



TERAPIAS ADYUVANTES EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

MÓDULO V

Dr. Felipe Rangel
Médico Especialista en Psiquiatría,
Psicoterapia y Neurociencias

Para uso exclusivo del profesional de la salud.





© Saned 2022

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1a. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2o, 2a. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

TERAPIAS ADYUVANTES EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

MÓDULO 5

Dr. Felipe Rangel
Médico Especialista en Psiquiatría, Psicoterapia y Neurociencias

5.1	Cómo mejorar los resultados de los tratamientos antidepresivos	4
5.2	Definición de terapia adyuvante en depresión y cuándo elegirla	5
5.3	Consideraciones y puntualidades adicionales al elegir la estrategia adyuvante en el manejo de la depresión	6
5.4	Medición de respuesta al tratamiento en la práctica clínica	10
5.5	Tipos de terapias adyuvantes farmacológicas y no farmacológicas	12

5.1

Cómo mejorar los resultados de los tratamientos antidepresivos

En el **Módulo III** aprendimos lo que significa un tratamiento eficaz para la depresión, así como los objetivos en el manejo de esta de manera general. A partir de este módulo en adelante exploraremos precisamente “el cómo” hacer para que este tratamiento sea más efectivo a través de medidas generales, así como por medio de las distintas herramientas u estrategias farmacológicas existentes.

5.1.1 Comunicación médico-paciente y medidas generales

El éxito de una estrategia farmacológica se cimenta incluso antes de haber seleccionado algún medicamento, es decir, partiendo de la psicoeducación con el paciente y su red de apoyo. Esto se logra creando un adecuado *rapport* en un ambiente de empatía, entendimiento y confianza.

Generalmente, cursar con un trastorno de salud mental posa ya un estigma para el paciente y sus familiares; el uso de medicamentos por consiguiente tiene un doble estigma que se habrá de abordar para garantizar un éxito terapéutico. Es de importancia monumental el poder explicar puntualmente:

- Las bases neurobiológicas de la depresión.
- Los mecanismos de acción de los medicamentos.
- Los posibles efectos adversos al iniciar el tratamiento.
- Los tiempos de espera para valorar mejoría o respuesta.
- El tiempo total del tratamiento farmacológico.
- Resolver expectativas del paciente frente a resultados basados en evidencia.

Dedicar tiempo a estas cuestiones incrementará el *rapport* entre tú y el paciente, creará un fenómeno de transferencia positiva que impulsará la recuperación y evitará un abandono terapéutico derivado de dudas o frustraciones que bien se pudieron contemplar previamente. Una vez establecida esta sólida base, podemos pensar en impulsar las medidas generales del tratamiento para la depresión, que mejorará los resultados de nuestro abordaje. Finalmente,

el aspecto farmacológico, aunque fundamental, forma solo un punto de inflexión en lo que es el tratamiento dirigido a un ser humano y no una patología aislada. Estas son:¹

Generales

- Disminuir y discontinuar cualquier sustancia que tenga un efecto detrimental en el estado del ánimo.
- Instituir y mejorar las medidas de higiene de sueño.
- Implementar cambios de hábitos relevantes: ejercicio aeróbico, dieta balanceada, disminuir tabaquismo.

Psicosociales

- Integración y creación de una red de apoyo.
- Psicoeducación con paciente, familiares y red de apoyo.
- Intervenciones educativas: Panfletos, trípticos, páginas web especializadas.
- Orientación a grupos de ayuda.
- Funcionalidad laboral y en casa.

5.1.2. Medidas farmacológicas

Intentando mejorar los resultados del ensayo farmacológico desde un inicio, mucha parte del éxito se logra en una selección cuasiartesanal del fármaco más apropiado para el paciente y para esto podemos considerar dos tipos de factores:²

Factores del paciente

- Dimensiones clínicas de la depresión (p. ej., si tiene especificados de características melancólicas, ansiosas, mixtas, etc.).
- Condiciones comórbidas del paciente (p. ej., abuso de sustancias, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, etc.).
- Historial posológico: es decir, si el paciente ha experimentado una adecuada respuesta bajo cierto fármaco o algún efecto adverso importante.
- Preferencia del paciente: incluir al paciente en cierto grado en la elección del medicamento a tomar, considerando todos los factores, crea un mayor *rapport*, responsabilidad y disminuyen la posibilidad de un abandono terapéutico.

Factores del medicamento

- Efectividad.
- Tolerabilidad.
- Posibles interacciones con otros medicamentos.
- Facilidad de uso.
- Costo y disponibilidad.

Una vez iniciado el ensayo farmacológico y llegado a dosis meta, podemos valorar la respuesta proyectiva temprana. Esto se define como la expectativa de reducción del >20-30% de los síntomas depresivos en comparativa a la clinimetría empleada inicialmente, en las primeras 2-4 semanas de tratamiento. La falta de esta respuesta proyectiva temprana se considera un predictor de no-remisión/no-respuesta de ese ensayo farmacológico más adelante y se recomienda realizar un ajuste al cuadro posológico empleado para garantizar el éxito de tratamiento.² Es importante conocer las siguientes nomenclaturas y maniobras existentes.

- **Optimización:** se define como el incremento de dosis del fármaco empleado a las máximas toleradas/aprobadas.
- **Cambio o switch:** migrar a otro antidepresivo en modalidad de monoterapia.
- **Uso de adyuvantes:** significa agregar otras medidas farmacológicas al tratamiento antidepresivo de base.

Las guías de CANMAT 2016 para el manejo de la depresión recomiendan que ante la situación de **nula respuesta proyectiva temprana** se proceda a **optimizar** la dosis del medicamento si es tolerable por el paciente; caso contrario, cambiar de antidepresivo en modalidad de monoterapia. Todo esto tiene que tomarse en cuenta según las condiciones clínicas del paciente. Los factores que nos orientan a realizar un **cambio** de antidepresivo son:

- Es el primer tratamiento con antidepresivos realizado.
- El paciente reporta efectos secundarios mal tolerados desde el inicio.
- No hay respuesta (<25 % de mejora de síntomas) al antidepresivo empleado.
- No hay premura en lograr una respuesta (la depresión no es grave o no causa deterioro funcional importante).
- El paciente prefiere cambiar a otro antidepresivo.

5.1.3. La importancia del tratamiento temprano y efectivo en la depresión

Si bien en los dos incisos previos abordamos factores concernientes a medidas generales y a aspectos farmacológicos para hacer de nuestro abordaje terapéutico el más exitoso, hay una consideración de amplia importancia: el tiempo, es decir **la detección y tratamiento oportuno de la depresión**.

El tratamiento temprano dentro de los 3 a 6 meses del primer episodio depresivo es de singular importancia ya que, a menor duración del episodio depresivo y sus síntomas, menor riesgo de recurrencias o episodios de mayor severidad en un futuro. Es por necesario conocer todas las maniobras a nuestro alcance para lograr esta meta, particularmente la estrategia de adyuvancia.

5.2 Definición de terapia adyuvante en depresión y cuándo elegirla

En el escenario previo, intentando dar el mejor tratamiento a nuestros pacientes, nos encontrábamos ante la disyuntiva de qué hacer ante un fracaso en la **respuesta proyectiva temprana**, abordando las estrategias de:

- A) Optimizar la dosis.
- B) Cambiar de antidepresivo.

A continuación, nos enfocaremos en la estrategia de una terapia adyuvante.

Adyuvancia en el tratamiento de la depresión consiste en **agregar un segundo agente farmacológico al tratamiento antidepresivo de base**.² Existen varias nomenclaturas en el tratamiento para la depresión que hacen alusión a combinar otros factores terapéuticos con sutiles distinciones en su mecanismo de acción como: potenciación, adición y combinación. Se prefiere en general el uso de adyuvancia, ya que engloba todos esos términos.

Para tomar esta importante decisión podemos apoyarnos en los siguientes factores:

Consideramos un fármaco adyuvante cuando:

- Existen 2 o más ensayos con antidepresivos sin el éxito deseado.
- El antidepresivo de base está siendo bien tolerado.
- Existió una **respuesta parcial** (>25 % de mejora) al antidepresivo de base empleado.
- **Prevalecen síntomas residuales específicos** o efectos secundarios al uso del antidepresivo de base que pueden ser abordados con el fármaco adyuvante.
- Existe premura en lograr una respuesta rápida (es decir, en el caso de depresiones más graves o con mayor deterioro funcional).
- El paciente prefiere agregar otro medicamento.

Ampliando un poco más esto, sabemos que los síntomas de ansiedad se asocian a una forma más grave de depresión, así como un peor pronóstico de manera global, disminuyendo la tasa de respuesta a antidepresivos. Asimismo, la irritabilidad afecta de manera detrimental el curso de un episodio depresivo en casi la mitad de los pacientes. Las alteraciones del sueño también se asocian a recurrencia de episodios y persistencia de otros síntomas depresivos. Encontrar estos síntomas de manera aguda o como síntomas residuales de la depresión nos puede orientar a la elección de una estrategia de adyuvancia de manera más puntual para entonces, así, mitigar los riesgos asociados a episodios depresivos mal tratados o que se prolonguen en el tiempo debido a la poca eficacia del tratamiento de base empleado.

5.3 Consideraciones y puntualidades adicionales al elegir la estrategia adyuvante en el manejo de la depresión

En la sección previa se abordó de manera muy puntual y resumida cuándo o sobre qué factores se decide realizar una estrategia adyuvante para la depresión. Como médicos tratantes, es importante conocer el racional, lógica e investigación detrás de estos algoritmos de tal manera que nuestro juicio clínico esté bien cimentado. También, para poder explicarle al paciente el porqué de una decisión u otra de manera profesional. Para este objetivo, tenemos los siguientes puntos que expanden los conceptos vistos en el Módulo III 3.2.

5.3.1. Importancia de la respuesta y remisión de síntomas depresivos en plazos cortos

Al elegir una estrategia adyuvante en el tratamiento de la depresión, buscamos sinergizar los mecanismos de acción de dos moléculas con el objetivo de una remisión de síntomas depresivos de manera global y particularmente ante un fenómeno de inadecuada “respuesta proyectiva temprana” o una “respuesta inadecuada” en un lapso corto de tiempo. Pero ¿por qué es importante lograr esta respuesta adecuada en un lapso corto de tiempo?

- Existe una correlación entre la imposibilidad de lograr una “respuesta adecuada” al tratamiento y la tendencia al suicidio.³
- Los pacientes con una respuesta inadecuada reportan frustración con el tratamiento, derivado del sentimiento de poca eficacia o a los efectos secundarios del medicamento, condicionando un cuestionamiento o abandono terapéutico.
- Los pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento generalmente no logran recuperar una calidad de vida normal.⁴
- Los pacientes “no respondedores” tienden a persistir a través del tiempo.
- Los episodios depresivos prolongados se asocian a muerte neuronal.
- La duración de los episodios depresivos son el factor de peor pronóstico.

Seleccionar una estrategia adyuvante oportunamente ayuda a reducir la temporalidad y severidad de los síntomas depresivos, alcanzando una remisión sintomática y funcional más temprana por ende previniendo recurrencias.

5.3.2. Costos y riesgos asociados en la depresión

La finalidad de presentar las siguientes cifras y números no es para que se queden escritas de una manera estéril en este, su manual. Sirven para alertarnos del amplio impacto que tiene la depresión en nuestra sociedad y con ello guiarnos y motivarnos para que como seres humanos y profesionales hagamos todo lo necesario para prevenir y tratar adecuada y oportunamente los trastornos depresivos.

Como es de saberse, la depresión tiene un amplio impacto en la sociedad tanto en el aspecto económico como de funcionalidad. Se prevé que sea la principal causa de carga de morbilidad para el año 2030.

Costos y riesgos globales^{5,6}

Aproximadamente, los costos de tratamiento terapéutico y farmacológico anuales globales de la depresión y ansiedad del 2016-2030 en 36 países se contabilizaron en alrededor de \$147 billones USD. Aproximadamente 280 millones de personas en el mundo padecen de depresión. 700,000 personas mueren por suicidio cada año, siendo esta la cuarta causa de muerte a nivel global en poblaciones de 15-29 años.

Costos y riesgos en México⁷

- Costo anual por caso de depresión: \$2,456 pesos.
- La depresión es una de las 10 principales causas de discapacidad en México.
- Proporción de años vividos con discapacidad debido a la depresión: 4.7%.

En México, un 8.8% de los mexicanos ha presentado, por lo menos, un cuadro depresivo en algún momento de su vida y más de la mitad de los suicidios son consumados por personas con trastornos depresivos.¹²



CIFRAS

Según la Secretaría de Salud, se diagnosticaron más casos de mujeres con depresión en la CDMx, Chihuahua, Jalisco, Edomex y Veracruz.

Fuente: INEGI

5.3.3. Empoderamiento del paciente sobre enfermedad

Tomar en cuenta las consideraciones que tiene el paciente en cuanto al entendimiento, formulación, seguimiento y metas del tratamiento elegido incrementan el *rapport* y apego farmacológico. Asimismo, movilizar al paciente de una postura pasiva a un proceso activo en el cual este puede expresar más abiertamente las necesidades no cubiertas o no resueltas dentro de su abordaje terapéutico garantiza un mayor éxito.

Es decir, las metas del paciente pueden ir más allá a nuestras consideraciones como clínicos y es importante abordarlas. Por ejemplo, algunos factores calificados por los pacientes como más importantes al definir la remisión de la enfermedad fueron:⁸

- Salud mental positiva.
- Sentirse como ellos mismos.
- Sensación general de bienestar.
- Ausencia de síntomas depresivos.
- Sentirse en control emocional.

5.3.4. Redefiniendo el éxito en el tratamiento de pacientes con TDM

El tratamiento exitoso, además de reflejarse en la anamnesis clínica y la clinimetría empleada debe comprender, entonces, la mejoría sintomática y funcional. Es decir, el resultado óptimo para un paciente que padece un TDM es la **recuperación completa de los síntomas, así como mejoras asociadas a la funcionalidad y calidad de vida.**⁹

Debe saberse que incluso antes una "remisión" clásica, pueden permanecer ciertos síntomas residuales¹⁰ que afectan a la calidad de vida del paciente y su funcionalidad.

Generalmente, los síntomas residuales más representativos son:

- Los problemas cognitivos (memoria y atención).
- Sensación de falta de energía.
- Alteración en los hábitos de sueño.

Entendiendo esta definición de “éxito terapéutico” anclada a los conceptos revisados, se ha observado que en cuanto a eficacia, respuesta y remisión de síntomas depresivos la estrategia de adyuvancia es superior vs. la estrategia de cambiar a otro antidepresivo en monoterapia.^{4,11}

5.4 Consideraciones y puntualidades adicionales al elegir la estrategia adyuvante en el manejo de la depresión

Como se vio en los Módulos II y IV, además de la entrevista clínica es importante apoyarnos en instrumentos de detección y seguimiento para la depresión (PHQ9, Escala de Hamilton, etc.). Esto ayuda el esfuerzo de poner ciertos parámetros medibles y de evolución en el tratamiento del paciente.

Recordemos valorar oportunamente la “respuesta proyectiva temprana”, que sucede a las 2-4 semanas posteriores de haber instaurado un antidepresivo a las dosis deseadas y en donde se espera encontrar al menos una reducción del 50 % de los síntomas aquejantes iniciales en el paciente.

De no ser así, es necesario considerar lo que bien venimos platicando en este módulo:

- A) Optimizar la dosis.
- B) Cambiar de antidepresivo.
- C) Considerar uso de un adyuvante.

5.5 Tipos de terapias adyuvantes farmacológicas y no farmacológicas

A continuación, se puede observar los distintos fármacos empleados para las estrategias adyuvantes.

**Recomendaciones para uso de medicamentos adyuvantes en no-respondedores o
respuesta parcial a un antidepresivo.**

RECOMENDACIÓN	AGENTE ADYUVANTE	NIVEL DE EVIDENCIA	DOSIS
Primera línea	Aripiprazol	Nivel 1	2-15 mg
	Quetiapina	Nivel 1	150-300 mg
	Risperidona	Nivel 1	1-3 mg
Segunda línea	Brexpiprazol	Nivel 1	1-3 mg
	Bupropión	Nivel 2	150-300 mg
	Litio	Nivel 2	600-1.200 mg (niveles séricos terapéuticos)
	Mirtazapina	Nivel 2	30-60 mg
	Modafinilo	Nivel 2	100-400 mg
Tercera línea	Olanzapina	Nivel 1	2.5-10 mg
	Triyodotironina	Nivel 2	25-50 mcg
	Otros antidepresivos	Nivel 3	Variable
	Otros estimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina, etc.)	Nivel 3	Variable
	Tricíclicos	Nivel 2	Variable
Experimental	Ziprasidona	Nivel 3	20-80 mg dos veces al día
	Ketamina	Nivel 1	0.5 mg/kg i.v. DU
No recomendado	Pindolol	Nivel 1 (sin eficacia)	No aplica

Tabla adaptada al español de CANMAT 2016.²

BIBLIOGRAFIA

1. Malhi G, Mann J. Depression. *The Lancet*. 2018;392(10161):2299-312.
2. Kennedy S, Lam R, McIntyre R, Tourjman S, 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. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
3. Dold M, Bartova L, Fugger G, Kautzky A, Souery D, Mendlewicz J, et al. Major Depression and the Degree of Suicidality: Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018;21(6):539-549.
4. Gaynes B, Dusetzina S, Ellis A, Hansen R, Farley J, Miller W, et al. Treating Depression After Initial Treatment Failure. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012;32(1):114-9.
5. Investing in treatment for depression and anxiety leads to fourfold return [Internet]. Who.int. 2022 [cited 8 April 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/13-04-2016-investing-in-treatment-for-depression-and-anxiety-leads-to-fourfold-return>
6. Depression [Internet]. Who.int. 2022 [cited 8 April 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
7. Arredondo A, Díaz-Castro L, Cabello-Rangel H, Arredondo P, Recaman A. Análisis de costos de atención médica para esquizofrenia y depresión en México para el periodo 2005-2013. *Cadernos de Saúde Pública*. 2018;34(1).
8. Baune B, Christensen M. Differences in Perceptions of Major Depressive Disorder Symptoms and Treatment Priorities Between Patients and Health Care Providers Across the Acute, Post-Acute, and Remission Phases of Depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10.
9. Lapolla T, Saltiel P, Silvershein D. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;875.
10. Conradi H, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological Medicine*. 2010;41(6):1165-1174.
11. Han C, Wang S, Kwak K, Won W, Lee H, Chang C et al. Aripiprazole augmentation versus antidepressant switching for patients with major depressive disorder: A 6-week, randomized, rater-blinded, prospective study. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;66-67:84-94.
12. Pérez-Padilla E, Cervantes-Ramírez V, Hijuelos-García N, Pineda-Cortés J, Salgado-Burgos H. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *REVISTA BIOMÉDICA*. 2017;28(2).



IPP



IPP



IPP



Número de Aviso a la COFEPRIS: 223300202C5265
Número de Registro Sanitario: 210M2018SSA-IV (Rexulti)
Número de Registro Sanitario: 211M2014 SSA-IV (Brintellix)
Número de Registro Sanitario: 282M2002 SSA-IV (Lexapro)

Lundbeck México, S.A. de C.V.: Av. Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México.