

Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor en adultos

Autor: Nuria Martín Cardenal
Medicina Familiar y Comunitaria
Hospital Universitario
Torrejón de Ardoz, Madrid

Enlace revista original: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486148/>

ABSTRACT

La Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y Ansiedad (CANMAT) realizó una revisión de la guía de 2009 para actualizar la evidencia y las recomendaciones del tratamiento farmacológico. Las directrices de 2016 continúan siendo el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos, dirigido a psiquiatras y otros profesionales de la salud mental.

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) conducted a revision of the 2009 guide to update the evidence and recommendations for drug treatment. The 2016 guidelines continue to be the treatment of major depressive disorder in adults, directed at psychiatrists and other mental health professionals.

ARTÍCULO

En 2016 la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y Ansiedad (CANMAT), publicó una revisión de la guía de 2009¹ con las nuevas actualizaciones en este campo. Para ello fueron recopilados estudios publicados en Inglaterra y Francia entre enero de 2009 y diciembre de 2015, dando prioridad a revisiones sistemáticas, metaanálisis individuales y metaanálisis en red. Asimismo, se focalizó en la segunda generación de antidepresivos frente a tricíclicos e inhibidores de la monoamino-oxidasa, pues ofrecían escasa información nueva.

Se mantiene la indicación del tratamiento farmacológico con antidepresivos de segunda generación como primera línea de tratamiento para la depresión moderada o severa (determinada por escalas de síntomas y/o deterioro funcional)². En los casos de depresión leve se recomienda psicoeducación, autocontrol y tratamiento psicológico, mientras que el farmacológico puede ser considerado en situaciones como preferencia del paciente, respuesta previa a antidepresivos o falta de respuesta a intervenciones no farmacológicas.

Especialidades

Farmacología
Medicina General
Psiquiatría

PALABRAS CLAVE:

Depresión Mayor
Farmacoterapia
Antidepresivos
Antipsicóticos

KEYWORDS:

Major depressive disorder
Pharmacotherapy
Antidepressants

Entre los nuevos antidepresivos aprobados se incluyen levomilnacipran, inhibidor de serotonina y noradrenalina disponible en formulación retard para administración única diaria, que mostró eficacia en respuesta y remisión de síntomas frente a placebo, pero no en prevención de recaídas y no hay estudios comparativos con otros antidepresivos; vilazodona, antidepresivo multimodal inhibidor de la serotonina y agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, que debe tomarse con alimentos para garantizar adecuada absorción y debe ser titulado para evitar efectos gastrointestinales, y que mostró eficacia frente a placebo en estudios de fase III y IV, pero sin datos comparativos con otros antidepresivos; y vortioxetina, antidepresivo multimodal inhibidor de serotonina, agonista de receptores 5-HT_{1A}, agonista parcial de 5-HT_{1B} y antagonista de 5-HT_{1D}, 5-HT_{3A} y 5-HT₇, que mostró eficacia en respuesta, remisión de síntomas, rendimiento neuropsicológico y prevención de recaídas, y que sí tiene estudios comparativos con agomelantina, duloxetina y venlafaxina.

La guía establece como primera línea de tratamiento farmacológico para el trastorno depresivo mayor los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina), inhibidores de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran), agomelantina, bupropion, mirtazapina y vortioxetina. Como segunda línea incluye quetiapina, trazodona, moclobemida, selegilina, levomilnacipran y vilazodona. Como tercera línea, inhibidores de la monoamino-oxidasa y reboxetina.

La selección de un antidepresivo implica una evaluación individualizada que incluya factores del paciente (características clínicas, comorbilidades, respuesta y efectos secundarios durante el uso de antidepresivos previos y preferencias del paciente), y de la medicación (eficacia comparativa, tolerabilidad, interacciones con otros fármacos, simplicidad de uso, coste y disponibilidad). El Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-5)³ establece unos especificadores para subtipificar las presentaciones clínicas de la depresión mayor, además de otros factores propuestos como disfunción cognitiva, alteraciones del sueño y síntomas somáticos. Muchos ensayos han mostrado que no hay diferencias entre escitalopram, sertralina y venlafaxina, o entre escitalopram y nortriptilina, para especificadores como melancolía, síntomas atípicos o ansiedad. Para depresión psicótica, un meta-análisis mostró que la combinación de antidepresivo y antipsicótico era más efectivo que placebo o antidepresivo/antipsicótico en monoterapia. En caso de síntomas mixtos, la monoterapia con lurasidona y ziprasidona fue eficaz en comparación con placebo. Por otro lado, una revisión sistemática mostró evidencia de baja calidad en cuanto a disfunción cognitiva con ISRS, bupropion, duloxetina, moclobemida y tianeptina, mientras que vortioxetina tuvo efectos importantes en velocidad de procesamiento, control ejecutivo y control cognitivo. Respecto al sueño, agomelantina, mirtazapina, trazodona y quetiapina han mostrado efectos superiores en las medidas del sueño, aunque los tres últimos se asocian a somnolencia y sedación diurna. Por último, en cuanto a síntomas somáticos los estudios hallaron efectividad en el dolor con ISRS, especialmente duloxetina.

Respecto a la eficacia de los antidepresivos de segunda generación, varios meta-análisis de comparación individual mostraron superioridad de agomelantina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina y sertralina. Por otro lado, los meta-análisis mostraron superioridad modesta de algunos antidepresivos (escitalopram, mirtazapina, sertralina y venlafaxina) en la respuesta al tratamiento, habiendo pruebas limitadas de la superioridad de agomelantina y citalopram. Aunque fueron efectos pequeños, diferencias del 5 al 6% en la tasa de respuesta pueden ser clínicamente relevantes. Por otro lado, los antidepresivos se asociaron a mejoría de los dominios cognitivos, pero no hay evidencia de que esto repercutiera en una mejoría del funcionamiento general. En ausencia de estudios de alta calidad, ningún fármaco mostró una mejoría funcional superior.

Los efectos secundarios más frecuentemente observados fueron náuseas con fluvoxamina y venlafaxina, cefalea con bupropion y somnolencia con mirtazapina. Los efectos secundarios sexuales fueron reportados de forma inconsistente e inadecuada: un meta-análisis mostró menor tasa dichos efectos con bupropion y mayores con escitalopram y paroxetina; otros estudios mostraron tasas bajas con agomelantina, bupropion, mirtazapina, vilazodona y vortioxetina⁴.

La ideación suicida es un riesgo importante asociado a la depresión mayor, que debe ser dirigido y monitorizado con atención⁵. Desde 2009 hay 3 grandes meta-análisis que mostraron una reducción del riesgo de ideas o actos suicidas en personas de 25 a 64 años, y una disminución del riesgo de actos suicidas en mayores de 65 años. Un meta-análisis de fluoxetina y venlafaxina no mostró diferencias en las tendencias suicidas frente a placebo, mientras que otro sí mostró disminución con paroxetina. El tratamiento con ISRS en depresión moderada a grave redujo el riesgo de suicidio en más del 40% de los adultos y más del 50% de personas mayores. Por el contrario, los ISRS duplicaron el riesgo en adolescentes, por lo que se recomienda precaución y estrecha vigilancia en este grupo de edad.

Respecto a efectos adversos importantes y poco comunes, destaca la prolongación del QT, marcador indirecto de "torsade de pointes". Fue puesto de manifiesto por las agencias reguladoras con el uso de citalopram, escitalopram y quetiapina⁶, pero los estudios mostraron que, en ausencia de otros factores de riesgo conocidos, el uso de dichos fármacos en dosis terapéutica conlleva un riesgo bajo de ésta y otras arritmias. Por otro lado, el uso de ISRS se asoció a un incremento de fracturas especialmente en los 6 primeros meses de tratamiento, hiponatremia y sangrado gastrointestinal. La agomelantina se asoció a elevación de enzimas hepáticas y algún caso esporádico de hepatitis tóxica.

No existen diferencias en la eficacia o tolerabilidad con los antidepresivos de liberación prolongada frente a liberación inmediata, aunque con la liberación prolongada la adherencia al tratamiento fue mayor. Por otro lado, la sustitución por medicamentos genéricos, aunque son seguros y confiables, debe realizarse tras evaluar de forma cuidadosa los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta la posible pérdida de eficacia.

Las interacciones con otros fármacos pueden reducir la eficacia del tratamiento antidepresivo o incrementar los efectos adversos.

Los antidepresivos y antipsicóticos son metabolizados por el citocromo P450: la agomelantina y duloxetina se metabolizan vía CYP1A2, por lo que no deben ser administrados con cimetidina, ticlopidina y ciprofloxacino; vilazodona vía CYP3A4, precisando precaución cuando se administre con ketoconazol.

El síndrome serotoninérgico y/o la crisis hipertensiva pueden ocurrir cuando los fármacos serotoninérgicos o simpaticomiméticos se combinan con IMAO; este síndrome es raro excepto en sobredosis, pero puede ocurrir con el uso de fármacos serotoninérgicos (ISRS, tramadol).

No se recomienda la realización del test de farmacocinética ni la monitorización de niveles de fármacos de forma rutinaria para selección u optimización del tratamiento antidepresivo.

La mejoría temprana desde el inicio del tratamiento (definida como una reducción de los síntomas >20-30% tras 2 a 4 semanas) se correlacionó con la respuesta y remisión a las 6-12 semanas⁷. La falta de mejoría a las 2-4 semanas es un predictor de falta de respuesta o remisión, recomendándose aumento de la dosis de antidepresivo si se tolera, o cambio a otro si hay problema de tolerabilidad.

Respecto a la duración del tratamiento, la guía clínica identifica dos fases, la aguda (alcanzar la remisión sintomática) y la de mantenimiento (prevención de recaídas y recurrencias)⁶. Nuevas evidencias continúan apoyando la recomendación de mantener el tratamiento de 6 a 9 meses tras lograr remisión sintomática, mientras que los pacientes con factores de riesgo de recurrencia deberían extender a 2 años o más (nivel 3 ó 4 de evidencia). Se recomienda disminuir lentamente la dosis durante varias semanas al suspender el antidepresivo.

Si el paciente presenta una mejoría parcial (reducción de síntomas del 25-49%) o no responde (<25% de reducción), se deberá optimizar el tratamiento, valorando dosis subterapéutica y/o inadecuada duración del tratamiento, baja adherencia o reevaluación del diagnóstico y tratamiento (considerar psicoterapia y neuroestimulación). En caso de no respondedores, la guía del 2009 indica que cambiar a otro antidepresivo conduce a mejor respuesta y remisión. Aunque la evidencia de los meta-análisis no es del todo consistente, CANMAT continúa recomendando cambiar a un antidepresivo con eficacia superior.

Otra estrategia de tratamiento sería la adyuvancia, añadiendo otro medicamento al inicial. El tratamiento adyuvante con antipsicóticos atípicos (aripirazol, olanzapina y quetiapina) es el que tiene evidencia más consistente en depresión resistente a tratamiento. Por otro lado, la adición de otro antidepresivo no mostró diferencias de eficacia frente a placebo, y sí un aumento de los efectos secundarios, por lo que no está recomendada dicha estrategia. En cuanto a fármacos adicionales de segunda línea figuran el litio (limitación de resultados por ensayos sólo realizados con antidepresivos tricíclicos) y triyodotironina. Varios metaanálisis mostraron que la adición de ketamina intravenosa produjo rápidos efectos antidepresivos en depresión resistente, pero su uso queda limitado a centros de tratamiento.

El enfoque farmacológico para el trastorno depresivo resistente al tratamiento debería incluir la reevaluación diagnóstica, la consideración de ensayos previos con medicación, el uso de fármacos adyuvantes y la interrupción de fármacos que no hayan mostrado beneficio. La decisión entre cambiar o adicionar estrategias complementarias debería individualizarse en función de los factores clínicos.

El DSM-5 agregó un nuevo diagnóstico, que es el trastorno depresivo persistente. La mayoría de los fármacos estudiados fueron más efectivos que el placebo (fluoxetina, paroxetina, sertralina, moclobemida e imipramina), pero otros ensayos sugieren que puede no haber una respuesta homogénea al tratamiento.

El vínculo entre el rápido efecto antidepresivo de la ketamina y el sistema de glutamato ha estimulado el desarrollo de fármacos en compuestos relacionados, como la esketamina, lacinemina, memantina, agonistas de GluN2B, GLYX-13 y basimglurant. Otros candidatos serían fármacos que se dirigen al sistema endocannabinoide y fármacos con mecanismos de neuroplasticidad. Otros fármacos que se muestran prometedores en los ensayos son celecoxib, pramipexol y cariprazina.

COMENTARIO

La nueva guía para el tratamiento del trastorno depresivo mayor publicada por CANMAT en 2016 continúa recomendando los antidepresivos de segunda generación para el tratamiento de la depresión mayor. Entre los nuevos fármacos disponibles, vortioxetina es el que mostró más eficacia en respuesta, remisión de síntomas y prevención de recaídas. La guía hace revisión de los efectos secundarios más frecuentes, de los resultados en la ideación suicida, y establece recomendaciones de tratamiento para no respondedores y depresión resistente a tratamiento. Asimismo, hace referencia a estudios futuros con nuevos fármacos que se muestran prometedores en los ensayos clínicos.

Ha sido publicada en la revista Canadian Journal of psychiatry con factor de impacto de 4.3.

BIBLIOGRAFÍA

Vol 117, Nº 1, Págs 26-43. 2009. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Introduction. J Affect Disord. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.041>

Vol 21, Nº 4, Págs 523-530. 2016. Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. Mol Psychiatry. Doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2015.53>

Vol 201, Nº 9, Págs 727-729. 2013. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed Arlington (VA): APA. Doi: <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182a2168a>

Vol 76, N°8, págs. 1050-1059. 2015. Kronstein PD, Ishida E, Khin NA, et al. Summary of findings from the FDA regulatory science forum on measuring sexual dysfunction in depression trials. *Journal of Clinical Psychiatry*.

Vol 61, N°9, págs 506-509. 2016. Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: introduction and methods. *Can J Psychiatry*. Doi: <https://doi.org/10.1177/0706743716659061>

Vol 125, N°9, págs 859-868. 2012. Vieweg WV, Hasnain M, Howland RH, et al. Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: how should we apply the recent FDA ruling? *Am J Med*. 2012; 125:859-868. [PubMed] [Google Scholar]. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.002>

Vol 28, N° 7, págs 601-609. 2014. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs*.

AUTOEVALUACIÓN

1. De acuerdo con el artículo, cuál le parece verdadera en cuanto al tratamiento farmacológico de la depresión mayor en el adulto:

- a) CANMAT 2016 mantiene la indicación del tratamiento farmacológico con antidepressivos de segunda generación como primera línea de tratamiento para la depresión moderada o severa.
- b) Vortioxetina es un antidepressivo multimodal que no ha mostrado eficacia en respuesta, remisión de síntomas, rendimiento neuropsicológico y prevención de recaídas.
- c) En cuanto a síntomas somáticos, los estudios han mostrado mayor eficacia con venlafaxina.
- d) El tratamiento con ISRS redujo el riesgo de suicidio en adolescentes.

2. De acuerdo con el artículo, cuál le parece verdadera en cuanto al tratamiento farmacológico de la depresión mayor en el adulto:

- a) La prolongación del QT fue observada con mayor frecuencia con mirtazapina y trazodona.

- b) La falta de mejoría a las 4-6 semanas es un predictor de falta de respuesta o remisión, recomendándose aumento de la dosis de antidepresivo si se tolera, o cambio a otro si hay problema de tolerabilidad.
- c) Las evidencias apoyan la recomendación de mantener el tratamiento de 6 a 9 meses tras lograr la remisión sintomática, mientras que los pacientes con factores de riesgo de recurrencia deberían extender a 2 años o más.
- d) Como fármacos de primera línea para adyuvancia (adición de otro medicamento al inicial) se incluyen el litio y la triyodotironina.