

J. Vallejo Ruiloba

Situación actual del tratamiento a largo plazo de la depresión

Servicio de Psiquiatría
Hospital de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

La depresión es la más común de las enfermedades mentales y la principal causa de incapacidad. Actualmente se considera que la depresión mayor es un trastorno crónico, con tasas muy elevadas de recurrencia a lo largo de la vida. En el presente artículo se ha realizado una revisión de la literatura publicada sobre el tratamiento a largo plazo de la depresión. Se ha hecho especial hincapié en las cuestiones no resueltas en el tratamiento a largo plazo, la prevención de recaídas y recurrencias y la duración óptima del tratamiento de mantenimiento. Las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la depresión mayor incluyen tres fases: la fase aguda (4-8 semanas), cuyo objetivo es lograr la remisión; la fase de continuación, cuyo objetivo es preservar la remisión, y la fase de mantenimiento, para prevenir las posibles recurrencias. La mayoría de los estudios revisados apoyan el tratamiento con antidepresivos durante las fases de continuación y/o mantenimiento en pacientes que han respondido al tratamiento agudo y/o de continuación con antidepresivos. La evidencia científica actual sugiere que el efecto del tratamiento persiste al menos durante los 2 años de tratamiento de mantenimiento con antidepresivos.

Palabras clave:

Trastorno depresivo mayor. Fármacos antidepresivos. Recaída. Recurrencia. Tratamiento a largo plazo.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(5):285-299

Current situation of long-term treatment of depression

Depression is the most common mental illness and the primary cause of disability. Currently, major depression is considered a chronic disorder, with very high lifetime recurrence rates. This article reviews the published literature on long-term treatment of depression, with special emphasis on unresolved issues of long-term

treatment such as prevention of relapses and recurrences and optimal duration of maintenance treatment. Current recommendations on the treatment of major depression include three phases: the acute phase (4-8 weeks), where the objective is to achieve remission; the continuation phase, to maintain remission; and the maintenance phase, to prevent possible recurrences. Most of the studies reviewed support antidepressive therapy during continuation and/or maintenance phases, in patients who have responded to acute and/or continuation treatment with antidepressants. Current scientific evidence suggests that the effect of treatment persists for at least 2 years of maintenance treatment with antidepressants.

Key words:

Major depressive disorder. Antidepressants. Relapse. Recurrence. Long-term treatment.

INTRODUCCIÓN

La depresión es la más común de las enfermedades mentales. Es la principal causa de incapacidad (medida en años vividos con incapacidad [*Years Lived with Disability*, YLD]), y es el cuarto factor más importante que contribuye a la carga global de enfermedad (medida en años de vida ajustados a la incapacidad [*Disability Adjusted Life Years*, DALY]), igual a la suma de los años de vida potencial perdidos debido a mortalidad prematura y los años de vida productiva perdidos por incapacidad¹. En Europa una de cada cinco personas padecerá una depresión a lo largo de su vida². En un reciente estudio epidemiológico llevado a cabo en una muestra de 21.425 personas de seis países europeos (entre ellos España) se observó que la depresión mayor era el trastorno psiquiátrico más común: el 13% de los participantes en el estudio afirmaba haber sufrido al menos un episodio de depresión mayor a lo largo de su vida y el 4% en el último año³.

El enfoque del diagnóstico y tratamiento de la depresión mayor ha cambiado notablemente a lo largo de los años. A principios del siglo xx se consideraba la depresión como un trastorno crónico que requería un tratamiento a largo plazo. Durante la revolución psicofarmacológica de las décadas

Correspondencia:

Julio Vallejo Ruiloba
Servicio de Psiquiatría
Hospital de Bellvitge
Feixa Llarga, s/n
08097 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Correo electrónico: jvallejo@csub.scs.es

de 1960 y 1970 la depresión mayor se reconceptualizó como un trastorno que sólo precisaba un tratamiento a corto plazo⁴. Esta postura cambió en la década de 1980 debido a los resultados de varios estudios centrados en la evolución a largo plazo de pacientes con depresión⁵. A partir de entonces y hasta el momento actual se ha retornado a la concepción de la depresión mayor como un trastorno crónico. Se estima que los pacientes tratados por un episodio de depresión mayor presentan una tasa de recaída de hasta el 50% en los primeros 4-6 meses⁶, y que hasta el 90% de los pacientes que han sufrido un episodio de depresión mayor tendrán una recurrencia a lo largo de sus vidas⁶⁻⁸. Por otro lado se ha observado que los pacientes que tras un primer episodio depresivo siguen presentando síntomas residuales por debajo del nivel umbral de diagnóstico de la depresión tienen una evolución significativamente peor⁹. Se sabe, asimismo, que con el incremento del número de episodios los intervalos libres de síntomas se acortan, la respuesta a los antidepresivos convencionales decrece y la calidad de vida disminuye¹⁰.

Todos estos datos son suficientemente elocuentes e ilustran la importancia del tratamiento farmacológico en la medida en que éste atenúe o impida las recaídas y/o las recurrencias.

FASES DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

Todos estos hallazgos sobre la naturaleza crónica de la depresión mayor han tenido su efecto sobre las pautas recomendadas de tratamiento. La American Psychiatric Association (APA) publicó en el año 2000 unas guías clínicas para el manejo del trastorno depresivo mayor en individuos adultos⁷. En ellas se recomienda que el tratamiento antidepresivo conste de tres fases: aguda, de continuación y de mantenimiento. El tratamiento de fase aguda debe durar 4-8 semanas y su objetivo es lograr la remisión del episodio depresivo agudo. Tras el éxito del tratamiento de fase aguda, se debe continuar con el mismo fármaco a las mismas dosis durante 4 o 5 meses más, denominada fase de continuación. El objetivo de esta fase es preservar la remisión. Después de la fase de continuación, y transcurridos al menos 6 meses tras el inicio del tratamiento, la historia del paciente determina si es necesario o no prolongar el tratamiento farmacológico con la fase de mantenimiento para prevenir las posibles recurrencias (en la tabla 1 se describen los factores que deben tenerse en cuenta). Todas estas recomendaciones están realizadas con el máximo nivel de confianza clínica (nivel I, *recommended with substantial clinical confidence*). En el momento de publicación de estas guías clínicas los datos que justificaban la importancia del tratamiento de continuación y mantenimiento se basaban en estudios sobre antidepresivos tricíclicos (ADT). Estudios más recientes han confirmado los beneficios del tratamiento de continuación y mantenimiento con antidepresivos de otras clases¹¹⁻¹⁶.

Sin embargo, los patrones de uso actuales de los fármacos antidepresivos están muy lejos de seguir estas guías cla-

Tabla 1

Factores a considerar para la instauración del tratamiento de mantenimiento

Factor	Componente
Riesgo de recurrencia	Número de episodios previos; presencia de trastornos médicos o psiquiátricos comórbidos; síntomas residuales entre episodios
Gravedad de los episodios	Suicidalidad; rasgos psicóticos; graves deterioros funcionales
Efectos secundarios con el tratamiento continuado Preferencias del paciente	
Modificada de American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000;157(Suppl.):1-45 ⁷ .	

ramente establecidas y basadas en la evidencia clínica¹⁷. Se han observado tasas elevadas de abandono temprano del tratamiento en distintas muestras de pacientes¹⁸⁻²². En una muestra aleatoria del 5% de la base de datos de usuarios de Medicaid en California de 1983 a 1988 (n=2.344), sólo el 3,5 % de los pacientes con depresión recibieron una dosis mínima adecuada de ADT durante 6 meses²³. Al analizar 1.648 nuevos episodios de depresión mayor entre 1987 y 1996, sólo el 18 % de los pacientes tratados con ADT y entre el 14 y el 55 % de los tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) recibieron una dosis adecuada durante al menos 6 meses²³. En un reciente estudio en una muestra de 829 pacientes que iniciaban un tratamiento antidepresivo, más del 40 % abandonaron el tratamiento en los primeros 30 días²⁴. Por tanto, la incapacidad de mantener el tratamiento antidepresivo en dosis adecuadas durante un periodo de tiempo suficiente es un motivo común e importante del fracaso de los tratamientos antidepresivos a la hora de lograr la remisión¹⁷.

REMISIÓN, RECAÍDA, RECURRENCIA

Inicialmente se consideraba que la respuesta del paciente a los fármacos antidepresivos (definida como una mejoría del 50% respecto a los valores iniciales en una escala de medición de la depresión) era un objetivo suficiente para los ensayos clínicos²⁵. Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento sólo hasta la respuesta conlleva un aumento del riesgo de recaída, peores resultados psicosociales, futura falta de respuesta al tratamiento e incapacidad residual^{26,27}. Más recientemente, la remisión se ha convertido en el objetivo de elección en los ensayos clínicos^{25,28-31}. La remisión requiere que el paciente esté asintomático y que no sufra más allá de síntomas residuales mínimos. Además debe pro-

ducirse una restauración total de la función^{28,32}. En los ensayos clínicos controlados de 6-8 semanas de duración de la mayoría de antidepresivos disponibles en el mercado se han observado tasas de respuesta del 50 al 75% en la depresión mayor⁷. La remisión total de los síntomas ocurre en alrededor del 45% de los pacientes tratados con venlafaxina y del 35% de los tratados con ISRS³⁰.

La recaída depresiva se define como un episodio de trastorno depresivo mayor que ocurre dentro de los 6 meses siguientes a la respuesta o la remisión tras el episodio inicial. La recurrencia se define como otro episodio depresivo que ocurre después de transcurridos 6 meses²⁵. Sin embargo, varios autores han observado que no existe una definición ampliamente aceptada del concepto de recuperación, es decir, la duración del período de remisión que se requiere para determinar que existe una recuperación completa del episodio depresivo^{25,33,34}. En el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición (DSM-IV)³⁵, son necesarios al menos 2 meses de remisión total para utilizar el término recuperación³⁶.

Se ha sugerido que la mejor estrategia para manejar las posibles recaídas y recurrencias depresivas podría ser la prevención de las mismas mediante el tratamiento farmacológico a largo plazo²⁵. Para prevenir las recaídas durante la fase de continuación es necesario prolongar la duración del tratamiento con la dosis completa de antidepresivos que facilitó la remisión del episodio agudo, durante al menos 4-9 meses, tras la respuesta/remisión aguda. Una vez transcurrido este período de alto riesgo se podría reducir gradualmente la dosis del antidepresivo en aquellos pacientes que no presentan alto riesgo de recurrencia²⁵.

SELECCIÓN INICIAL DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

Aunque la selección del fármaco inicial se basa cada vez más en la escasez de efectos secundarios y en la tolerabilidad del mismo, en otras publicaciones ya hemos señalado que la elección del antidepresivo debe hacerse en relación al subtipo de depresión, según criterios clásicos, de forma que, en mi opinión, las depresiones melancólicas se benefician más de los ADT y otros antidepresivos de acción dual, mientras que las depresiones no melancólicas responderían adecuadamente a los ISRS, antidepresivos duales, y nuevos antidepresivos^{37,38}. Por el contrario, la selección según los criterios actuales de trastorno depresivo mayor y distimia no es capaz de marcar diferencias entre la acción de los diferentes antidepresivos porque los matices nosológicos son imprecisos y ambiguos^{39,40}.

En las guías clínicas para el manejo del trastorno depresivo mayor en individuos adultos de la APA⁷ se recomiendan varias opciones válidas para el tratamiento de fase aguda: los fármacos antidepresivos, la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la combinación de psicoterapia y tra-

tamiento farmacológico. En cuanto a la elección de un fármaco concreto, tal como hemos dicho, no existen datos sistemáticos de ensayos clínicos comparando la eficacia de los distintos fármacos antidepresivos con el criterio de trastorno depresivo mayor⁴¹. Por tanto, en la actualidad la elección inicial del fármaco está basada principalmente en los efectos secundarios previstos, la seguridad o tolerabilidad de los mismos en el paciente individual, las preferencias del paciente, la cantidad y la calidad de datos de ensayos clínicos sobre el fármaco y el coste del mismo⁷. Según estas consideraciones, la APA estima que los siguientes fármacos suelen ser óptimos para la mayoría de pacientes: ISRS, desipramina, nortriptilina, bupropión y venlafaxina. En general, los inhibidores de la monoaminooxidasa deberían usarse sólo en caso de falta de respuesta a otros tratamientos debido a su potencial para producir efectos secundarios graves y a la necesidad de restricciones dietéticas⁷.

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA DEPRESIÓN

Existen una serie de factores que condicionan los efectos del tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la depresión⁴². Entre ellos destacamos: *a)* la elección del psicofármaco; *b)* las dosis de mantenimiento; *c)* la duración del tratamiento; *d)* el estado somático durante el tratamiento; *e)* la optimización del cumplimiento terapéutico; *f)* la suspensión y retirada del tratamiento, y *g)* las pautas de actuación tras el fracaso de la estrategia de mantenimiento.

Por otra parte, la mayoría de estudios realizados con fármacos presentan errores metodológicos que impiden extraer conclusiones definitivas sobre la prevención de recurrencias¹⁰. Podemos destacar las siguientes: *a)* muestras pequeñas; *b)* ausencia de grupo control; *c)* no control del número de episodios previos; *d)* no distinción precisa entre recaída y recurrencia; *e)* suspensión brusca de medicación; *f)* duración del estudio inferior a 2 años, y *g)* criterios de recurrencia variables en los diferentes estudios, lo que hace difícil la comparación entre los mismos.

Tratamiento farmacológico con antidepresivos

Numerosos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los fármacos antidepresivos durante la fase aguda en estudios con períodos de seguimiento breves (8-12 semanas)⁴³. Los estudios sobre el tratamiento a largo plazo (de continuación y mantenimiento) de la depresión y la prevención de recurrencias son escasos debido a las dificultades metodológicas que hemos descrito. Tal como se ha apuntado, deben ser de larga duración y necesitan pacientes que presenten buena adherencia y tomen dosis diarias de fármacos antidepresivos, independientemente de su estado de ánimo⁴⁴.

Actualmente, la APA recomienda que los pacientes que han sido tratados con fármacos antidepresivos durante la fa-

se aguda deben continuar el tratamiento con el mismo fármaco a las mismas dosis en la fase de continuación⁷. En general, el tratamiento que ha sido efectivo durante las fases aguda y de continuación debería ser usado también en la fase de mantenimiento con la misma dosis, ya que el uso de dosis más bajas no ha sido adecuadamente estudiado⁷. Frente a la polémica clásica entre disminuir las dosis del tratamiento agudo o de consolidación o mantener dosis idénticas, la cuestión, tal como ya demostró el grupo de Pittsburg^{45,46}, quedó resuelta a favor de las dosis elevadas, similares a las empleadas en el tratamiento agudo. Por otra parte, el cambio a otro antidepresivo diferente al del episodio agudo sólo se justifica si se presenta alguna alteración médica, efectos secundarios aparatosos o interacciones medicamentosas graves que aconsejen proseguir con el mismo fármaco¹⁰.

En el presente artículo se realizó una revisión de la literatura publicada sobre el tratamiento a largo plazo de la depresión desde agosto de 2000 (los estudios anteriores a esta fecha fueron sistemáticamente revisados por Geddes et al.⁴⁷) hasta octubre de 2006 utilizando PubMed con los términos de búsqueda: *long term treatment; maintenance treatment; continuation treatment; relapse; recurrence; major depression; major depressive disorder; placebo; controlled; randomised*, y los nombres de los antidepresivos individuales. Se revisaron las referencias de los artículos obtenidos en la búsqueda para buscar otros estudios sobre el tema. Se revisaron solamente estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Para ser elegidos, los estudios debían: a) incluir a pacientes con trastorno depresivo mayor que habían respondido al tratamiento agudo, y b) los pacientes debían ser aleatorizados a recibir tratamiento con un antidepresivo o con placebo durante ≥ 6 meses (equivalente al menos a la fase de tratamiento de continuación).

Se encontraron 20 estudios (tabla 2) que se ajustaban a los criterios de inclusión^{14-16,44,48-65}. En 18 de ellos^{14-16,44,48,50-65} se observaron resultados positivos, en los que el tratamiento de continuación y/o mantenimiento con antidepresivos era significativamente más efectivo que el placebo para prevenir las recaídas/recurrencias depresivas. En uno de los estudios⁶³ no se observaron diferencias significativas en la proporción de recurrencias entre los grupos tratados con antidepresivo (sertralina) y placebo. En otro estudio⁴⁹ las diferencias entre las probabilidades de recurrencia con antidepresivo (nefazodona) y placebo sólo eran significativas si se enfatizaba la última parte del período de mantenimiento. Sólo en 8 de los estudios la duración del período de seguimiento tras la aleatorización era mayor de 1 año^{14,48,51,53-55,58,63-65}. Por otra parte, el número de pacientes era muy reducido en dos de los estudios^{59,61}. En resumen, la mayoría de los estudios (18 estudios de un total de 20) apoyan el tratamiento con fármacos antidepresivos durante las fases de continuación y/o mantenimiento en pacientes que han respondido al tratamiento agudo y/o de continuación con antidepresivos.

El efecto del tratamiento antidepresivo persiste al menos durante los 2 años de tratamiento de mantenimiento. Exis-

ten tres estudios con períodos de seguimiento de 2 años en los que los fármacos utilizados fueron la venlafaxina retard, el citalopram y la paroxetina^{53-55,58}. En el estudio de Keller et al.^{53,54} con venlafaxina retard, utilizada como monoterapia, demostró ser eficaz en el tratamiento de mantenimiento durante 2 años en pacientes con depresión recurrente. En este estudio, que incluyó a un total de 1.096 enfermos, la probabilidad de prevención acumulada de recurrencias con venlafaxina retard al finalizar los 2 años de tratamiento de mantenimiento fue del 72 frente al 53 % observado con placebo. En el estudio de Klysner et al.⁵⁵ se incluyeron 240 pacientes con trastorno depresivo mayor. Si bien el citalopram resultó efectivo al compararlo con placebo en la prevención de recurrencias depresivas, sólo 10 pacientes (6 con citalopram y 4 con placebo) continuaban en tratamiento al final del segundo año, por lo que los datos a largo plazo deben ser considerados con precaución. El estudio de paroxetina⁵⁸ incluyó a 195 pacientes que recibieron paroxetina asociada o no a psicoterapia, con o sin tratamiento de potenciación con bupropión, nortriptilina o litio, demostrándose, al comparar con placebo, la eficacia del tratamiento combinado en la prevención de recurrencias. El tratamiento de mantenimiento con imipramina durante 3 años⁶⁴, administrado con o sin psicoterapia, resultó también eficaz en la prevención de las recurrencias depresivas en una población de 230 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor recurrente. De ellos, 20 pacientes entraron en una fase de extensión de 2 años adicionales⁶⁵.

Estos resultados son similares a los obtenidos por Geddes et al.⁴⁷ en una revisión sistemática de 31 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo ($n=4.410$), cuyo objetivo era determinar si la continuación del tratamiento con antidepresivos reduce el riesgo de recaída o recurrencia. Geddes et al. concluyeron que la continuación del tratamiento con antidepresivos (frente a la interrupción del tratamiento) reduce el riesgo de recaída en un 70% (tasa de recaída con antidepresivos: 18% [465/2.527]; tasa de recaída con placebo: 41% [1.031/2.505]). El efecto del tratamiento parecía persistir hasta los 3 años, aunque la evidencia de los beneficios del tratamiento a largo plazo requería confirmación por la falta de datos, según los autores.

En cuanto a la elección de un fármaco concreto, según la APA⁷ aún no hay datos suficientes sobre la eficacia comparativa de los distintos fármacos en el tratamiento a largo plazo. Se han realizado aún pocos estudios^{13,66} que comparen la eficacia a largo plazo de varios antidepresivos, aunque hay cada vez más evidencias de que los ISRS y los antidepresivos duales, especialmente la venlafaxina retard, son efectivos en el tratamiento^{53-55,58}. Al realizar esta revisión la venlafaxina retard es el único antidepresivo de nueva generación que ha demostrado, administrado en monoterapia, ser eficaz en la prevención de nuevos episodios depresivos en pacientes con depresión recurrente durante el tratamiento de mantenimiento de 2 años. Sin embargo, es probable que en la línea expuesta anteriormente existan diferencias en la respuesta antidepresiva según el subtipo de depresión.

Tabla 2 Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo del tratamiento a largo plazo de la depresión mayor (continuación)

Autores (referencia)	Participantes	Tratamiento antes de la aleatorización	Seguimiento (meses)	Objetivos	Recaídas/recurrencias con fármaco. N (%)	Recaídas/recurrencias con placebo. N (%)	Conclusiones
Dalery et al., 2001 ⁴⁸	111 tianeptina, 74 placebo	6 semanas de tratamiento abierto con tianeptina	16,5	Comparar la eficacia y aceptabilidad de la tianeptina frente a placebo en el tratamiento a largo plazo de la depresión mayor unipolar recurrente	18/111 (16,2)	27/74 (36,5)	Recaídas y recurrencias significativamente más frecuentes en el grupo placebo, sin diferencias en la aceptabilidad entre ambos grupos
Gelenberg et al., 2003 ⁴⁹	76 nefazodona, 84 placebo	12 semanas de tratamiento agudo con nefazodona ± psicoterapia; los respondedores reciben 16 semanas de continuación	52 ^a	Estudiar la eficacia y seguridad de la nefazodona para prevenir recurrencias en pacientes con trastorno depresivo mayor crónico	20/76 (26,3)	29/84 (34,5)	Aplicando un modelo de riesgos competitivos para estimar la probabilidad de recurrencia en pacientes que al final del estudio aún seguían en tratamiento se observó una diferencia significativa entre nefazodona y placebo, pero sólo al enfatizar la última parte de mantenimiento
Gilaberte et al., 2001 ⁵⁰	70 fluoxetina, 70 placebo	8 semanas de tratamiento agudo abierto con fluoxetina; los respondedores reciben 32 semanas de continuación	48 ^a	Evaluar la eficacia del tratamiento con fluoxetina para reducir el número de episodios y prolongar el tiempo libre de síntomas en pacientes con depresión mayor unipolar recurrente	14/70 (20)	28/70 (40)	La fluoxetina es significativamente más eficaz que el placebo para prevenir nuevos episodios depresivos en pacientes con más de un episodio en los 5 años previos
Hochstrasser et al., 2001 ⁵¹	132 citalopram, 132 placebo	6-9 semanas de tratamiento agudo, abierto, con citalopram; 16 semanas de tratamiento abierto de continuación	48-77 ^a	Comparar la eficacia del citalopram frente a placebo en la profilaxis de la depresión recurrente unipolar	24/132 (22) ^b	59/132 (76) ^b	El tratamiento con citalopram es significativamente más eficaz que el placebo para prevenir las recurrencias

Tabla 2 Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo a largo plazo de la depresión mayor (continuación)

Autores (referencia)	Participantes	Tratamiento antes de la aleatorización	Seguimiento (meses)	Objetivos	Recaidas/		Conclusiones
					recurrencias con fármaco. N (%)	recurrencias con placebo. N (%)	
Keller et al., 2005 ⁵²	126 gepirona, 124 placebo	8-12 semanas de tratamiento abierto con gepirona	40-44 ^a	Evaluar la eficacia a largo plazo y tolerabilidad de la gepirona de liberación prolongada para prevenir recaídas	29/126 (23)	43/124 (34,7)	La tasa de recaídas era significativamente menor en el grupo de gepirona que en el de placebo
Keller et al., 2006 ^{c 53,54}	Fase de mantenimiento A: 164 venlafaxina XR, 172 placebo Fase de mantenimiento B: 43 venlafaxina XR, 40 placebo	10 semanas de tratamiento agudo aleatorizado doble ciego, venlafaxina XR o fluoxetina; los respondedores pasan a fase de continuación de 6 meses con venlafaxina XR o fluoxetina	24 ^d	Evaluar la eficacia y seguridad de la venlafaxina XR para prevenir las recurrencias de pacientes con depresión recurrente	Fase de mantenimiento A: venlafaxina XR (23,1) ^e Fase de mantenimiento B: venlafaxina XR (8,0) ^e Fase combinada de 2 años: venlafaxina XR (28,5) ^e	(42) ^e (44,8) ^e (47,3) ^e	Las probabilidades de recurrencia durante el período de mantenimiento de 2 años eran significativamente menores en los pacientes que continuaron el tratamiento con venlafaxina XR comparados con los que fueron aleatorizados a placebo al final de cada fase de mantenimiento. El tratamiento con venlafaxina XR se asociaba a un tiempo significativamente mayor hasta la recurrencia en comparación con el placebo
Klysnier et al., 2002 ⁵⁵	60 citalopram, 61 placebo	8 semanas de tratamiento agudo con citalopram; en respondedores, 16 semanas de tratamiento de continuación con citalopram	48-126 ^a	Comparar la eficacia del citalopram frente a placebo en la profilaxis de recurrencias depresivas en ancianos (mayores de 65 años)	19/60 (31,7) ^f	41/61 (67,2) ^f	El tratamiento a largo plazo con citalopram es significativamente más eficaz que el placebo para prevenir las recurrencias depresivas en pacientes ancianos respondedores a citalopram

Tabla 2 Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo del tratamiento a largo plazo de la depresión mayor (continuación)

Autores (referencia)	Participantes	Tratamiento antes de la aleatorización	Seguimiento (meses)	Objetivos	Recaídas/recurrencias con fármaco. N (%)	Recaídas/recurrencias con placebo. N (%)	Conclusiones
Lepine et al., 2004 ¹⁴	95 sertralina 50 mg/día, 94 sertralina 100 mg/día, 99 placebo	Al menos 4 meses de tratamiento abierto con un antidepresivo (excepto sertralina), 2 meses con placebo simple ciego	18	Determinar si la sertralina previene las recurrencias de depresión mayor en pacientes con depresión mayor recurrente en remisión tras ser tratados con otros fármacos	50 mg/día: 16/95 (16,8) 100 mg/día: 16/94 (17,0)	33/99 (33,3)	En pacientes con depresión mayor recurrente en remisión, la sertralina es significativamente más eficaz que el placebo para prevenir las recurrencias de depresión mayor
Montgomery et al., 2004 ⁴⁴	225 (109 venlafaxina, 116 placebo)	Tratamiento agudo y de continuación, de 6 meses, con venlafaxina	12	Estudiar la eficacia de dosis convencionales de venlafaxina para la prevención de recurrencias de la depresión en pacientes respondedores	(22) ^e	(55) ^e	El tratamiento de mantenimiento con venlafaxina es significativamente más eficaz que el placebo para prevenir las recurrencias en pacientes respondedores
Perahia et al., 2006 ⁵⁶	136 duloxetina, 142 placebo	12 semanas de tratamiento abierto con duloxetina	26 ^a	Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la duloxetina en la prevención de recaídas de depresión mayor	Según los criterios del protocolo: 23/136 (16,9) Según el criterio del investigador: 29/136 (21,3)	39/142 (27,5) 59/142 (41,5)	La duloxetina es efectiva para la prevención de recaídas de depresión mayor durante el tratamiento de continuación
Rapaport et al., 2004 ⁵⁷	181 escitalopram, 93 placebo	8 semanas de tratamiento agudo aleatorizado, doble ciego, con escitalopram o citalopram o placebo; 8 semanas de tratamiento abierto a dosis flexible con escitalopram	42 ^a	Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de continuación con escitalopram	(26) ^e	(40) ^e	El tratamiento de continuación con escitalopram es significativamente más efectivo que el placebo para prevenir las tasas de recaída

Tabla 2		Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo del tratamiento a largo plazo de la depresión mayor (continuación)					
Autores (referencia)	Participantes	Tratamiento antes de la aleatorización	Seguimiento (meses)	Objetivos	Recadas/ recurrencias con placebo. N (%)		Conclusiones
					Recadas/ recurrencias con fármaco. N (%)	Recadas/ recurrencias con placebo. N (%)	
Reynolds et al., 2006 ⁵⁸	28 paroxetina + psicoterapia, 35 paroxetina + manejo clínico, 35 placebo + psicoterapia, 18 placebo + manejo clínico	8 semanas de tratamiento con paroxetina y psicoterapia semanal; en respondedores 16 semanas de paroxetina y psicoterapia cada 2 semanas, ± bupropión, nortriptilina o litio	24	Determinar la eficacia del tratamiento de mantenimiento con paroxetina y psicoterapia interpersonal mensual para prevenir las recurrencias de episodio depresivo mayor en pacientes > 70 años	Paroxetina ± psicoterapia: 20/63 (31,7)	Placebo ± psicoterapia: 31/53 (58,5)	En pacientes > 70 años con depresión mayor respondedores al tratamiento inicial con paroxetina y psicoterapia, el tratamiento de mantenimiento de 2 años con paroxetina es significativamente más eficaz que el placebo para prevenir las recurrencias
Sackeim et al., 2001 ⁵⁹	27 nortriptilina, 28 nortriptilina + litio, 29 placebo	Tratamiento abierto con TEC	24 ^a	Estudiar la eficacia del tratamiento de continuación con nortriptilina o nortriptilina + litio para prevenir recaídas depresivas post-TEC	Nortriptilina: 15/27 (55,6) Nortriptilina + litio: 9/28 (32,1)	21/29 (72,4)	Sin tratamiento activo, prácticamente todos los pacientes en remisión recaen durante los primeros 6 meses tras la TEC. La monoterapia con nortriptilina tiene eficacia limitada. La combinación nortriptilina + litio es más efectiva, pero la tasa de recaídas es elevada
Schmidt et al., 2000 ⁶⁰	190 fluoxetina semanal, 189 fluoxetina diaria, 122 placebo	13 semanas de tratamiento abierto con fluoxetina	25 ^a	Estudiar la eficacia y seguridad de la fluoxetina con cobertura entérica en el tratamiento de continuación de la depresión	125/379 (33)	57/122 (46,7)	La fluoxetina diaria/semanal es significativamente más efectiva que el placebo para prevenir recaídas de depresión mayor en pacientes respondedores

Tabla 2	Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo del tratamiento a largo plazo de la depresión mayor (continuación)						
Autores (referencia)	Participantes	Tratamiento antes de la aleatorización	Seguimiento (meses)	Objetivos	Recaídas/recurrencias con fármaco. N (%)	Recaídas/recurrencias con placebo. N (%)	Conclusiones
Simon et al., 2004 ¹⁵	154 venlafaxina, 138 placebo	8 semanas de tratamiento agudo con venlafaxina XR	6	Evaluar la eficacia de la venlafaxina XR para prevenir recaídas de depresión en pacientes respondedores a venlafaxina XR	40/154 (26)	64/138 (46,4)	La tasa acumulada de recaídas calculada por el método de Kaplan-Meier era significativamente menor en los pacientes tratados con venlafaxina XR que con placebo
Thase et al., 2001 ¹⁶	76 mirtazapina, 80 placebo	8-12 semanas de tratamiento abierto con mirtazapina	40 ^a	Evaluar la eficacia y seguridad de la mirtazapina para reducir el riesgo de recaídas de depresión	15/76 (19,7)	35/80 (43,8)	El riesgo de recaída era significativamente menor en los pacientes tratados con mirtazapina que con placebo
Van der Broek et al., 2006 ⁶¹	11 imipramina, 15 placebo	Tratamiento previo con antidepresivos y TEC	6	Comparar la eficacia de la imipramina y el placebo para prevenir las recaídas tras TEC en pacientes depresivos resistentes a farmacoterapia	2/11 (18,2)	12/15 (80)	El riesgo de recaída era significativamente menor en los pacientes tratados con imipramina que con placebo
Wehls et al., 2002 ⁶²	210 bupropión, 213 placebo	8 semanas de tratamiento agudo abierto con bupropión	44 ^a	Evaluar la seguridad y eficacia del bupropión para reducir la probabilidad de recaídas de depresión en pacientes que respondieron a bupropión	(37) ^c	(52) ^c	El riesgo de recaída era significativamente menor y el tiempo hasta la recaída era significativamente mayor en los pacientes tratados con bupropión que con placebo
Wilson et al., 2003 ⁶³	56 sertralina, 57 placebo	8 semanas de tratamiento agudo y 16-20 semanas de continuación con sertralina	100 ^a	Evaluar la eficacia de la sertralina para prevenir las recurrencias de depresión en ancianos en la comunidad	25/56 (44,6)	31/57 (54,4)	No hubo diferencias significativas en la proporción de recurrencias con sertralina y placebo

Tabla 2		Estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo del tratamiento a largo plazo de la depresión mayor (continuación)				
Autores (referencia)	Participantes	Tratamiento antes de la aleatorización	Seguimiento (meses)	Objetivos	Recaidas/	
					recurrencias con fármaco. N (%)	recurrencias con placebo. N (%)
Frank et al., 1990 ⁶⁴	26 psicoterapia, 26 psicoterapia + placebo, 25 psicoterapia + imipramina, 23 manejo clínico + placebo, 28 manejo clínico + imipramina	Tratamiento abierto agudo y 17 semanas de continuación con imipramina y psicoterapia	36	Evaluar la eficacia de imipramina y psicoterapia interpersonal de mantenimiento para prevenir las recurrencias de depresión recurrente	Imipramina + psicoterapia: 6/25 (24) ^c Imipramina + manejo clínico: 6/28 (21,4) ^c Psicoterapia: 16/26 (61,5) ^e Imipramina: 1/11 (9,1) ^e	Placebo + manejo clínico: 18/23 (78,3) ^c Placebo + psicoterapia: 17/26 (65,4) ^e Placebo: 6/9 (66,7) ^e
Kupfer et al., 1992 ⁶⁵	57 placebo		24 (adicionales)			

^aDuración del período de seguimiento en semanas. ^bLa duración del seguimiento es diferente en los pacientes con citalopram y en los de placebo. En los pacientes con citalopram (24/132 recurrencias) las personas-año son 108,9 y en el grupo placebo (59/132 recurrencias) son 77,6. Los porcentajes crudos de recurrencias incluidos en la tabla son las tasas de recurrencia por persona-año. ^cResultados disponibles en forma de póster. ^dFase de mantenimiento A (12 meses): respondedores a venlafaxina XR aleatorizados a venlafaxina XR o placebo (grupo placebo A); respondedores a fluoxetina continuaron con fluoxetina; fase de mantenimiento B (12 meses): respondedores a venlafaxina XR aleatorizados a venlafaxina XR o placebo (grupo placebo B); respondedores a placebo (grupo placebo A) siguieron con placebo; respondedores a fluoxetina continuaron con fluoxetina. ^eProbabilidad de recurrencias estimada por métodos de análisis de la supervivencia. ^fLa duración del seguimiento es diferente en los pacientes con citalopram y en los de placebo. En los pacientes con citalopram (19/60 recurrencias) las personas-año son 53,8, y en el grupo placebo (41/61 recurrencias) son 30,3. Los porcentajes de recurrencias incluidos en la tabla están calculados por los autores para la semana 104 por el método de Kaplan Meier, ajustando para las diferencias en seguimiento entre ambos grupos. Venlafaxina XR: venlafaxina retard; TEC: terapia electroconvulsiva.

Con respecto a la dosificación en el tratamiento a largo plazo, varios estudios⁶⁷⁻⁶⁹ han investigado cuál debe ser el manejo del tratamiento de las recaídas durante el tratamiento a largo plazo con antidepresivos. Las opciones incluyen el reinicio del tratamiento con el mismo fármaco a igual dosis o el aumento de la dosis⁶⁸. Fava et al.⁶⁷ y Schmidt et al.⁶⁹ evaluaron la respuesta a la reinstauración o el aumento de las dosis de fluoxetina en pacientes que recayeron durante un estudio a largo plazo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de comparación de dos dosis de fluoxetina⁶⁰. Los autores concluyeron que la reinstauración del tratamiento con 20 mg/día de fluoxetina⁶⁷ era efectiva para los pacientes que recayeron tras interrumpir el tratamiento con 20 mg/día de fluoxetina. Por el contrario, los pacientes que recayeron mientras eran tratados con 20 mg/día de fluoxetina se beneficiaron del aumento de la dosis a 40 mg/día en la línea de otros trabajos⁶⁹. Los resultados de estos estudios apoyan la reiniciación del tratamiento con el mismo antidepresivo en los pacientes que recaen tras la interrupción del tratamiento con un fármaco previamente efectivo⁶⁷.

Los datos sobre la eficacia de las combinaciones de fármacos antidepresivos son aún insuficientes⁷ y son necesarios estudios nuevos para determinar la eficacia a largo plazo⁷⁰.

Otras alternativas terapéuticas

Litio

Diversos estudios¹⁰ y metaanálisis^{71,72} demuestran que el litio es eficaz en la prevención de recaídas y recurrencias de las depresiones unipolares. Se plantea si el litio es más o menos eficaz que los antidepresivos¹⁰. En términos generales no parece que el uso del litio esté justificado sistemáticamente en el tratamiento de mantenimiento de las depresiones unipolares. Sin embargo, un 10-15% de estos pacientes desarrollarán un episodio maníaco. En estos casos u otros sospechosos de seguir un curso bipolar (depresiones cíclicas periódicas, antecedentes familiares bipolares, etc.), así como en aquellos que la prevención con antidepresivos es ineficaz, puede plantearse la profilaxis con litio^{10,73}.

Terapia electroconvulsiva

La TEC es uno de los tratamientos más eficaces de la depresión en la fase aguda. Sin embargo, debido a la elevada tasa de recaídas tras el tratamiento agudo con TEC se suele recurrir a otros tratamientos somáticos o psicológicos durante las fases de continuación y mantenimiento⁷⁴.

El uso de la TEC en la fase de continuación ha sido poco estudiado, pero podría ser útil en pacientes en quienes la medicación o la psicoterapia no hayan logrado la estabilidad durante la fase de continuación⁷. Según las guías clínicas de la APA^{7,11} no existen evidencias suficientes sobre el uso de la TEC en la fase de mantenimiento ni sobre la fre-

cuencia y duración óptimas del tratamiento. Una reciente revisión apoya el uso de la TEC en el tratamiento de continuación y mantenimiento de la depresión, pero reconoce que la mayoría de los estudios revisados son casos clínicos y revisiones retrospectivas, con escasez de estudios prospectivos controlados⁷⁴.

Psicoterapia

Actualmente, el método más común para la prevención de recaídas/recurrencias es el tratamiento de continuación/mantenimiento con antidepresivos⁴⁷. Sin embargo, este método presenta limitaciones. No todos los pacientes están dispuestos a tomar la medicación indefinidamente y otros la abandonan prematuramente, y a veces los fármacos están contraindicados por enfermedades somáticas o efectos secundarios⁷⁵. Por otra parte, numerosos estudios han observado que la adherencia al tratamiento suele ser baja y que un alto porcentaje de pacientes con depresión mayor abandona el tratamiento antes de los 6 meses^{23,24}. Además, la protección frente a recaídas o recurrencias cesa al finalizar el tratamiento con fármacos antidepresivos⁷⁶. Por otro lado, algunos autores han sugerido que las altas tasas de recaídas y recurrencias en algunos pacientes deprimidos no son debidas a la falta de adherencia o a la interrupción del tratamiento, sino a la propia intratabilidad del trastorno⁷⁷.

Muchos de los defensores de la terapia cognitiva argumentan que tiene un efecto protector duradero frente a recaídas/recurrencias de la depresión tras el cese del tratamiento^{78,79}. Los resultados de una reciente revisión apoyan esta hipótesis⁷⁹.

En las guías clínicas de la APA^{7,11} se afirma que existe evidencia de que los pacientes que reciben terapia cognitivo-conductual en la fase aguda tienen una tasa de recaídas menor que aquellos que reciben tratamiento con antidepresivos y luego lo abandonan y una tasa de recaídas equivalente a la de los pacientes que toman fármacos antidepresivos en la fase de continuación⁸⁰.

Varios estudios han demostrado que la terapia cognitivo-conductual podría ser un tratamiento efectivo de continuación para prevenir las recaídas tras el tratamiento con antidepresivos⁸¹⁻⁸⁷. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, la mayoría de estudios publicados apoyan la eficacia de la psicoterapia en conjunción o no con el tratamiento farmacológico para la prevención de recurrencias⁸⁸⁻⁹⁰. En el estudio clásico de Frank et al.⁴⁶, en Pittsburg se demostró que una sesión semanal de psicoterapia interpersonal tenía una acción superior al placebo, pero claramente inferior a la administración de psicofármacos. Asimismo, en una reciente revisión⁷⁷ de siete estudios aleatorizados y controlados con placebo, diseñados específicamente para medir la reducción del riesgo de recaídas y recurrencias, se concluye que en todos ellos la terapia cognitiva ofrece beneficios significativos que perduran más allá del cese del tratamiento.

De cualquier forma, cuando se analiza esta cuestión no suele tenerse en cuenta algo fundamental, como es el subtipo de depresión. En este sentido es probable que la psicoterapia sea eficaz en las depresiones no melancólicas y ayude a cumplir el tratamiento en las depresiones melancólicas. Sin embargo, en nuestra opinión carece de valor en el tratamiento de las melancolías, que responden tan sólo a tratamientos biológicos y especialmente a ADT y antidepresivos de acción dual. No tener en cuenta esta cuestión es ensombrecer las conclusiones que pueden extraerse de este importante problema.

Con respecto a la psicoterapia combinada con farmacoterapia, aunque los estudios que han investigado el tratamiento de combinación han obtenido resultados inconsistentes⁹¹⁻⁹⁴, un reciente metaanálisis sugiere que la combinación de psicoterapia y farmacoterapia es más efectiva que la farmacoterapia aislada⁹⁵. Según las guías clínicas de la APA^{7,11} la terapia combinada podría resultar especialmente útil para mejorar la adherencia al tratamiento^{91,95}.

Otras opciones

Los resultados de los estudios sobre la eficacia del hipérido en el tratamiento agudo son inconsistentes¹¹, y sólo existe un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo sobre el tratamiento de continuación y mantenimiento⁹⁶. En cuanto a la estimulación magnética transcranial repetitiva, la evidencia existente hasta el momento proviene principalmente de casos o series de casos⁹⁷, y la APA¹¹ no recomienda su uso rutinario en la práctica clínica. En nuestra experiencia, a través de un estudio todavía no publicado, los resultados son pobres y los pacientes que mejoran recaen muy rápidamente.

Limitaciones

En primer lugar, en la revisión del tratamiento a largo plazo con antidepresivos no se puede descartar que haya un sesgo de publicación favorable a los artículos con resultados positivos, ya que no se revisaron los estudios no publicados. En muchos de los casos es difícil comparar las tasas de recaída/recurrencia o el tiempo hasta la recaída/recurrencia en los distintos estudios, ya que utilizan diferentes criterios para determinar la respuesta al tratamiento, la recaída/recurrencia y/o la remisión. Simplemente cambiando los criterios se podrían obtener resultados muy diferentes. Por ejemplo, en el estudio de Perahia et al.⁵⁶ la tasa de recaídas en los pacientes tratados con placebo sube del 27,5 al 41,5% si en vez de utilizarse los criterios del protocolo se utiliza el criterio del investigador.

Por otro lado, algunos autores sostienen que el tratamiento antidepresivo a largo plazo no es tan eficaz como se cree⁹⁸⁻¹⁰⁰, y que incluso podría empeorar el curso de la depresión⁹⁹.

Cuestiones sin resolver

En cuanto al tratamiento a largo plazo con fármacos antidepresivos, una de las preguntas que futuros estudios deberán resolver es cuál es la eficacia comparativa de los diversos fármacos en el tratamiento de continuación y de mantenimiento. En segundo lugar son necesarios estudios sobre los efectos secundarios a largo plazo del uso crónico de cada antidepresivo. En tercer lugar es preciso averiguar cuál es la duración óptima del tratamiento de mantenimiento. Finalmente es necesario evaluar si la combinación de antidepresivos de distintas clases farmacológicas ofrece mayor eficacia que la administración de un único fármaco.

En cuanto a la psicoterapia, es necesario realizar más estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para determinar la eficacia y la frecuencia óptima de las sesiones de psicoterapia en el tratamiento de continuación y mantenimiento, así como la incidencia que tiene en cada subtipo de depresión. Con respecto a la TEC, hay que estudiar cuáles deben ser las indicaciones y la metodología óptima para administrar TEC de mantenimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Revised Global Burden of Disease (GBD) 2002 Estimates. World Health Organization, 2002. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/bodgbd2002revised/en/index.html>.
2. World Health Organization. Mental health in the WHO European Region. Fact sheet EURO/03/03. Copenhagen, Vienna, 2003. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/mediacentre/fs0303e.pdf>.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; (Suppl. 420):21-7.
4. Hirschfeld RMA. Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(Suppl. 403):35-8.
5. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 809-16.
6. Thase ME, Sullivan LR. Relapse and recurrence of depression: a practical approach for prevention. *CNS Drugs* 1995;4:261-77.
7. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl.):1-45.
8. Keller MB. Long-term treatment of recurrent and chronic depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 24):3-5.
9. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. Does incomplete recovery from first time major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000;157:1501-4.

10. Vallejo J, Urretavizcaya M. Tratamiento farmacológico prolongado de la depresión. En: Vallejo J, Gastó C, editores. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*, 2.^a ed. Barcelona: Masson, 2000.
11. American Psychiatric Association. Guideline watch for the practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. American Psychiatric Association, 2005. Disponible en: http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
12. Kocsis JH, Schatzberg A, Rush AJ, Klein DN, Howland R, Gniwesch L, et al. Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression with sertraline vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:723-8.
13. Koran LM, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Howland RH, Friedman RA, DeBattista C, et al. Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression. *J Affect Disord* 2001;65:27-36.
14. Lepine JP, Caillard V, Bisserte JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:836-42.
15. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004;38:249-57.
16. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:782-8.
17. Gutiérrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther* 2003;25:2138-54.
18. Katelnick D, Kobak K, Jefferson J, Greist JHH. Prescribing patterns of antidepressant medications for depression in an HMO. *Formulary* 1996;31:374-88.
19. Lewis E, Marcus SC, Olfson M, Druss BG, Pincus HA. Patients' early discontinuation of antidepressant prescriptions. *Psychiatr Serv* 2004;55:494.
20. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1128-32.
21. Simon G, VonKorff M, Wagner EH, Barlow W. Patterns of antidepressant use in community practice. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15:399-408.
22. Simon GE, Von Korff M, Rutter CM, Peterson DA. Treatment process and outcomes for managed care patients receiving new antidepressant prescriptions from psychiatrists and primary care physicians. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:395-401.
23. Stimmel GL, McCombs JS, Aiso JY. Psychotropic drug use patterns: reality versus ideal. *Econ Neurosci* 2001;3:66-8.
24. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006;163:101-8.
25. Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl. 15):13-7.
26. Kelsey JE. Clinician perspective on achieving and maintaining remission in depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 26):16-21.
27. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25:1171-80.
28. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 22):7-11.
29. Stahl SM. Why settle for silver, when you can go for gold? Response vs. recovery as the goal of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1999;60:213-4.
30. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.
31. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1139-46.
32. Rush AJ, Trivedi MH. Treating depression to remission. *Psychiatr Ann* 1995;25:704-9.
33. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
34. Keller MB. The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 17):41-5.
35. American Psychiatric Association. *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
36. Thase ME. Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 2):3-7.
37. Vallejo J, Urretavizcaya M. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la melancolía. *Psiquiatr Biológ* 1998;5:193-202.
38. Vallejo J, Urretavizcaya M, Menchón JM. Tratamiento agudo y prolongado de las depresiones. Tratamiento de las depresiones resistentes. En: Vallejo J, Leal C, editores. *Tratado de psiquiatría*. Vol. II. Barcelona: Ars Medica, 2005.
39. Vallejo J, Menchón JM. Distimia y otras depresiones no melancólicas. En: Vallejo J, Gastó C, editores. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*, 2.^a ed. Barcelona: Masson, 2000.
40. Vallejo J. Melancolía. En: Roca M, editor. *Trastornos del humor*. Madrid: Panamericana, 2000.
41. Vallejo J, Urretavizcaya M. Aportaciones y límites de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en el tratamiento de los trastornos depresivos, *Psiquiatría* 1997. *Drug Farma* 1997;5:105-33.
42. Vallejo J. Consenso español sobre el tratamiento de las depresiones. Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. Barcelona: Ars Medica, 2005.
43. Shelton CI. Long-term management of major depressive disorder: are differences among antidepressant treatments meaningful? *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 17):29-33.
44. Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine 335 Study Group. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:328-36.
45. Kupfer D. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5 Suppl.):28-34.

46. Frak E, Kupfer D, Perel J. Comparison of full-dose versus half-dose in the treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993;27:139-45.
47. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
48. Dalery J, Dagens-Lafont V, De Bodinat C. Efficacy of tianeptine vs placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(S1):S39-S47.
49. Gelenberg AJ, Trivedi MH, Rush AJ, Thase ME, Howland R, Klein DN, et al. Randomized, placebo-controlled trial of nefazodone maintenance treatment in preventing recurrence in chronic depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:806-17.
50. Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, Pérez-Sola V, Bernardo M, Massana J, et al. Fluoxetine long-term study group. fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:417-24.
51. Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2001;178:304-10.
52. Keller MB, Ruwe FJ, Janssens CJ, Sitsen JM, Jokinen R, Janczewski J. Relapse prevention with gepirone ER in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:79-84.
53. Keller M, Yan B, Dunner D, Ferguson J, Friedman E, Gelenberg A, et al. Recurrence prevention: efficacy of two years of maintenance treatment with venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. Poster presented at the annual meeting of the APA 2006, 20-25 May, Toronto, Canadá.
54. Keller M, Yan B, Dunner D, Ferguson J, Friedman E, Gelenberg A, et al. Assessing recurrence prevention: a placebo-controlled trial of venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. Poster presented at the annual meeting of the APA 2006, 20-25 May, Toronto, Canadá.
55. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2002;181:29-35.
56. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188:346-53.
57. Rapaport MH, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:44-9.
58. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354:1130-8.
59. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1299-307.
60. Schmidt ME, Fava M, Robinson JM, Judge R. The efficacy and safety of a new enteric-coated formulation of fluoxetine given once weekly during the continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:851-7.
61. Van den Broek WW, Birkenhager TK, Mulder PG, Buijn JA, Moleman P. Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:263-8.
62. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:753-61.
63. 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.
64. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-9.
65. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:769-73.
66. Benattia I, Musgnung J, Graepel J. Remission rates among depressed patients treated with venlafaxine XR or SSRIs using treatment algorithms. Poster presented at the 157 meeting of the APA, 1-5 May 2004, Nueva York.
67. Fava M, Schmidt ME, Zhang S, Gonzáles J, Raute NJ, Judge R. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation of antidepressant treatment. *Psychother Psychosom* 2002;71:195-9.
68. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* 2006;40:328-36.
69. Schmidt ME, Fava M, Zhang S, Gonzales J, Raute NJ, Judge R. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 1: dose increase. *Psychother Psychosom* 2002;71:190-4.
70. Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 2005;89:1-11.
71. Davis J. Overview: maintenance therapy in psychiatry: II. Affective disorders. *Am J Psychiatry* 1976;133:1-13.
72. Souza F, Goodwin G. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression. *Br J Psychiatry* 1991;158:666-75.
73. Thase M. Maintenance treatments of recurrent affective disorders. *Curr Opin Psychiatry* 1993;6:16-21.
74. Frederikse M, Petrides G, Kellner C. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: a response to the National Institute for Clinical Excellence report. *J ECT* 2006;22:13-17.
75. Bockting CL, Schene AH, Spinhoven P, Koeter MW, Wouters LF, Huyser J, et al. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:647-57.
76. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998;5:293-306.
77. Paykel ES. Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;20:1-6.

78. Hensley PL, Nadiga D, Uhlenhuth EH. Long-term effectiveness of cognitive therapy in major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2004;20:1-7.
79. Hollon SD, Stewart MO, Strunk D. Enduring effects for cognitive behavior therapy in the treatment of depression and anxiety. *Annu Rev Psychol* 2006;57:285-315.
80. Evans MD, Hollong SD, Garvey MJ, Piasecki JM, Grove WM, Garvey MJ, et al. Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:802-8.
81. Fava GA, Grandi S, Zielesny M, Canestrari R, Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1295-9.
82. Fava M, Kaji J. Continuation and maintenance treatments of major depressive disorder. *Psychiatr Ann* 1994;24:281-90.
83. Fava GA, Grandi S, Zielesny M, Rafanelli C, Canestrari R. Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:945-7.
84. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:816-20.
85. Kocsis JH, Rush AJ, Markowitz JC, Borian FE, Dunner DL, Koran LM, et al. Continuation treatment of chronic depression: a comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:73-87.
86. Petersen T, Harley R, Papakostas GI, Montoya HD, Fava M, Alpert JE. Continuation cognitive-behavioural therapy maintains attributional style improvement in depressed patients responding acutely to fluoxetine. *Psychol Med* 2004;34:555-61.
87. Scott J, Palmer S, Paykel E, Teasdale J, Hayhurst H. Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression: cost-effectiveness study. *Br J Psychiatry* 2003;182:221-7.
88. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997;171:328-34.
89. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:1872-6.
90. Klein DN, Santiago NJ, Vivian D, Blalock JA, Kocsis JH, Markowitz JC, et al. Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy as a maintenance treatment for chronic depression. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:681-8.
91. De Jonghe F, Kool S, van Aalst G, Dekker J, Peen J. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001;64:217-29.
92. De Jonghe F, Hendricksen M, van Aalst G, Kool S, Peen V, Van R, et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004;185:37-45.
93. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-70.
94. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320:26-30.
95. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:714-9.
96. Kasper S, Dienel A, Kieser M. Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS 5570 after successful acute treatment of mild to moderate depression-rationale and study design. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:176-83.
97. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimienta PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1524-8.
98. Fava GA. Long-term treatment with antidepressant drugs: the spectacular achievements of propaganda. *Psychother Psychosom* 2002;71:127-32.
99. Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiatry* 2003;64:123-33.
100. Moncrieff J. Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:288-95.