

## ESCALONES TERAPÉUTICOS EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Tras un fallo terapéutico con un ISRS, las probabilidades de mejora disminuyen si utilizamos otro ISRS, especialmente si ya se han utilizado dos ISRS previamente. La combinación antidepressiva que más eficacia ha demostrado en el tratamiento de un episodio depresivo resistente es la combinación de venlafaxina (225-375 mg/día) + mirtazapina (30-45 mg/día).<sup>1</sup>

Analizando la respuesta a antidepressivos en un metaanálisis en el que se incluyeron 6562 pacientes con trastorno depresivo mayor, se objetiva que la respuesta a antidepressivos a las 2 semanas es un factor de predicción de respuesta muy sensible, indicando una baja probabilidad de respuesta o de estabilización si se mantiene el mismo tratamiento en el tiempo. Se recomienda que ante una falta de respuesta a las 2 semanas debe considerarse un cambio en la estrategia terapéutica<sup>2</sup>.

En cuanto a la potenciación antidepressiva, la evidencia científica que presentan los antipsicóticos como potenciadores es de calidad muy baja o baja, habiéndose objetivado una eficacia baja-moderada<sup>3,4</sup>, y pudiendo presentar importantes efectos adversos a nivel de salud física, especialmente a nivel cardiometabólico, y unas tasas de discontinuación de tratamiento altas<sup>5</sup>. También se ha objetivado que los psicoestimulantes (metilfenidato entre ellos) presentan una eficacia baja como potenciadores antidepressivos<sup>6</sup>. El litio se presenta como la opción más sólida, objetivándose un efecto moderado como potenciador antidepressivo y una buena tolerabilidad<sup>7,8,9,10</sup>.

La esketamina intranasal tiene la indicación aprobada en el tratamiento del trastorno depresivo resistente<sup>11</sup>, habiéndose objetivado una alta eficacia y tolerabilidad en el entorno clínico real<sup>12</sup> y habiendo demostrado mayor eficacia que una estrategia de potenciación antidepressiva (quetiapina), mostrando mayor tamaño de efecto, mayor rapidez y mejor mantenimiento de respuesta<sup>13</sup>.

Por último, la terapia electroconvulsiva y la terapia electromagnética transcraneal han demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento<sup>14,15</sup>, presentando la terapia electroconvulsiva más eficacia que la terapia electromagnética transcraneal<sup>16</sup>

Según lo anteriormente expuesto, se proponen los siguientes escalones terapéuticos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor:

Escalones terapéuticos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (Benavente-López S., 2025)			
<b>1º Escalón</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepressivo ISRS</li> <li>• Antidepressivo dual</li> </ul>	<b>2º Escalón</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinación de venlafaxina (225-375 mg/día) + mirtazapina (30-45 mg/día)</li> </ul>	<b>3º Escalón</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esketamina intranasal</li> </ul> Potenciación: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Litio (más recomendado)</li> <li>• Antipsicóticos</li> <li>• Psicoestimulantes</li> </ul>	<b>4º Escalón</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia electroconvulsiva (más recomendado)</li> <li>• Terapia electromagnética transcraneal</li> </ul>
Cambio de estrategia terapéutica en 2 semanas si falta de respuesta			

## Referencias

---

- <sup>1</sup> Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR\*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. enero de 2008;75(1):57-66.
- <sup>2</sup> Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. marzo de 2009;70(3):344-53.
- <sup>3</sup> Wang J, Li W, Li M, Wu H, Qiu Z. Comparative efficacy and safety of 4 atypical antipsychotics augmentation treatment for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 22 de septiembre de 2023;102(38):e34670.
- <sup>4</sup> Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. septiembre de 2009;166(9):980-91.
- <sup>5</sup> Wen XJ, Wang LM, Liu ZL, Huang A, Liu YY, Hu JY. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res*. julio de 2014;47(7):605-16.
- <sup>6</sup> Bahji A, Mesbah-Oskui L. Comparative efficacy and safety of stimulant-type medications for depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 de septiembre de 2021;292:416-23.
- <sup>7</sup> Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. junio de 2007;68(6):935-40.
- <sup>8</sup> Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. abril de 2014;28(4):331-42.
- <sup>9</sup> Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. octubre de 2014;168:269-75.
- <sup>10</sup> Catalano G, Robeel RA, Cheney GA, Spurling BC, Catalano MC, Schultz SK, et al. Antidepressant Augmentation: A Review of the Literature and a Review of the Pharmacoeconomic Considerations. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(4):396-400.
- <sup>11</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de esketamina intranasal. Disponible en internet (consultado el 23 de febrero de 2025): [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT\\_1191410001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410001.html)
- <sup>12</sup> Martinotti G, Vita A, Fagiolini A, Maina G, Bertolino A, Dell'Osso B, et al. Real-world experience of esketamine use to manage treatment-resistant depression: A multicentric study on safety and effectiveness (REAL-ESK study). *J Affect Disord*. 15 de diciembre de 2022;319:646-54.
- <sup>13</sup> Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 5 de octubre de 2023;389(14):1298-309.
- <sup>14</sup> Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*. marzo de 2004;20(1):13-20.
- <sup>15</sup> Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. febrero de 2015;14(1):64-73.
- <sup>16</sup> Strandberg P, Nordenskjöld A, Bodén R, Ekman CJ, Lundberg J, Popiolek K. Electroconvulsive Therapy Versus Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With a Depressive Episode: A Register-Based Study. *J ECT*. 1 de junio de 2024;40(2):88-95.