

M. Roca<sup>1</sup>  
E. Baca Baldomero<sup>2</sup>  
E. Álvarez<sup>3</sup>  
M. Bousoño<sup>4</sup>  
I. Eguiluz<sup>5</sup>  
M. Martín<sup>6</sup>  
M. Urretavizcaya<sup>7</sup>

# Tratamientos psicofarmacológicos de la depresión a largo plazo

<sup>1</sup> Hospital Juan March  
Universitat de les Illes Balears  
Palma de Mallorca

<sup>2</sup> Clínica Puerta de Hierro  
Universidad Autónoma de Madrid  
Madrid

<sup>3</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona

<sup>4</sup> Facultad de Medicina  
Universidad de Oviedo  
Oviedo

<sup>5</sup> Hospital de Cruces  
Universidad del País Vasco  
Bilbao

<sup>6</sup> Clínica Padre Menni  
Universidad de Navarra  
Pamplona

<sup>7</sup> Ciutat Sanitària de Bellvitge  
Universitat de Barcelona  
Barcelona

Revisamos los estudios farmacológicos a largo plazo (2 años) en el tratamiento de la depresión. Se realizó una revisión de la literatura publicada en las principales bases de datos en psiquiatría. Existen 11 estudios de tratamiento de la depresión a largo plazo con un mínimo de 2 años de evaluación en la fase de mantenimiento. Sólo 5 de estos estudios tiene resultados positivos y abarcan poblaciones clínicas con edad mayor de 18 años en las muestras incluidas: imipramina (2), amitriptilina, fenelzina y venlafaxina retard. Los estudios con dotiepina, nortriptilina (2), sertralina y paroxetina sólo incluyen pacientes con edades superiores a 60 años. Un total de 2.705 pacientes participa en la primera fase de los estudios y 967 son finalmente aleatorizados en la fase de mantenimiento. Las muestras más extensas en la segunda fase son las de los estudios con imipramina con 150 y 128 pacientes y la de venlafaxina retard que incluye a 131 pacientes en la última fase. Nuevos estudios con series largas e inclusión clara de fases agudas, criterios de remisión sostenida y fases de continuación y mantenimiento a largo plazo permitirán contrastar estos datos acerca de la prevención farmacológica de recurrencias en el tratamiento de los trastornos depresivos.

**Palabras clave:**

Depresión a largo plazo. Recurrencia. Tratamiento farmacológico. Tratamiento de mantenimiento. Estudios a largo plazo. Antidepresivos.

*Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(Suppl. 2):19-25

## Psychopharmacological treatments of the long-term depression

We review the pharmacological studies in the long-term (2 years) treatment of depression. An online literatu-

**Correspondencia:**

M. Roca  
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut  
Universitat de les Illes Balears  
Carretera de Valldemossa, km 7,5  
07071 Palma de Mallorca  
Correo electrónico: mroca@uib.es

re review of the main psychiatric searches was conducted. There are 11 studies regarding long-term depression treatment establishing a minimum 2 years follow-up period. Only five of these studies obtain positive results with clinical populations over 18 years old in the included samples: imipramine (2), amitriptyline, phenelzine and venlafaxine extended release. Studies regarding dotiepine, nortriptyline (2), sertraline and paroxetine only include patients over 60 years old. One study with sertraline shows negative results for the prevention of recurrences in elderly patients. A total of 2,705 patients participated in the first phase of the study. The largest samples for the second period belong to studies with imipramine involving 150 y 128 patients, and the study regarding venlafaxine extended release which includes 131 patients in the last phase of the maintenance period. Emerging studies using large samples and clear inclusion of acute phases, continued remission criteria, and continuation and long-term maintenance phases will allow to contrast these data about pharmacological prevention of recurrences in the treatment of depressive disorders.

**Key words:**

Long-term depression. Recurrence. Pharmacological treatment. Maintenance treatment. Long-term studies. Antidepressants.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la depresión ha sido muy estudiado a corto plazo como se demuestra en la gran cantidad de ensayos clínicos que no superan las 8 o 12 semanas de duración y se focalizan en la respuesta antidepresiva en las primeras semanas. Teniendo en cuenta que los trastornos depresivos son enfermedades con un alto riesgo de recurrencia y que muchos pacientes continúan teniendo síntomas residuales a pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento, es necesario un énfasis particular en los estudios a medio y largo plazo en largas series de pacientes. Las guías y protocolos clínicos tienen graves problemas a la hora de definir cuáles son los pacientes que requieren tratamiento continuado o delimitar la duración necesaria de las hipoté-

ticas fases: aguda, de continuación y de mantenimiento<sup>1-5</sup>. Las escasas revisiones existentes han demostrado que el tratamiento prolongado reduce significativamente el riesgo de recaídas y recurrencias<sup>6-9</sup>.

Con este objetivo tratamos de revisar de manera sistemática los ensayos clínicos a largo plazo destinados a prevenir recurrencias depresivas mediante el uso de los diferentes fármacos antidepresivos en pacientes con este trastorno afectivo.

## OBJETIVOS

Tratamos de identificar todos los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, cuyo objetivo fuese el seguimiento a largo plazo del tratamiento de la depresión.

Se buscaron todos los ensayos clínicos publicados, con una fase aguda abierta de tratamiento en los que, una vez conseguida la respuesta o/y la remisión terapéutica, los pacientes fueran aleatorizados para una fase de continuación y una fase de mantenimiento de la terapéutica farmacológica igual o superior a 24 meses para establecer su eficacia en la prevención de recurrencias de la enfermedad. Se eligió este criterio temporal dado que numerosas guías clínicas y consensos fijan en 12 meses la duración de la fase de continuación. En consecuencia, los estudios que introducen como criterio 2 años o más de fase de mantenimiento pueden ofrecer datos mucho más fiables para predecir si la acción antidepresiva es eficaz en la prevención de recurrencias en este trastorno afectivo.

Para la elaboración de este artículo se realizó una búsqueda en las principales bases de datos internacionales vigentes y en el Cochrane Controlled Trials Register de la literatura publicada hasta noviembre del 2007. Se consultaron metaanálisis de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas publicadas y los diferentes ensayos clínicos. Se solicitó también, como fuente adicional, los ensayos clínicos publicados a las diferentes empresas farmacéuticas que comercializan los fármacos antidepresivos incluidos en los estudios.

Los términos utilizados para la búsqueda fueron: *long term treatment, maintenance treatment, continuation treatment, relapse, recurrence, major depression* y los nombres de los diferentes antidepresivos comercializados. Los criterios de respuesta y recurrencia fueron respetados para cada ensayo clínico, según la definición de los autores.

## SELECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Dos de los investigadores revisaron independientemente los estudios que se podían incluir en la revisión a partir de las citadas bases de datos de ensayos clínicos. Para ser incluidos los ensayos debían reunir los siguientes criterios:

- La muestra debía estar formada por pacientes con diagnóstico de depresión mayor en los que se com-

rasen tratamientos con fármacos antidepresivos y/o placebo.

- Los estudios debían incluir una fase aguda de tratamiento, que podía ser abierta, en los que se identificaban los pacientes que respondían (o, eventualmente, remitían) con el tratamiento activo.
- Posteriormente este grupo de pacientes con respuesta o remisión debían ser aleatorizados para una fase de continuación y de mantenimiento con el tratamiento antidepresivo.
- La duración de esta fase de mantenimiento debía ser igual o superior a 24 meses.
- Los pacientes incluidos debían ser mayores de 18 años, sin que existiera un diagnóstico psiquiátrico principal diferente a depresión mayor.

## RESULTADOS

Siguiendo estos criterios seleccionamos 11 ensayos clínicos, incluidos en la tabla 1, y que satisfacían los criterios de inclusión descritos<sup>10-20</sup>. Los ensayos han sido publicados entre los años 1982 y 2007. Tres ensayos tienen una duración de 36 meses (uno de ellos con una extensión a 60 meses) y el resto detienen el seguimiento de la muestra a los 24 meses. Uno de los ensayos sólo incluía prevención de recaídas y el resto prevención de recurrencias según diferentes criterios clínicos en función del estudio (tabla 2).

Se decidió finalmente excluir los ensayos en los que el período de seguimiento inicial se fijaba en 24 meses, pero las evaluaciones se detenían en la semana 44 en la práctica totalidad de pacientes tratados con mirtazapina<sup>21</sup>. Otro estudio fue excluido porque el diagnóstico de los pacientes tratados con fenelzina fue de depresión atípica<sup>22</sup>. Tampoco fue incluido el estudio de pacientes con desipramina porque la muestra estaba formada por 14 pacientes con depresión mayor, pero también 54 con distimia y con 64 con «doble depresión»<sup>23</sup>. Una comparación entre fluvoxamina y sertralina a 2 años, sin diferencias significativas entre ambos grupos, carece de rama placebo y por esta razón tampoco fue incluido en la revisión<sup>24</sup>.

Seis de los ensayos incluidos finalmente en la revisión analizaron poblaciones mayores de 18 años —amitriptilina, imipramina (3 ensayos), fenelzina y venlafaxina retard— y 5 de los ensayos tan sólo se refieren a poblaciones con edad igual mayor de 60 años —dotiepinina, nortriptilina (2 ensayos), sertralina y paroxetina—.

Dos de los ensayos no mostraron resultados positivos para uno de los fármacos en la prevención de recurrencias: una de las ramas con imipramina<sup>10</sup> y el estudio de sertralina en poblaciones mayores de 60 años<sup>18</sup>. En consecuencia, resultan positivos en pacientes con edades entre 18 y

**Tabla 1** Ensayos clínicos controlados a largo plazo, doble ciego, con una fase de mantenimiento igual o superior a 24 meses de duración

Autor	Año	Fármaco activo/comparador	T <sup>2</sup>	N <sup>1</sup>		Edad	Recaídas con fármaco N (%)	Recurrencias con fármaco N (%)	Recaídas con placebo N (%)	Recurrencias con placebo N (%)	p
				N1	N2						
Kane et al.	1982	IMI LIT/PLB	24	—	27	18-65	LIT+PLB 2/7 (28,6) LIT+IMI 1/8 (12,5) IMI+PLB 5/6 (83,3)	Sin datos		Sin datos	0,263*
Glen et al.	1984	AMT LIT/PLB <sup>3</sup>	36 **	—	136	25-65	Grupo1 <sup>3</sup> : AMT: 32/50 (64) LIT: 39/57 (56,1) Grupo2 <sup>3</sup> : AMT: 4/8 (50) LIT: 5/12 (41,7)	Sin datos	G1 G2: 8/9 (89)	Sin datos	0,025 <sup>4</sup>
Prien et al.	1984	IMI LIT/PLB	24	343	150	21-60	Sin datos	LIT+IMI=IMI	Sin datos	LIT+IMI > LIT+PLB IMI > LIT+PLB	0,05
Frank et al. <sup>5</sup>	1990	IMI/TIP, PLB	36 **	230	128	21-65	Sin datos	IMI: 6/28 (21,4) TIP+IMI: 6/2 (24)	Sin datos	PLB: 18/23 (78,3) TIP+PLB: 17/26 (74)	<0,0001
Robinson et al.	1991	Fenelzina/PLB	24	88	47	>18	45 mg/día: 2/12 60 mg/día: 2/19	45 mg/día: 2/12 60 mg/día: 3/19	12/16	1/16	<0,0001
OADIG	1993	Dotiepina/PLB	24 **	219	69	>60	10/25 (40)	Sin datos	20/33 (60)	Sin datos	0,038 <sup>6</sup>
Reynolds et al.	1999	NTP/TIP PLB	36 **	180	107	>59	Sin datos	NTP+TIP 5/25 (20) NTP+visita clínica 12/28 (43)	Sin datos	PLB + TIP 16/25 (64) PLB + visita clínica 26/29 (90)	0,003
Alexopoulos et al.	2000	NTP/PLB	24	100	43	≥65	7/57 (12)	4/22 (18)	Sin datos	11/21 (52)	<0,004
Wilson et al.	2003	Sertralina/PLB	25 **	254	113	≥60	Sin datos	25/56 (44,6)	Sin datos	31/57 (54,4)	0,21*
Reynolds et al.	2006	PXT/TIP PLB	24	195	116	≥70	Sin datos	PXT±TIP: 20/63 (31,7)	Sin datos	PLB ± TIP: 31/53 (58,5)	0,02 <sup>7</sup>
Keller et al.	2006	VLX XR)/PLB	24 **	1.096	131	≥18	Sin datos	A: VLX XR (23,1) B: VLX XR (8) Fase combinada de 2 años: VLX XR (28,5)	Sin datos	(42) (44,8) (47,3)	<0,001 <0,005

<sup>1</sup> N1: número de pacientes que recibieron tratamiento farmacológico al inicio del estudio para la fase aguda. N2: número de pacientes con respuesta al tratamiento o remisión de síntomas después de recibir tratamiento farmacológico abierto y posteriormente aleatorizados a tratamiento de continuación y mantenimiento. <sup>2</sup> Tiempo de seguimiento (expresado en meses). <sup>3</sup> Grupo 1 (G1): más de un episodio durante los 5 años previos al episodio índice. Grupo 2 (G2): únicamente un episodio durante los 5 años previos al episodio índice. <sup>4</sup> Nivel de significación referente a resultados de tratamiento activo y placebo. <sup>5</sup> Hay una extensión a 5 años (Kupfer, 1992) con n = 20. <sup>6</sup> Nivel de significación referente a los resultados de la comparación del grupo nortriptilina + TIP con el grupo TIP + placebo. <sup>7</sup> Nivel de significación referente a tiempo de recurrencia. \*No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados. \*\*Existen resultados a los 12 meses. IMI: imipramina; LIT: litio; PLB: placebo; AMT: amitriptilina; TIP: terapia interpersonal; NTP: nortriptilina; PXT: paroxetina; VLX XR: venlafaxina retard.

65 años los ensayos en la prevención de recurrencias con cuatro sustancias: amitriptilina, imipramina, fenelzina y venlafaxina retard. En poblaciones con edad de 60 años o más son positivos los estudios con nortriptilina y paroxetina.

Tres de los ensayos, en concreto los de imipramina y el de amitriptilina, tenían un brazo comparador con un fármaco no estrictamente antidepressivo desde el punto de vista farmacológico:

el litio. Otros 3 de los ensayos con imipramina, nortriptilina y fenelzina tenían diferentes ramas con psicoterapia.

### Antidepressivos utilizados

De los 11 ensayos incluidos, 7 comparan antidepressivos tricíclicos: imipramina (3), amitriptilina, nortriptilina (2) o afines (dotiepina); 1 ensayo es de un inhibidor de la monoaminoxidasa:

**Tabla 2** Criterios de respuesta, remisión, recaída y recurrencia depresiva en ensayos clínicos controlados a largo plazo con una fase de mantenimiento igual o superior a 24 meses

	Criterios de respuesta	Criterios de remisión	Criterios de recaída	Criterios de recurrencia
Kane		No definido	Cumplir criterios RDC de TDM durante 1 semana Cumplir criterios RCD* de TD menos de 4 semanas	No evalúa
Glen		No definido	Episodio depresivo de la suficiente gravedad para requerir tratamiento, excepto benzodiazepinas	No evalúa
Prien	GAS > 60 RDS < 7	No definido	No evalúa	Criterios RDC GAS < 60
Frank		Criterios RDC 10 semanas HAM-D <sub>17</sub> ≥ 15 RDS ≤ 7	No evalúa	HAM-D ≤ 15 RDS ≥ 7
Robinson	HAM-D <sub>17</sub> < 10 GAS ≥ 70 RDS ≤ 5	No definido	Aparición de síntomas depresivos antes de 3 meses	Aparición de síntomas depresivos a partir de 3 meses
OADIG	MADRS < 11	No evalúa	MADRS > 10	No evalúa
Reynolds		HAM-D <sub>17</sub> ≤ 10	No evalúa	Criterios RDC
Alexopoulos		HAM-D <sub>24</sub> ≤ 10 durante 3 semanas	HAM-D <sub>24</sub> ≥ 17	No evalúa
Wilson		HAM-D <sub>17</sub> ≤ 10 durante 4 semanas	No evalúa	HAM-D <sub>17</sub> ≥ 13 Criterios DSM-III-R
Reynolds		HAM-D <sub>17</sub> < 10 durante 3 semanas	No evalúa	Criterios DSM-IV HAM-D <sub>17</sub> > 15
Keller	≥ 50% reducción de los valores iniciales HAM-D <sub>17</sub> ≤ 12	HAM-D <sub>17</sub> ≤ 7	No evalúa	< 50% reducción de los valores iniciales durante dos visitas consecutivas

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; RDC: *Research Diagnostic Criteria*; HAM-D: *Hamilton Depression Scale*; GAS: *Global Assessment Scale*; MADRS: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*; RDS: *Raskin Depression Scale*; TDM: *trastorno depresivo mayor*; TD: *trastorno depresivo*.

dasa (fenelzina), 2 son inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina y paroxetina) y 1 es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina retard).

Entre los ensayos con resultados positivos en poblaciones con más de 18 años y no sólo en mayores de 60 años hay dos fármacos del grupo de los tricíclicos o afines (imipramina y amitriptilina), hay un inhibidor de la monoaminoxidasa, la fenelzina, y un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la venlafaxina retard (tabla 3).

### Número de pacientes

Un total de 2.705 pacientes fueron incluidos en 9 de los 11 estudios citados en la fase aguda (no consta el número inicial de las muestras en 2 de los estudios). Prácticamente un tercio de estos 2.705 pacientes procedió del estudio de Keller con venlafaxina retard (1.096 pacientes), que es el es-

tudio con un mayor número de pacientes, y el resto osciló entre los 343 del estudio de Prien con imipramina y litio<sup>12</sup> y los 88 del estudio de Robinson con fenelzina<sup>14</sup>.

Un total de 967 pacientes se aleatorizaron en la fase de mantenimiento a 2 años y constituyeron la muestra en la que se estudiaron específicamente las recurrencias depresivas (tabla 1). De estos 967 pacientes, 448 pertenecen a las muestras de los estudios con poblaciones con edad igual o mayor de 60 años. Quinientos diecinueve pacientes formaron la muestra total de pacientes con más de 18 años de edad incluidos en los estudios seleccionados y que obtuvieron resultados positivos para el tratamiento activo estudiado.

### Respuesta y remisión

La totalidad de estudios incluye en la continuación o mantenimiento a pacientes que responden al tratamiento

**Tabla 3** Fármacos antidepresivos con ensayos clínicos controlados a largo plazo, igual o superior a 24 meses y resultados positivos

<b>Tricíclicos</b>	
Amitriptilina, dotiepina, imipramina, nortriptilina*	
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>	
Paroxetina*	
<b>Inhibidores de la monoaminoxidasa</b>	
Fenelzina	
<b>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</b>	
Venlafaxina	
* Los ensayos se refieren a poblaciones con edad igual o superior a 60 años.	

abierto, en ocasiones con el fármaco o los fármacos en estudio a lo largo de 24 meses y en otras ocasiones el tratamiento en la fase abierta no es homogéneo. Sólo los estudios más recientes incluyen el concepto de remisión en la primera fase para poder incluir a los pacientes en la fase siguiente. En algunos casos la respuesta o la remisión para pasar a una de las siguientes fases debía ser mantenida durante un tiempo; en otros estudios este tiempo no quedó definido.

Algunos de los estudios utilizaron tan sólo la existencia de criterios *Research Diagnostic Criteria* (RDC) como parámetro de recurrencia (tabla 3). En otros estudios se empleó el criterio clínico que obligase al tratamiento farmacológico o la aparición de síntomas clínicos relevantes. Diferentes estudios definieron criterios psicométricos específicos con escalas como la *Hamilton Depression Scale* (HAM-D) o la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (tabla 2).

### Características específicas de los ensayos

El primer ensayo<sup>10</sup> incluyó también a 22 pacientes con trastorno bipolar II. Tras el tratamiento abierto, los pacientes debían mantenerse en eutimia durante 6 meses con fármacos a juicio del clínico. Durante las 6 semanas inmediatamente anteriores a la inclusión todos los pacientes fueron tratados de forma abierta con imipramina a dosis máxima de 150 mg/día. A continuación los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos: imipramina y litio, litio y placebo, imipramina y placebo y placebo. El litio se mostró eficaz en la prevención de recaídas, por encima de la imipramina. Una de las recaídas en el grupo de pacientes unipolares fue una fase maniaca. Se consideró recaída cuando existían criterios RDC y los síntomas persistían por lo menos durante 1 semana.

En el estudio de Glen<sup>11</sup> el tratamiento previo abierto se realizó con antidepresivos tricíclicos o con terapia electroconvulsiva. Ciento treinta y seis pacientes entraron en la fase de mantenimiento divididos en dos grupos: un grupo (n=107) con más de un episodio previo y otro grupo (n=29) con sólo un episodio previo además del índice. El seguimiento duró 3 años. Se consideró recaída todo cuadro clínico que requiriese modificación de tratamiento, excepto el añadido de benzodiazepinas. Tanto la amitriptilina como el litio obtuvieron mejores resultados que el placebo.

El ensayo de Prien<sup>12</sup> incluyó también a 117 pacientes con trastorno bipolar. Los pacientes fueron incluidos durante un episodio de depresión mayor o manía. Durante el episodio índice los pacientes recibieron un tratamiento de elección según su psiquiatra y una vez controlados los síntomas, dosis de mantenimiento de imipramina y litio. La estabilización clínica y de dosis farmacológica durante 2 meses fue necesaria para pasar a la fase de mantenimiento de 2 años y los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos: litio, imipramina, litio e imipramina o placebo. La imipramina fue más efectiva que el litio en la prevención de recurrencias, de forma global, aunque esta diferencia fue a expensas de los pacientes más graves, mientras que en pacientes menos graves la eficacia era similar. La combinación de imipramina y litio no obtuvo mejores resultados que la monoterapia con litio.

Pacientes que respondieron a imipramina y psicoterapia interpersonal entraron en el estudio de Frank<sup>13</sup>. Para ser incluidos debían haber presentado tres episodios o más previos, uno durante los 2,5 años inmediatamente anteriores. Se estableció un mínimo de 10 semanas en remisión entre el episodio índice y el inmediatamente anterior. Para obtener una respuesta era necesario una puntuación en la HAM-D igual o inferior a 7, una puntuación en la *Raskin Depresión Scale* (RDS) igual o inferior a 5 durante 3 semanas consecutivas. Tras 17 semanas más de idéntico tratamiento, 128 pacientes, durante 3 años, fueron aleatorizados en fase de mantenimiento a cinco grupos: a) terapia interpersonal (TIP) de mantenimiento (TIP-M); b) TIP-M más imipramina; c) TIP-M con placebo; d) imipramina y visitas clínicas, y e) placebo y visitas clínicas.

Robinson<sup>14</sup> utilizó criterios RDC y las escalas de Hamilton, la *Global Assessment Scale* (GAS) y la RDS. Los pacientes con un episodio previo fueron tratados con fenelzina en régimen abierto 20-24 semanas. El criterio de respuesta debía mantenerse un mínimo de 16 semanas antes de la aleatorización. En el estudio existían tres ramas de tratamiento: diferentes dosis de fenelzina (45 o 60 mg/día) y placebo. Algunos pacientes con factores estresores psicosociales marcados recibieron psicoterapia de apoyo, educación familiar y control del cumplimiento terapéutico.

El estudio del Old Age Depression Group<sup>15</sup> estaba formado por pacientes mayores de 60 años. En la fase aguda abierta no existió un tratamiento homogéneo entre estos pacientes. Como criterio de respuesta se consideró cuando

la MADRS fue inferior a 11 puntos. Los pacientes que habían recibido terapia electroconvulsiva fueron estratificados para asegurar que se distribuían entre los dos grupos de tratamiento.

Alexopoulos<sup>16</sup> incluyó a 100 pacientes con edad de 65 años o más. Debían reunir criterios RDC y DSM-IV. Recibieron nortriptilina en régimen abierto durante la fase aguda a dosis que asegurara concentraciones plasmáticas entre 60 y 150 ng/ml. Los pacientes se consideraron en remisión si no reunían criterios RDC, la puntuación en la HAM-D era igual o inferior a 10 y la de la *Cornell Scale* igual o inferior a 6 durante 3 semanas consecutivas. Cincuenta y siete pacientes pasaron a la fase siguiente, de continuación, de los cuales 7 (12%) tuvieron una recaída: HAM-D igual o superior a 17. Finalmente, 43 pacientes formaron la muestra de la fase de mantenimiento, 22 con nortriptilina y 21 en la rama de placebo.

El estudio de Wilson<sup>17</sup> también fue en población de mayores de 65 años con criterios DSM-III-R, *Geriatric Mental State AGECAT* nivel 3 o superior, HAM-D de 18 o superior. En la fase aguda abierta de 8 semanas fueron tratados con sertralina de 50 a 200 mg, una fase de continuación de 16 a 20 semanas y otra de mantenimiento de 2 años. Para entrar en la fase de continuación era preciso un 50% de reducción en la puntuación basal de la HAM-D. Para entrar en mantenimiento, HAM-D igual o inferior a 10 durante 4 semanas. Criterios de recurrencia del estudio: HAM-D igual o superior a 13 y criterios DSM-III-R. Durante la fase de mantenimiento la dosis administrada fue la que logró la remisión, excepto si era de 200 mg, en cuyo caso fue reducida a 150 mg.

Pacientes con edad superior a 70 años formaron el estudio de Reynolds (18) con respuesta a paroxetina y psicoterapia. Finalmente, 116 pacientes fueron aleatorizados para un seguimiento a 2 años a: a) paroxetina y visitas clínicas; b) placebo y visitas clínicas; c) paroxetina y TIP, y d) placebo y TIP. La recurrencia estuvo determinada por una entrevista estructurada, el SCID.

Otro estudio del mismo autor<sup>19</sup> en la fase abierta dispuso tratamiento con nortriptilina (niveles plasmáticos: 80 a 120 ng/ml) y TIP. Un 51% (n=92) recibió también terapia coadyuvante con litio o perfenazina. No se precisó la duración estricta de la fase aguda en 187 pacientes mayores de 60 años con diagnóstico SADS, por lo menos un episodio anterior al actual, HAM-D igual o superior a 17 y *Mini-Mental State* de 27 o superior. Ciento siete fueron recuperados totalmente y asignados a los siguientes grupos: nortriptilina y visita clínica, placebo y visita clínica, TIP y placebo, TIP y nortriptilina. La remisión fue considerada como HAM-D igual o inferior a 10. Si se producía una remisión estable de 16 semanas eran aleatorizados a uno de los cuatro grupos, con una duración de hasta 3 años.

El último de los ensayos clínicos controlados publicados hasta ahora es el de Keller<sup>20</sup> con venlafaxina retard. Entraron

en la fase aguda 1.096 pacientes, que ya fueron asignados de manera aleatoria, doble ciego, durante 10 semanas a venlafaxina XR o fluoxetina (ratio 3:1). Si existía respuesta (definida como HAM-D igual o inferior a 12 y 50% de disminución desde la puntuación basal) o remisión (HAM-D igual o inferior a 7) entraban en una fase de continuación de 6 meses, con doble ciego de venlafaxina XR (VLX-XR) o fluoxetina. Aquellos pacientes que seguían mostrando una respuesta entraban en una fase de mantenimiento de 12 meses fase A y si seguían respondiendo a una fase de mantenimiento B, de otros 12 meses; en total, 24 meses. Quienes respondían a VLX-XR pasaban aleatoriamente a VLX-XR o placebo y quienes tomaban fluoxetina seguían con este fármaco. Se consideraba como criterio de recurrencia una puntuación en la HAM-D por encima de 12.

## CONCLUSIONES

Once estudios reúnen las características metodológicas para ser considerados estudios de tratamiento de la depresión a largo plazo si consideramos los 2 años como tiempo de tratamiento en la fase de mantenimiento. Sólo 5 de estos estudios tiene resultados positivos y abarcan poblaciones clínicas con edad superior a 18 años en las muestras incluidas: imipramina (2), amitriptilina, fenelzina y venlafaxina retard. Los estudios con dotiepinga, nortriptilina (2), sertralina y paroxetina sólo incluyen a pacientes con edades superiores a 60 años. El estudio con sertralina tiene resultados negativos en la prevención de recurrencias en pacientes ancianos.

Los estudios de seguimiento a 24 meses o más están formados por muestras reducidas de pacientes. Un total de 2.705 pacientes participa en la primera fase de los estudios, casi un tercio procedentes del estudio con venlafaxina retard. Las muestras más extensas en la segunda fase son las de los estudios con imipramina<sup>12,13</sup> con 150 y 128 pacientes y la del estudio de Keller et al. con venlafaxina retard, que incluye a 131 pacientes en la última fase de mantenimiento<sup>20</sup>.

Datos de estos estudios, junto con el perfil de efectos secundarios de los fármacos, son los que deben ser valorados en este momento a la luz de los ensayos publicados para establecer tratamientos a largo plazo de los pacientes. Los antidepresivos tricíclicos: imipramina, amitriptilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa, la fenelzina y la venlafaxina retard, un inhibidor dual de recaptación de serotonina y noradrenalina, son los que ofrecen resultados más favorables. No existen a día de hoy estudios positivos en poblaciones clínicas de todas las edades que apoyen el uso de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en este tipo de pacientes que pueden necesitar tratamiento a largo plazo. Nuevos estudios, con series largas e inclusión clara de fases agudas, criterios de remisión sostenida y fases de continuación y mantenimiento a largo plazo, permitirán contrastar estos datos acerca de la prevención farmacológica de recurrencias en el tratamiento de los trastornos depresivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders: review. *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl. 4):S1-5.
2. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a review of the 1993 British Association for Psychopharmacology Guidelines. *J Psychopharmacol* 2000;14:3-20.
3. Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the treatment of depression. *Austr N Z J Psychiatry* 2004;38:389-407.
4. Consenso español sobre el tratamiento de las depresiones. Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. Barcelona: Ars Médica, 2005.
5. Greden JF. Antidepressant maintenance medication. En: Halbreich U, Montgomery S, editores. *Pharmacotherapy for mood, anxiety and cognitive disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 2000; p. 315-30.
6. Geddes JR, Carney SM, Davies C. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
7. Vallejo J. Situación actual del tratamiento a largo plazo de la depresión. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:285-99.
8. Hirschfeld RMA. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry* 2001;179(Suppl. 42):54-8.
9. Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful longterm maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998;44:348-60.
10. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos L Jr, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1065-69.
11. Glen AI, Johnson AL, Shepherd M. Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a randomized, double-blind, controlled trial. *Psychol Med* 1984;14:37-50.
12. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM. Three year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Clin Psychiatry* 1990;47:1093-9.
13. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-9.
14. Robinson DS, Lerfald SC, Bennett B. Continuation and maintenance treatment of major depression with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine: a double-blind placebo-controlled discontinuation study. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:31-9.
15. Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *Br J Psychiatry* 1993;162:175-82.
16. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:285-90.
17. Wilson KC, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT. Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2003;182:492-7.
18. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *New Eng J Med* 2006;354:1130-8.
19. Reynolds CF, Frank E, Perel JM. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999;281:39-45.
20. Keller MB, Triverdi MH, Thase ME. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression With Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2 year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 1246-56.
21. Montgomery SA, Reimtz PER, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long term treatment of depression: a double blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13:63-73.
22. Jarrett RB, Kraft D, Schaffer M, Witt-Browder A. Reducing relapse in depressed outpatients with atypical features: a pilot study. *Psychother Psychosom* 2000;69:232-9.
23. Kocsis JH, Friedman RA, Markowitz JC. Maintenance therapy for chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:769-74.
24. Franchini L, Gasperini M, Pérez J, Smeraldi E, Zanardi R. A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58:104-7.