

# SÍNTOMAS RESIDUALES DE LA DEPRESIÓN

Luis F. Mahecha García  
PSIQUIATRA ADJUNTO  
UNIDAD DE SALUD MENTAL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VINALOPÓ



## **CONTENIDO**

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>DEFINICIÓN Y CONCEPTO.....</b>	<b>4</b>
<b>CRONIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD.....</b>	<b>6</b>
<b>DIMENSIONES CLÍNICAS Y FRECUENCIA.....</b>	<b>6</b>
<b>PREVENCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>TRATAMIENTO.....</b>	<b>9</b>
<b>ESCENARIOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>11</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>12</b>

## **INTRODUCCIÓN**

Los trastornos mentales son altamente frecuentes en la población mundial, se estima que más de un 25% de la población presentará algún trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida, siendo la depresión mayor la que produce mayor impacto en la salud y una de las principales causas de incapacidad en los países desarrollados. Su prevalencia oscila entre 10-20%. En el caso de España se calcula que una de cada 10 personas estará afectada de esta enfermedad en algún momento de la vida <sup>1</sup>.

De todos los trastornos psiquiátricos es el más frecuente entre las víctimas de suicidio, aumentando el riesgo de cometerlo hasta 20 veces con respecto a la población general. Dos tercios de todos los pacientes con depresión contemplan el suicidio, y entre el 10% y el 15% lo llevan a cabo <sup>2</sup>.

Apenas el 10% serán atendidos en consultas especializadas en psiquiatría, lo que significa que el 90% restante serán tratados principalmente por su médico de familia y muchos no consultarán. Esta última circunstancia conlleva a que apenas una minoría sea diagnosticada y por tanto no reciban el tratamiento oportuno, lo que desemboca en el mantenimiento de síntomas crónicos.

Incluso tras el establecimiento del tratamiento y consiguiendo buena respuesta inicial pueden persistir síntomas subsindrómicos, los denominados residuales <sup>1</sup>.

Los síntomas residuales de la depresión son factores de mal pronóstico, aumentan la probabilidad de recaídas y recurrencias, producen deterioro en el funcionamiento global de la persona, aparición de comorbilidades médicas y psiquiátricas, mayor frecuencia de pensamientos y tentativas suicidas, mayor uso de los servicios sanitarios, y conllevan un importante coste económico <sup>3</sup>.

## **DEFINICIÓN Y CONCEPTO**

Se denominan síntomas residuales de la depresión mayor a aquellas manifestaciones clínicas atenuadas no resueltas completamente y por lo tanto persistentes en pacientes que han tenido buena respuesta al tratamiento. Esta realidad desafortunadamente es consentida en el ámbito médico, probablemente debido a la dificultad en su tratamiento y porque no se plantea el objetivo de funcionamiento normal en el sujeto, conformándonos solo con la remisión de los síntomas más evidentes.

Prueba de ello es que en el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) <sup>4</sup>, la remisión total se define como la ausencia de signos o síntomas “significativos” del trastorno durante los últimos dos meses, sin que se requiera la desaparición total de los síntomas. Se acepta entonces que un paciente no consiga la ausencia total de síntomas para considerar que su enfermedad ha remitido. En esta misma corriente se mueven las distintas escalas diseñadas para evaluar objetivamente y cuantitativamente la gravedad de los síntomas y los cambios en el paciente tras el tratamiento, en ellas se considera que la remisión se cumple por debajo un punto de corte establecido sin que sea necesario que el resultado obtenido sea cero, es decir, sin que se llegue al estado asintomático. Dos de las más representativas y usada en múltiples estudios son la escala de calificación de depresión de Hamilton (HAMD-17), en la que se define remisión con la obtención de una puntuación de  $\leq 7$  y la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) cuyo punto de corte es de  $\leq 10-12$ . Por esta razón algunos autores abogan por una redefinición de los criterios de remisión o al menos una reducción del umbral de las puntuaciones <sup>5</sup>.

### Criterios recomendados por WFSBP para valorar respuesta de tratamiento

Criterios recomendados para Respuesta de Tratamiento	
No-respuesta	$\leq 25\%$ descenso en severidad de síntomas comparado con el inicio
Respuesta parcial	26-49% descenso en severidad de síntomas comparado con el inicio
Respuesta	$\geq 50\%$ descenso en severidad de síntomas comparado con el inicio
Respuesta con síntomas residuales	Respuesta con remisión parcial
Remisión	Ausencia de síntomas o persistencia de algunos síntomas de menor severidad, definida por un puntaje dentro de la normalidad en una escala de depresión y mejoría en funcionamiento social y laboral

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorder. The World Journal of Biological Psychiatry. 2013-14: 334-385.

Además hay que señalar que la sensibilidad de estos instrumentos es limitada para evaluar el trastorno depresivo en toda su complejidad, especialmente debido a que obvian aspectos tan importantes como la persistencia de síntomas cognitivos, deterioro social o funcionamiento, siendo necesario aplicar otros instrumentos específicos para su valoración <sup>3</sup>.

## CRONIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Los hallazgos sugieren que la aplicación eficaz de la farmacoterapia antidepresiva a largo plazo puede mantener un estado de bienestar, aunque es claro que el curso evolutivo está marcado por la recurrencia, incluso después de largos períodos de estabilidad. Un mayor número de episodios previos es el predictor inicial más fuerte para una nueva recurrencia, cuanto mayor sea el número de episodios previos, más rápida será la recurrencia. Un estudio prospectivo de 15 años de seguimiento a 380 pacientes con trastorno depresivo mayor encontró una proporción acumulada del 85% de recurrencia tras obtener recuperación completa con tratamiento antidepresivo <sup>7</sup>.

Una causa clara de este patrón es la persistencia de síntomas subsindrómicos en pacientes tratados, favoreciendo la recurrencia de cualquier tipo de depresión hasta doce veces más que aquellos pacientes recuperados completamente y predice un tiempo de recurrencia tres veces menor hasta el siguiente episodio depresivo <sup>3,7</sup>.

Se ha demostrado que los síntomas residuales aumentan la probabilidad de recaídas, se relacionan con mayor rapidez de aparición de las recurrencias, conducen a un deterioro funcional y afectan la calidad de vida <sup>6</sup>.

➤ Pueden llegar a suponer **hasta 90%** de los pacientes tratados<sup>1-2</sup>.

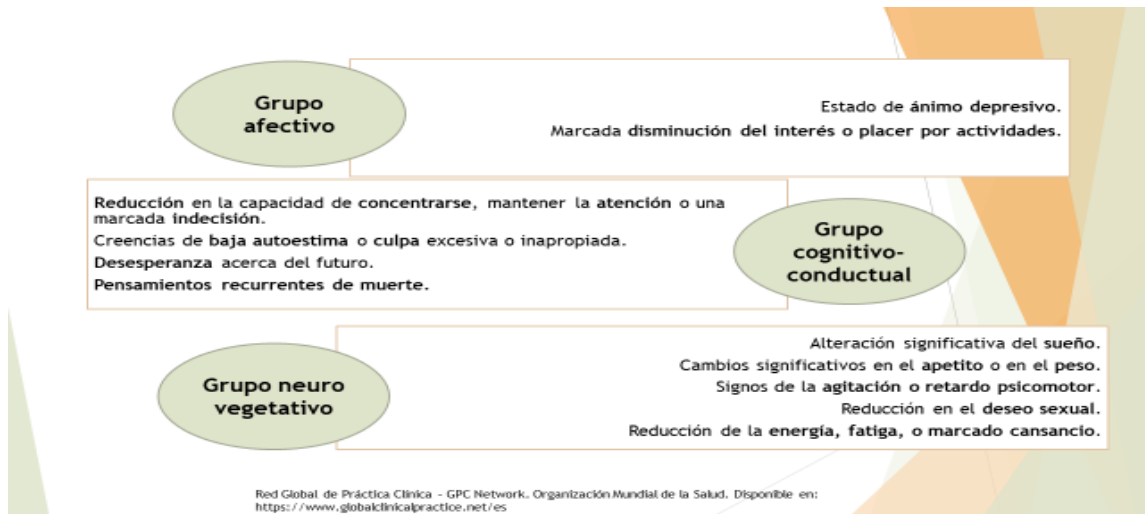
- Aumentan la probabilidad de recaídas.
- Se relacionan con mayor rapidez de aparición de las recurrencias.
- Conducen a un deterioro funcional y afectan la calidad de vida.

1. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report. *Psychol Med*. 2010;40(1):41-50.  
2. Ramera I, Pérez V, Ciudad A, Caballero L, Roca M, Polavieja P, Gilaberte I. Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry*. 2013 Feb 11;13:51.

## DIMENSIONES CLÍNICAS Y FRECUENCIA

La frecuencia varía entre el 30 y 90% <sup>9-10</sup>. Podríamos considerar los síntomas residuales como forma una de cronificación de algunas de las manifestaciones del síndrome depresivo, que aunque en teoría leves en intensidad o insuficientes en número para

poder catalogarlos como enfermedad activa, pueden llegar a producir importante impacto en el funcionamiento del paciente en remisión. Estos síntomas pueden pertenecer por tanto a cualquiera de los dominios o grupos de síntomas de la depresión (afectivo, cognitivo conductual, neurovegetativo).



Se ha demostrado que un mayor número de dominios de síntomas residuales se asocian con una mayor probabilidad de recaída y que su presencia tendría un efecto amplificador sobre el déficit funcional, asociándose a deterioro en las esferas social y laboral<sup>10</sup>. Un estudio realizado en nuestro medio por el grupo de Romera et al <sup>10</sup> evaluó la asociación entre funcionamiento de pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que respondieron al tratamiento antidepresivo con el tipo específico de síntomas residuales que presentaban. Se trata de análisis post-hoc realizado en un grupo de 624 pacientes, se dividieron los síntomas residuales en cuatro dominios (centrales, insomnio, ansiedad, somáticos). Después de 3 meses de tratamiento el 66% de los pacientes consiguieron la remisión, sin embargo el 90% de ellos tenían síntomas residuales pertenecientes a al menos uno de los dominios estudiados. El síntoma residual más frecuente fue la ansiedad (78,2%), seguido de los síntomas centrales del estado de ánimo (72,1%), insomnio 63% y síntomas somáticos en el 41,3%.



Síntomas residuales más frecuentes:

1. Disminución del placer o interés para las actividades de la vida diaria.
2. Estado de ánimo triste.
3. Alteración del sueño.
4. Astenia.
5. Molestias físicas y/o dolores crónicos.
6. Síntomas cognitivos (dificultad para memorizar, concentrarse...)

Lozano JA. El paciente con depresión recurrente. Madrid: Adalía ediciones, 2008.

En cuanto a la repercusión en el funcionamiento se encontró una asociación más marcada para los síntomas centrales del estado de ánimo, seguidos del dolor y la ansiedad, mientras que con el insomnio residual fue significativamente menor.

Una vez instaurado el tratamiento antidepresivo se ha objetivado que los trastornos del sueño y la falta de apetito suelen ser los síntomas que primero responden, así sea parcialmente. La agitación, la ansiedad y el estado de ánimo deprimido son manifestaciones que suelen mejorar posteriormente. No obstante otros síntomas, como astenia, falta de concentración, falta de iniciativa, y disminución de la libido, tienden a responder con menos claridad <sup>11</sup>.

La depresión mayor a menudo se asocia con problemas cognitivos (atención, funciones ejecutivas, memoria y velocidad de procesamiento) que en algunos casos pueden dominar el cuadro clínico<sup>11</sup>. Así mismo la anhedonia motivacional (motivación reducida para buscar o perseguir estímulos placenteros) puede ser lo predominante y tiene peor respuesta a los antidepresivos que la anhedonia consumatoria (incapacidad de disfrutar de los estímulos placenteros). Por otro lado la anhedonia está muy relacionada con el embotamiento emocional (aplanamiento afectivo en el que la respuesta emocional a los estímulos está reducida) que presentan estos pacientes. Todos estos síntomas producen un impacto significativo en el funcionamiento general del individuo <sup>11-13</sup>.

## PREVENCIÓN

Es primordial tener presente que los síntomas residuales son frecuentes y que por ello se debe realizar un seguimiento adecuado con el fin de detectarlos y así evitar la cronificación de la enfermedad, recaídas y alteración funcional. En los casos nuevos hay



que realizar diagnóstico y tratamiento precoz ya que su retraso significa proceso de recuperación más lento, menor probabilidad de respuesta y remisión y mayores índices de discapacidad a medio plazo <sup>14</sup>. Especial cuidado merecen los síntomas físicos, sobre todo dolor crónico y disfunción cognitiva ya que puede ser la representación predominante en los trastornos depresivos y además corresponder con síntomas residuales.

Se debe procurar proporcionar un abordaje integral desde atención primaria, abordando aspectos psicosociales como la ausencia de soporte sociofamiliar y condiciones externas desfavorables para la recuperación. De igual forma hay que estar atentos a posibles rasgos de personalidad desadaptativos que puedan contribuir al entorpecimiento del cuadro y requerirán tratamiento específico <sup>14</sup>.

Teniendo en cuenta que el promedio de abandono de tratamiento es de 40% en fase aguda y hasta 70% en fase de mantenimiento, se debe hacer lo posible para garantizar la adherencia terapéutica usando antidepresivos con buen perfil de tolerabilidad y seguridad <sup>14,15</sup>. Asimismo se debe prescribir una dosis adecuada y mantener una apropiada duración del tratamiento farmacológico. La mejoría precoz es un excelente predictor de buenos resultados a medio plazo <sup>14</sup>.



Objetivo:

- 1. Buscar la remisión completa de los síntomas.**
- 2. Restaurar la funcionalidad premórbida**
- 3. Reducir la posibilidad de recaídas y recurrencias.**
- 4. Minimizar el riesgo de suicidio.**

## **TRATAMIENTO**

El objetivo del tratamiento es la resolución completa de los síntomas y el retorno al funcionamiento premórbido. En la gran mayoría de casos, la depresión responde al tratamiento, y en muchos se consigue la desaparición de los síntomas (2/3 de los casos) <sup>16</sup>. Aun así la persistencia de síntomas residuales es muy alta.

Ante la ausencia de evolución de la remisión parcial a la remisión total nos podemos plantear diferentes estrategias terapéuticas: optimización de dosis, combinación con otro antidepresivo, potenciación con otro fármaco no antidepresivo y cambiar de antidepresivo. Las tres primeras se contemplan en caso de que haya existido al menos un cierto grado de respuesta a la anterior línea de tratamiento y la tolerancia sea buena, mientras que la sustitución del antidepresivo se plantea si el grado de respuesta ha sido nula y/o la tolerancia mala<sup>14</sup>.

La elección debe ser individualizada siendo fundamental evaluar en primera instancia qué clase de síntomas prevalecen, si hacen parte del síndrome depresivo, si se trata de una comorbilidad (médica o psiquiátrica) o incluso si son efectos secundarios del tratamiento. A continuación se hace una breve descripción de las principales estrategias que se comparten para depresión resistente y síntomas residuales <sup>14,15</sup>:

**Optimizar dosis:** en este punto de la evolución de la enfermedad ya se habrá instaurado tratamiento por un tiempo adecuado pero existe la posibilidad estar administrando dosis insuficientes, por lo que un primer paso razonable es optimizarla.

**Combinación de antidepresivos:** las combinaciones más racionales son aquellas que permitan intervenir en una diana farmacocinética adicional consiguiendo complementariedad. El riesgo en este caso es que la polifarmacia puede acarrear más efectos adversos. Se obtiene mejores resultados con esta estrategia cuando la combinación se instaura desde el inicio.

**Potenciación con otro fármaco no antidepresivo:** consiste en asociar un fármaco de otra familia con el fin de incrementar la eficacia. Esta práctica suele realizarse en consultas de psiquiatría, usando principalmente carbonato de litio y antipsicóticos atípicos. En caso de optar por el litio se debe monitorizar sus niveles así como la función renal y tiroidea, mientras que si se decanta por la segunda opción los mejor posicionados son aripiprazol y quetiapina, debiendo vigilarse posibles efectos secundarios como sedación o síntomas extrapiramidales.

**Cambio de antidepresivo:** si bien en algunas guías de tratamiento señalan que no es necesario que el cambio se realice por otro grupo farmacológico parece más lógico probar con otro que tenga distinto mecanismo de acción. Hay datos que apoyan el cambio de ISRS a venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina o vortioxetina. Solapar la retirada gradual con el inicio del nuevo antidepresivo puede ser la mejor práctica si el riesgo de interacciones es bajo y así evitar un cuadro de discontinuación, que puede darse especialmente con paroxetina, venlafaxina o fluvoxamina.

## ESCENARIOS ESPECÍFICOS

**Sintomatología cognitiva:** se ha demostrado que vortioxetina tiene efectos directos sobre dominios en los que los demás fármacos antidepresivos no actúan, como el aspecto cognitivo y el embotamiento emocional <sup>11,13</sup>.

The image shows a screenshot of a research paper abstract from the Journal of Affective Disorders. The paper is titled "Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment" by Andrea Fagioli MD, Ioana Flores MD, Henrik Loff, Michael Cronquist Christensen DrPH, et al. The abstract is published in *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1249-1258. A summary box on the right, titled "Estudio COMPLETE:", lists the benefits of Vortioxetine 10-20 mg: "Embotamiento emocional", "Rendimiento cognitivo", "Motivación", "Anergía", and "Funcionamiento general". Below the abstract, there is a section for another article titled "Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments" by Giulia Perini, Matteo Cotta Ramusino, Elena Sinfiorani, Sara Bernini, Roberto Patrachi, and Alfredo Costa.

**Disfunción sexual:** en el caso de ser inducida por ISRS pueden plantearse el cambio por vortioxetina, bupropion, agomelatina o mirtazapina<sup>14</sup>.

**Insomnio:** podemos aprovechar el efecto sedante de trazodona, mirtazapina, tricíclicos a dosis bajas y agomelatina, esta última puede contribuir a conseguir un mejor patrón del sueño en relación con la resincronización de los ritmos circadianos<sup>18</sup>.

**Dolor crónico:** los tricíclicos fueron los primeros usados frente al dolor crónico asociado a la depresión, si bien las dosis utilizadas para el dolor son menores que en la depresión. Se han observado efectos analgésicos de los IRSN, sobre todo en el dolor neuropático. Únicamente la duloxetina tiene indicación específica en la neuropatía diabética periférica<sup>19</sup>.

**Psicoterapia:** hay evidencia que apoya el tratamiento psicoterapéutico coadyuvante para prevención de recaídas o recurrencias en pacientes con síntomas residuales, mejorando el pronóstico a largo plazo, especialmente si se realiza de forma secuencial (después de haber conseguido buena respuesta con los psicofármacos), convirtiéndose

en una alternativa viable como tratamiento de mantenimiento en combinación para algunos pacientes <sup>17</sup>.

Comorbilidad o síntoma residual predominante	Antidepresivo recomendado	Grado de evidencia
<b>Sintomatología cognitiva</b>	Vortioxetina	1
	Duloxetina	2
	Bupropion	2
	Moclobemida	3
<b>Trastornos del sueño</b>	Agomelatina	1
	Mirtazapina	2
	Quetiapina	2
	Trazodona	2
<b>Síntomas somáticos</b>	Duloxetina (dolor y fatiga)	1 y 2
	Otros duales (dolor)	2
	Bupropion (fatiga)	1

Extraído de Libro Blanco de depresión y suicidio SEP6, junto a la SEP y la FEPSM, 2020 (Basado en Kennedy SH et al 2016)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vallejo J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 7ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2011)
2. Almenta E. Prevención e intervención en la conducta suicida en atención primaria. En: Suicidios, manual de prevención, intervención y postvención de la conducta suicida. 2ª Edición. Fundación salud mental España; 2015.
3. Iglesias C, Alonso MJ. Síntomas residuales en depresión. Actas Españolas de Psiquiatría, 2008.
4. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
5. Karp JF, Buysse, DJ, Houck PR, Cherry C et al. Relationship of variability in residual symptoms with recurrence of major depressive disorder during maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 2004;161:1877-1884.
6. Nierenberg AA. Residual symptoms in depression: prevalence and impact. *J Clin Psychiatry*. 2015 Nov;76(11):e1480. doi: 10.4088/JCP.13097TX1C. PMID: 26646047.
7. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999 Jul;156(7):1000-6. doi: 10.1176/ajp.156.7.1000. PMID: 10401442

8. Red Global de Práctica Clínica – GPC Network. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.globalclinicalpractice.net/es/>
9. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report. *Psychol Med.* 2010;40(1):41–50. [PubMed](#)
10. Romera I, Pérez V, Ciudad A, Caballero L, Roca M, Polavieja P, Gilaberte I. Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry.* 2013 Feb 11;13:51.
11. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 May 10;15:1249-1258.
12. Nierenberg AA. Residual symptoms in depression: prevalence and impact. *J Clin Psychiatry.* 2015 Nov;76(11):e1480. doi: 10.4088/JCP.13097TX1C. PMID: 26646047.
13. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord.* 2020 Nov 19
14. de Diego-Adeliño, J. Abordaje del paciente con depresión mayor. Libro Blanco de depresión y suicidio. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP); la Fundación Española de Psiquiatría; Salud Mental (FEPSM)
15. Lozano J.A. Síntomas residuales y tratamiento de la depresión. *SEMERGEN.* 2009; 35 Supl 1:43-9.
16. Villela M. et al. Tratamiento farmacológico de la depresión: comparación entre las principales Guías de Práctica Clínica. *Revista de investigación y educación en ciencias de la salud.* Vol. 2 Núm. 1 (2017).
17. Flores Gutiérrez Enrique Octavio, Terán Camarena Víctor Andrés, González Olvera Jorge Julio. Síntomas residuales de la depresión: terapias coadyuvantes. *Salud Ment [revista en la Internet].* 2015 Feb [citado 2021 Feb 24]; 38( 1 ): 67-75.
18. Corruble, E, et al. Morningness-eveningness and treatment response in major depressive disorder. *Chronobiology International, Early Online:* 1-7, (2013).
19. Alcántara-Montero A. Desvenlafaxina y dolor neuropático: beneficios clínicos adicionales de un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina de segunda generación. *Rev Neurol* 2017; 64: 219-26.