

Depresión Crónica y Refractaria

Robert H. Howland, M.D. Assistant Professor of Psychiatry; Western Psychiatric Institute and Clinic; Univ. of Pittsburgh.

La depresión es uno de los estados clínicos más común observado en los medios clínicos o psiquiátricos. Pese a la idea sostenida de que la depresión es una enfermedad de tiempo limitado que responde bien al tratamiento, una significativa minoría de pacientes padecen síntomas depresivos crónicos o no responden a los tratamientos antidepresivos estandar.

En los medios clínicos se hallan patrones crónicos de depresión en un 9-31% de pacientes y en un 3-5% de las personas de la comunidad¹. Además, a pesar de la disponibilidad de los diferentes fármacos antidepresivos, aproximadamente el 10-13% de los pacientes depresivos no responden al tratamiento². Por tanto los patrones depresivos crónicos y rebeldes representan un significativo tanto por ciento de pacientes con trastornos de humor.

Generalmente se reconocen diversos sub-tipos de depresión crónica.

Estos incluyen, episodios depresivos agudos de al menos dos años de duración (depresión crónica aguda), depresiones agudas que han remitido parcialmente con síntomas residuales que persisten al menos durante 2 años, y distimia, que presenta menos síntomas que la depresión aguda y que como mucho persiste al menos durante 2 años. La distimia también se divide en episodios tempranos y tardíos (ej. episodios antes o después de los 21 años). Además, es importante especificar el curso longitudinal de la depresión.

Por consiguiente, debería especificarse si un episodio de depresión aguda se halla sobrepuesto a la distimia (depresión doble), o si existe una recuperación sintomática total o parcial entre los episodios depresivos agudos recurrentes. Incluso la presencia de síntomas depresivos leves posee un riesgo significativo de recaída o de persistencia de la depresión.

En comparación con la depresión crónica, no existe una clasificación uniforme aceptada de la depresión rebelde². En verdad, dada la amplia variedad de fármacos antidepresivos efectivos, de psicoterapias específicas para la depresión y de terapia electroconvulsivante (ECT), la depresión rebelde debería considerarse como un concepto relativo que depende de la cantidad y tipos de tratamientos

que han sido probados y han fallado³. Además, la eficacia del tratamiento antidepresivo es importante. Los pacientes no deberían ser considerados rebeldes a ningún fármaco antidepresivo salvo si han recibido la dosis máxima recomendada durante un periodo de al menos 4-6 semanas. Una proporción significativa de pacientes con depresión rebelde no han recibido el tratamiento adecuado,⁴ y a menudo responden mejor cuando se optimiza su tratamiento.

ANALOGIAS CLINICAS DE LA DEPRESION CRONICA Y REBELDE

La depresión crónica puede desarrollarse a cualquier edad, pero a menudo se inicia en edad temprana y puede durar largos años. Los pacientes con distimia presentan un riesgo elevado de desarrollar una depresión aguda, y dicho estado ha sido denominado depresión doble. Investigaciones recientes desarrolladas por nuestro grupo han hallado que la depresión crónica aguda y la depresión doble tienen más similitudes que diferencias.⁵⁻⁶ A pesar de que pueda darse una recuperación espontánea,⁷ las posibilidades de una recuperación total disminuyen considerablemente durante el seguimiento a largo terminio.⁸ Sobre el 10-20% de los pacientes recuperados de un episodio depresivo agudo desarrollan una trayectoria crónica durante un episodio posterior. Cada nuevo episodio depresivo puede por lo tanto, acarrear un riesgo inherente de convertirse en crónico.

Diversos rasgos de personalidad, como neurosis, actitudes disfuncionales, introversión, dependencia, obsesión y sensibilidad interpersonal se hallan asociadas con la cronicidad en la depresión.¹ En particular, el aumento de neurosis y los altos niveles de actitudes disfuncionales se hallan relacionadas con la depresión persistente. Los trastornos de personalidad son diagnosticados con frecuencia en los pacientes con depresión crónica.⁹ También, se hallan asociados con la cronicidad de la depresión, los altos niveles de estrés de la vida cotidiana, las disfunciones maritales y familiares y el deterioro social. Estos hallazgos señalan la importancia de los factores psicológicos y de los estresores psicosociales en los pacientes con depresión crónica.

En añadidura a los trastornos de personalidad, los pacientes depresivos crónicos a menudo presentan otras

condiciones de enfermedad, que incluyen trastornos de ansiedad, abuso de sustancias y enfermedades médicas.^{9,10} Diversos estudios han hallado que el hipertiroidismo subclínico prevalece en mayor medida en pacientes con depresión crónica que en aquellos con depresión aguda.^{10,11}

Los pacientes depresivos crónicos, incluso aquellos con síntomas leves, presentan un elevado riesgo de suicidio^{12,13} y son grandes utilizadores de los servicios médicos.¹⁰ Desgraciadamente, una mayoría de dichos pacientes nunca han sido tratados por depresión o han sido medicados inapropiadamente con fármacos hipnótico-sedantes ya que su condición depresiva no es reconocida.¹ Por ejemplo, nuestro grupo de investigación recientemente ha hallado entre un grupo de 198 pacientes padeciendo depresión crónica aguda o doble depresión, que más del 50% nunca han sido medicados con un antidepresivo y el 20% han recibido un tratamiento antidepresivo inadecuado (ej. dosis subterapéuticas o duración de tratamiento insuficiente).⁵ Con lo cual, solo se les habría dado al 25% de estos pacientes un tratamiento antidepresivo adecuado. Este trabajo demuestra claramente que la depresión crónica es un problema de enfermedad pública no reconocido y no tratado.

Aunque no ha sido estudiado en profundidad, las correlaciones clínicas de la pobre respuesta al tratamiento antidepresivo son similares a aquellas halladas en la depresión crónica. Así, los altos niveles neuróticos y características disfuncionales,¹⁴ apoyo social inadecuado,¹⁴ trastornos de personalidad¹⁵ y comorbilidad psiquiátrica y cínica^{16,17} se hallan asociados con la depresión rebelde. Así mismo la cronicidad es asociada con una respuesta pobre al tratamiento.^{18,19} Un historial anterior de no respuesta al tratamiento también predice una pobre respuesta durante episodios subsecuentes,^{14,19} aunque dichos pacientes puedan mejorar de vez en cuando.²⁰ Otro factor importante en la depresión rebelde es la severidad de la depresión. Generalmente formas más severas de depresión responden menos bien a todos los tipos de antidepresivos, aunque existe una reciente evidencia de que los antidepresivos tricíclicos (TCAs) pueden ser algo más efectivos que los nuevos antidepresivos inhibidores selectivos de serotonina (SSRIs) en pacientes ingresados con depresión severa, melancólicos.^{21,22} Finalmente, diferentes subtipos de depresión pueden responder menos bien a ciertos antidepresivos. Por ejemplo, los TCAs pueden ser menos efectivos que los inhibidores de monoaminas oxidasas (MAOIs) en depresiones atípicas bipolares, y las depresiones psicóticas responden menos bien a los fármacos antidepresivos solos.²

De forma similar, los rasgos de personalidad subyacentes pueden afectar a la respuesta de ciertos tipos de

antidepresivos, como la respuesta favorable de la SSRI fluoxamina en pacientes depresivos con personalidades compulsivas.²³

FARMACOTERAPIA DE LA DEPRESION CRONICA Y REBELDE

Estudios recientes que investigan la farmacoterapia de la depresión crónica han utilizado los TCAs.^{18,24} Los resultados sugieren que los TCAs son efectivos, pero la respuesta media es a menudo menor que la observada en la depresión grave aguda. Un menor número de estudios han utilizado los MAOIs y sugieren que estos pueden ser superiores a los TCAs en el tratamiento de la depresión crónica.

Estudios más recientes han investigado la utilización de los antidepresivos serotoninérgicos en la depresión crónica. La fluoxetina y la ritanserina son significativamente más efectivas que el placebo, incluso en pacientes que no responden a otros tratamientos.^{24,26} También existe alguna evidencia que en pacientes con depresión grave, los que responden a la fluoxetina presentan síntomas depresivos crónicos y no responden a otros antidepresivos de lo que lo hacen los que responden a la imipramina.¹ Recientemente nuestro grupo de investigación ha hallado que entre un grupo de 416 pacientes con distimia, la imipramina y sertralina eran igual de efectivas y superiores que el placebo.⁷

También hallamos una respuesta media del 60% a la imipramina o sertralina entre 200 pacientes con depresión crónica aguda o con doble depresión.⁶

Solamente un estudio ha investigado la eficacia de la terapia electroconvulsiva en la depresión crónica. Dicho estudio halló que los pacientes con depresión doble respondían igual de bien que los pacientes con depresión grave aguda, pero que de alguna manera presentaban síntomas residuales inmediatamente después del tratamiento y recayendo en un año.²⁸

Finalmente, ha habido escasos estudios que hayan investigado los tratamientos de largo terminio de la depresión crónica. Las investigaciones disponibles sugieren que los pacientes con depresión crónica tratados activamente con imipramina, phenelzine o fluoxetina presentan una mayor recuperación a largo terminio que los pacientes sin tratar.^{1,29}

Sin embargo, a pesar de la insuficiencia de datos, la morbilidad global de los pacientes depresivos crónicos, y su elevado riesgo a las subsecuentes recaídas, reafirma la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

En pacientes con depresión rebelde, es importante asegurar un régimen de tratamiento óptimo y la reevaluación del diagnóstico antes de considerar otros enfoques alter-

nativos de tratamientos. Si bien los antidepresivos corrientes disponibles tienen casi igual eficacia, muchos pacientes que no responden a un antidepresivo a menudo responden a otro. Así mismo, existe escasa evidencia de que pacientes que no responden a un antidepresivo pueden responder a otro de la misma clase.² Por lo tanto, un enfoque alternativo es cambiar a otra clase de antidepresivos.^{3⁰}

Muchos estudios han demostrado que los MAOIs son efectivos en la depresión rebelde TCA.² La clomipramina y la SSRI fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram también son efectivos en la depresión rebelde TCA, aunque no todos los estudios han mostrado buenos resultados.^{2-3¹} Dos estudios han hallado que el bupropion también es efectivo en la depresión rebelde TCA.^{3^{2,33}} Finalmente, la serotonina y el bloqueador norpinephrine, venlafaxine, han mostrado resultados prometedores entre los pacientes rebeldes a múltiples tratamientos antidepresivos, incluyendo ECT.^{3⁴}

Otro enfoque de tratamiento en la depresión rebelde es el incremento de los antidepresivos. Se ha demostrado claramente que el aumento de litio es un tratamiento efectivo en la depresión rebelde, y ha sido utilizado con éxito con TCAs, SSRI y MAOIs.^{3⁵} También a sido utilizado en el tratamiento de la depresión rebelde el incremento de la hormona tiroidea² y un estudio reciente halló que era igual de efectivo que el incremento del litio.^{3⁶}

Aunque la eficacia de este enfoque ha sido cuestionada, existe la evidencia de estudios clínicos y animales que la disfunción tiroidea se halla asociada significativamente con la depresión rebelde.^{1⁶} Otras estrategias de incremento utilizando estimulantes, tryptophan y bupiriona han tenido éxito pero no han sido bien estudiadas.^{2-3¹}

Desde que los SSRI son los antidepresivos comunes más utilizados ahora, un tema importante es el tratamiento de la depresión rebelde SSRI.

Es importante asegurar la adecuación del tratamiento, aunque esto no ha sido investigado como lo ha sido para las TCAs. Por ejemplo, la larga vida media de la fluoxetina sugiere que podría ser necesaria una mayor duración del tratamiento antes de afirmar una no respuesta a este.^{3⁷} También se han defendido mayores dosis de fluoxetina,^{3⁸} pero existe alguna evidencia de que la no respuesta puede darse a una sobremedicación.^{3⁹} Existe un reciente interés por los posibles efectos sinérgicos de las drogas que afectan la neurotransmisión serotoninérgica y adrenérgica, de tal forma que la combinaciones de TCAs y SSRI han sido utilizadas con un éxito modesto en la depresión rebelde.^{2-3^{1,40,41}} También se ha demostrado la efectividad del aumento del litio con

las SSRI.^{3⁵} Un estudio reciente sugiere que los que responden parcialmente a 8 semanas de fluoxetina pueden responder mejor a un incremento de la dosis que a añadir litio o la TCA desipramina, mientras que los que no responden pueden responder mejor a altas dosis o al aumento del litio que al aumento de desipramina.^{4²} Estos hallazgos sugieren que no existe un enfoque claro para tratar la depresión rebelde SSRI, y que es necesario un mayor estudio.

Finalmente, el ECT es un tratamiento muy efectivo para la depresión rebelde, pero la proporción de respuesta es menor que la observada en la depresión no rebelde^{4³} y existe un cierto riesgo de una recaída temprana tras el ECT.^{4⁴} Igualmente estos pacientes tampoco mantienen su remisión con el mismo tratamiento antidepresivo que se había utilizado antes del ECT, y pueden beneficiarse más de un regimen antidepresivo alternativo^{4⁴} o del mantenimiento con ECT.^{4⁵}

PSICOTERAPIA DE LA DEPRESION CRONICA O REBELDE

La terapia cognitiva ha sido la forma de psicoterapia mas estudiada para el tratamiento de la depresión crónica o rebelde.^{1-14,46} Aunque estos hallazgos no son definitivos, algunos estudios sugieren que tiene igual o mayor eficacia que otras psicoterapias o farmacoterapias, incluso entre los pacientes considerados resistentes a la medicación. Se han probado otras intervenciones psicosociales, tales como la autoayuda, entrenamiento en habilidades sociales y apoyo interpersonal, psicoterapias dinámicas y de grupo.^{1,47,48} Estos enfoques no han sido bien estudiados, pero han mostrado modestos beneficios al utilizarlos solos o al combinarlos con medicación antidepresiva en algunos pacientes con depresión crónica o rebelde.

El grado significativo de estrés, disfunción marital o familiar y deterioro social hallados comunmente en la depresión crónica y rebelde apoya la necesidad de intervenciones psicoterapéuticas. A pesar de que la disfunción psicosocial puede mejorar con el tratamiento antidepresivo, siempre quedan déficits residuales. Ya que la psicoterapia y farmacoterapia pueden tener efectos diferenciales en los diferentes síntomas de la depresión, su uso combinado puede tener beneficios añadidos o sinérgicos. Por tanto, estos pacientes pueden requerir un enfoque combinado farmacoterapia-psicoterapia para mejorar su respuesta global al tratamiento y para disminuir su deterioro funcional e incapacidad. Aún mas, dichos pacientes no deberían ser clasificados como rebeldes hasta haber realizado pruebas terapéuticas adecuadas de diferentes terapias psicosociales y somáticas.

CONCLUSION

Los hallazgos de dichos estudios sugieren que las depresiones crónicas y rebeldes representan el resultado final de factores múltiples inactivos biológicos, psicosociales y sociales.

La farmacoterapia o psicoterapia sola puede ayudar a muchos de estos pacientes, pero la persistencia, gravedad e interacción de estos factores biopsicosociales puede explicar la pobre respuesta al tratamiento. Por lo tanto, estos pacientes pueden necesitar el tratamiento combinado para tener una respuesta óptima. El tratamiento con éxito ha de ser mantenido indefinidamente ya que el inicio y parada repetida de los fármacos antidepresivos puede fomentar la cronicidad y la resistencia a lo largo del tiempo.^{49,50}

Bibliografía

- Howland RH. Chronic depression. *Hosp Community Psychiatry* 44:633-639,1993.
- Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression In: Bloom FE, Kupfer DJ (Eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, pp1081-1097. Raven Press: New York, 1995
- Guscott R, Grof P. The clinical meaning of refractory depression: A review for the clinician. *Am J Psychiatry* 148:695-704,1991.
- Schatzberg AF, Cole JO, Cohen BM, Altesman RI, Sniffin CM Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment. In: Davis JM, Maas JW (Eds), *The Affective Disorders*, pp 73-85. American Psychiatric Press: Washington DC, 1983.
- Thase ME, Trapp G, Holzer C, Zajecka JM, Rush AJ, Howland R, Undertreatment of chronic depression. *American Psychiatric Association Annual Meeting New Research Abstracts*, p 106,1994.
- Keller MB, Geleberg A, Howland R, Fawcett J, Kocsis JH. Treatment of chronic depression with sertraline or imipramine. *Neuropsychopharmacol* 10 (Suppl 3A, part 2): 1665,1994.
- Winocur G, Morrison J. The Iowa 500: Follow-up of 225 depressives. *Br J Psychiatry* 123:543-548,1973.
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RMA, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: A 5 year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49:809-816,1992.
- Marcowitz JC. Comorbidity of dysthymia. *Psychiatric Annals* 23:617-624, 1993.
- Howland RH. Health status, health care utilization, and medical comorbidity in dysthymia. *Int J Psychiatry Med* 23:211-238,1993.
- Howland RH, Thase ME. Biological studies of dysthymia. *Biol Psychiatry* 30:283-304,1991.
- Allgulander C. Suicide and mortality patterns in anxiety neurosis and depressive neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 51:708-712,1994.
- Bronisch T, Wittchen HU. Suicidal ideation and suicide attempts: Comorbidity with depression, anxiety disorders, and substance abuse disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244:93-98,1994.
- Thase ME, Howland RH: Refractory depression: Relevance of psychosocial factors and therapies. *Psychiatric Annals* 24:232-240,1994.
- Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorders and depression: Implications for treatment. *J Consult Clin Psychol* 60:857-868,1992.
- Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 54:47-54,1993.
- Horning-Rohan M, Amsterdam JD. Clinical and biological correlates of treatment-resistant depression: An overview. *Psychiatric Annals* 24:220-227,1994.
- Howland RH. Pharmacotherapy of dysthymia: A review *J Clin Psychopharmacol* 11:83-92,1991.
- Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI. Characteristics of desipramine-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 55:12-19,1994.
- Stoudemine A, Hill CD, Morris R, Lewison BJ. Long-term outcome of treatment-resistant depression in older adults. *Am J Psychiatry* 150:1539-1540,1993.
- Rose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 151:1735-1739,1994.
- Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol* 8:238-249,1994.
- Anseau M, Troisfontaines B, Papart P, von Freneckell R. Compulsive personality as predictor of response to serotonergic antidepressants. *BMJ* 303:760-761,1991.
- Lapierre YD. Pharmacological therapy of dysthymia. *Acta Psychiatr Scand* 89 (Suppl 383)42-48,1994.
- Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, Samstang LW, Maurer M, Kasch K, Burrows L, Poster M, Cantillon M, Winston A. A randomized double-blind study of fluoxetine vs. placebo in the treatment of dysthymia. *Am J Psychiatry* 150:1169-1175,1993.
- Ravindran AV, Bialik RJ, Lapierre YD. Therapeutic efficacy of specific serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in dysthymia *Can J Psychiatry* 39:21-26,1994.
- Kocsis J, Thase ME, Koran L, Halbreich U, Yonkers K. Pharmacotherapy for "pure" dysthymia: Sertraline vs. imipramine and placebo *European Neuropsychopharmacol* 4 (3):204,1994.
- Prudic J, Sakeim HA, Devanand DP, Kiersky JE. The efficacy of ECT in double depression. *Depression* 1:38-44,1993.
- Hellerstein DJ, Cantillon M, Samstang L, Maurer MH, Rosenthal JS, Yanowitch P. Long-term follow-up of medication-treated dysthymia. *American Psychiatric Association Annual Meeting, Paper Session No 13*, pp86-87,1993.
- McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, O'Cepek-Welickson K, Rabkin JG, Quitkin FM, Klein DF. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment refractory depression. *Am J Psychiatry* 150:118-123,1993.
- Howland RH, Kupfer DJ. Refractory depression: New directions. *Clinical Neuroscience* 1:81-85,1993.
- Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J*



CAT / BARCELONA

CENTRE D'ASSISTÈNCIA TOXICOMANIES

F u n d a d o e n 1 9 8 6

CAT/BARCELONA es un centro privado e independiente dedicado al tratamiento y rehabilitación de personas con problemas con las drogas, fundado por el Dr. Manuel Mas-Bagà. Master en Toxicomanías por la Universidad de Yale. EEUU.

Desde que abrimos el centro en 1986, CAT/BARCELONA ha tratado con éxito a hombres y mujeres, mediante dos tipos de programas, uno residencial, la comunidad Terapéutica de Mas -Tabà y otro ambulatorio en la ciudad de Barcelona.

El paciente ingresado en el centro recibe toda la ayuda necesaria. Cuenta con unas instalaciones apropiadas necesarias para su

recuperación, y un staff multidisciplinario altamente cualificado gracias a nuestra relación como Professional Associate con el Institut for Rational Emotive Therapy de Nueva York, primer centro asistencial y docente de Terapia Cognitiva del mundo.

Cuando termina el programa el paciente ha conseguido resolver sus problemas psicológicos, y alcanzar y mantener sus objetivos de independencia emocional, afectiva y económica, y la recuperación de unos valores, con la ayuda del grupo terapéutico y los profesionales.

Al final, los pacientes son libres para decir no a las drogas y si al futuro.

LA RESPUESTA OPTIMISTA A LOS PROBLEMAS DE ADICCIÓN

CAT/BARCELONA TEL. (93) 201.49.44 FAX. (93) 201.64.44