

Depresión: La importancia de los síntomas residuales*.

Jaime Solís G⁽¹⁾, Jorge Gaete O⁽²⁾, Luis Barra A⁽³⁾, Bernardo Martorell S⁽⁴⁾, Rosemarie Fristsch M⁽¹⁾.

Resumen

La Depresión es una enfermedad que se ha ido transformando en un gran problema de salud pública. Para poder tratarla efectivamente se requiere de un acabado conocimiento de los factores etiológicos, de su evolución y de la efectividad de los diferentes tratamientos disponibles actualmente. Durante los últimos años se ha reconocido que la Depresión es una enfermedad crónica y que parte de dicha cronicidad se debe a una deficiente liberación de los síntomas con los tratamientos actuales. Esto último ha hecho que pongamos nuestra atención en los síntomas residuales de la depresión. El siguiente artículo tiene como objetivo mostrar la importancia de los síntomas residuales y su tratamiento.

Summary

Depression is a disorder that has become into a great public health problem. In order to be able to treat it, we require knowledge on etiological factors, evolution and effectiveness of different treatments available today. During the last years it has been recognized that Depression is a chronic disease and its course depends in part of the deficient liberation of symptoms with the present treatments. The aims of this article is to describe the importance of residual symptoms and their treatment.

Correspondencia:

Dr. Jaime Solís G.

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, HCUCh.
Av. La Paz 1003. Fono: 6788601

⁽¹⁾ Psiquiatra,
Departamento de
Psiquiatría y Salud Mental,
Hospital Clínico Universidad
de Chile.

⁽²⁾ Psiquiatra, Universidad de
los Andes.

⁽³⁾ Médico Becario
Psiquiatría, Departamento
de Psiquiatría y Salud
Mental, Hospital Clínico
Universidad de Chile.

⁽⁴⁾ Ayudante alumno,
Departamento de
Psiquiatría y Salud Mental,
Hospital Clínico Universidad
de Chile.

Introducción

La depresión constituye en la actualidad un gran problema de salud pública por ser una patología altamente prevalente, producir grados importantes de discapacidad y altos costos directos e indirectos a la sociedad.

Actualmente existen tratamientos efectivos, tanto farmacológicos como psicoterapéuticos para la fase aguda de la enfermedad y para prevenir sus recaídas. Sin embargo, la enfermedad es aún subdetectada y un número considerable de personas deprimidas no reciben tratamiento o no tienen adherencia a éstos con consecuencias económicas y sociales considerables. Otro grupo no despreciable de pacientes deprimidos que recibe tratamiento permanece con síntomas residuales que les impiden una recuperación completa y una plena reintegración social.

El presente trabajo pretende dar a conocer la importancia de los síntomas residuales de la depresión y su tratamiento.

Metodología

La revisión se realizó en las siguientes bases de datos: TripDataBase, Medline, Medscape y Cochrane Database, utilizando los términos "Residual depression" y "subthreshold depression". Se consideraron todos los estudios randomizados-controlados y revisiones publicados desde 1994 hasta el 2003.

La depresión: Un problema de salud pública. La depresión es una patología altamente frecuente. Diversos estudios internacionales presentan un amplio rango de valores para la prevalencia de vida: entre el 5% y el 12% para los varones y entre el 10% y 25% para las mujeres. La prevalencia puntual del trastorno depresivo mayor en población general adulta varía entre el 2 y 3% en los varones y el 5 y el 9% en las mujeres (1 y 2).

En nuestro país, investigaciones han encontrado prevalencias puntuales entre un 5.1 y 7% de enfermedad depresiva, manteniendo un franco predominio de episodios depresivos en las mujeres, siendo 2 a 3 veces más frecuente que en los hombres^(3,4).

Los trastornos depresivos son frecuentes en la atención primaria. Estudios epidemiológicos en Estados Unidos, Europa Occidental, así como el Estudio Multicéntrico llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud en 14 países del mundo han encontrado cifras entre 8% y 12% de prevalencia de depresión mayor en pacientes adultos de la atención primaria⁽⁵⁾. En nuestro país, las investigaciones han informado que los trastornos depresivos afectan a casi un 30 % de las personas consultantes^(6,7).

Wells, en el Estudio de Pronóstico Médico⁽⁸⁾ que comparó a pacientes depresivos con otros que presentaban enfermedades médicas como Diabetes, Hipertensión, Lumbago, concluyó que la depresión se asoció a un mayor deterioro físico y social, más días-cama, menos días libres de dolor, mayores costos del tratamiento, y peor percepción del estado de salud que en las otras enfermedades.

La depresión es una de las enfermedades que genera mayor impacto sobre la funcionalidad generando altos grados de discapacidad. Estudios de la OMS señalan que la depresión daba cuenta en 1990, del 11% de los años de vida con discapacidad (YLDs) y constituía la cuarta causa de Años de vida perdidos Ajustados por discapacidad (DALYs), proyectándose que para el 2020 se transformará en la segunda causa global de discapacidad y la primera en mujeres a nivel mundial⁽⁹⁾.

En Chile, la depresión es el problema de salud mental que produce mayor discapacidad en mujeres y ocupa el segundo lugar entre las

primeras 15 causas de años de Vida Saludables perdidos por discapacidad o muerte prematura (AVISA) en ellas, sólo superado por las anomalías congénitas⁽¹⁰⁾.

La depresión constituye además un cuadro con alto impacto económico. Estudios llevados a cabo en EEUU informan que los costos de la enfermedad depresiva ascienden aproximadamente a 44 billones de dólares anualmente⁽¹¹⁾.

Por ser un cuadro frecuente, que genera gran discapacidad e impacto económico y por las características de su evolución, es que hoy es considerado como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

Curso de la depresión

La depresión es un cuadro generalmente de varios meses de evolución y que en algunos pacientes presenta un curso crónico o recidivante⁽²⁾.

La depresión recurre en la mayoría de los pacientes^(12,13). Se sabe que entre un 50 a un 85% de los pacientes con un episodio depresivo mayor tendrán un siguiente episodio depresivo en algún momento de su vida⁽²⁾. Algunos pacientes desarrollan recaídas, es decir, un episodio depresivo mayor dentro de los primeros 2 meses de alcanzada la normalidad anímica (eutimia) o recurrencias: un nuevo episodio que comienza desde el tercer mes de eutimia en adelante⁽¹⁾. Al respecto, son conocidos algunos factores que hacen más probable la repetición de un episodio depresivo como: antecedentes de episodios previos, duración y gravedad de los episodios anteriores, comorbilidad psiquiátrica, historia familiar de trastornos afectivos⁽²⁾. En la última década se ha asignado gran importancia como factor de riesgo la presencia de síntomas residuales o remisión parcial al finalizar el período de tratamiento⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Los síntomas residuales del tratamiento. En la actualidad hay evidencia que los tratamientos antidepresivos: fármacos, psicoterapias, terapia electro convulsiva u otros pueden ayudar significativamente a los pacientes depresivos. Para evaluar operacionalmente la magnitud del efecto antidepresivo, en diversos ensayos clínicos, el criterio más utilizado para definir la respuesta a un tratamiento es la disminución de al menos un 50% del puntaje inicial en algunas de las escalas validadas para determinar la evolución de un cuadro depresivo mayor: la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS)⁽¹⁷⁾ y/o la Escala de Depresión de Montgomery Asberg^(18,19).

Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que, a pesar de haber obtenido respuesta con un tratamiento antidepresivo, persisten con sintomatología depresiva que repercute en su funcionamiento y ajuste social: los síntomas residuales de depresión⁽¹⁹⁾. Desde un punto de vista operacional, la definición más utilizada de estos síntomas, se refiere a los pacientes depresivos que han respondido a un tratamiento, pero persisten, al momento de finalizarlo, con puntajes en la Escala de Hamilton sobre 7 puntos (remisión parcial). Por su parte la remisión completa del cuadro se ha planteado como un puntaje en la escala de Hamilton de 7 puntos o menos⁽¹⁹⁾.

La Asociación Psiquiátrica Americana, plantea en sus guías de tratamiento que entre un 20 a un 35% de los pacientes persisten con síntomas residuales y con deterioro ocupacional o social al finalizar el período de tratamiento⁽²⁾. Paykel⁽¹⁶⁾ encontró un 32% de pacientes con síntomas residuales de depresión entre los que, luego de sufrir un episodio depresivo, permanecían por 2 meses sin cumplir los criterios para depresión mayor.

La principal importancia de los síntomas residuales de la depresión es que constituye un

factor de riesgo de recaídas y recurrencias. Resultados de un gran estudio de seguimiento de pacientes tratados por depresión mayor (82 con síntomas residuales de depresión y 155 con remisión completa), del National Institute of Mental Health de EEUU, demostró que estos síntomas estaban asociados con una razón de disparidad de un 3.68 (OR=3.68; C.I. 95%=2.64-5.12) para recaídas, con respecto a aquellos con remisión completa. Riesgo incluso mayor que el antecedente de más de 4 episodios depresivos previos (OR= 1.64; C.I. 95%= 1.17-2.29)⁽¹⁵⁾. Este es un seguimiento naturalístico de pacientes ambulatorios tratados con distintas dosis de un antidepresivo tricíclico: imipramina. Resulta interesante que ambos grupos son similares, más allá de las características sociodemográficas, en las dosis medias de fármaco que recibían, en las duraciones del episodio índice y las comorbilidades registradas. Paykel ⁽¹⁶⁾ reporta que los pacientes con síntomas residuales de depresión sufrieron un nuevo episodio depresivo mayor en un 75%, en comparación con el 30% de los que no presentaban estos síntomas, en un seguimiento a 15 meses plazo ($p<0.001$) Este es un interesante seguimiento de 57 pacientes en su mayoría hospitalizados, que utilizaron el mencionado criterio de puntaje de la Escala de Hamilton mayor de 7 puntos. Sin embargo, la muestra difiere considerablemente en la duración del episodio depresivo estudiado (media: 14.2 meses, d.s:12.8 meses), que es otro factor de reconocida importancia en la aparición de recurrencias posterior al episodio índice⁽¹²⁾. Además, se ha demostrado que el grado de reducción de síntomas está directamente relacionado con el pronóstico de la enfermedad⁽²⁰⁾ y con la capacidad de los pacientes para funcionar adecuadamente desde el punto de vista psicosocial⁽²¹⁾.

A la luz de estos hallazgos, algunos autores han planteado que los síntomas residuales de depresión representan un estado activo de la enfermedad depresiva, por lo que los clínicos deberían plantearse hoy la remisión completa, o sea la ausencia de síntomas residuales de depresión, como la nueva meta en el tratamiento antidepresivo^(14,15).

Los síntomas más habitualmente reportados como residuales en un cuadro depresivo son: apatía, irritabilidad, disminución de la gama de intereses, alteraciones del sueño, fatiga, ansiedad, pesimismo, aumento de reactividad a estresores ambientales, pensamientos depresivos y mayor autocritica⁽¹⁶⁾.

Implicancias terapéuticas

Hasta el momento, aún existe escasa información, en relación a las alternativas terapéuticas disponibles para lograr remisión. En la actualidad, los Inhibidores de Recaptura de Serotonina (ISRS), se han transformado en los antidepresivos más indicados en USA, probablemente por su mejor perfil en cuanto a tolerabilidad, facilidad de prescripción y seguridad. Sin embargo, al comparar su efectividad, antiguos componentes como amitriptilina y clomipramina, han mostrado ser más efectivos que los ISRS en un metaanálisis de 25 estudios de pacientes deprimidos⁽²²⁾. Se ha postulado que la superioridad de tales componentes es el resultado de la potenciación noradrenérgica sumada a la acción serotoninérgica. Esta observación ha influido en la investigación y desarrollo de otras moléculas con acción de inhibición dual de recaptura sobre serotonina y noradrenalina tales como Venlafaxina, duloxetina, mirtazapina y milnacipran. Thase y cols⁽²³⁾ encontraron que las tasas de remisión a las 8 semanas fueron de 45% para venlafaxina, 35% para ISRS y 25% para placebo, con diferencias estadísticamente

significativas en la comparación de grupos ($p < 0.001$). Sin embargo, esta revisión de eficacia se construyó sobre la suma de 8 estudios independientes, realizados con metodologías no estrictamente comparables. Sólo 4 de los 8 estudios contaba con un grupo de control con placebo y en cada uno se compara venlafaxina con sólo algunos de los ISRS que finalmente se agrupan. Además, 2 de los estudios incorporados no han sido publicados. Se ha informado datos preliminares, la mayoría estudios realizados por la industria fabricante, de mayor eficacia en la obtención de remisión para otros antidepresivos de acción dual: Duloxetina^(24,25), Mirtzapina⁽²⁶⁾ y Milnacipram^(27,28). Sin embargo, se requiere de mayor información y de seguimientos de más largo plazo para determinar las eficacias comparadas de estos nuevos antidepresivos.

Por otra parte, muchos psiquiatras combinan psicoterapia y farmacoterapia para aumentar la probabilidad de obtener remisión. Sin embargo, la mayoría de los estudios no ha logrado demostrar una clara ventaja de la terapia combinada sobre monoterapias bien ejecutadas en obtención de remisión, aunque estos son estudio pequeños y de corta duración⁽²⁹⁾.

Comentarios

El conocimiento actual reconoce la importancia del tratamiento de los síntomas residuales de la depresión para lograr una mejor evolución de la enfermedad.

Al revisar las publicaciones y bases de datos internacionales no existen datos, fuera de EEUU y Gran Bretaña, sobre la prevalencia, características o impacto de la sintomatología residual.

Un reconocimiento a la creciente importancia del fenómeno de la depresión, como uno de los principales problemas de salud pública de nuestro país, fue la elaboración del "Programa para la detección, diagnóstico y tratamiento

integral de la depresión en atención primaria", pionero en su tipo en Latinoamérica. Este programa, cuya aplicación ha comenzado desde el año 2001, busca dar respuestas a este problema de salud en el lugar a donde concurre el 75% de las personas que sufren depresión⁽³⁰⁾. Esta iniciativa constituye un gran aporte para dotar de pautas diagnósticas y esquemas estandarizados de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico a pacientes con trastorno depresivo mayor.

Es necesario que en nuestro país se desarrollen líneas de investigación sobre la prevalencia de los síntomas residuales en los programas de tratamiento que se implementan en distintos niveles de atención.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder (DSM-IV), Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
2. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Supplement Am J Psych 2000; 157: 1-45.
3. Araya R, Rojas G, Fritsch R, Acuña J, Lewis G. Common mental disorders in Santiago, Chile. British Journal of Psychiatry 2001; 178: 228-233.
4. Vicente B, Saldivia S, Rioseco P, Vielma M, Escobar B, Medina E. Trastornos psiquiátricos en diez comunas de Santiago: prevalencia de 6 meses. Revista de Psiquiatría 1994; XI: 194-202.
5. Ormel J, Korff V, Ustun M, Pini B, Korten SA, Oldenhinkel T. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative study on psychological problems in general health care. JAMA 1994; 272: 1741-8.
6. Florenzano R, Acuña J. Frecuencia, características y manejo de los pacientes con desordenes emocionales atendidos en el nivel primario. Rev Chil Neuropsiquiatría 1993; 3: 151-57.
7. Minoletti A, López C (ed). Plan Nacional de Salud Mental y Psiquiatría. Unidad de Salud Mental, DISAP, Ministerio de Salud; 2000.

8. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. (Medical Outcomes Study) The functioning and well-being of decreed patients :results Prom. The Medical Outcomes Study. JAMA 1989; 262: 914-9
9. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of Mortality and Disability From disease, injury and risk factors in 1990 and Projected to 2020, vol 1. World Health Organization. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1996.
10. Concha M, Aguilera X, Guerrero A, Srevers P. Estudio de carga de enfermedad. Ministerio de Salud, Chile 1996.
11. Wells KB, Burnam MA, Rogers W, Hays R, Camp P. The course of depression in adult outpatients. Results from the medical outcomes study. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 788-794.
12. Baldwin R C. Prognosis of depression. Current Opinion in Psychiatry 2000; 13: 81-85.
13. Lee AS, Murray RM. The long term outcome of Maudsley depressives. Br J Psychiatry 1988; 153: 741-751.
14. Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-tem maintenance treatment of recurrent depression. Biol Psychiatry 1998; 44: 348-360.
15. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD , Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictors of rapid relapse. J Affect Disord 1998; 50: 97-108.
16. Paykel Es, Ramana R, Cooper Z, Hayhurts Herr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. Psychol Med 1995; 25: 1171-1180.
17. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
18. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382-89.
19. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001; 62 Suppl 16: 5-9.
20. Rush A. Recognizing treatment – resistant depression. J Clin Psychiatry 2001; 62: 3-4.
21. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, et al. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. J Clin Psychiatry 1998; 59: 608-619.
22. Anderson M. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. Depress Anxiety 1998; suppl 1: 11-17.
23. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 2001; 178: 234-241.
24. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ. Duloxetine, 60mg. Once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63: 308-315.
25. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind placebo controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63: 225-231.
26. Gorman JM. Mirtazapine: Clinical overview. J Clin Psychiatry 1999; 60 (supl 17): 9-13.
27. Fukuchi T, Kanemoto K. Differential effects of Milnacipran and Fluvoxamine, especially in patients with severe depression and agitated depression: A case-control study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 53-58.
28. Clerc G for the Milnacipran/fluvoxamine study group antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16: 145-151.
29. Persons JB, Thase ME, Crits-Cristoph P. The role of psychotherapy In the treatment of depression: review of two practice guidelines. Arch Gen Psych 1996; 53: 283-290.
30. Ministerio de Salud. Guía Clínica del "Programa para la detección, diagnóstico y tratamiento integral de la depresión en atención primaria". Santiago, Chile, MINSAL 2001.

**Este trabajo es parte del proyecto "Impacto de los síntomas residuales en el pronóstico y calidad de vida de pacientes con depresión mayor", Financiado por la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (Oaic), del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.*