características:

- Se fija en lo que ocurre en el presente.
- No compara el estado actual con el ideal.
- No juzga lo que observa.
- Acepta la no permanencia de la experiencia[38].

La forma de aproximarse a la experiencia del paciente deprimido a través de *mindfulness* suele consistir en descomponer la experiencia de la depresión, aquella que

está sucediendo en cada momento en la consulta, en emociones (tristeza, culpabilidad, sentimientos de inutilidad o desvalimiento), pensamientos (rumiaciones acerca de incapacidad, fracaso, imposibilidad para hacer nada o pensamientos de suicidio) y sensaciones físicas (cambios en apetito, sueño, energía disminuida y retardo o agitación motora)[39]. Descomponer la experiencia puede hacerla más manejable y ayudar a encontrar una puerta de entrada desde la que poder acceder a la experiencia del paciente:

> "Mario ingresó en el hospital tras un intento de suicido grave. Desde niño había aprendido a ocultar sus necesidades y sentimientos. Su matrimonio finalizó el día que decidió marcharse de casa sin dar explicaciones, 'no aguantaba más'. Actualmente, la convivencia con la familia con la que vivía en piso compartido le resultaba insoportable; además, su salud se había deteriorado mucho en los últimos años. Decidió que no merecía la pena seguir viviendo.
>
> Aunque nunca había oído hablar de *mindfulness*, le pedí que me hablara de las sensaciones que notaba en el cuerpo al hablarme del intento de suicidio y de cómo se sentía actualmente. Me dijo que notaba presión inmensa en el pecho y que no podía quitárselo de encima; le animé a que se mantuviera con esa sensación mientras estaba conmigo y le pregunté si era una sensación familiar. Me habló de la violencia en casa en su infancia y de cómo se podía volver contra él de forma inesperada, sintiéndose desconectado y emocionalmente abandonado en su familia. Esa misma sensación apareció cuando su relación de pareja atravesó por momentos difíciles, sin ser capaz de poder hablarlo con su mujer y decidiendo abandonar la casa cuando no pudo soportarlo más. En esta ocasión, pasó lo mismo en la convivencia con la familia con la que compartía la vivienda. No había sido capaz de hablar de esto, y justo ahora, al hacerlo, la presión en el pecho había disminuido."

En los pacientes deprimidos es recomendable empezar la exploración por las sensaciones corporales, ya que son más tangibles que los pensamientos y las emociones, y, además, ayudan a distanciarse de los pensamientos y rumiaciones. Aunque es frecuente que activen recuerdos (pensamientos) del pasado, es posible aprender a experimentarlos como acontecimientos mentales que ocurren en el presente, y entrenar la atención para que sea más flexible y pueda dirigirse, de nuevo, hacia las sensaciones o emociones detrás de la corriente del pensamiento, o hacia otras más neutrales, agradables o amables y compasivas, de forma deliberada. La actitud de amabilidad hacia uno mismo, autoaceptación y autocompasión pueden entrenarse de forma explícita a través de *mindfulness* y ser un antídoto frente a la depresión[40].

> "Mario descubrió la forma crítica en que se trataba a sí mismo, con pensamientos autocentrados sobre que era un fracaso de persona, que no había

sido capaz de mantener una familia y tampoco de convivir con desconocidos. Acordamos que estuviera atento a las ocasiones en que esto sucedía y, cuando se diese cuenta de ello, ponerse una mano en el pecho (el lugar donde notaba la presión) y decirse para sí mismo 'y, sin embargo, te quiero, Mario', hasta notar algo de alivio en la presión."

La terapia cognitiva basada en *mindfulness* (MBCT), de Williams, Segal y Teasdale[41], está basada en el programa de reducción del estrés basado en *mindfulness* de Kabat-Zinn *(Mindfulness-Based Stress Reduction,* MBSR en sus siglas en inglés)[42, 43] e incorpora elementos de terapia cognitiva sobre los pensamientos negativos asociados a la depresión.

Actualmente, el programa MBCT es uno de los tratamientos de elección recomendados del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica (NICE Guidelines) del Reino Unido para la prevención de recaídas en depresión. Tiene una estructura grupal y el tratamiento se distribuye en sesiones de 2,5 horas de duración durante 8 semanas consecutivas más 1 día intensivo de prácticas durante 6 horas (26 horas presenciales en total). Incluye multitud de prácticas de *mindfulness,* numerosas oportunidades para el debate y la indagación, además de tareas para casa con el fin de consolidar la práctica de *mindfulness.* El formato de tratamiento grupal permite incorporar los elementos beneficiosos de la psicoterapia en grupo.

La meta es ayudar a las personas con depresión a practicar *mindfulness,* de manera que puedan reconocer el estado de ánimo y cómo genera patrones de pensamientos rumiativos y automáticos, y aprender a relacionarse con los pensamientos dolorosos, las emociones y las sensaciones corporales con mayor aceptación y facilidad en lugar de luchar contra ellas y buscar soluciones a través de la rumiación y el rechazo, que no han dado resultados, "aprender a estar con lo difícil".

## TRABAJO CON LAS EMOCIONES Y NARRATIVAS

Algunas recomendaciones para el trabajo psicoterapéutico con narrativas poniendo el foco en las emociones son[44]:

1. Buscar la emoción o emociones predominantes y trabajar con ellas (tristeza): explorar pensamientos que suscita, sensaciones en el cuerpo (¿dónde la sientes con más intensidad?, ¿hacia dónde se extiende?, ¿cómo varía con los pensamientos?...).
2. Ir hacia atrás en la emoción. Búsqueda de la pauta desde la biografía. Evocación de secuencias en el pasado remoto que resuenan con la emoción. Trayendo al "aquí y ahora".

3. Ir hacia los lados con la emoción. Búsqueda de la pauta desde lo relacional actual. Evocación de secuencias en el pasado reciente que resuenen con esa emoción.
4. Suscitar posibles relatos alternativos que excluyan la emoción del sufrimiento en el que emergió, en esos otros escenarios pasados o actuales.
5. Volver con ese conocimiento de la vida de esa persona y la forma de afrontar las situaciones consonantes a la escena actual. Ayudar a incorporar posibles soluciones.
6. En narrativas de infravaloración, de pérdida de confianza, de incapacidad, de autocrítica, de autodestrucción:
   - Facilitar a la persona hablar de sus sentimientos y acompasar.
   - Atender a la autoestima:
     - Tratar con respeto.
     - Indagar sobre opinión que tiene de sí mismo, autocrítica, desvaloración.
     - Buscar desencadenantes que hayan atacado la autoestima.
     - Devolver una imagen de la persona como alguien valioso.
     - Buscar situaciones relacionales que cuestionen la autoestima.
   - Relacionar circunstancias impactantes de la vida del paciente con su situación actual:
     - Señalar continuidad donde no la hay. Prestar atención a las pérdidas.
   - Explorar ideas o deseos de suicidio u otra forma de autodaño.
   - Terminar con alguna anotación positiva.
   - Enmarcar la situación crítica dentro de un periodo en la vida.
   - Transmitir esperanza.
   - En la entrevista con familiares, devolver la dignidad al paciente. Facilitar un lugar para la actuación de los otros significativos en apoyo al paciente.
   - Enmarcar el tratamiento farmacológico dentro de un plan global.

## Bibliografía

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789-858. [Cited 2020 Jul 21].

2. Teasdale J, Barnard P. Affect, Cognition and Change: Re-Modelling Depressive Thought Essays in Cognitive Psychology [Internet]. New York: Psychology Press; 1993. [Cited 2020 Sep 7].

3. Kamenov K, Cabello M, Coenen M, Ayuso-Mateos JL. How much do we know about the functional effectiveness of interventions for depression? A systematic review. J Affect Disord. 2015;188:89-96. [Cited 2020 Sep 3].

4. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018;392(10161):2299-312.

5. National Collaborating Centre for Mental Health UK. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management. Leicester (UK): British Psychological Society; 2010. [Cited 2020 Sep 3].

6. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, Sockalingham S, Li M, Patten S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. Ann Clin Psychiatry. 2012;24(1):91-109 [cited 2017 Jun 8].

7. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. J Affect Disord. 2009;117 Suppl 1:S15-25. [Cited 2020 Sep 3].

8. NICE, Clinical NI for H and. Depression. Treatment and management of depression in adults, including adults with a chronic physical health problem. London; 2009.

9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06 [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 7]. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf

10. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J, Van Straten A, Huibers MJH, David D, et al. Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy: An individual patient data meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015;72(11):1102-9. [Cited 2020 Aug 15].

11. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: A meta-analysis. World Psychiatry. 2014;13(1):56-67. [Cited 2020 Aug 15].

12. Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, et al. Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. PLoS Med. 2013;10(5):e1001454. [Cited 2020 Sep 7].

13. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, Van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. J Affect Disord. 2014;159:118-26. [Cited 2020 Sep 3].

14. Fernández Liria A, Rodríguez Vega B. La práctica de la psicoterapia: la construcción de narrativas terapéuticas [Internet]. 2001;363 pp. [Cited 2019 Jan 10].

15. Anthes E. Depression: A change of mind Nature. 2014;515(7526):185-7. [Cited 2020 Aug 15].

16. Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update.World Psychiatry. 2015;14(3):270-7. [Cited 2020 Aug 15].

17. Norcross JC, Lambert MJ. Psychotherapy relationships that work II. Psychotherapy (Chic). 2011;48(1):4-8.

18. Norcross JC, Lambert MJ. Psychotherapy Relationships That Work III. Psychotherapy (Chic). 2018 Dec;55(4):303-15. [Cited 2020 Aug 15].

19. Luborsky L. Helping alliances in psychotherapy. In: Cleghorn J, editor. Succesful psychotherapy. New York: Bruner/Mazel; 1976;92-116.

20. Bordin E. The generabilizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. In: Psychotherapy: Theory, Research and Practice. 1976;252-60.

21. Johnstone L, Dallos R. Formulation in Psychology and Psychotherapy: Making Sense of People's Problems. Routledge. 2006.

22. Johnstone L, Boyle M, Cromby J, Dillon J, Harper D, Longden P. The Power Threat Meaning Framework. 2018. [Cited 2019 Jul 15].

23. National Institute for Health and Clinical. Depression in adults: recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2009 Oct 28. [Cited 2020 Sep 3].

24. Hayes SC, Hofmann SG. The third wave of cognitive behavioral therapy and the rise of process-based care. World Psychiatry. 2017;16(3):245-6. [Cited 2020 Sep 7].

25. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New York: The Guilford Press; 1979.

26. Klerman G, Weissman M, Rounsaville B, Chevron E. Interpersonal Psychotherapy of Depression: A Brief, Focused, Specific Strategy. Lanham, Maryland: Rowman and Littlefield Publishers; 1984.

27. Segal Z V, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression. Guilford Press; 2002.

28. Rodríguez Vega B, Fernández Liria A. Terapia Narrativa Basada En Atención Plena Para La Depresión. Bilbao: Desclée de Brouwer; 2012.

29. Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, Davidson RJ, Wampold BE, Kearney DJ, et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2018;59:52-60. [Cited 2019 Jul 16].

30. Fernández Liria A, Rodríguez Vega B, Muñoz-Sanjosé A, Palao Tarrero Á, Bayón Pérez C, Amador Sastre B, et al. Mindfulness y compasión en el Sistema Nacional de Salud. Rev Investig y Educ en Ciencias la Salud. 2019;4(S1):94-102. [Cited 2020 Sep 1].

31. Rodríguez Vega B, Fernández Liria A, Bayón Pérez C, Palao Tarrero Á, Muñoz-Sanjosé A. Narrativas, Mindfulness y diálogo colaborativo. Rev Investig y Educ en Ciencias la Salud. 2019;4(S1):103-11.

32. Rude SS, Maestas KL, Neff K. Paying attention to distress: What's wrong with rumination? Cogn Emot. 2007;21(4):843-64. [Cited 2020 Sep 1].

33. Svendsen JL, Kvernenes KV, Wiker AS, Dundas I. Mechanisms of mindfulness: Rumination and self-compassion. Nord Psychol. 2017;69(2):71-82. [Cited 2020 Sep 3].

34. Frostadottir AD, Dorjee D. Effects of mindfulness based cognitive therapy (MBCT) and compassion focused therapy (CFT) on symptom change, mindfulness, self-compassion, and rumination in clients with depression, anxiety, and stress. Front Psychol. 2019;10:1099. [Cited 2020 Sep 3].

35. Ramel W, Goldin PR, Carmona PE, McQuaid JR. The effects of mindfulness meditation on cognitive processes and affect in patients with past depression. Cognit Ther Res. 2004;28(4):433-55. [Cited 2020 Sep 1].

36. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Prevention of Depressive Relapse: An Individual Patient Data Meta-analysis From Randomized Trials. JAMA psychiatry. 2016;73(6):565-74. [Cited 2019 Sep 6].

37. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: Toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J. 2016;47(2):410-9. [Cited 2020 Sep 7].

38. Cebolla A, Miró M. Eficacia de la terapia cognitiva basada en la atención plena en el tratamiento de la depresión. Rev Psicoter. 2006;XVII(66/67):133-55. [Cited 2020 Sep 7].

39. Germer C, Siegel R, Fulton P. Mindfulness and Psychotherapy. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2016. [Cited 2020 Sep 7].

40. Gilbert P. The compassionate mind: a new approach to life's challenges. Constable and Robinson Ldt, editor. London: Constable; 2009;513 pp.

41. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression. Guilford Press; 2002;451 pp.

42. Kabat-Zinn J. Full catastrophe living: Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. New York: Delacourt; 1990.

43. Ludwig DS, Kabat-Zinn J. Mindfulness in medicine. JAMA. 2008;300(11):1350-2.

44. Rodríguez Vega B, Fernández Liria A. Terapia Narrativa Basada en Atención Plena para la depresión. Bilbao: Desclée de Brouwer; 2012.

# Abordaje farmacológico y terapias físicas

**Dr. Narcís Cardoner Álvarez**

*Psiquiatra. Jefe de Salud Mental Comunitaria. Hospital Universitari Parc Taulí.*
*Profesor Asociado Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona.*
*CIBERSAM*

## Objetivos docentes

A lo largo del capítulo se revisará el papel de los psicofármacos y las terapias físicas en el tratamiento de la depresión mayor. A partir de los distintos niveles de evidencia, se ha fijado como objetivo establecer los criterios de selección de los diferentes tratamientos de acuerdo con las características clínicas del cuadro depresivo y las particularidades de la estrategia terapéutica.

Cada recomendación se establecerá de acuerdo con el nivel de pruebas de cada tratamiento, utilizando criterios específicos (tabla 1). Los criterios relativos al nivel de las pruebas se establecen prioritariamente en función de los resultados derivados de los metaanálisis, por su pertinencia para la evaluación de la evidencia.

**Tabla 1. Niveles de evidencia**

| | |
|---|---|
| **Nivel 1** | Metaanálisis con intervalos de confianza estrechos y/o dos o más ECA con un tamaño de muestra adecuado, preferiblemente controlados con placebo |
| **Nivel 2** | Metaanálisis con amplios intervalos de confianza y/o uno o más ECA con un tamaño de muestra adecuado |
| **Nivel 3** | ECA de muestra pequeña o estudios prospectivos controlados no aleatorios o series de casos o estudios retrospectivos de alta calidad |
| **Nivel 4** | Opinión de los expertos/consenso |

ECA: ensayos clínicos aleatorizados.
Elaborada a partir de la referencia (1)

## Principios generales del tratamiento médico de la depresión

La utilización y la selección de tratamientos médicos (terapias farmacológicas y físicas) en el abordaje terapéutico del enfermo con depresión mayor se debe establecer partiendo del análisis detallado de las características clínicas, del episodio depresivo y debe siempre tener en cuenta las percepciones y preferencias del paciente. En la figura 1 quedan recogidas las recomendaciones esenciales del abordaje médico del paciente que sufre depresión.

**Figura 1. Recomendaciones ante tratamiento médico de la depresión (nivel de evidencia 4)**

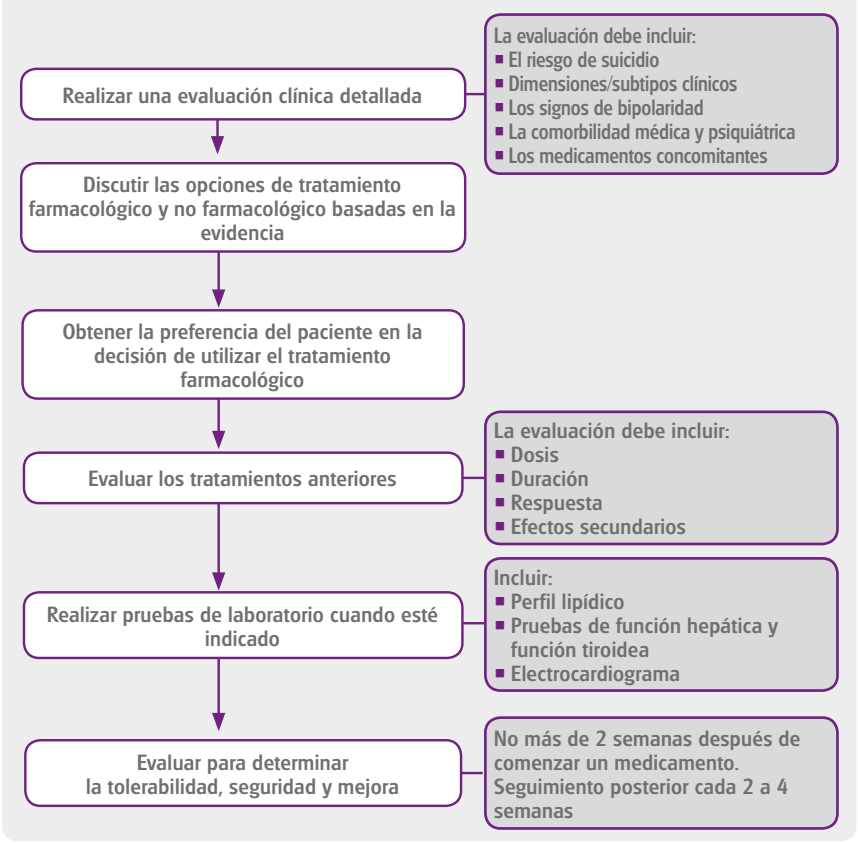
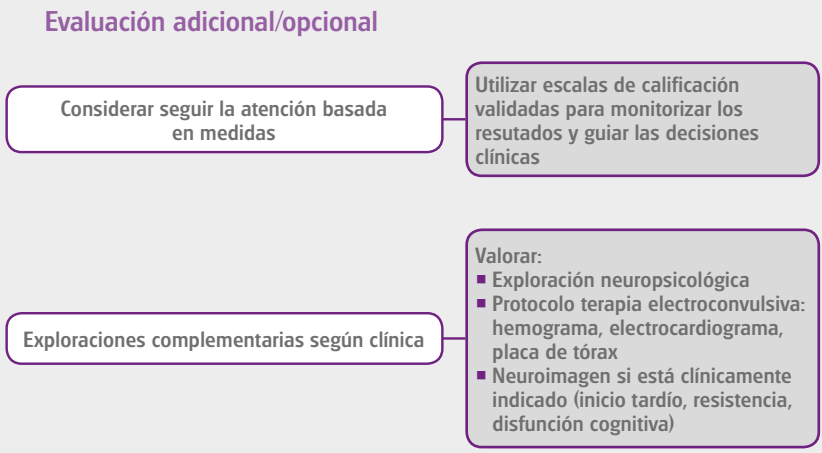


**Figura 1. Recomendaciones ante tratamiento médico de la depresión (nivel de evidencia 4) *(continuación)***




## Tratamiento farmacológico

### ¿CUÁNDO DEBEMOS TRATAR LA DEPRESIÓN CON FÁRMACOS?

La eficacia de los antidepresivos es un tema que ha suscitado cierto debate. A pesar de que su eficacia en depresiones graves no es cuestionable, algunos estudios señalan que esta eficacia decrece en depresiones moderadas o no es consistente en depresiones más leves[1]. Además, existe la percepción de que la eficacia de los antidepresivos es, en promedio, modesta y que el riesgo/beneficio de su uso a largo plazo no está claro, puesto que las pruebas disponibles en este campo son muy limitadas[2].

En este contexto, la mayoría de las guías clínicas establecen que el tratamiento farmacológico es de elección en aquellos pacientes que presenten un episodio depresivo con una severidad de moderada a grave[3, 4]. En los casos de depresión leve, el tratamiento de elección incluiría fundamentalmente medidas no farmacológicas, aunque existirían situaciones clínicas de riesgo que justificarían la utilización del tratamiento con fármacos antidepresivos; estas situaciones incluyen la historia

de episodios depresivos moderados o graves, otras comorbilidades que impliquen un mal pronóstico o la persistencia del diagnóstico de depresión mayor leve después de ensayar otras intervenciones no farmacológicas.

## EFICACIA COMPARADA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

En la práctica clínica rutinaria existe una amplia variedad de fármacos antidepresivos (tabla 2), sin embargo, por el momento, no disponemos de criterios adecuados para establecer la elección para cada paciente individual. Aunque los ensayos controlados que comparan la eficacia de estos fármacos entre sí o los metaanálisis que examinan estos estudios sugieren que determinados antidepresivos podrían tener una eficacia superior a otros, estas diferencias suelen ser modestas y marginales; además, estas comparaciones tienen una aplicación limitada en el ámbito clínico, ya que no representan a todos los fármacos.

Una información adicional y relevante proviene de los metaanálisis en red *(network meta-analysis),* ya que utilizan tanto comparaciones directas (comparando dos fármacos) como indirectas (comparando dos fármacos en base a sus comparaciones con un tercero en común). En este contexto, el metaanálisis en red más reciente y exhaustivo es el realizado por Cipriani, que examinó la eficacia comparativa y la aceptabilidad de 21 medicamentos antidepresivos para el tratamiento agudo de adultos con trastorno depresivo mayor[5]. En este estudio, todos los antidepresivos incluidos demostraron ser más eficaces que el placebo, con un tamaño de efecto que fue en su mayoría modesto.

En las comparaciones que se hicieron entre los diferentes antidepresivos, agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina y vortioxetina presentaron una eficacia relativamente mayor (*odds ratio* entre 1,19 y 1,96), mientras que fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina y trazodona presentaron una menor eficacia (*odds ratio* entre 0,51 y 0,84). Queríamos destacar que los autores del estudio alertaron sobre un efecto de novedad (cuando se trataba de un fármaco nuevo o experimental aparecía significativamente más eficaz); es relevante que, cuando se ajustó por este efecto, disminuyeron las diferencias entre los antidepresivos[5].

Por último, cabe hacer hincapié en que la certeza de las pruebas, es decir, el grado de confianza en que las estimaciones son adecuadas para respaldar una decisión o recomendación determinada, fue moderada en la mayoría de las comparaciones con agomelatina, escitalopram, citalopram y mirtazapina, y baja o muy baja en la mayoría de las comparaciones con vortioxetina, nefazadona, clomipramina, bupropión y amitriptilina.

## TOLERABILIDAD COMPARADA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Resulta muy complejo disponer de datos comparativos sobre la tolerabilidad de los distintos antidepresivos. El metaanálisis en red realizado por Cipriani y cols.[5] proporciona datos en este aspecto al incluir un estudio de aceptabilidad. Los fármacos que se identificaron por presentar mayor aceptabilidad fueron agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina y vortioxetina (*odds ratio* entre 0,43 y 0,77) y con menor aceptabilidad fueron amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina, trazodona y venlafaxina (*odds ratio* entre 1,30-2,32).

En este metaanálisis, la aceptabilidad se refiere a efectos secundarios que condicionaron el abandono del fármaco durante la fase de tratamiento agudo, pero no contempla otros efectos colaterales relevantes que pueden surgir a medio o largo plazo.

En este sentido, un metaanálisis en red sobre antidepresivos de segunda generación detectó pruebas, aunque de baja calidad, de que bupropión tenía tasas estadísticamente más bajas de efectos secundarios sexuales y que escitalopram y paroxetina tenían tasas más altas en comparación con otros antidepresivos[6]. Debemos añadir que, respaldado por estudios que utilizaron escalas estandarizadas en relación a efectos sobre la función sexual, agomelatina, bupropion, desvenlafaxina, mirtazapina y vortioxetina demostraron también un riesgo menor[7, 8].

También destacaremos dos trabajos referentes a los cambios sobre el peso asociados al tratamiento con antidepresivos; se trata de un metaanálisis[9] y análisis sistemático[10] que analizan el efecto de los distintos antidepresivos tanto en el tratamiento agudo como a medio o largo plazo. Estos trabajos, en síntesis, identifican que los antidepresivos tricíclicos como grupo, algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), especialmente paroxetina y en menor grado escitalopram y citalopram, y en gran medida mirtazapina, se asociaban con un mayor riesgo de aumento de peso. En cambio, con fluoxetina y bupropión se produce cierta pérdida de peso, aunque el efecto de fluoxetina parece limitarse a la fase aguda del tratamiento. Por último, cabe destacar un grupo de fármacos con un efecto neutro o transitorio sobre el peso corporal, que incluyen desvenlafaxina, sertralina, trazodona, venlafaxina o vortioxetina.

## ¿PODEMOS SELECCIONAR EL ANTIDEPRESIVO SEGÚN ASPECTOS CLÍNICOS?

Las diferencias de efectividad entre los distintos fármacos antidepresivos no son suficientemente sólidas para determinar la selección de un antidepresivo

## Tabla 2. Fármacos: clase, dosis, mecanismo de acción y metabolismo

| Clase | Fármaco | Dosis mg/día | Mecanismo de acción | | | | | | | | | | | | | Farmacocinética: metabolismo | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Transportador | | | Receptor | | | | | | | | | Otras dianas | Metabolismo CYP (*principal en negrita) | Efecto inhibitorio CYP (*Efecto alto en negrita) |
| | | | 5HT | NA | DA | Presináptico | | | | Postsináptico | | | | | | | |
| | | | | | | $5HT_{1A}$ | $5HT_{1B}$ | $5HT_{1D}$ | $a_2$ | $5HT_{1A}$ | $5HT_2$ | $a_1a_2$ | $H_1$ | $M_1$ | | | |
| **ISRS** | Citalopram | 20-40 | ♦ | | | | | | | | | | | | | **2C19,** 3A4, 2D6 | |
| | Escitalopram | 10-20 | ♦ | | | | | | | | | | | | | **2C19,** 3A4, 2D6 | |
| | Fluoxetina | 20-60 | ♦ | | | | | | | | | | | | | **2D6,** 2C9, 2C19, 3A4 | **2D6** 2C9 2C19 3A4 |
| | Fluvoxamina | 100-300 | ♦ | | | | | | | | | | | | | **1A2, 2D6.** | **1A2** **2C19** 2C9 3A4 |
| | Paroxetina | 20-60 | ♦ | | | | | | | | | | | | | **2D6,** 3A4 | **2D6** |
| | Sertralina | 50-200 | ♦ | | | | | | | | | | | | | **2B6,** C19, 2C9, 3A4, 2D6 | 2D6 |
| **IRSN** | Desvenlafaxina | 50-200 | ♦ | ♦ | | | | | | | | | | | | Glucoronización | |
| | Duloxetina | 60-120 | ♦ | ♦ | | | | | | | | | | | | **1A2,** 2D6 | 2D6 |
| | Venlafaxina | 75-375 | ♦ | ♦ | | | | | | | | | | | | **2D6,** 3A4 | |
| **IRND** | Bupropión | 150-300 | | ♦ | ♦ | | | | | | | | | | | **2B6** | **2D6** |
| **IRN** | Reboxetina | 8-12 | | ♦ | | | | | | | | | | | | **3A4** | |
| **NaSSa** | Mirtazapina | 30-60 | | | | | | | ■ | | ■ | ■ | ■ | | | **2D6, 3A4,**1A2 | |
| | Mianserina | 60-120 | | | | | | | ■ | | ■ | ■ | ■ | | | **2D6** | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **SaRI** | Trazodona | 150-300 | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | **3A4** | |
| **Melatoninérgico** | Agomelatina | 25-50 | | | | | | | | | ■ | | | | Melatonérgico | **1A2,** 2C9,2C19 | |
| **Multimodal** | Vortioxetina | 10-20 | ♦ | | | □ | ◘ | ■ | | ■ | | | | | $5HT_3$ $5HT_7$ | **2D6,** 3A4, 2C19, 2C9, 2A6, 2C8, 2B6 | |
| **Tricíclicos** | Amitriptilina | 150-300 | ♦ | ♦ | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | **2C19,** 3A4, 2D6, 1A2, 2C9 | **2C19** 1A2 |
| | Clomipramina | 150-225 | ♦ | ♦ | | | | | | | | | | ■ | | **2C19,** 1A2, 3A4 | **2C19** |
| | Doxepina | 150-300 | ♦ | ♦ | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | **2C19,** 2D6, 1A2, 2C9 | **2C19** 1A2 |
| | Imipramina | 150-300 | ♦ | ♦ | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | **2C19,** 1A2,3A4, 2D6 | 2C19 1A2 |
| | Nortriptilina | 50-150 | ♦ | ♦ | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | **2D6,** 1A2, 2C19, 3A4 | |
| **PSRS** | Tianeptina | 25-37,5 | ◊ | | | | | | | | | | | | Sistema glutamatérgico | Conjugación | |
| **IMAO** | Fenelzina | 45-90 | | | | | | | | | | | | | Inhibición MAO | Hidrólisis | |
| **RIMA** | Moclobemide | 300-600 | | | | | | | | | | | | | Inhibición reversible MAO isoforma A | **2C19, 2D6** | 1A2 2C19 2D6 |
| **Glutamatérgico** | Esketamina | 56-84* | | | | | | | | | | | | | Antagonismo receptor NMDA | **2B6,** 3A4, 2C9, 2C19 | |

IMAO: inhibidor de la monoaminooxidasa; IRND: inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina; IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; NaSSa: antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos específico; SaRi: antagonista de la serotonina e inhibidor de la recaptación; PSRS: potenciadores selectivos de la recaptación de serotonina; 5HT: serotonina; DA: dopamina; H1: histamina; M1: muscarínicos; NA: noradrenalina; NMDA: receptor de N-metil-D-aspartato; CYP: citocromo P450. *Administración intranasal, inicialmente bisemanal, durante 1 mes, con ajuste de la dosis según evolución.

♦: Inhibidor; ◊: Potenciador; □: Agonista; ◘: Agonista Parcial ■: Antagonista.

concreto como tratamiento de primera elección. Se han considerado diferentes factores clínicos o asociados a los propios fármacos para facilitar la selección del antidepresivo más apropiado. A este respecto, tenemos ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de diferentes antidepresivos en subtipos clínicos de depresión mayor, incluido el subtipo melancólico, ansioso o atípico[11], o dimensiones clínicas específicas. Cabe destacar que la mayoría de los estudios hacen comparaciones con el placebo, y pocos comparan diferentes antidepresivos entre sí.

En la tabla 3 del capítulo 1 se recogen recomendaciones sobre el tratamiento de los principales subtipos clínicos de depresión, estas se amplían en la tabla 3 de este capítulo, en donde resumimos las evidencias sobre el abordaje médico de otras dimensiones o situaciones clínicas específicas, como ansiedad[11], catatonia[12-14], síntomas cognitivos[15-17], alteraciones del sueño[18, 19], síntomas somáticos[13, 20], síntomas suicidas[21, 22] o comorbilidad médica[13].

## ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS ANTE LA NO RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se estima que entre un 20 y un 30 % de los pacientes no responden a un primer ensayo con un fármaco antidepresivo, considerando que han seguido el tratamiento a dosis y tiempo adecuados[25]. No obstante, hay pruebas convincentes de que muchos pacientes reciben dosis subterapéuticas y/o una duración inadecuada del tratamiento, y que en torno al 20 % puede tener una mala adherencia[26]. Por este motivo, en primer lugar, ante la no respuesta debemos tratar de descartar la pseudorresistencia[27], es decir, que el fracaso del tratamiento sea consecuencia de un ensayo farmacológico con dosis o duración insuficiente del antidepresivo, o por la falta de adherencia al mismo. También se considera pseudorresistencia la posibilidad de un error en el diagnóstico. Por último, ciertos factores farmacocinéticos pueden contribuir a la pseudorresistencia, como interacciones farmacológicas (inductores metabólicos) o variantes genéticas (metabolizadores rápidos o ultrarrápidos), que pueden reducir los niveles plasmáticos de los antidepresivos condicionando la falta de respuesta.

Una vez que descartemos la pseudorresistencia, se han establecido diferentes estrategias para hacer frente a la falta de respuesta: estrategias de optimización, sustitución y tratamientos complementarios de potenciación y combinación. Estas estrategias se desarrollarán con detalle a continuación; aunque no existen pruebas que apoyen el uso de una estrategia por encima de la otra, hemos establecido una serie de criterios clínicos orientativos que quedan resumidos en la tabla 4.

### Optimización

La optimización o maximización de la dosis del antidepresivo es una práctica frecuente. Sin embargo, las pruebas disponibles no respaldan que el aumento de las dosis, incluso por encima de las aprobadas, sea una ventaja respecto de la continuación de las dosis habituales. Esta estrategia se ha estudiado especialmente con los ISRS en un reciente metaanálisis de diferentes ensayos controlados, no detectándose ninguna ventaja en la optimización de dosis de esta clase de antidepresivos[28]. Sin embargo, no se han observado estos datos sobre el aumento de dosis de otros antidepresivos distintos a los ISRS (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos o los IRSN). Cabe señalar que la existencia de diferencias genéticas en el metabolismo de los fármacos condiciona que ciertos pacientes con un perfil de metabolismo rápido o ultrarrápido puedan beneficiarse de dosis más altas. En resumen, como se refleja en la guía NICE, sería razonable aumentar la dosis del antidepresivo, dentro del rango aprobado, cuando se ha producido una respuesta parcial y los efectos secundarios no suponen un problema[25].

### Sustitución

El cambio o sustitución de antidepresivos se ha evaluado en un número muy reducido de estudios. En este caso, también un reciente metaanálisis, que incluye un total de ocho estudios controlados que comparan la sustitución del antidepresivo respecto a la continuación de la estrategia inicial, no detecta diferencias en la mejoría de la clínica depresiva, ni en las tasas de respuesta o remisión entre ambas estrategias[29]. A pesar de que en el ámbito clínico es común que la sustitución se realice entre clases diferentes de antidepresivos (por ejemplo, de un ISRS a un IRSN), las pruebas de una eficacia diferencial entre el cambio dentro de una clase (por ejemplo, de un ISRS a otro ISRS) o entre clases de antidepresivos son escasas, si bien, los resultados de metaanálisis y algunas revisiones sugieren que, aunque modesta, esta diferencia es favorable al cambio entre clases de antidepresivos[30, 31].

### Tratamientos complementarios

Los tratamiento o estrategias complementarias se refieren a la adición de un segundo fármaco a un fármaco antidepresivo inicial. El término complementario se prefiere a los términos combinación (añadir un segundo fármaco antidepresivo al primero) o potenciación (añadir otro fármaco que no sea intrínsecamente antidepresivo). En la tabla 5 se recogen las diferentes opciones y su nivel de evidencia.

**Tabla 3. Recomendación de fármacos antidepresivos por dimensiones y situaciones clínicas**

| Dimensión/Situación clínica | Estrategia recomendada | Comentario |
|---|---|---|
| **Con ansiedad** | Ningún antidepresivo ha demostrado superioridad | Se han evaluado distintos antidepresivos respecto a placebo.<br>Se sugiere el uso de fármaco con efecto positivo en los trastornos de ansiedad (nivel 4) |
| **Con catatonía** | Benzodiazepinas (nivel 3):<br>■ Clonazepam<br>■ Lorazepam<br>TEC (nivel 3) | El uso de benzodiazepinas son estrategias efectivas[9-10]<br>La TEC es el tratamiento más efectivo en casos graves[9, 11]<br>No existen estudios con antidepresivos[10] |
| **Con patrón estacional** | Luminoterapia.<br>Ningún antidepresivo ha demostrado superioridad (niveles 2 y 3) | Eficacia de la luminoterapia o terapia lumínica[23, 24] |
| **Con disfunción cognitiva** | Vortioxetina (nivel 1)<br>Duloxetina (nivel 2)<br>Tianeptina (nivel 2)<br>Bupropión (nivel 2)<br>ISRS (nivel 2) | Datos favorables sobre el efecto de los antidepresivos en los distintos dominios cognitivos[12-14]<br>No se aconsejan fármacos con efecto anticolinérgico, como los antidepresivos tricíclicos |
| **Con alteraciones del sueño** | Mirtazapina (nivel 2)<br>Mianserina (nivel 2)<br>Trazodona (nivel 2)<br>Doxepina (nivel 2)<br>Agomelatina (nivel 2)<br>Quetiapina (nivel 2) | Existen datos favorables sobre el uso de antidepresivos para el tratamiento de las alteraciones del sueño en el paciente con depresión mayor[15, 16] |

**Tabla 3. Recomendación de fármacos antidepresivos por dimensiones y situaciones clínicas *(continuación)***

| Dimensión/Situación clínica | Estrategia recomendada | Comentario |
|---|---|---|
| **Con síntomas somáticos/dolor** | Duloxetina en dolor (nivel 1)<br>IRSN en dolor (venlafaxina, desvenlafaxina) (nivel 2)<br>Bupropión en fatiga (nivel 1)<br>ISRS en fatiga (nivel 2)<br>Duloxetina en anergia (nivel 2) | La mayoría de los estudios se centran en síntomas dolorosos<br>Escasez de estudios en otros síntomas[17] |
| **Con ideación suicida** | Esketamina (nivel 1)<br>TEC (nivel 1)<br>Carbonato de litio (nivel 2) | Esketamina aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión con ideación suicida[18]<br>El TEC es una estrategia efectiva en casos graves[9, 11]<br>El efecto de carbonato de litio sobre la ideación suicida está respaldado por metaanálisis, en potenciación con antidepresivos[19] |
| **Con comorbilidad médica** | Ningún antidepresivo ha demostrado superioridad Recomendación con relación a baja posibilidad de interacción medicamentosa:<br>■ Desvenlafaxina<br>■ Escitalopram<br>■ Mirtazapina | Se recomienda evitar antidepresivos con riesgo de interacciones farmacológicas, especialmente efecto inhibitorio del citocromo P450[10] |

TEC: terapia electroconvulsiva; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; FDA: Food and Drug Administration.

Elaborada a partir de las referencias (9-11, 17-19).

**Tabla 4. Factores a considerar al elegir entre sustituir la monoterapia con antidepresivos o la adición de un medicamento complementario (evidencia de nivel 3)**

| Considere la posibilidad de **optimizar** o maximizar la dosis del antidepresivo | Considere la posibilidad de **sustituir** a otro antidepresivo cuando: | Considere utilizar un **medicamento complementario** cuando (combinación/ potenciación): |
|---|---|---|
| Antidepresivo diferente de un ISRS | Es el primer ensayo de un antidepresivo | Ha habido dos o más ensayos de antidepresivos |
| Buena tolerabilidad del antidepresivo | Mala tolerabilidad al antidepresivo inicial | Buena tolerabilidad al antidepresivo inicial |
| Respuesta clínica favorable (25-50 % de mejora) | Respuesta clínica escasa o nula al antidepresivo inicial (< 25 % de mejora) | Hay una respuesta parcial (> 25 % de mejora) al antidepresivo inicial |
| Pruebas farmacogenéticas (metabolizador rápido) | Hay más tiempo para esperar una respuesta (menos severa, menos deterioro funcional) | Hay síntomas residuales o efectos secundarios específicos al antidepresivo inicial que pueden ser abordados |
| | El paciente prefiere cambiar a otro antidepresivo. | Hay menos tiempo para esperar una respuesta (más severa, más deterioro funcional) |
| | | El paciente prefiere añadir otro medicamento |

Modificada a partir de la referencia (13).

## POTENCIACIÓN CON FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS (COMBINACIÓN)

### Antidepresivos monoaminérgicos

Añadir otro antidepresivo a un antidepresivo existente (combinación) se ha examinado en distintos metaanálisis[32-34]. En estos estudios, la combinación de antidepresivos parece ser superior a la monoterapia. También se destaca la importancia de utilizar combinaciones que busquen la complementariedad de mecanismos de acción; especialmente, la combinación de un inhibidor de la recaptación (ISRS, IRSN o ADTC) con un antagonista de los autorreceptores $a_2$ presinápticos (mianserina o mirta-

**Tabla 5. Fármacos complementarios (combinación y potenciación) en caso de no respuesta o respuesta parcial a un antidepresivo**

| | Fármaco | Dosis (mg/día) | Nivel de evidencia | Comentario |
|---|---|---|---|---|
| **Antidepresivos** | Esketamina | 56-84* | 1 | Aprobado para fracaso a dos estrategias terapéuticas |
| | Mirtazapina/ | 30-60 | 2 | Metaanálisis respaldan su uso en combinación con ISRS, IRSN |
| | Mianserina Bupropión | 150-300 | 2 | Metaanálisis y ECA |
| **Antipsicóticos** | Quetiapina | 150-300 | 1 | Aprobado FDA/EMA |
| | Aripiprazol | 5-15 | 1 | Aprobado FDA |
| | Brexpiprazol | 1-3 | 1 | Aprobado FDA |
| | Cariprazina | 1.5-4.5 | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |
| | Risperidona | 1-3 | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |
| | Olanzapina | 2,5-10 | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |
| | Ziprasidona | 20-80 | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |
| **Eutimizantes** | Carbonato de litio | 600-1200 (niveles plasmáticos) | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |
| | Lamotrigina | 200-400 | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |
| **Otros fármacos** | Triyodotironina (T3) | 25-50 mcg/día | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |
| | Modafinilo | 100-400 | 2 | Respaldado metaanálisis y ECA |

*Administración intranasal, inicialmente bisemanal, durante 1 mes, con ajuste de la dosis según evolución; EMA: European Medicine Agency; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; FDA: *Food and Drug Administration;* ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

zapina) es significativamente más eficaz que otras estrategias de combinació [32, 33]. Estos estudios destacan también que la combinación de antidepresivos se relaciona con un perfil de efectos secundarios superior en comparación con la monoterapia[35] y una mayor tendencia al abandono[32].

También se ha estudiado la combinación de antidepresivos como tratamiento inicial de la depresión mayor. Si bien los estudios preliminares fueron alentadores[36], un ensayo controlado posterior con muestras más amplias no confirmó diferencias de eficacia favorables a la combinación y sí una mayor proporción de efectos adversos respecto a la monoterapia[37].

### Antidepresivos glutamatérgicos

Por último, destacaremos el papel de los nuevos antidepresivos con mecanismo de acción glutamatérgica. La eficacia de estos fármacos está avalada en dos recientes metaanálisis que confirman la eficacia de los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el tratamiento de la depresión resistente[38, 39]. En especial, destacar el uso experimental de la ketamina, que ha demostrado una mayor eficacia respecto a otras estrategias farmacológicas o físicas en las dos semanas de tratamiento[39]. Estos resultados han conducido al desarrollo y aprobación de su S-enantiomero, esketamina, como tratamiento antidepresivo intranasal de acción rápida para la depresión (resistente a dos estrategias farmacológicas antidepresivas previas). La eficacia del tratamiento con esketamina se ha comprobado en dos metaanálisis recientes[40, 41], mostrando un tamaño del efecto casi el doble que el asociado a la potenciación con antipsicóticos de segunda generación[41].

## POTENCIACIÓN CON FÁRMACOS NO ANTIDEPRESIVOS (POTENCIACIÓN)

### Antipsicóticos atípicos

El tratamiento complementario con antipsicóticos atípicos es una estrategia avalada de forma consistente en el tratamiento de la depresión. Un amplio número de metaanálisis independientes[33, 38, 39, 41, 42] y un metaanálisis en red[42] han demostrado su mayor eficacia en comparación con el placebo para el tratamiento de la depresión. No se ha identificado una superioridad marcada entre los distintos fármacos. En nuestro ámbito, el único que tiene una indicación aprobada es quetiapina, pero otros antipsicóticos también han mostrado eficacia como tratamiento de potenciación en pacientes con depresión. Los que presentan evidencia de mayor calidad son quetiapina, aripiprazol y brexpiprazol[33, 43], y con evidencia moderada o baja se encuentran risperidona, ziprasidona y olanzapina[33].

### Carbonato de litio

El uso del carbonato de litio como tratamiento de potenciación es una de las estrategias más establecidas. Sin embargo, los resultados derivados de metaanálisis[38, 44-46], a pesar de confirmar su eficacia, sugieren que debido al número reducido y a las características metodológicas de los estudios, las pruebas disponibles carecen de suficiente consistencia. También destacamos el estudio STAR*D, que representa el mayor ensayo no controlado, donde se estudia la potenciación con litio comparándose con la de triyodotironina (T3); no hubo diferencias significativas en las tasas de remisión, pero el litio fue peor tolerado que T3 y tuvo mayores tasas de abandono[47].

### Otros fármacos

Una estrategia clásica para el tratamiento de la depresión resistente es el tratamiento complementario con hormona tiroidea. La hormona utilizada en los ensayos es la triyodotironina (T3), no disponible en nuestro país, en donde solo contamos con levotiroxina (T4). El número de estudios con esta estrategia es muy escaso, destacando un metaanálisis que incluye dos estudios controlados y aporta resultados poco concluyentes[23] y el estudio STAR*D, que la compara con carbonato litio[47].

Se han identificado otros fármacos como potenciales estrategias de potenciación en pacientes con depresión resistente. Destacaremos psicoestimulantes, como el modafinilo[24], o fármacos eutimizantes, como lamotrigina[38, 48].

## TRATAMIENTOS FÍSICOS

### ESTRATEGIAS DE NEUROESTIMULACIÓN

Destacamos la terapia electroconvulsiva (TEC), que se considera un tratamiento de segunda línea para los pacientes con depresión que no han respondido a otros tratamientos, aunque en algunas situaciones clínicas puede establecerse como un tratamiento de primera línea[12, 14].

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) ha demostrado suficiente eficacia como para ser considerada una técnica de elección en pacientes que no responden a un tratamiento antidepresivo convencional[14], sin embargo, en nuestro entorno clínico no es un tratamiento accesible.

Quisiéramos destacar, por último, la existencia de otras estrategias de neuroestimulación: la estimulación transcraneal por corriente directa (ECTD) y la estimulación del

nervio vago (ENV), ambas aprobadas en Europa para el tratamiento de la depresión, y la estimulación cerebral profunda (ECP), una estrategia prometedora para el tratamiento de las depresiones con alta resistencia al tratamiento, que es todavía un tratamiento de investigación. En la tabla 6 resumimos las principales estrategias de neuroestimulación.

**Tabla 6. Terapia de neuromodulación**

| Tratamiento | Indicaciones | Tratamiento agudo | Tratamiento de mantenimiento/ continuación | Seguridad/ Tolerabilidad |
|---|---|---|---|---|
| **TEC** | Tratamiento de segunda elección, tras el fracaso de tratamiento farmacológico, aunque en las siguientes situaciones puede considerarse de primera elección:<br>**a.** Características psicóticas (nivel 1)<br>**b.** Depresión resistente al tratamiento (nivel 1)<br>**c.** Ideación suicida aguda (nivel 1)<br>**d.** Intolerancia repetida a los medicamentos (nivel 3)<br>**e.** Características catatónicas (nivel 3)<br>**f.** Respuesta favorable previa a la TEC (nivel 3)<br>**g.** Estado físico que se deteriora rápidamente (nivel 3)<br>**h.** Durante el embarazo, para cualquiera de las indicaciones anteriores (nivel 3)<br>**i.** Preferencia del paciente (nivel 4) | Nivel 1 | Nivel 1 | Nivel 1 |
| **ETMr** | Depresión con fracaso a una estrategia de tratamiento(nivel 1), aprobación por FDA y EMA | Nivel 1 | Nivel 3 | Nivel 1 |

**Tabla 6. Terapia de neuromodulación *(continuación)***

| Tratamiento | Indicaciones | Tratamiento agudo | Tratamiento de mantenimiento/ continuación | Seguridad/ Tolerabilidad |
|---|---|---|---|---|
| **ENV** | Tratamiento de depresión resistente con aprobación por FDA y EMA | Nivel 3 | Nivel 2 | Nivel 2 |
| **ETCD** | Tratamiento de la depresión con aprobación EMA | Nivel 2 | Nivel 3 | Nivel 2 |
| **ECP** | Tratamiento para la depresión resistente, no aprobada para uso clínico, investigación | Nivel 3 | Nivel 3 | Nivel 3 |

ECP: estimulación cerebral profunda; ENV: estimulación del nervio vago; ETCD: estimulación transcraneal de corriente directa; ETMr: estimulación magnética transcraneal repetitiva; TEC: terapia electroconvulsiva; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicine Agency.

### LUMINOTERAPIA

Aunque no se utiliza comúnmente en nuestro entorno, la luminoterapia o terapia lumínica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión estacional[49, 50].

## Bibliografía

1. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. JAMA. 2010;303(1):47-53.
2. Ioannidis JPA. Effectiveness of antidepressants: An evidence myth constructed from a thousand randomized trials? Philos Ethics Humanit Med. 2008;3:14.
3. Karasu TB, Merriam AE, Glassman AH, Gelenberg AJ, Kupfer D. Dr. Karasu and Colleagues Reply. Am J Psychiatry [Internet]. 1994;151(4):625-b-626.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2009 Oct 28.
5. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018;391(10128):1357-66.
6. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with

major depressive disorder: Results from a systematic review with network meta-analysis. Drug Saf. 2014;37(1):19-31.

7. Clayton AH, Hwang E, Kornstein SG, Tourian KA, Cheng RF, Abraham L, et al. Effects of 50 and 100 mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2015;30(6):307-15.
8. Kronstein PD, Ishida E, Khin NA, Chang E, Hung HMJ, Temple RJ, et al. Summary of Findings From the FDA Regulatory Science Forum on Measuring Sexual Dysfunction in Depression Trials. J Clin Psychiatry. 2015;76(08):1050-9.
9. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(10):1259-72.
10. Dent R, Blackmore A, Peterson J, Habib R, Kay GP, Gervais A, et al. Changes in body weight and psychotropic drugs: A systematic synthesis of the literature. PLoS One. 2012;7(6).
11. Arnow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, et al. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the iSPOT-D Trial. Am J Psychiatry. 2015;172(8):743-50.
12. Bernardo M, Gonzalez-Pinto A, Urretavizcaya M. Consenso Español sobre la Terapia Electroconvulsiva. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Madrid: Sociedad Española de Psiquiatría Biológica; 2018;1-97.
13. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-60.
14. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):561-75.
15. Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression - A systematic review. Psychiatry Res. 2014;219(1):25-50.
16. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. Neuropsychol Rev [Internet]. 2018;28(1):32-72.
17. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;19(2):1-13.
18. Alberti S, Chiesa A, Andrisano C, Serretti A. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol. 2015;35(3):296-303.

19. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD010753.

20. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD007115.

21. Fu D-J, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent. J Clin Psychiatry. 2020;81(3):4-5.

22. Smith KA, Cipriani A, Fu D-J, Ionescu DF, Li X, Lane R, et al. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. Bipolar Disord. 2017;19(7):575-86.

23. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. Int J Neuropsychopharmacol. 2008;11(5):685-99.

24. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CHY. Modafinil Augmentation Therapy in Unipolar and Bipolar Depression. J Clin Psychiatry. 2013;74(11):1101-7.

25. Collaborating N, Health M. The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults-Updated Edition. 2019;328-413.

26. Roberson AM, Castro VM, Cagan A, Perlis RH. Antidepressant Nonadherence in Routine Clinical Settings Determined From Discarded Blood Samples. J Clin Psychiatry. 2016;77(03):359-62.

27. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003;53(8):649-59.

28. Rink L, Braun C, Bschor T, Henssler J, Franklin J, Baethge C. Dose Increase Versus Unchanged Continuation of Antidepressants After Initial Antidepressant Treatment Failure in Patients With Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry. 2018;79(3).

29. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression. J Clin Psychiatry. 2018;79(1):11-8.

30. Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS. The integrative management of treatment-resistant depression: A comprehensive review and perspectives. Psychother Psychosom. 2014;83(2):70-88.

31. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-Resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within-Versus Across-Class Switches. Biol Psychiatry. 2008;63(7):699-704.

32. Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining antidepressants in acute treatment of depression: A meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. Can J Psychiatry. 2016;61(1):29-43.

33. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12):CD010557.

34. Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review. J Affect Disord. 2013;144(1-2):1-6. [Cited 2014 Aug 7].

35. Galling B, Calsina Ferrer A, Abi Zeid Daou M, Sangroula D, Hagi K, Correll CU. Safety and tolerability of antidepressant co-treatment in acute major depressive disorder: Results from a systematic review and exploratory meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(10):1587-608.

36. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(2):278-81.

37. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and Long-Term Outcomes of a Single-Blind Randomized Study. Am J Psychiatry. 2011;168(7):689-701.

38. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2019;214(1):42-51.

39. Papadimitropoulou K, Vossen C, Karabis A, Donatti C, Kubitz N. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2017;33(4):701-11.

40. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, et al. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry. 2020;81(4).

41. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment. Int J Neuropsychopharmacol. 2020;23(7):440–5.

42. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran A V., Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18(11):1-10.

43. Romeo B, Blecha L, Locatelli K, Benyamina A, Martelli C. Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: Efficacy and safety. J Psychopharmacol. 2018;32(4):385-96.

44. Zhou X, Ravindran A V., Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: Systematic review and network meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2015;76(4):e487-98.

45. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. CNS Drugs. 2014;28(4):331-42.

46. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. J Affect Disord. 2014;168:269-75.

47. Nierenberg AA, Fava M, Trived i MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: A STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(9):1519-30.

48. Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, Van Der Loos MLM, Gao K, Schaffer A, et al. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. CNS Spectr. 2016;21(5):403-18.

49. Penders TM, Stanciu CN, Schoemann AM, Ninan PT, Bloch R, Saeed SA. Bright Light Therapy as Augmentation of Pharmacotherapy for Treatment of Depression. Prim Care Companion CNS Disord [Internet]. 2016;18(5).

50. Thalén BE, Kjellman BF, Mørkrid L, Wibom R, Wetterberg L. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. Acta Psychiatr Scand. 1995;91(5):352-60.

# Abordajes específicos

## Infanto-juvenil

**Dra. Carmen Moreno Ruiz**

*Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Profesora Asociada de Psiquiatría. Universidad Complutense de Madrid. CIBERSAM*

## Objetivos docentes

Aprender a identificar la depresión en niños y adolescentes, conocer la expresión de los síntomas de depresión y el diagnóstico diferencial a estas edades. Conocer las estrategias de evaluación y la formulación de los casos. Llevar a cabo una actualización de las estrategias de tratamiento.

## Prevalencia

La prevalencia del trastorno depresivo mayor (TDM) infantil está en torno al 2 %[1, 2]. La proporción entre géneros es similar en niños y niñas prepuberales, siendo en la adolescencia más del doble en chicas[3]. Las cifras aumentan a partir de la pubertad, sobre todo por el aumento en niñas, con datos recientes de prevalencia en torno al 13 % entre los 12 y 17 años, siendo del 9,4 % en los casos de afectación grave[3].

## Etiopatología

El desarrollo de TDM responde a una etiología multifactorial. El modelo diátesis-estrés integra las distintas teorías etiológicas y sugiere que los menores con depresión presentan vulnerabilidad preexistente debida a factores genéticos, endocrinos, bioquímicos o ambientales, que al combinarse con estresores sociales, psicológicos o ambientales desencadenan el trastorno[4]. Es rara la presencia de factores de riesgo únicos asociados con la aparición del TDM en niños y adolescentes, siendo frecuente la presencia de factores estresantes psicosociales mantenidos en el tiempo[3, 5]. Los cambios hormonales y del desarrollo neurológico y psicológico que tienen lugar desde la pubertad también contribuyen al aumento de prevalencia y a la diferencia por sexos en la adolescencia[6].

**Tabla 1. Factores de riesgo de depresión infanto-juvenil**

| | | |
|---|---|---|
| **Individuales** | | Antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, especialmente en padres |
| | | Antecedentes personales de trastorno depresivo mayor, trastornos del neurodesarrollo (TDAH, TEA, trastornos de aprendizaje), trastornos del comportamiento, menor CI, discapacidad intelectual o física o enfermedades médicas |
| | | Estilo cognitivo (autodesvalorización y estilo rumiativo) |
| **Sociales** | **Familiares** | Abuso, negligencia, exposición a violencia doméstica, discordia familiar persistente, discordia entre los padres, falta de límites y de supervisión parental, familia monoparental, eventos traumáticos en la familia (muerte, enfermedad grave, separación) |
| | **Amistades** | Ausencia de relaciones íntimas, número reducido y contacto poco frecuente con amigos, decepción personal grave reciente con un amigo cercano, víctima o responsable de violencia entre pares |
| | **Grupos de alto riesgo** | Refugiados y solicitantes de asilo, menores institucionalizados, víctimas de desastres comunitarios, menores con estatus de minoría sexual, "agresores" (particularmente aquellos institucionalizados) |

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA: trastorno del espectro del autismo; CI: cociente intelectual.
Elaborada a partir de la referencia (5).

## Presentación clínica

La depresión en la infancia y adolescencia presenta los mismos síntomas que a otras edades, pero la expresión de los mismos se modula en relación al proceso de desarrollo físico, psicológico y social en el que están inmersos. Además, pueden estar presentes síntomas como quejas físicas no específicas, baja tolerancia a la

frustración, aislamiento social[6], ausencias frecuentes de la escuela, disminución del rendimiento o, incluso, estancamiento en el desarrollo[7] y ser más frecuente el ánimo irritable que el triste. En los menores es, además, menos frecuente la presencia de síntomas melancólicos, síntomas psicóticos o relacionados con el suicidio[8]. A medida que se avanza hacia la adolescencia, predominan en la clínica síntomas más parecidos a los de la depresión en adultos, tales como tristeza, apatía o anhedonia, incrementándose también la ideación suicida.

En los preescolares la identificación de la depresión es más difícil, al ser evolutivamente menos capaces de conceptualizar y expresar su estado emocional interno, siendo poco probable que verbalicen sentimientos de tristeza que despierten sospechas sobre el diagnóstico. No obstante, es posible identificar en ellos síntomas de depresión tanto en la conversación como en el juego (tabla 2). Ante sospecha clínica o presencia de quejas somáticas inexplicables en preescolares, se debe preguntar a padres o cuidadores sobre los cambios en el comportamiento o el estado de ánimo, pero no específicamente si el niño está deprimido, porque la mayoría de los adultos no considerarían que la depresión puede ocurrir en un niño de esta edad.

**Tabla 2. Síntomas de depresión preescolar (ordenados de mayor a menor frecuencia)**

| |
|---|
| Tristeza o irritabilidad |
| Falta de disfrute |
| Falta de energía |
| Cambio de actividad |
| Llanto o quejido |
| Temas recurrentes en el juego simbólico (juego triste, traumático, violento) |
| Dificultad para pensar o concentrarse |
| Baja autoestima |
| Cambios en el apetito, siendo lo más frecuente la disminución del apetito y/o la pérdida significativa de peso (≥ 5 %) o no alcanzar la ganancia ponderal esperada |
| Problemas de sueño |
| Disminución de reactividad |
| Somatizaciones |
| Regresión o estancamiento en el desarrollo |

Elaborada a partir de la referencia (7).

Tanto la CIE-11[9] como la DSM-5[10] requieren para el diagnóstico de los distintos trastornos depresivos el mismo número de síntomas y duración de los mismos que para adultos. Las únicas excepciones son la aceptación de ánimo irritable como criterio suficiente, en ausencia de ánimo triste, y que en el caso del trastorno depresivo persistente es suficiente con 1 año de duración, en vez de 2 como en adultos.

Aunque este capítulo hace referencia al TDM, la clasificación DSM-5[10] incluye por primera vez dentro de los trastornos depresivos el trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo (TDDEA). Este nuevo diagnóstico, muy cuestionado desde antes de su publicación y con el que se buscaba limitar el sobrediagnóstico de trastorno bipolar en menores[11], consiste en irritabilidad crónica, con rabietas graves frecuentes y desproporcionadas para la edad y la situación, que pueden darse de manera comórbida con la depresión mayor, con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, con el trastorno de conducta y con los trastornos por consumo de sustancias. Para diagnosticar el TDDEA, los niños deben tener entre 6 y 10 años y la duración de los síntomas debe ser de, al menos, 12 meses.

## Evaluación

La principal herramienta diagnóstica en niños y adolescentes es la entrevista clínica. En los niños en riesgo la evaluación debe detectar síntomas depresivos clave, como tristeza, irritabilidad y pérdida del placer en actividades que resultaban placenteras anteriormente, así como su duración e impacto en el funcionamiento. Es fundamental hacer una evaluación y revisión exhaustivas del historial, que incluya entrevistas con el niño y los padres o cuidadores, entrevistas a solas con los adolescentes, así como información de múltiples fuentes (maestros, médicos de Atención Primaria, profesionales de Servicios Sociales, etc.).

Hay instrumentos útiles en la detección de síntomas y su monitorización longitudinal. Los más utilizados para el cribado son cuestionarios como *The Mood and Feelings Questionnaire* (MFQ)[12], el *Children's Depression Inventory* (CDI)[13], o cuestionarios de amplio uso en Atención Primaria, como el *Patient Health Questionnaire for Adolescents* (PHQ-A)[14] o el *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children*[15]. La escala *Children Depression Rating Scale Revised* (CDRS-R) es un instrumento de 17 ítems que completa el clínico tras evaluar al paciente y los cuidadores, ampliamente utilizada para el diagnóstico de depresión en clínica y en investigación, incluyendo población española[16].

Entre un 40 y un 90 % de los niños y adolescentes con depresión tienen otro trastorno psiquiátrico[17], siendo los más frecuentes la ansiedad, el TDAH, el trastorno de conducta y el abuso de sustancias en adolescentes. Una evaluación exhaustiva de la

depresión debe incluir la determinación de la presencia de otros trastornos médicos y psiquiátricos comórbidos, además de descartar otras causas de estos síntomas, tales como el abuso de sustancias o enfermedades como diabetes e hipotiroidismo.

Para diseñar la mejor estrategia de tratamiento, la formulación del caso debe incluir los factores predisponentes, precipitantes o perpetuantes de la clínica (tabla 1) y los factores protectores: ausencia de comorbilidad, inteligencia dentro del rango normal-alto, sentido del humor, habilidades de regulación emocional, estilo de afrontamiento centrado en el problema, redes de amistades positivas, relación estrecha con uno o más miembros de la familia, valoración social y logros personales[5].

## Tratamiento

En el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes pueden utilizarse tanto estrategias farmacológicas como psicoterapéuticas y debe llevarse a cabo una decisión conjunta con el paciente y la familia. Las principales guías clínicas[8, 18] sugieren estrategias específicas para los episodios depresivos leves y moderados/graves (tabla 3).

**Tabla 3. Estrategia de tratamiento de la depresión infanto-juvenil**

**Depresión leve**

- Reevaluación tras 2 semanas antes de proponer inicio de tratamiento
- Psicoterapia de grupo: terapia de apoyo, TIP, TCC o TCC en formato digital
- Si lo anterior no cubre las necesidades (decisión conjunta con paciente y familia, tras valorar madurez y nivel de desarrollo): TCC individual, TF basada en el apego

**Depresión moderada/grave**

- Psicoterapia: TIP, TF, PP o TCC (TCC de elección en 12-18 años)
- Fluoxetina: si no eficacia de psicoterapia tras 4-6 sesiones o en casos de mayor gravedad (12-18 años)

**Depresión resistente/recurrente/depresión psicótica**

- Añadir psicoterapia intensiva (o cambiar la modalidad que se esté utilizando)
- Añadir fluoxetina (si no se estaba utilizando) o cambio a sertralina o citalopram
- Añadir antipsicótico de segunda generación
- TEC

TIP: terapia interpersonal; TCC: terapia cognitivo-conductual; TF: terapia familiar; PP: psicoterapia psicodinámica; TEC: terapia electroconvulsiva.

Elaborada a partir de la referencia (18).

Los ISRS son el tratamiento farmacológico de elección[18]. Dos metaanálisis recientes han demostrado un efecto terapéutico pequeño para todos los antidepresivos en la depresión a estas edades, siendo la fluoxetina el único para el que se encontró eficacia superior a placebo[19, 20]. Se han propuesto como fármacos de segunda elección sertralina, citalopram y escitalopram[18]. La combinación de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico se ha demostrado más eficaz que la de las intervenciones en monoterapia en adolescentes con depresión moderada/grave[21].

El tratamiento debe iniciarse a dosis menores que en adultos, pudiéndose aumentar la dosis tras 1 semana y esperar luego 3-4 semanas para valorar la necesidad de aumento de dosis en caso de respuesta parcial y cambio de tratamiento si hay ausencia de respuesta[8, 22]. El tratamiento se mantendrá 6-12 meses tras la estabilización, disminuyéndose la dosis progresivamente a continuación[23] para minimizar la aparición del síndrome de retirada. El perfil de efectos secundarios de los antidepresivos es similar al de adultos, pero con mayor riesgo de activación o desinhibición conductual. Aunque un metaanálisis relacionó el tratamiento con antidepresivos en niños con un aumento de conductas relacionadas con suicidio[24], la disminución de la prescripción de estos tratamientos en menores tras la alerta de la *Food and Drug Administration* (FDA) *(black box warning)* fue pareja al aumento de la tasa de suicidio[25]. Es necesaria una evaluación cuidadosa de la ideación y las conductas suicidas en cada visita, se utilicen o no antidepresivos, ya que la depresión en menores asocia, entre otros síntomas, un incremento del riesgo de suicidio.

## Pronóstico

Más de la mitad de menores con depresión no son diagnosticados y hasta el 60 % no recibe tratamiento[3]. La depresión no tratada en la adolescencia se asocia con importante sufrimiento y alteración del funcionamiento, menor nivel educativo, riesgo de recurrencia y peor salud física en la edad adulta, además del incremento del riesgo de suicidio[26]. Los menores con depresión también tienen mayor riesgo de desarrollar trastorno bipolar que los adultos[27].

El 90 % de los menores se recuperan en 1 o 2 años tras un primer episodio depresivo[20], siendo la duración media de los episodios sin tratar de 8 a 12 meses y la probabilidad de recurrencia de hasta el 70 % en 5 años, con mayor riesgo en el primer año tras finalizar el tratamiento. A pesar de que la depresión antes de los 12 años es menos común, se asocia con peor pronóstico[26]. En niños y adolescentes es frecuente la presencia de síntomas de larga duración, comorbilidad y altos niveles de deterioro funcional antes del diagnóstico[28], lo que empeora el pronóstico[29].

## Resumen

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos pediátricos más comunes, especialmente entre las niñas durante la adolescencia. Se caracteriza por un estado de ánimo triste o irritable, anhedonia, disminución de la capacidad para divertirse, disminución de la autoestima, trastornos del sueño, aislamiento social o relaciones sociales deterioradas y rendimiento escolar deficiente.

Los menores en riesgo deben someterse a pruebas de detección de depresión. Es fundamental hacer un diagnóstico preciso, basado en una evaluación y revisión exhaustivas del historial, con aportes de múltiples fuentes.

La seguridad del niño y de otros, y la duración y gravedad de la depresión, deben evaluarse cuidadosamente para ayudar a determinar el nivel apropiado de atención y modalidad de tratamiento. El tratamiento suele consistir en monitorización activa, psicoterapias específicas, antidepresivos o una combinación de estas intervenciones.

Hay más riesgo de abuso de sustancias, intentos de suicidio y suicidio consumado. El suicidio debe evaluarse en cada consulta. Después de la recuperación, la tasa de recaída o recurrencia es alta en ausencia de tratamiento continuo.

## Bibliografía

1. Lawrence D, Johnson S, Hafekost J, Boterhoven De Haan K, Sawyer M, Ainley J, et al. The Mental Health of Children and Adolescents. Report on the second Australian Child and Adolescent Survey of Mental Health and Wellbeing. Department of Health, Canberra. 2015. [Accessed Nov 2020].
2. Donohue MR, Whalen DJ, Gilbert KE, Hennefield L, Barch DM, Luby J. Preschool Depression: a Diagnostic Reality. Curr Psychiatry Rep. 2019;21(12):128.
3. National Institute of Mental Health. Major depression among adolescents. 2017. [Acceso noviembre 2020].
4. Wilkinson PO, Goodyer IM. Childhood adversity and allostatic overload of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a vulnerability model for depressive disorders. Dev Psychopathol. 2011;23(4):1017-37.
5. Charles J, Fazeli M. Depression in children. Australian family physician. 2017;46(12):901-7.
6. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. Psychol Bull. 2017;143(8):783-822.

7. Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C, Brown KM, Hessler MJ, Wallis JM, et al. The clinical picture of depression in preschool children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2003;42(3):340-8.

8. Birmaher B, Brent D, Bernet W, Bukstein O, Walter H, Benson RS, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(11):1503-26.

9. ICD-11 International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics. 11th Revision. Reference Guide.

10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5.ª ed. (DSM-5). 2013.

11. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(9):1032-9.

12. Fernández-Martínez I, Morales A, Espada JP, Orgilés M. Psychometric properties and factorial structure of the Spanish version of the parent-report Mood and Feelings Questionnaire (MFQ-P). Clin Child Psychol Psychiatry. 2020;25(2):533-44.

13. Figueras Masip A, Amador-Campos JA, Gómez-Benito J, Del Barrio Gándara V. Psychometric properties of the Children›s Depression Inventory in community and clinical sample. Span J Psychol. 2010;13(2):990-9.

14. Johnson JG, Harris ES, Spitzer RL, Williams JB. The patient health questionnaire for adolescents: validation of an instrument for the assessment of mental disorders among adolescent primary care patients. J Adolesc Health. 2002;30(3):196-204..

15. Fendrich M, Weissman MM, Warner V. Screening for depressive disorder in children and adolescents: validating the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children. Am J Epidemiol. 1990;131(3):538-51.

16. Polaino-Lorente A, Mediano Cortés ML, Martínez Arias R. Epidemiological study of the symptomatology of childhood depression in Madrid school-age population. An Esp Pediatr. 1997;46(4):344-50.

17. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. J Child Psychol Psychiatry. 1999;40(1):57-87.

18. National Institute for Health and Care Excellence. Final. Depression in children and young people, 2019 evidence review.

19. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2007;297(15):1683-96.

20. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. Lancet. 2016;388(10047):881-90.

21. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(7):807-20.

22. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, Laraque D, Stein REK. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and Ongoing Management. Pediatrics. 2018;141(3):e20174082.

23. Cheung AH, Kozloff N, Sacks D. Pediatric depression: an evidence-based update on treatment interventions. Curr Psychiatry Rep. 2013;15(8):381.

24. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators› suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. Am J Psychiatry. 2007;164(9):1356-63.

25. Brent DA, Greenhill LL, Compton S, Emslie G, Wells K, Walkup JT, et al. The Treatment of Adolescent Suicide Attempters study (TASA): predictors of suicidal events in an open treatment trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(10):987-96.

26. Maslow GR, Dunlap K, Chung RJ. Depression and Suicide in Children and Adolescents. Pediatr Rev. 2015;36(7):299-308; quiz 9-10.

27. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Álvarez-Jiménez M, Voutier C, Bechdolf A, et al. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2017;135(4):273-84.

28. Korczak DJ, Ofner M, LeBlanc J, Wong S, Feldman M, Parkin PC. Major Depressive Disorder Among Preadolescent Canadian Children: Rare Disorder or Rarely Detected? Acad Pediatr. 2017;17(2):191-7.

29. Olsson GI, von Knorring AL. Adolescent depression: prevalence in Swedish high-school students. Acta Psychiatr Scand. 1999;99(5):324-31.

# Abordajes específicos

## Diferencias relacionadas con el sexo en el tratamiento de la depresión

**Dra. Gemma Parramón Puig**

*Psiquiatra. Jefa de Sección de Interconsulta y Psiquiatría de Enlace. Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Profesora Asociada Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Universidad Autónoma de Barcelona. Investigadora Grup de Psiquiatría, Salut Mental i Addiccions Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)*

## Objetivos docentes

- Conocer e identificar las diferencias asociadas con el sexo en el tratamiento de la depresión. Se abordarán las diferencias farmacológicas en el tratamiento de la depresión y se establecerán las características específicas del abordaje terapéutico de la depresión en la mujer, concretamente de la depresión en el periparto y en la menopausia.
- Visibilizar la importancia de tratar la depresión de forma diferente según el sexo y, en el caso de la mujer, considerar los cambios a lo largo del ciclo hormonal.
- Conocer las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en relación al sexo que influyen en la eficacia y tolerabilidad de los antidepresivos.
- Sentar las principales bases del tratamiento con antidepresivos en dos periodos de la vida de la mujer, durante el embarazo y en la perimenopausia.

## Diferencias relacionadas con el sexo en el tratamiento de la depresión

El sexo y el género son factores críticos en la epidemiologia, patofisiología, clínica, evolución y respuesta al tratamiento de las enfermedades mentales[(1)]. Sabemos que los trastornos depresivos son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres y que algunos trastornos depresivos son exclusivos de las mujeres, como la depresión periparto[(1-8)]. Estas diferencias pueden explicarse por diferencias biológicas entre sexos y por desigualdades sociales, culturales y económicas entre géneros[(1, 3, 4, 6)].

Un hecho históricamente obviado en la práctica médica al prescribir un tratamiento es que existen diferencias en la eficacia, tolerabilidad y farmacocinética de los

psicofármacos según el sexo. Estas diferencias han sido invisibles durante mucho tiempo y no es hasta 1993 que la *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda que los ensayos clínicos de nuevos fármacos se realicen teniendo en cuenta las diferencias de sexo y raciales y se analicen los factores relacionados con las hormonas sexuales y el ciclo menstrual. Hasta esa fecha, los estudios se realizaban en hombres y se generalizaban al resto de la población[9, 10].

A continuación, analizaremos la influencia del sexo en la farmacocinética y en la farmacodinamia y el manejo del trastorno depresivo en la mujer.

## FARMACOCINÉTICA

Existe abundante evidencia de que el perfil farmacocinético de algunos fármacos es diferente según el sexo. Estas diferencias influyen en los niveles plasmáticos de los fármacos, en la disponibilidad del fármaco en las dianas terapéuticas, en la respuesta clínica y en el perfil de efectos secundarios[10].

Las mujeres, en comparación con los hombres, a igual dosis del fármaco, tienen niveles plasmáticos más altos de clomipramina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina y mirtazapina, mientras que no hay diferencia en las concentraciones de sertralina, escitalopram y fluoxetina entre los dos sexos[11-14]. En la tabla 1 se resumen las principales diferencias farmacocinéticas entre ambos sexos.

**Tabla 1. Diferencias farmacocinéticas entre sexos[10-14]**

| | Diferencias entre sexos | Niveles plasmáticos de antidepresivos |
|---|---|---|
| **Absorción** | | |
| **Vaciado gástrico** | Más lento en mujeres | Niveles más reducidos en mujeres |
| **Acidez gástrica** | ■ Reducida en mujeres<br>■ Aumentada en hombres<br>■ Embarazo: disminuye | ■ Niveles más altos en mujeres (la mayoría de antidepresivos son bases débiles se absorben más rápido en pH básico) |
| **Tránsito intestinal** | ■ Más lento en mujeres<br>■ Embarazo: disminuye la motilidad intestinal | ■ Niveles más altos en mujeres |

**Tabla 1. Diferencias farmacocinéticas entre sexos[10-14] *(continuación)***

| | Diferencias entre sexos | Niveles plasmáticos de antidepresivos |
|---|---|---|
| **Distribución** | | |
| **Peso corporal** | Menor en mujeres | Niveles más altos en mujeres |
| **Volumen de distribución ($V_d$)** | ■ Menor en mujeres<br>■ Embarazo: incremento agua corporal aumento $V_d$ de fármacos hidrofílicos | ■ Niveles más altos en mujeres (la mayoría de antidepresivos son bases débiles se absorben más rápido en pH básico) |
| **Porcentaje de tejido adiposo** | ■ Más alto en mujeres<br>■ Embarazo: incremento de tejido adiposo (4 kg aproximadamente) incrementa $V_d$ de los fármacos lipofílicos | ■ Los fármacos más lipofílicos (trazodona, bupropión y benzodiazepinas) se acumulan en el tejido adiposo, se incrementa el tiempo de vida media y disminuyen sus niveles plasmáticos<br>■ El tejido adiposo en mujeres se incrementa con la edad |
| **Unión a proteínas** (albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida). Porcentaje de unión a proteínas:<br>99 % benzodiazepinas > 95 % fluoxetina, sertralina, paroxetina, nefazodona<br>75-95 % ADT<br>77 % fluvoxamina<br>50 % citalopram<br>38 % venlafaxina<br>30% desvenlafaxina | ■ Influencia de los esteroides gonadales en alfa-1-glicoproteína ácida (decrece con el estradiol)<br>■ En general, la capacidad de unión a proteínas es más baja en mujeres<br>■ Embarazo: disminuye la concentración de albúmina y de alfa-1-glicoproteína | ■ Incremento de la parte libre y activa del fármaco en mujeres<br>■ Fármacos que se unen a la alfa-1-glicoproteína ácida: triazolam, amitriptilina, reboxetina, clorpromazina y olanzapina |

**Tabla 1. Diferencias farmacocinéticas entre sexos[10-14] *(continuación)***

| | Diferencias entre sexos | Niveles plasmáticos de antidepresivos |
|---|---|---|
| **Eliminación** | | |
| **Metabolismo**<br>(principalmente hepático)<br>Actividad citocromo P450<br>CYP2D6: principal responsable del metabolismo de antidepresivos; CYP3A4: benzodiazepinas; CYP1A2: ADT y fluvoxamina; CYP2C19: clomipramina, imipramina, citalopram; CYP2C9: fluoxetina | ■ Oxidación y conjugación más lentas en mujeres<br>■ Actividad CYP2D6: no diferencias entre sexos<br>■ Actividad CYP3A4: importante diferencia entre sexos, más actividad en mujeres jóvenes en relación a mujeres posmenopáusicas y hombres<br>■ Actividad CYP1A2: disminuida en mujeres<br>■ Actividad CYP2C19: incrementada en mujeres<br>■ Embarazo: actividad incrementada de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9. Actividad disminuida de CYP2C19 y CYP1A2 | ■ Niveles plasmáticos más altos en mujeres<br>■ Eliminación más lenta<br>■ Paroxetina, fluoxetina y bupropión son potentes inhibidores de la CYP2D6.<br>■ Importante interacción con tamoxifeno (antidepresivos más recomendados: desvenlafaxina, venlafaxina, vortioxetina |
| Excreción | ■ Filtrado glomerular, secreción tubular y reabsorción menor en mujeres<br>■ Embarazo: filtrado glomerular 50 % más alto en el tercer trimestre | ■ Niveles más altos en mujeres<br>■ En el tercer trimestre del embarazo niveles más bajos |

ADT: antidepresivos tricíclicos.

## FARMACODINAMIA Y EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS SEGÚN EL SEXO

El ciclo hormonal influye notablemente en la eficacia de los fármacos. Las acciones neuromoduladoras de los esteroides sexuales van desde la neurogénesis hasta la muerte neuronal. Estas acciones ocurren en complejas interacciones entre el cerebro y el ambiente, y la situación se complica si introducimos fármacos psicotrópicos. También se ha demostrado que los polimorfismos genéticos presentan especificidad sexo-género[13, 15].

Se conoce poco de las diferencias de sexo en la respuesta a psicofármacos. Se ha sugerido que, a igual gravedad de los síntomas depresivos, las mujeres premenopáusicas responden mejor a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los hombres a los antidepresivos tricíclicos (ADT)[16, 17].

## TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN LA MUJER

Las fluctuaciones hormonales a lo largo de la vida de la mujer tienen un impacto significativo en la depresión. Empiezan en la menarquia y siguen en el periodo premenstrual, periparto, perimenopausia y menopausia fisiológica o iatrogénica. En los últimos años, la alopregnanolona ha tomado relevancia en los síntomas del estado de ánimo que aparecen en estas transiciones reproductivas[18].

### Depresión periparto

La depresión periparto afecta un 10-20 % de las mujeres. La depresión periparto no tratada tiene efectos adversos a corto y a largo plazo tanto en las mujeres como en su descendencia. En marzo 2019, la FDA aprobó la brexanolona (forma sintética de la alopregnanolona, modulador alostérico del receptor GABA A) para el tratamiento de la depresión en el posparto, se trata del primer tratamiento antidepresivo específico[19].

A continuación, se resumen las recomendaciones de tratamiento de la depresión periparto basadas en distintas guías específicas[20, 21]:

- El riesgo de recaída durante la gestación en mujeres que abandonan el tratamiento antidepresivo es alto (40-60 %). Se recomienda no suspender el tratamiento durante el embarazo y la lactancia.
- Para aquellas mujeres que deben iniciar un tratamiento, la sertralina es la más recomendada. Es el fármaco mejor tolerado y más eficaz en síntomas depresivos y de ansiedad. Hay abundante evidencia de su seguridad para el

feto y se encuentra a baja concentración en leche. Algunas guías también recomiendan en primera línea escitalopram o citalopram.

- Se recomienda evitar la paroxetina por el riesgo de malformaciones cardiacas (defectos septales). Si la paciente ya está tomando el fármaco, considerar el riesgo del cambio de tratamiento.

- En la depresión leve o moderada la mayoría de guías recomiendan el tratamiento psicológico cognitivo-conductual y la terapia interpersonal.

- La exposición a antidepresivos después de la semana 20 de gestación se ha asociado a hipertensión pulmonar persistente del neonato. El riesgo absoluto es de 2,9-3,5 por 1.000 neonatos comparado con el riesgo de la población general, que es de 2 por 1.000.

- Un 15-30 % de los neonatos expuestos a antidepresivos en el tercer trimestre tienen riesgo de presentar el síndrome de exposición prenatal a antidepresivos (que incluye principalmente nerviosismo, irritabilidad, temblor, lloro excesivo y distrés respiratorio). Este síndrome se autolimita a los 2-14 días, puede tratarse de un síndrome de discontinuación o de una sobreestimulación serotoninérgica. Este riesgo es más alto con paroxetina, fluoxetina y venlafaxina.

### Depresión y menopausia[21]

Más de la mitad de las mujeres tendrá síntomas depresivos durante la perimenopausia.

#### *Recomendaciones de tratamiento:*

- La desvenlafaxina es el único fármaco que ha demostrado ser eficaz en mujeres peri y posmenopáusicas en dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo[21]. Los ISRS y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN) (citalopram, venlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, sertralina y vortioxetina) han demostrado ser eficaces y bien tolerados en la mujer perimenopáusica en pequeños estudios abiertos[21]. Si hay antecedentes de buena respuesta a algún antidepresivo, debe recurrirse al mismo fármaco.

- El estradiol tiene un efecto antidepresivo similar a los fármacos antidepresivos en perimenopausia, especialmente cuando también hay síntomas vasomotores, pero no en posmenopausia[21].

## Bibliografía

1. World Health. Women's Mental Health: An Evidence based review. 2000.
2. Mergl R, Koburger N, Heinrichs K, Székely A, Tóth MD, Coyne J, et al. What Are Reasons for the Large Gender Differences in the Lethality of Suicidal Acts? An Epidemiological Analysis in Four European Countries. PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0129062.
3. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men?. Lancet Psychiatry. 2017;4(2):146-58.
4. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. Lancet Psychiatry. 2017;4(1):73-82.
5. Freeman A, Mergl R, Kohls E, Székely A, Gusmao R, Arensman E, et al. A cross-national study on gender differences in suicide intent. BMC Psychiatry. 2017;17(1):234.
6. Thibaut F. The role of sex and gender in neuropsychiatric disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2016;18(4):351-2.
7. Bao AM, Swaab DF. Sex differences in the brain, behavior, and neuropsychiatric disorders. Neuroscientist. 2010;16(5):550-65.
8. Bolea-Alamanac B, Bailey SJ, Lovick TA, Scheele D, Valentino R. Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2018;32(2):125-33.
9. Berlin JA, Ellenberg SS. Inclusion of women in clinical trials. BMC Med. 2009;7:56.
10. Marazziti D, Baroni S, Picchetti M, Piccinni A, Carlini M, Vatteroni E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. CNS Spectr. 2013;18(3):118-27.
11. Franconi F, Raparelli V, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender landscape in pharmacology. Pharmacol Res. 2017;123:93-4.
12. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. Biol Sex Differ. 2020;11(1):32.
13. Yum SK, Yum SY, Kim T. The problem of medicating women like the men: conceptual discussion of menstrual cycle-dependent psychopharmacology. Transl Clin Pharmacol. 2019;27(4):127-33.
14. Franconi F, Campesi I. Sex and gender influences on pharmacological response: an overview. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(4):469-85.
15. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. Br J Pharmacol. 2014;171(3):580-94.
16. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. Dialogues Clin Neurosci. 2016;18(4):447-57.

17. LeGates TA, Kvarta MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. Neuropsychopharmacology. 2019;44(1):140-54.

18. (McEvoy K, Osborne LM. Allopregnanolone and reproductive psychiatry: an overview. Int Rev Psychiatry. 2019;31(3):237-244.

19. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):480-9.

20. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. Aust N Z J Psychiatry. 2018;52(4):320-7.

21. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. J Womens Health (Larchmt). 2019;28(2):117-34.

# Abordajes específicos

## Depresión geriátrica

**Dr. Javier Olivera Pueyo**

*Psiquiatra. Hospital Universitario San Jorge. Huesca. Profesor Colaborador. Universidad de Zaragoza*

## Objetivos docentes

- Conocer las particularidades clínicas de la depresión en los adultos mayores.
- Distinguir los distintos subtipos clínicos de depresión geriátrica.
- Realizar un diagnóstico diferencial que incluya la polimorbilidad somática y las depresiones secundarias.
- Abordaje terapéutico de la depresión en las personas mayores y su contexto.

## Introducción: epidemiología de la depresión en los mayores

Hacer referencia a la depresión de los adultos mayores, eufemismo utilizado en la actualidad para evitar el término "ancianos", supone aceptar que la depresión en este grupo de edad presenta algunas características diferenciales.

Respecto a la epidemiología, como en otras poblaciones, las cifras son dispares en función de los criterios diagnósticos, los instrumentos de evaluación utilizados y las muestras escogidas. Los estudios comunitarios en nuestro medio sobre síntomas depresivos en muestras de personas mayores de 65 años evaluadas con la escala de depresión geriátrica GDS[1] alcanzan prevalencias superiores al 14 % (20,3 % en mujeres y 8,7 % en hombres)[2]. El consorcio europeo para el estudio de la depresión en el anciano, EURODEP, con un metaanálisis sobre más de 13.000 personas mayores, comunica prevalencias muy similares, en torno al 12 % (14,1 % en mujeres y 8,6% en hombres)[3] utilizando la escala EURO-D[4].

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de trastornos depresivos de inicio tardío destacamos factores biológicos (envejecimiento cerebral y alteración de distintas vías de neurotransmisión, oxidación, microvascularización), factores psicológicos (pérdidas y duelos, estilo cognitivo, dificultades de adaptación, personalidades vulnerables) y factores sociales (ageísmo o edadismo, pérdidas de rol, cambios de

domicilio, institucionalización, merma económica y, de forma significativa, la soledad y el aislamiento).

Existen dos aspectos importantes a destacar desde el punto de vista epidemiológico: por una parte, la repercusión clínica y funcional de las depresiones menores o subsindrómicas en una población frágil; por otro, la elevada prevalencia de trastornos depresivos en las personas institucionalizadas en residencias de mayores, donde los trastornos afectivos adaptativos y los trastornos neuropsiquiátricos suponen un problema de primera magnitud.

La consecuencia más grave asociada a la depresión de los mayores es el elevado número de suicidios en población geriátrica. Si en los adultos jóvenes las tasas se aproximan a 5-10 por 100.000 habitantes, en los mayores de 70 años las cifras alcanzan al doble, más de 20 por 100.000 o incluso superiores a 35 por 100.000 en el caso de los hombres, siempre con cifras superiores a las mujeres[5]. De hecho, las personas mayores de 70 años representan el grupo poblacional con mayor prevalencia de suicidios consumados, con menos tentativas registradas que en población más joven. Por todo ello, los programas de diagnóstico y tratamiento temprano de la depresión geriátrica son fundamentales en la prevención del suicidio. La exploración de las ideas de muerte y suicidas es preceptiva en los pacientes mayores con síntomas afectivos.

## Presentación y formas clínicas

La presentación clínica de la depresión geriátrica presenta particularidades.

### SINTOMATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN DE INICIO TARDÍO

En ninguna de las clasificaciones diagnósticas oficiales se distingue la depresión del mayor o depresión geriátrica como una categoría específica. Sin embargo, en la clínica, y también en la investigación, se observan algunos signos y síntomas que impactan más en las depresiones de las personas mayores[6, 7]. En las depresiones de las personas mayores destaca el componente motor (asocian enlentecimiento y, más raramente, agitación psicomotriz, hiponimia), el componente cognitivo (bradipsiquia, dificultad de concentración, dificultades ejecutivas) y el componente somático (estreñimiento, dolores generalizados); estos síntomas pueden enmascarar la clínica depresiva psicológica.

Las alteraciones motrices dan lugar a denominaciones como depresión agitada o depresión inhibida, relacionada también con el concepto de melancolía del anciano o melancolía involutiva, términos útiles en la descripción y comunicación clínica, pero que han ido desapareciendo de las clasificaciones y nomenclaturas actuales. Un

hecho destacable es que, en los pacientes geriátricos, la depresión es el trastorno mental que se asocia con mayor prevalencia a la catatonía, no siendo excepcionales las depresiones catatónicas en los mayores, para las que la terapia electroconvulsiva (TEC) suele ser el tratamiento de elección[8].

## DEPRESIÓN PSICÓTICA Y SÍNDROME DE COTARD

En las personas mayores son más prevalentes las depresiones con síntomas psicóticos. Además de las ideas congruentes con el ánimo depresivo (hipocondríacas, de culpabilidad o de ruina), también son frecuentes las ideas de perjuicio[9]; por ello, la clínica paranoide de inicio en edades tardías exige también un cribaje afectivo y no solamente cognitivo.

Una forma de depresión psicótica grave, también más prevalente en las personas mayores, es el síndrome de Cotard, caracterizado por un "delirio de negación", en el que los pacientes presentan un estado melancólico con intensa angustia secundaria a la creencia de que sus órganos vitales han dejado de funcionar, negando su propia vida[10] y, en ocasiones, llegando a demandar ser incinerados o a celebrar su propio funeral. Estas formas graves de depresión suelen requerir el tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC).

## PSEUDODEMENCIA DEPRESIVA

El término pseudodemencia depresiva hace, o hacía, referencia a las depresiones que simulan deterioro cognitivo y funcional más propio de las demencias. Se encuadraban dentro de las demencias "curables", puesto que el tratamiento antidepresivo mejoraba también la sintomatología cognitiva y funcional. El concepto sigue más vigente en la clínica cotidiana que en la investigación y ha ido modificándose debido a la comprobación de que, en más del 50 % de los casos, este tipo de depresiones evolucionan a demencia, suelen asociarse a síndromes apáticos, y son realmente los pródromos o el inicio de una auténtica demencia. Por ello han surgido otros términos que reúnen entidades como la pseudo-pseudodemencia o la pseudodepresión, fronteras y fusiones entre los trastornos afectivos y las enfermedades neurodegenerativas[11].

## DEPRESIÓN EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Los trastornos depresivos son altamente prevalentes en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Aparecen en casi un tercio de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, siendo más prevalentes en las demencias vasculares y subcorticales[12]. El diagnóstico no siempre es sencillo debido, entre otros factores, a las dificultades de comunicación de los pacientes, y por ello se utilizan instrumentos de cribaje específicos, como la escala de Cornell[13].

En la enfermedad de Parkinson, la depresión exige un diagnóstico diferencial en los inicios de la propia enfermedad, pero también con el síndrome apático asociado. Puede existir apatía con o sin depresión y, en cualquier caso, el tratamiento de ambos síndromes puede mejorar la calidad de vida de estos paciente[14]. En todo caso, la existencia del predominio apático y abúlico sobre la tristeza y la desesperanza dirige la sospecha diagnóstica hacia una enfermedad neurodegenerativa o vascular en su origen.

### DEPRESIONES VASCULARES

Al igual que en las enfermedades neurológicas, la depresión es frecuente en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares. En general la depresión posictus, que aparece en más de un tercio de los pacientes, se asoció a lesiones predominantes en la zona frontal del hemisferio izquierdo; sin embargo, las revisiones posteriores demuestran mayor relación con las lesiones del lóbulo frontal de ambos hemisferios y el volumen de la lesión[15].

La descripción de cuadros depresivos de aparición tardía, sin antecedentes previos, en los que predomina la clínica apática y disejecutiva sobre la clínica afectiva, con lesiones en la sustancia blanca (hiperintensidades) en la resonancia magnética (RM) cerebral, dio lugar a la denominada depresión vascular, asociada probablemente a lesiones de pequeño vaso (a diferencia de la depresión posictus) y disfunción de los circuitos frontosubcorticales cerebrales[16]. En la evolución de las hipótesis vasculares sobre este tipo de depresiones se incluyen también los mecanismos inflamatorios y los de "desconexión" entre distintos núcleos y áreas cerebrales[17], por ello se han postulado términos como depresión subcortical.

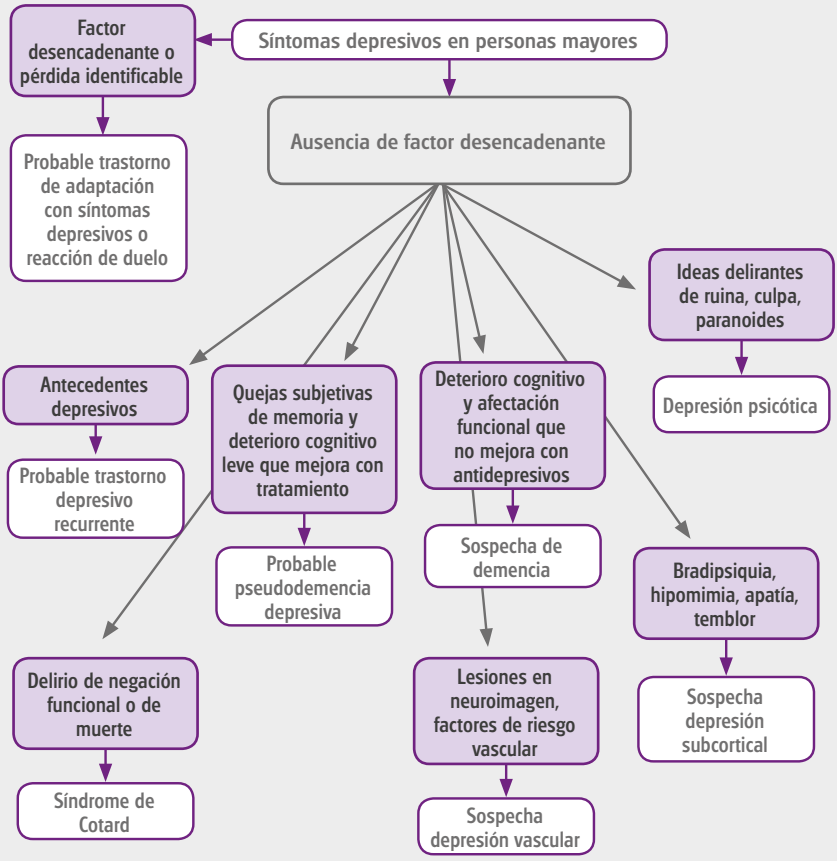
## Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la depresión geriátrica no es sencillo. Algunas pautas generales se exponen en la figura 1. Exige una exhaustiva historia clínica en la que los antecedentes son fundamentales, la exploración psicopatológica, pero también somática, así como la evaluación neuropsicológica, al menos, con instrumentos sencillos de cribaje cognitivo que faciliten el diagnóstico diferencial entre la depresión y el inicio de los diferentes cuadros neurodegenerativos. Por ello, en el seguimiento de las personas mayores con depresión es fundamental la exploración cognitiva regular.

Los síntomas somáticos pueden solaparse con los de otras enfermedades, pero también numerosos procesos orgánicos pueden asociar clínica depresiva, por ejemplo, el hipotiroidismo, la polimialgia reumática, diferentes enfermedades infecciosas, neoplasias de distintos órganos, enfermedades neurológicas. La polifarmacia, propia de este grupo poblacional, es otro factor de riesgo para la aparición de sintomatología depresiva: analgésicos centrales y opiáceos, antiinflamatorios, beta-

bloqueantes, digoxina, tratamientos hormonales, algunas estatinas, corticoides, antineoplásicos, antipsicóticos, etc.[7]. Por ello es importante la solicitud de exámenes complementarios, analítica completa de sangre (hormonas tiroideas, iones, función hepática y renal, hemograma con velocidad de sedimentación globular), así como de orina. En depresiones de inicio tardío también es recomendable la realización de pruebas de neuroimagen, puesto que la depresión puede ser el primer síntoma de enfermedades neurológicas de graves como consecuencia de neoplasias o accidentes vasculares cerebrales.

**Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de los subtipos depresivos en población geriátrica**



Los síntomas somáticos pueden solaparse con los de otras enfermedades, pero también numerosos procesos orgánicos pueden asociar clínica depresiva, por ejemplo, el hipotiroidismo, la polimialgia reumática, diferentes enfermedades infecciosas, neoplasias de distintos órganos, enfermedades neurológicas. La polifarmacia, propia de este grupo poblacional, es otro factor de riesgo para la aparición de sintomatología depresiva: analgésicos centrales y opiáceos, antiinflamatorios, betabloqueantes, digoxina, tratamientos hormonales, algunas estatinas, corticoides, antineoplásicos, antipsicóticos, etc.[7]. Por ello es importante la solicitud de exámenes complementarios, analítica completa de sangre (hormonas tiroideas, iones, función hepática y renal, hemograma con velocidad de sedimentación globular), así como de orina. En depresiones de inicio tardío también es recomendable la realización de pruebas de neuroimagen, puesto que la depresión puede ser el primer síntoma de enfermedades neurológicas de graves como consecuencia de neoplasias o accidentes vasculares cerebrales.

## Abordaje terapéutico de la depresión en los adultos mayores

El tratamiento de la depresión en los adultos mayores viene condicionado por los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que alteran los procesos de la farmacocinética y la farmacodinámica, así como la polimorbilidad y la polifarmacia tan frecuente en estos pacientes. Por ello resultan de utilidad los protocolos, guías y consensos que elaboran periódicamente las sociedades científicas dedicadas a la atención de los pacientes psicogeriátricos[18, 19]. Los principios para el uso de antidepresivos en los mayores son los de prescripción general en población geriátrica: utilizar el menor número posible de fármacos y de tomas diarias, iniciar con dosis bajas e ir aumentando muy lentamente[20].

En contra de lo que históricamente se ha ido transmitiendo, la psicoterapia puede ser eficaz en el tratamiento de la depresión geriátrica. La terapia basada en la resolución de problemas, en la aceptación, en el soporte psicosocial añadido, han demostrado eficacia y utilidad en el tratamiento de la depresión geriátrica; es fundamental en la elaboración de los duelos complicados. Se trata de favorecer el acompañamiento, la asimilación de las pérdidas, de forma flexible y adaptándose a la situación en cada momento[21].

### LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA (ISRS) NO SON SIEMPRE LA PRIMERA OPCIÓN

Dado que los síntomas fundamentales en la depresión geriátrica no son precisamente los psicológicos (tristeza, labilidad, llanto...), y debido a la preponderancia

del componente motriz, volitivo, cognitivo, los ISRS no son siempre la primera opción en la depresión geriátrica y quizá su uso esté más indicado en los trastornos de adaptación con síntomas depresivos. Entre ellos se desaconseja la paroxetina, por el mayor efecto anticolinérgico, y se recomiendan la sertralina y el citalopram/escitalopram, teniendo en cuenta las alertas de cardiotoxicidad de estos últimos[22].

## FÁRMACOS CON ACCIÓN EN OTRAS VÍAS DE NEUROTRANSMISIÓN

Fármacos como la mianserina o la mirtazapina se han utilizado ampliamente en población geriátrica. Sus efectos secundarios, como somnolencia o aumento de apetito, pueden suponer una ventaja en estos pacientes. También la trazodona es uno de los fármacos más prescritos en ancianos, pero su eficacia antidepresiva requiere dosis más altas que las utilizadas comúnmente para el tratamiento del insomnio u otros trastornos[23].

Los fármacos que actúan en la neurotransmisión dual (serotonina y noradrenalina), como desvenlafaxina y duloxetina, muestran eficacia en los pacientes mayores, también en síntomas como el dolor, siendo una primera opción en este grupo poblacional. Venlafaxina precisa monitorización de la tensión arterial. Desvenlafaxina aporta las ventajas de su eficacia desde el inicio del tratamiento: facilidad de titulación en monodosis, escasos efectos secundarios y ventajas para la combinación con otros grupos de antidepresivos. Debido precisamente a los síntomas motores, cognitivos, volitivos de la depresión geriátrica, los antidepresivos de perfil multimodal, como la vortioxetina, con actividad incluso sobre la neurotransmisión colinérgica, aportan también nuevas posibilidades en el tratamiento de la depresión geriátrica por su acción múltiple, de la misma forma que fármacos dopaminérgicos que favorecen la actividad y el impulso de acción, como el bupropión o el pramipexol, en los pacientes con depresiones hipomímicas e inhibidas. Tianeptina actúa sobre la vía glutamatérgica y aporta un posible beneficio cognitivo, con escasos efectos secundarios, por su menor acción sobre otros neurotransmisores, habiendo demostrado también eficacia en la depresión de las enfermedades neurodegenerativas (Parkinson o demencia).

Respecto a agomelatina, de acción melatoninérgica y dopaminérgica, a pesar de su eficacia, tiene en este momento su uso limitado en mayores debido a su alerta por hepatotoxicidad. De la misma forma, reboxetina, de acción selectiva noradrenérgica, se utiliza con menor frecuencia debido a sus posibles efectos ansiógenos, de inquietud y temblor en las personas mayores.

Los antidepresivos tricíclicos se consideran una segunda opción en los mayores por sus efectos anticolinérgicos, sin embargo, la nortriptilina puede ser una alternativa adecuada debido a su menor cardiotoxicidad y mejor tolerabilidad a dosis bajas, permitiendo, además, combinación con otros antidepresivos.

### ASOCIACIONES Y POTENCIACIÓN

Las asociaciones de antidepresivos más habituales en las personas mayores suelen incluir fármacos de acción en diferentes vías de neurotransmisión combinados con una dosis nocturna de mirtazapina[24].

Nortriptilina, tianeptina o bupropion también pueden asociarse con ISRS e inhibidores de la recaptación de serotonina y noeadrenalina (IRSN, duales).

En depresiones resistentes a la combinación de antidepresivos pueden utilizarse psicofármacos de acción potenciadora, como lamotrigina o carbonato de litio, sin necesidad de alcanzar los niveles terapéuticos habituales; o antipsicóticos, como quetiapina, aripiprazol o amisulpride, para las depresiones psicóticas de mayor gravedad.

Respecto a la potenciación con otros fármacos, en los mayores resulta eficaz el fármaco de acción anfetamínica metilfenidato cuando existen depresiones especialmente apáticas e inhibidas, así como hormonas tiroideas (levotiroxina) en casos de hipotiroidismo subclínico, o los corticoides en la polimialgia reumática.

### TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

La terapia electroconvulsiva (TEC) sigue utilizándose en las personas mayores, con efectividad y adecuada tolerabilidad, mostrando escasos efectos secundarios. Resulta una alternativa útil para las depresiones geriátricas más graves y resistentes al tratamiento psicofarmacológico disponible, incluso en terapia de mantenimiento prolongado. La existencia de deterioro cognitivo no contraindica su uso[25].

## Derivación a atención especializada

En general las depresiones en población geriátrica pueden ser tratadas en Atención Primaria, sin embargo, pueden existir algunos elementos de complejidad que sugieren la necesidad de derivación a atención especializada, tal y cómo se resume en la tabla 1.

**Tabla 1. Criterios de derivación de las personas con depresión geriátrica (a partir de Frank C, 2014)**

| Derivación al inicio del proceso, en el momento del diagnóstico |
|---|
| ■ Depresión con síntomas psicóticos (ideas de culpa, de ruina, hipocondríacas...) |
| ■ Depresión con ideas o pensamientos de suicidio |
| ■ Depresión con signos neurológicos asociados (temblor, inestabilidad, bradipsiquia...) |
| ■ Depresión con rechazo del tratamiento y de los cuidados |
| ■ Depresión y trastornos psicomotores (agitación, inhibición, catatonía...) |
| **Derivación a lo largo de la evolución** |
| ■ Cualquiera de los signos anteriores que surjan durante la evolución |
| ■ Depresión y deterioro cognitivo progresivo |
| ■ Falta de respuesta a tratamiento a dosis adecuadas o dos antidepresivos combinados a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento |

Elaborada a partir de la referencia[26].

## Bibliografía

1. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatr Res. 1983;17:37-49.

2. Olivera J, Benabarre S, Lorente T, Rodríguez M, Pelegrín C, Calvo JM, et al. Prevalence of psychiatric symptoms and mental disorders detected in primary care in an elderly Spanish population. The PSICOTARD Study: preliminary findings. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23(9):915-21.

3. Copeland JRM, Beekman ATF, Braam AW, Dewey ME, Delespaul P, Fuhrer R, et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. Wolrd Psychiatry. 2004;3(1):45-9.

4. Larraga L, Saz P, Dewey ME, Marcos G, Lobo A, ZARADEMP Workgroup. Validation of the Spanish version of the EURO-D Scale: an instrument for detecting depression in older people. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21:1199-1205.

5. INE. 2016. https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2016/l0/&file=05008.px#!-tabs-grafico.

6. Sánchez Pérez M. Trastornos Afectivos. En: Sánchez M, Agüera L, Martín M, Azpiazu P, Olivera J, Mateos R. Guía Esencial de Psicogeriatría. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015;181-226.

7. Fernández de la Puente Rodríguez EM, Bielza Galindo R, Galindo Ortiz de Landázuri J, Olivera Pueyo J. Alteraciones de la esfera mental: demencia y depresión en el anciano. Medicine. 2018;12(62):3637-49.

8. Cuevas-Esteban J, Iglesias-González M, Rubio-Varela, Serra-Mestres, Serrano-Blanco, Baladon L. Prevalence and characteristics of catatonia on admission to an acute geriatric psychiatry ward. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;1(78):27–33.

9. Baldwin RC. Delusional depression in elderly patients: characteristics and relationship to age at onset. Int J Geriatr Psychiatry. 1995;10(1):981-5.

10. Luque R, Berrios G. Cotard´s síndrome in the elderly: historical and clinical aspects. Int J Geriatr Psychiatry. 1994;9(12):957-64.

11 Brodaty H, Connors MH. Pseudodementia, pseudo-pseudodementia and pseudodepression. Alzh Dement. 2020;12(1):e12027.

12. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms and treatment. Curr Opin Psychiatry. 2011;24:461-72.

13. Pujol J, Aspiazu P, Salmero M, Cuevas R. Sintomatología depresiva de la demencia. Escala de Cornell: validación de la versión en castellano. Rev Neurol. 2001;33(4):397-8.

14. Olivera-Pueyo J, García-Ramos R. Depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson. En: Depresión en pacientes con enfermedades neurológicas. Documento de Consenso SEN-SEP. Madrid: Ed. Saned; 2012.

15. Dar SK, Venigalla H, Khan AM, Ahmed R, Mekala HM, Zain H, et al. Post Stroke Depression frequently overlooked, undiagnosed, untreated. Neuropsychiatry. 2017;7(6):906-19.

16. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. Biol Psychiatry. 2006;60(12):1304-5.

17. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. Transl Psychiatry. 2019;9:188.

18. Agüera-Ortiz L, Claver-Martín MD, Franco-Fernández MD, López-Álvarez J, Martín-Carrasco M, Ramo-García I, et al. Depression in the Elderly. Consensus Statement of the Spanish Psychogeriatric Association. Frontiers in Psychiatry. 2020;11:380.

19. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Depresión en las personas mayores. Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2017.

20. Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Arlington. 2007.

21. Raue PJ, McGovern AR, Kiosses DN, Sirey JA. Advances in Psychotherapy for Depressed Older Adults. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(9):57.

22. Elie D, Noohi S, Do A, Mahdanian A, Yu Ch, Segal M et al. Citalopram and escitalopram: adverse cardiac outcomes in medically ill inpatients. Ther Adv Drug Saf. 2016;7(5):225-226.

23. Fagiolini A, Comandini A, Catena M, Kasper S. Rediscovering Trazodone for the treatment of Mayor Depressive Disorder. CNS Drugs. 2012;26:1033–1049.

24. Stahl SM. Guía del Prescriptor Antidepresivos. 6ª ed. Grupo Aula Médica SL. Madrid. 2018

25. Geduldig ET, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression. Curr Psychiatry Rep. 2016;18(4):40.

26. Frank C. Pharmacologic treatment of depression in the elderly. Can Fam Physician. 2014;60:121-126.

# Abordajes específicos

## Depresión y patología dual

**Dr. Cándido Manuel García Sánchez* y Dra. Nathalia Garrido Torres****

** Psiquiatra. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*
*** Psiquiatra. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. CIBERSAM*

**Dr. Miguel Ruiz-Veguilla**

*Psiquiatra. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. CIBERSAM*

## Objetivos docentes

Aportar una visión actualizada sobre la epidemiología de la asociación entre el trastorno por consumo de sustancias (TUS) y del trastorno depresivo mayor (TDM), sobre la relación bidireccional que existe entre ambos y el riesgo que uno tiene sobre el desarrollo del otro, así como, finalmente, sobre los distintos abordajes terapéuticos que actualmente existen para la depresión dual.

## Epidemiología

La comorbilidad entre los trastornos mentales, sobre todo entre el TDM y los TUS, tiene una alta prevalencia, existiendo una asociación significativamente elevada entre ambos[1, 2]. La prevalencia de la asociación entre TDM y TUS oscila entre el 12 y el 80 % (tabla 1).

**Tabla 1. Prevalencia depresión dual**

| | |
|---|---|
| **Depresión y TUS** | TDM y TUS comórbidos: entre el 12 y el 80 %[3]<br>En España: 21,6 %[4]<br>Diversos factores explican este amplio rango:<br>■ Sustancia principal de consumo<br>■ Si el estudio se ha realizado en población general o en una muestra de consumidores<br>■ Criterios diagnósticos (DSM o CIE)<br>■ Instrumentos diagnósticos (entrevistas diagnósticas, como la PRISM, SCID o SCAN, o de cribado, como la ECDD)[3, 5] |

**Tabla 1. Prevalencia depresión dual *(continuación)***

| | |
|---|---|
| **Depresión y alcohol** | TDM y trastorno por consumo de alcohol comórbido en España: 48,5 %. Un 26 % de las personas con trastorno por consumo de alcohol tienen antecedentes personales de trastorno afectivo[6, 7] |
| **Depresión y tabaco** | TDM y consumo tabaco: 14,2 %[1] o 20 %[8]<br>Existe una asociación en sentido inverso, hallándose que alrededor del 20 % de las personas con dependencia a la nicotina sufren, además, un trastorno depresivo. La relación, además, parece ser dosis-dependiente, con una prevalencia de trastornos mentales comórbidos directamente proporcional a los síntomas de dependencia tabáquica[8] |
| **Cannabis** | TDM y trastorno por consumo de cannabis comórbidos 37-40 %[1]<br>Prevalencia TDM en consumidores de cannabis 12,85 %[1] |
| **Cocaína** | TDM y consumo de cocaína: 23,4 %[9] o 26,6 %[10]<br>TDM y trastorno por consumo de cocaína en España: 33,5 % |
| **Opioides** | TDM y trastorno por consumo de opiáceos en España: 27,4 %[11]<br>El abuso de opioides prescritos para el tratamiento del dolor se ha incrementado en los últimos años en países desarrollados, existiendo una prevalencia de entre un 22 y un 29 % de abuso de opioides[12]<br>Entre un 8 a un 12 % de patrón de consumo perjudicial[13]<br>Los pacientes que reciben tratamiento con agonistas opiáceos tienen una incidencia de depresión durante toda la vida entre el 19 y el 75 %, y las tasas de prevalencia actuales varían entre el 10 y el 30 %, lo que influye negativamente en el resultado del tratamiento[14] |

TUS: trastorno por consumo de sustancias; TDM: trastorno depresivo mayor.

## Relación bidireccional

Existe un incremento de entre dos a cinco veces en las probabilidades de tener un trastorno depresivo o un TUS cuando la otra condición está presente, estableciéndose de esta manera una bidireccionalidad entre ambos trastornos *(11, 15)*.

Los datos disponibles sugieren una relación compleja entre el alcohol y los síndromes depresivos, con más evidencia de que los trastornos por consumo de alcohol aumenten el riesgo de un episodio depresivo en lugar que lo contrario[6].

## Trastorno por consumo de sustancias y depresión dual en España

En el caso de España, en un estudio con una muestra de 2.361 pacientes, un 34 % presentaron un diagnóstico de patología dual, siendo el trastorno depresivo mayor el trastorno mental más prevalente entre ellos (22 %). No se encontraron diferencias de prevalencia de patología dual entre las distintas áreas geográficas del territorio español[4]. Los pacientes con trastorno por consumo de alcohol fueron los que presentaron mayor comorbilidad (48,5 %), mientras que los pacientes con trastorno por consumo de opiáceos fueron los que menos (27 %). En el caso del trastorno por consumo de cocaína concurrente con un trastorno mental, la prevalencia fue del 33,5 %[4].

En España, los antidepresivos fueron el fármaco más prescrito (62,4 %). Por otro lado, los fármacos anticraving (naltrexona) y antidipsotrópicos (disulfiram, cianamida) se pautaron tanto para pacientes TUS comórbidos con trastornos mentales como en aquellos independientes[4].

## Asociación entre el trastorno depresivo mayor y el trastorno por consumo de sustancias

La asociación entre los síntomas depresivos y TUS está ampliamente documentada en estudios[2] y metaanálisis recientes[16]. Asimismo, se ha documentado la asociación entre TDM y trastorno por consumo de alcohol[16].

Con respecto al trastorno por consumo de tabaco, también hay estudios que demuestran la asociación con síntomas depresivos[17, 18] y la asociación de TDM con dependencia a nicotina en los 10 años siguientes al inicio[18].

De la misma forma, a través de un metaanálisis reciente también se ha evidenciado asociación significativa entre depresión y trastorno por consumo de cannabis[19, 20]. Algunos estudios han demostrado la asociación de manera bidireccional[21]. Son pocos los estudios que no han encontrado datos de asociación entre el cannabis y depresión[22].

En un metaanálisis publicado en 2014 se encontró una relación pequeña, pero significativa, entre depresión y consumo concurrente de cocaína[23], así como asociación entre síntomas depresivos y mayor gravedad del consumo (efecto dosis-respuesta)[24, 25].

Finalmente, la asociación entre síntomas depresivos y trastorno por abuso de opioides es directamente proporcional a la gravedad de los síntomas depresivos, siendo el dolor crónico un factor de confusión en la relación[13].

## Tratamiento de depresión y trastorno por consumo de sustancias

Se dispone de pocos ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la depresión comórbida con TUS (tablas 2 a 4) y la mayoría de los estudios se refieren a pacientes con trastorno por consumo de alcohol[3].

**Tabla 2. Antidepresivos en depresión dual**

| | |
|---|---|
| **ISRS** | Son los más utilizados en los estudios sobre tratamiento de TDM en patología dual[26]<br>No han mostrado eficacia para el tratamiento de la depresión comórbida con trastorno por uso de alcohol, cocaína u opiáceos[3]<br>En comparación con no ISRS, presentan peores resultados en el tratamiento de la depresión dual[3]. Un metaanálisis determinó que el efecto del tratamiento antidepresivo era modesto (0,38), con tasas de remisión de síntomas depresivos del 52,15 % con tratamiento antidepresivo y del 38,1 % con placebo[27] |
| **Venlafaxina, mirtazapina y nefazodona** | No han mostrado eficacia para mejorar la depresión comórbida con TUS[3] |
| **Antidepresivos de mecanismo dual** | Mejor respuesta que los ISRS en cocaína, tabaco y opioides[26] |

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TDM: trastorno depresivo mayor; TUS: trastorno por consumo de sustancias.

**Tabla 3. Tratamiento de depresión y TUS**

| | TUS | Síntomas depresivos |
|---|---|---|
| **Tabaco** | Bupropión<br>Vareniclina<br>Nicotina en parches<br>Nortriptilina (2.ª línea) | Bupropión<br>Nortriptilina (2.ª línea) |
| **Opioides** | Metadona y buprenorfina<br>Una revisión sistemática[28] encontró efecto antidepresivo con buprenorfina[28] | Tricíclicos: han demostrado eficacia, pero hay interacciones graves con metadona<br>ISRS no eficacia[3]<br>Desvenlafaxina es bien tolerada y ha demostrado eficacia en pacientes que están en tratamiento de sustitución con metadona[29] |
| **Cocaína** | Tratamiento sintomático de control de impulsos y *craving*.<br>Los anticonvulsivantes se usan, pero hay poca evidencia. | Antidepresivos de mecanismo dual tienen mejor respuesta que los ISRS[26]<br>Venlafaxina retard a dosis altas se asocia a HTA. Usar con precaución en consumidores de cocaína<br>Desvenlafaxina: menos riesgo de efectos secundarios e interacciones que venlafaxina[30]<br>Desipramina puede ser eficaz |
| **Alcohol** | Naltrexona<br>Nalmefeno<br>Acamprosato<br>Disulfiram | Imipramina y desipramina<br>Sertralina<br>Sertralina + naltrexona: reducción de consumo de alcohol y de síntomas depresivos |
| **Cannabis** | Tratamiento sintomático | No hay suficiente evidencia a favor de un antidepresivo específico.<br>Venlafaxina retard tiene mejor respuesta para síntomas depresivos que ISRS, pero empeora el tiempo de abstinencia[31] |

TUS: trastorno por consumo de sustancias; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; HTA: hipertensión arterial.

**Tabla 4. Tratamientos psicosociales para la depresión con TUS**

| | |
|---|---|
| **Terapia cognitivo-conductual (TCC) Integrada para trastornos depresivos y TUS** | Mayor reducción en el consumo de alcohol y de síntomas depresivos, en comparación con TF12[7]<br>Leve efecto clínicamente significativo tanto para la disminución de los síntomas de depresión como para la disminución del consumo de alcohol<br>Menor tamaño del efecto al obtenido con los tratamientos farmacológicos[3] |
| **Intervención motivacional** | Leve efecto clínicamente significativo tanto para la disminución de los síntomas de depresión como para la disminución del consumo de alcohol<br>Menor tamaño del efecto al obtenido con los tratamientos farmacológicos[3] |
| **Terapia de facilitación de 12 pasos (TF12)** | Menor reducción en el consumo de alcohol que con TCC[7] |
| **Grupos de ayuda mutua** | Se asocia la asistencia a las reuniones de Alcohólicos Anónimos con la reducción de los síntomas depresivos y que esta reducción mediaba, a su vez, el efecto que la asistencia a dichas reuniones tenía sobre la reducción del consumo de alcohol[7] |

## Consideraciones generales

- Los episodios depresivos deben tratarse, aunque el paciente tenga un consumo de sustancias activo, y el consumo de sustancias debe tratarse, aun cuando el paciente presente un cuadro depresivo mayor, no pudiendo sustituir el tratamiento de un trastorno el del otro[5].
- Se debe tratar el TUS paralelamente con los fármacos indicados en cada sustancia y teniendo en cuenta las interacciones farmacológicas con los antidepresivos.
- El tratamiento debe contemplar el abordaje farmacológico y el psicoterapéutico[5].

- La comorbilidad del TUS en pacientes con TDM aumenta la gravedad clínica de estos pacientes, existiendo un mayor riesgo de conductas suicidas.
- Los ISRS no han demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión dual.

## Bibliografía

1. Bahorik AL, Campbell CI, Sterling SA, Leibowitz A, Travis A, Weisner CM, et al. Adverse impact of marijuana use on clinical outcomes among psychiatry patients with depression and alcohol use disorder. Psychiatry Res. 2018;259:316-22.
2. Tolliver BK, Anton RF. Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. Dialogues Clin Neurosci. 2015;17(2):181-90.
3. Tirado Munoz J, Farre A, Mestre-Pinto J, Szerman N, Torrens M. Dual diagnosis in Depression: treatment recommendations. Adicciones. 2018;30(1):66-76.
4. Gual A. Dual diagnosis in Spain. Drug Alcohol Rev. 2007;26(1):65-71.
5. Torrens Marta. Co-Occurring Addictive and Psychiatric Disorders: A Practice-Based Handbook from A European Perspective. 2015.
6. Ehlers CL, Gilder DA, Gizer IR, Wilhelmsen KC. Indexing the "dark side of addiction": substance-induced affective symptoms and alcohol use disorders. Addiction. 2019;114(1):139-49.
7. McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. Alcohol Res. 2019;40(1):arcr.v40.1.01.
8. Jane-Llopis E, Matytsina I. Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs. Drug Alcohol Rev. 2006;25(6):515-36.
9. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, et al. Cocaine abuse or dependency and other pyschiatric disorders. Madrid study on dual pathology. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2013;6(3):121-8.
10. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Torrens M. Incidence of psychopathology in a cohort of young heroin and/or cocaine users. J Subst Abuse Treat. 2011;41(1):55-63.
11. Turner S, Mota N, Bolton J, Sareen J. Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. Depress Anxiety. 2018;35(9):851-60.
12. Garland EL. Treating chronic pain: the need for non-opioid options. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(5):545-50.
13. Sullivan MD. Depression Effects on Long-term Prescription Opioid Use, Abuse, and Addiction. Clin J Pain. 2018;34(9):878-84.

14. Pani PP, Vacca R, Trogu E, Amato L, Davoli M. Pharmacological treatment for depression during opioid agonist treatment for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(9):CD008373.

15. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(8):807-16.

16. Lai HMX, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta- analysis. Drug Alcohol Depend. 2015;154:1-13.

17. Wang K, Liu Y, Ouedraogo Y, Wang N, Xie X, Xu C, et al. Principal component analysis of early alcohol, drug and tobacco use with major depressive disorder in US adults. J Psychiatr Res. 2018;100:113-20.

18. Nesvag R, Knudsen GP, Bakken IJ, Hoye A, Ystrom E, Suren P, et al. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2015;50(8):1267-76.

19. Rasic D, Weerasinghe S, Asbridge M, Langille DB. Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among Nova Scotia high school students. Drug Alcohol Depend. 2013;129(1-2):49-53.

20. Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Psychol Med. 2014;44(4):797-810.

21. Smolkina M, Morley KI, Rijsdijk F, Agrawal A, Bergin JE, Nelson EC, et al. Cannabis and Depression: A Twin Model Approach to Co-morbidity. Behav Genet. 2017;47(4):394-404.

22. Feingold D, Rehm J, Lev-Ran S. Cannabis use and the course and outcome of major depressive disorder: A population based longitudinal study. Psychiatry Res. 2017;251:225-34.

23. Conner KR, Pinquart M, Holbrook AP. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. Drug Alcohol Depend. 2008;98(1-2):13-23.

24. Leventhal AM, Mooney ME, DeLaune KA, Schmitz JM. Using addiction severity profiles to differentiate cocaine-dependent patients with and without comorbid major depression. Am J Addict. 2006;15(5):362-9.

25. Ford JD, Gelernter J, DeVoe JS, Zhang W, Weiss RD, Brady K, et al. Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and treatment utilization in cocaine- dependent individuals. Drug Alcohol Depend. 2009;99(1-3):193-203.

26. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2005;78(1):1-22.

27. Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. Curr Opin Psychiatry. 2008;21(1):14-8.

28. Serafini G, Adavastro G, Canepa G, De Berardis D, Valchera A, Pompili M, et al. The Efficacy of Buprenorphine in Major Depression, Treatment-Resistant Depression and Suicidal Behavior: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2018;19(8):2410.

29. El Hage C, Ghabrash MF, Dubreucq S, Brissette S, Lesperance F, Lesperance P, et al. A pilot, open-label, 8-week study evaluating desvenlafaxine for treatment of major depression in methadone-maintained individuals with opioid use disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2018;33(5):268-73.

30. Preskorn S, Patroneva A, Silman H, Jiang Q, Isler JA, Burczynski ME, et al. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(1):39-43.

31. Levin FR, Mariani J, Brooks DJ, Pavlicova M, Nunes EV, Agosti V, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine- extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. Addiction. 2013;108(6):1084-94.

# Test de evaluación para acreditación

**p**autas de **a**ctuación y **s**eguimiento en Depresión, es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

**http://www.ffomc.org/PAS**

La evaluación se compone de 50 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

**http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm**

PP-PRQ-ESP-0270 Ene/21

Con la colaboración de

Pfizer