

LA DEPRESIÓN REFRACTARIA

Introducción

A pesar de que la depresión es una de las enfermedades más “tratables” en la medicina actual, únicamente en torno al 50% de los pacientes responden al primer tratamiento, y de estos, sólo el 50-70% alcanza la remisión (1). De este modo es fundamental la continua actualización y revisión sobre las diferentes estrategias terapéuticas disponibles y los resultados esperables en el abordaje de la depresión.

Es importante señalar que, aunque se han producido importantes progresos en farmacología antidepresiva desde los años 60, las nuevas moléculas no han mejorado la eficacia de los antidepresivos clásicos, aunque sí sus efectos secundarios. Además, en la práctica clínica dirigida al tratamiento de la depresión resistente (DR) suelen utilizarse las estrategias menos validadas por la evidencia científica y viceversa. De este modo, técnicas como la terapia electroconvulsiva (TEC), que es el tratamiento con mayor eficacia en la DR, y la potenciación con hormona tiroidea, que goza de una sólida consistencia en la literatura disponible, apenas son empleadas de forma rutinaria.

La farmacogenómica supone, una de las grandes esperanzas de futuro para el tratamiento de las enfermedades, y también en el manejo de la depresión. Así se superaría el actual sistema de tratamiento según ensayo-error, en el que se administra un fármaco sin conocer a priori el resultado ni la tolerabilidad concreta en un paciente determinado. Con la ayuda de la farmacogenómica, ya disponible como una realidad en nuestro medio (aunque con limitaciones económicas), se pueden aplicar fármacos específicos en individuos particulares según rasgos individuales relacionados con la farmacología y la genética. Esto prevendría los múltiples ensayos “a ciegas”, ahorrando sufrimiento, tiempo y recursos.

Relevancia clínica

La depresión en la actualidad se clasifica como una de las primeras causas de pérdida de calidad de vida y años trabajados, y ocupa el quinto puesto como origen de este menoscabo todo el mundo. Las previsiones para el 2020 en cuanto a causas de discapacidad universal, sitúan a la depresión unipolar solo por detrás de la cardiopatía isquémica (2) (Tablas 1 y 2). En España, se estima que la prevalencia de la depresión es del 10,55 % a lo largo de la vida y de un 3,96% anual (3), constituyendo una de las principales causas de baja laboral en nuestra población.

Así pues, se trata de un problema de notable trascendencia que de no ser adecuadamente tratado provoca malestar personal y repercusiones negativas familiares, sociales y económicas.

Definición

A pesar del alto número de pacientes que no responden al tratamiento inicial y de las numerosas evidencias científicas acerca del tema, no existe aún un consenso claro acerca de la definición de depresión resistente. Esto explica que en los estudios sobre la materia, las cifras epidemiológicas varíen del 29 al 46% (4). Frecuentemente en investigación y clínica las medidas de resultado empleadas varían entre la remisión completa de los síntomas, o los resultados considerados suficientes. Esto genera dificultades en la comparación de los estudios y la elaboración de protocolos.

La denominación más común es la de depresión resistente, si bien también se emplea la de refractaria (cuando no responde a distintas estrategias terapéuticas), y depresión “difícil de tratar” o no respondedora (que implica otros factores que pueden influir en la falta de respuesta). El término incluiría también, según algunos autores, las respuestas parciales, las recaídas y recurrencias y aquéllos que no responden en absoluto (5). La depresión resistente



es aquélla en la que existe una respuesta insuficiente a pesar de la utilización de una estrategia farmacológica adecuada (empleo de un tratamiento antidepresivo a la dosis eficaz durante unas 8-12 semanas), de modo que si utilizásemos una escala de depresión la reducción de la clínica sería igual o menor a la mitad.

El que no se haya alcanzado un acuerdo sobre cuántos intentos farmacológicos han de fracasar para definir DR, ha llevado a definir grados o niveles de resistencia (6). Esta clasificación divide la resistencia en distintos estadios en relación con el fracaso de los distintos escalones farmacológicos (Tabla 3). En los primeros se situaría el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y distintos grupos farmacológicos de antidepresivos. A partir del estadio III se incluyen estrategias de potenciación. El último nivel de resistencia sería el que comprende el fracaso de la terapia electroconvulsiva (TEC).

Antes de considerar a una depresión como resistente es necesario descartar otras causas modificables frecuentes de falta de respuesta al tratamiento (7): el incumplimiento en todas sus variantes, el uso de dosis o duración insuficientes, tratamientos no apropiados al subtipo de depresión, los errores diagnósticos y otros factores psicosociales. Además, es necesario realizar un adecuado diagnóstico de los trastornos del eje I y del eje II que pueden condicionar la respuesta y modificar las expectativas de remisión total.

En la respuesta al tratamiento antidepresivo se definen una serie de conceptos, ligados a la evolución clínica, que reflejan los puntos de cambio en el curso que es importante definir: respuesta, remisión, recuperación, recaída y recurrencia (Figura 1). En la fase aguda se produciría la respuesta, entendida como la mejoría en la clínica que se produce como consecuencia de un tratamiento. En la fase de continuación podemos alcanzar la remisión, que sería la ausencia de ánimo bajo y desinterés (y menos de 3 de los demás síntomas descritos en el DSM-IV) durante 3 semanas, o la recaída, si tras producirse una respuesta reaparece la clínica. La fase de mantenimiento puede englobar la recuperación, si la remisión se mantiene durante cuatro meses, o recurrencia si vuelven a cumplirse los criterios DSM-IV para depresión tras una recuperación.

En el tema que nos ocupa, resulta especialmente importante definir los grados de respuesta. De este modo, se considera respuesta la disminución de más del 50% de la puntuación base en una escala de severidad. La ausencia de respuesta sería la mejoría que no supera el 25%, la respuesta parcial es aquélla que se sitúa entre el 25% y el 50%, y la remisión significaría el 100% de respuesta clínica (Figura 2).

Según los datos disponibles, la mayor parte de los pacientes presentan respuesta, pero no remisión, problema que supone uno

de los retos fundamentales en el tratamiento de esta enfermedad. Tras una respuesta parcial, es frecuente también la presencia de una remisión parcial: un estadio de respuesta mantenido en el que, a pesar de existir una mejoría, el paciente sigue presentando depresión, clínicamente significativa, así como afectación en el funcionamiento social y la calidad de vida. Esta situación es especialmente importante porque aumenta el riesgo de recaída y puede pasar más o menos desapercibida cuando se mantiene de forma subaguda. Ante una remisión parcial es necesario volver a descartar, como en fases iniciales, la dosificación o duración inadecuada del tratamiento, el incumplimiento terapéutico, los problemas diagnósticos como comorbilidad con abuso de sustancias y trastornos de personalidad u otras enfermedades somáticas, así como circunstancias y acontecimientos vitales adversos asociados y cronificados (8).

Tratamientos disponibles en la depresión refractaria y eficacia

El tratamiento de la DR emplea fundamentalmente tres enfoques: la aproximación farmacológica, la psicoterapia y terapias biológicas, en especial la terapia electroconvulsiva (TEC).

Respecto al arsenal terapéutico para la depresión, existen dos generaciones fundamentales de antidepresivos. Los clásicos o de primera generación englobarían los tricíclicos y tetracíclicos, que bloquean neurotransmisores monoaminérgicos como noradrenalina (nortriptilina, maprotilina), noradrenalina y serotonina (amitriptilina, imipramina) o serotonina (clomipramina si se administra por vía intravenosa), y los Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs), como la tranilcipromina o la fenelcina (Tabla 4). Los antidepresivos de segunda generación agrupan distintas familias de fármacos con diversos mecanismos de acción. El grupo más empleado son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram o la sertralina, que en la actualidad constituyen la primera línea de tratamiento de la depresión y gozan de un excelente perfil de tolerancia. Otros grupos selectivos son los Inhibidores de la captación de noradrenalina (ISRN), como la reboxetina. Existen fármacos de perfil dual que también son muy eficaces en el tratamiento de la depresión, así los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRNS), con la venlafaxina y duloxetina como fármacos más representativos; la mirtazapina con un mecanismo específico diferente sobre los mismos neurotransmisores; y los inhibidores selectivos de noradrenalina y dopamina, cuyo

ejemplo es el bupropion. Más recientemente se ha introducido la agomelatina, cuyo mecanismo de acción afecta a los receptores melatonérgicos. Otros son los inhibidores reversibles de la MAO (moclobemida) (Tabla 5).

Como se dijo en apartados anteriores la eficacia de los fármacos clásicos no ha sido superada a pesar de los avances farmacéuticos y las nuevas moléculas aportan, fundamentalmente, un mejor perfil de tolerancia y menos efectos secundarios. Como en todos los medicamentos, aún habiéndose demostrado un alto porcentaje de respuesta eficaz al fármaco (45-80%) no hay que olvidar el efecto placebo (20-48%) (9), que existe incluso en la TEC.

Estrategias en depresión resistente

Existen distintas aproximaciones para el tratamiento de DR (Tabla 6). Las estrategias farmacológicas clásicas consisten en optimización, sustitución o cambio, combinación y adición o potenciación (4):

- La optimización consiste en un aumento de dosis y tiempo de tratamiento por encima de lo habitual, lo que se utiliza en pacientes con respuesta incompleta. Resulta especialmente interesante en fármacos como la Venlafaxina, cuya actividad farmacodinámica depende de la dosis.

- En la sustitución se cambia el antidepresivo por otro de distinto grupo farmacológico, aunque en ocasiones se cambian por otros fármacos de la misma clase: sustitución de un ISRS por otro (10) o de un tricíclico más serotoninérgico por uno noradrenérgico. No obstante, la estrategia más habitual es que sustituye el ISRS por uno dual como venlafaxina (11) o tricíclicos, aunque también se puede cambiar un tricíclico por un ISRS (12). En depresión atípica es especialmente útil el uso de IMAOs, a los que también se puede recurrir en caso de resistencia. Entre las ventajas de esta estrategia encontramos el menor coste, menor riesgo de interacción farmacológica y el mayor cumplimiento terapéutico. Entre las desventajas hay que destacar el efecto de retirada y la pérdida del efecto beneficioso del fármaco inicial, así como la aparición de efectos secundarios del nuevo tratamiento.

- En la combinación se asocian dos antidepresivos, normalmente con distinto mecanismo de acción, para que actúen complementariamente. En algunos casos se pretenden tratar síntomas resistentes o efectos colaterales como el insomnio, y en otros combinar los efectos farmacológicos de uno y otro fármaco (por ejemplo acción noradrenérgica de uno y serotoninérgica de otro). Es necesario prestar especial atención a la suma de los efectos secundarios

y posibles interacciones entre antidepresivos. La combinación de ISRS y tricíclicos, por ejemplo, debe ser siempre bien estudiada. Debe ser desaconsejada por sus riesgos cardiovasculares, la difícil asociación de IMAO y tricíclico que se ha preconizado en depresiones muy resistentes (preferiblemente con amitriptilina y fenelcina) comenzando con dosis pequeñas de ambos fármacos y con monitorización cuidadosa de la tensión arterial (3).

- En la estrategia de adición o potenciación se añade otro fármaco, de acción no antidepresiva, al antidepresivo ya empleado, con la finalidad de incrementar su efecto. Numerosos productos se han ensayado en este sentido, aunque son los antipsicóticos atípicos, el litio y la hormona tiroidea los más avalados por la investigación. Tanto en la combinación como en la potenciación, las principales ventajas serían que no se perdería el efecto beneficioso del primer fármaco empleado y que no aparecerían síntomas de retirada, pero tiene las desventajas del coste, la aparición o agregación de efectos secundarios y el menor cumplimiento terapéutico.

En cuanto a las prácticas generales en depresión refractaria:

- La terapia combinada con antidepresivos es la estrategia más utilizada en DR en un primer momento, aunque las evidencias científicas al respecto no son tan sólidas como las encontradas para otras estrategias (13). Su objetivo es tratar ciertos síntomas residuales en respuestas parciales, o potenciar el efecto antidepresivo mediante combinaciones de mecanismos de acción. Las más empleadas son ISRS y mirtazapina, ISRS y tricíclicos, ISRS e ISRN o venlafaxina y mirtazapina, así como combinaciones con bupropion.

- La potenciación se realiza fundamentalmente con litio u hormona tiroidea, aunque cada vez se usan con más frecuencia los neurolépticos atípicos (que incluso se promocionan como antidepresivos en administración aislada), existiendo evidencias consistentes en la literatura disponible de todas estas opciones.

- Respecto a las terapias biológicas, la TEC es una estrategia ampliamente confirmada por la investigación y la clínica. Cada vez cobran más importancia nuevos métodos biológicos, como las técnicas de estimulación magnética cerebral, estimulación del nervio vago o la estimulación cerebral profunda.

Evidencias científicas disponibles:

Para explicar las distintas aproximaciones a la depresión refractaria nos basaremos en los niveles de evidencia internacionalmente considerados (Tabla 7), sin olvidar la práctica clínica habitual. A pesar de la amplia literatura existente, las limitaciones de muchos de estos estudios son importantes al no estar controlados con pla-

cebo, ser de breve duración o no tener un diseño doble ciego. En la referencia a evidencia y depresión, es obligado recordar el estudio STAR*D (14), avalado por su mayor cercanía a la clínica real pero limitado por su diseño, y sus implicaciones.

Nivel A de evidencia en depresión resistente

1. Potenciación con litio: Existen estudios aleatorizados con resultados favorables para el tratamiento con litio en DR a antidepresivos tricíclicos. En el caso de la resistencia a ISRS, existen también estudios aunque no aleatorizados.

2. Potenciación con hormona tiroidea: En pacientes resistentes a tricíclicos existen estudios aleatorizados y metaanálisis que apoyan el empleo de esta terapia. Así mismo existen estudios abiertos para DR a ISRS.

3. Tratamiento con TEC: Se dispone de estudios positivos randomizados con TEC vs placebo, aunque no hay estudios específicos para resistencia a ISRS.

4. Cambio de antidepresivo: Existen evidencias de eficacia en el cambio a venlafaxina para DR a ISRS (STAR*D nivel 1)

5. Combinación de antidepresivos: Las combinaciones que gozan de mayor nivel de evidencia son la de ISRS y mirtazapina con estudios aleatorizados positivos, y la venlafaxina con mirtazapina (STAR*D nivel 4).

6. Potenciación con antipsicóticos atípicos: estrategia bastante empleada en la práctica. Hasta la fecha, los fármacos de este grupo que han alcanzado el nivel A de recomendación son olanzapina, risperidona, quetiapina y aripiprazol.

Nivel B de evidencia en depresión resistente:

1. Cambio a un antidepresivo de la misma clase: existen estudios controlados para el cambio entre antidepresivos del mismo grupo probando la eficacia, así como cambio a bupropion, sertralina y venlafaxina avalados en el estudio STAR*D en nivel 1.

2. Cambio de antidepresivo: en el estudio STAR*D, bupropion resultó superior a buspirona. Estos hallazgos resultaron previsible según la práctica clínica.

3. Potenciación de la terapia antidepresiva inicial con buspirona

4. Modafinilo: existen datos disponibles para DR a ISRS, especialmente si presentan hipersomnia y fatiga.

5. Terapia cognitiva: ha demostrado eficacia en el estudio STAR*D, con la ventaja de presentar menores efectos secundarios que otras estrategias.

Estrategias de potenciación

1. Hormona tiroidea:

La utilización de la hormona tiroidea, fundamentalmente T3, en dosis de 25-50 µg/día, ha sido ampliamente estudiada y avalada por todo tipo de estudios para el tratamiento de la DR.

Así un metaanálisis de Aronson afirmaba que la adición de hormona tiroidea al tratamiento con tricíclicos mejoraba la potencia antidepresiva en el doble de eficacia, respecto al antidepresivo solo (15). Otro metaanálisis demuestra además, que esta estrategia de potenciación no sólo aumenta la eficacia sino también la rapidez de acción antidepresiva (16). Sin embargo, un estudio doble ciego más reciente en pacientes tratados con ISRS en depresión unipolar no encontró mejoría ni en eficacia ni en rapidez, al añadir T3 al tratamiento antidepresivo en una muestra de pacientes con más del 40% de cronicidad.

En cualquier caso, la mayoría de los estudios confirman con evidencias de nivel A, la utilidad de la hormona tiroidea para el tratamiento de la DR. Sin embargo en la práctica clínica diaria es un método no aplicado de forma habitual y apenas conocido por los psiquiatras. Entre los motivos para su infrutilización está la escasa disponibilidad, en el mercado farmacéutico español no está disponible de hecho, lo que ha llevado a iniciar estudios con tiroxina (T4), de la que existen estudios iniciales con buenos resultados.

2. Litio

El litio (dosis de 600-1200 mg/día), clásicamente utilizado con extraordinarios resultados en el trastorno bipolar, también resulta una estrategia óptima para la DR.

A pesar de la consistencia científica que lo avala, existen numerosos estudios abiertos y controlados doble ciego, es también un medicamento infrutilizado en la práctica para el afrontamiento de la depresión refractaria (17). Con este fármaco, según algunos trabajos, se llega a obtener entre un 40 y 60% de respuesta completa (18), cifra importante considerando que la depresión remite parcialmente en un 45-50% de los casos tratados de novo. En estudios comparados con placebo resulta un fármaco muy potente y es de primera elección para el tratamiento de depresión refractaria según algunos autores (19).

Entre las causas que puedan explicar su infrutilización están la necesidad de monitorización de los niveles sanguíneos, el riesgo de toxicidad y los efectos secundarios.

ARTIGO //

por SAIZ-RUIZ J,
SAIZ-GONZALEZ D e
DE LA VEGA SÁNCHEZ D.

ARTIGO

3. Antipsicóticos atípicos

Se trata de una práctica cada vez más utilizada en la clínica diaria, siendo la alternativa mejor estudiada en la actualidad (20).

Es importante vigilar la aparición de efectos secundarios, ya que si bien son fármacos relativamente tolerables y manejables, la aparición de efectos no deseables es una de las principales causas de abandono del tratamiento. Son especialmente útiles en la depresión con insomnio, ansiedad, agitación y pérdida de peso. Los que disponen de mayor literatura en DR son olanzapina (16) (5-15mg), risperidona (0,5-2 mg) (21), y quetiapina (150-300 mg) (22) y aripiprazol (5-15mg) (23-25) (26).

4. Pindolol

El pindolol (2.5-7.5 mg/día) es un bloqueador B-adrenérgico con antagonismo sobre los autorreceptores 5HT1A presinápticos. Existen dos estudios en los que el uso de este medicamento demostró ser superior a placebo en la potenciación (27;28), si bien otros dos trabajos, de mayor duración, no encontraron diferencias significativas (29;30). Aunque puede ser un agente útil, la evidencia hasta el momento es escasa.

5. Testosterona

Se ha estudiado el empleo de Testosterona en gel transdérmico al 1% para el tratamiento de los cuadros depresivos. De los cuatro trabajos publicados únicamente uno de ellos tuvo resultados positivos (31-34). El incrementar la libido es la principal ventaja, frente a la aparición de hirsutismo, aumento de la irritabilidad y la eritrocitosis.

6. Ácidos Omega 3

En los últimos años son numerosas las publicaciones que estudian la relación de los Ácidos Omega 3 con diversas patologías psiquiátricas. En el caso de la depresión los resultados están siendo muy esperanzadores, existiendo tres trabajos que apoyan su uso (35-37). Se trata de un tratamiento con un coste significativo y del que aún no se ha podido precisar la dosis, pero que sin embargo es muy bien tolerado y aceptado, y seguramente se acompañe de otros efectos beneficiosos para la salud más allá de la depresión (20).

7. Modafinilo

Agente dopaminérgico, usado en la hipersomnia, que se ha empleado en dosis de 100-400mg/día como potenciación. Existen dos estudios controlados en los que no demostró ser superior a placebo (38-40), si bien hay datos que podrían sugerir que podría ser de utilidad en aquellos casos en los que asocia una importante somnolencia.

8. Buspirona

Es un agonista parcial del receptor 5HT1A (dosis 10-50mg/día), del que existen dos estudios de potenciación de ISRS controlados en los que no mostraron ser superiores a placebo (41;42).

9. Metilfenidato de liberación prolongada

Se han publicado estudios con dosis de 18-54 mg/día en los que se observó un posible efecto beneficioso sobre síntomas como la apatía, fatiga y somnolencia, aunque existe un riesgo de abuso potencial y algunos autores desaconsejan su uso (43;44).

10. Lamotrigina

Se han realizado estudios iniciales de este antiepiléptico en dosis de 100-300 mg/día con resultados negativos (45;46), por lo que es necesario diseñar estudios controlados para comprobar su utilidad. La principal desventaja de su uso es la necesidad de hacer una lenta escalada de la dosis.

11. Sustancias implicadas en la metilación cerebral

En concreto dos el metilfolato y la s-adenosin-metionina, suponen una estrategia bien tolerada y aceptada, que podría tener efectos beneficiosos adicionales sobre la salud, pero de la que aún desconocemos la dosificación adecuada (20).

Nuevas técnicas de estimulación

La terapia electroconvulsiva (TEC) continúa siendo una técnica altamente eficaz para el tratamiento de la depresión. En la actualidad, su uso limitado únicamente a casos resistentes ha moderado sus resultados desde una respuesta mayor al 90% antes de los antidepresivos a una aproximada del 60% tras su introducción (47). En cualquier caso, sigue siendo una medida recomendable en aquellos casos graves en los que la vida del sujeto esté en peligro y se requiera una respuesta rápida, o aquellos en los que las medidas terapéuticas convencionales han fracasado. Aunque hay datos que sugieren que podría ser útil para prevenir las recaídas en algunos pacientes, aún no se ha realizado ningún estudio controlado que lo demuestre firmemente.

La evidente efectividad de la TEC ha propiciado la aparición de nuevas técnicas que buscan conseguir resultados similares, con técnicas menos invasivas (Tabla 8). Muchas de ellas se encuentran aún en fases experimentales, aunque otras ya han demostrado su eficacia: tanto la estimulación del nervio vago como la estimula-



ción magnética transcranial han sido aprobadas en EEUU por la FDA. En la tabla 8 se describen las técnicas existentes y los prometedores datos disponibles (48).

Nuevas estrategias en depresión resistente

Son numerosas las sustancias investigadas en los últimos años, con el objeto de mejorar el arsenal terapéutico en el tratamiento de la depresión. Además de todas las técnicas nombradas con anterioridad, se trabaja con nuevas moléculas, o nuevas aplicaciones de fármacos o sustancias naturales con otras funciones conocidas. Así, se ensayan agonistas dopaminérgicos, e inhibidores triples de la recaptación (que afectan a la serotonina, noradrenalina y dopamina). Igualmente agentes endocrinológicos, cuyo papel en la depresión, ha sido también estudiado en extensión y probado por la hormona tiroidea como agonistas CRH y bloqueantes de los receptores de los corticoides o inhibidores de la síntesis de cortisol. Del mismo modo péptidos como agonistas del neuropéptido Y, vasopresina y sustancia P o antagonistas del glutamato.

El número de fármacos y las distintas estrategias disponibles son variadas y múltiples. Esto conlleva en ocasiones periodos largos de tratamiento en los que se ensayan las distintas opciones con escasa respuesta. La esperanza en la investigación en depresión, así como en otras ramas de la psiquiatría y de la medicina, es la farmacogenómica como se mencionó con anterioridad. El avance de esta ciencia, que combina la genética y la farmacología, permitiría predecir la respuesta individual a un fármaco. Para ello se están realizando estudios genéticos de farmacocinética, destinados a estudiar la metabolización de los fármacos, y de farmacodinamia, especialmente los genes implicados en la neurotransmisión serotoninérgica. Esto terminaría con la técnica ensayo-error que se utiliza como única opción en la clínica diaria y permitiría una práctica clínica más personalizada, rápida y eficaz, ahorrando sufrimiento, efectos secundarios y gasto excesivo.

Tabla 1 y 2. Causas de discapacidad en todo el mundo. Previsión para el año 2020

Año 2000			Año 2020		
	Enfermedad/lesión	%DALYs		Enfermedad/lesión	%DALYs
1	Infecciones del tracto respiratorio inferior	6,7	1	Cardiopatía isquémica	5,9
2	VIH/SIDA	6,2	2	Depresión mayor unipolar	5,7
3	Patología perinatal	6,2	3	Accidentes de tráfico	5,1
4	Diarrea	5,0	4	Enfermedad cerebrovascular	4,4
5	Depresión mayor unipolar	4,1	5	EPOC	4,2
6	Cardiopatía isquémica	4,1	6	Infecciones del tracto respiratorio inferior	3,1
7	Enfermedad cerebrovascular	3,5	7	Tuberculosis	3,0
8	Malaria	3,1	8	Heridos de guerra	2,9
9	Accidentes de tráfico	2,8	9	Diarrea	2,7
10	EPOC	2,7	10	HIV/SIDA	2,6

Murray CJ, 1997 Lancet

Tabla 3. Niveles de resistencia en el tratamiento de la depresión refractaria

Estadio I:

Fracaso en un ensayo con 1 clase de antidepresivos

Estadio II:

Fracaso tras intento con 2 clases de antidepresivos

Estadio III:

II+Fracaso tras 3 clases de AD o una potenciación

Estadio IV:

III+Fracaso de una segunda estrategia de potenciación

Estadio V:

IV+ Fracaso tras aplicar TEC

Tabla 4. Antidepresivos clásicos o de primera generación.

GRUPO FUNCIONAL	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	Aminas secundarias: bloqueantes de la captación de noradrenalina Aminas terciarias: Bloqueantes de la captación de noradrenalina y serotonina	Nortriptilina Imipramina Amitriptilina Clomipramina
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)	Inhibidores irreversible de la MAO	Tranilcipromina
Antidepresivos tetracíclicos	Bloqueo de la recaptación de noradrenalina	Maprotilina

Tabla 5. Antidepresivos de segunda generación

GRUPO FUNCIONAL	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Inhibición de la recaptación serotoninérgica	Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina	Inhibición de la recaptación noradrenérgica	Reboxetina
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNS)	Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Venlafaxina Duloxetina
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Bupropion
Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa	Inhibición reversible de la MAO	Moclobemida
OTROS	Bloqueo del auto y heteroreceptor alfa 2	Mirtazapina

Tabla 6. Estrategias generales en depresión resistente

Cambio

- a otro AD, dentro de la misma clase
- a otro AD con otro mecanismo de acción

Potenciación de la terapia antidepresiva:

- litio, T3, buspirona, antipsicótico atípico, modafinilo, etc

Combinación de dos antidepresivos de distinta clase

Psicoterapia (cambiar, añadir)

Estimulación cerebral con TEC y nuevas técnicas

- (nn.vago, estimulación magnética transcraneal, estimulación cerebral profunda)



Tabla 7. Niveles de evidencia científica

NIVEL	EVIDENCIA CIENTÍFICA
Nivel A	Múltiples estudios positivos randomizados y controlados. Metaanálisis que los confirme
Nivel B	Como mínimo un estudio randomizado y controlado. Además de los estudios del nivel C
Nivel C	Series de casos y casos clínicos positivos, apoyados por expertos
Nivel D	Casos clínicos aislados positivos, sin apoyo de expertos.

Tabla 8. Nuevas técnicas de estimulación

Estimulación magnética transcraneal

Efectos adversos casi inexistentes. Resultados controvertidos en DR (Avery DH 2005)

Estimulación del nervio vago

Posible eficacia a largo plazo en depresión resistente. Aprobada por la FDA (principal impedimento coste elevado). Ensayos clínicos favorables existentes (Nahas Z 2005; George MS 2006; Corcoran 2006)

Estimulación cerebral profunda

Resultados iniciales prometedores. Compleja y cara

Terapia “magnetoconvulsiva”

Estudios preliminares experimentales en humanos. Mínimos efectos sobre memoria, podría reemplazar TEC (Morales 2005)

Figura 1. Fases de la depresión y el tratamiento antidepressivo

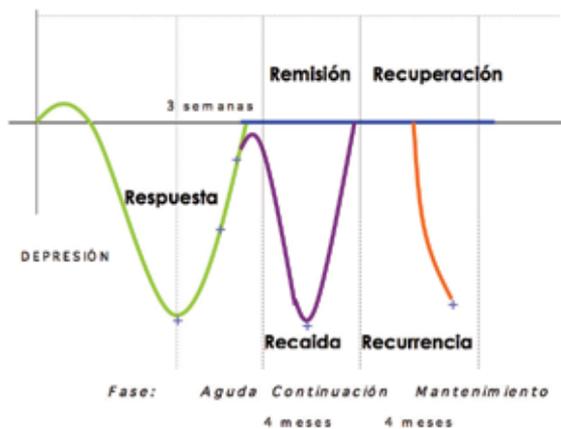
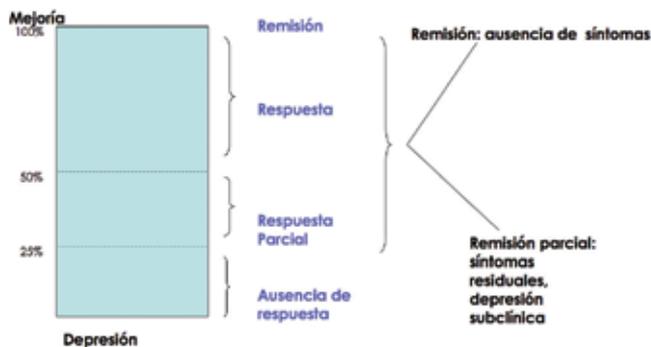


Figura 2. Fases de respuesta en depresión



Referencias

- (1) Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry* 2003 Feb;160(2):237.
- (2) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- (3) Autonell J, Vila F, Pinto-Meza A, Vilagut G, Codony M, Almansa J, et al. [One year prevalence of mental disorders comorbidity and associated socio-demographic risk factors in the general population of Spain. Results of the ESEMeD-Spain study]. *Actas Esp Psiquiatr* 2007 Sep;35 Suppl 2:4-11.
- (4) Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996 Jun;19(2):179-200.
- (5) Stein JD, Kupfer DJ, Schatzberg AF. *Textbook of mood disorders*. 2005.
- (6) Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003 Apr 15;53(8):649-59.
- (7) Vallejo J, Urretavizcaya M. Tratamiento de las depresiones resistentes. In: Vallejo J, Gastó C, editors. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Masson; 2000. p. 603-4.
- (8) Vallejo J, Urretavizcaya M, Menchón JM. Tratamiento agudo y prolongado de las depresiones. Tratamiento de las depresiones resistentes. In: Vallejo J, Leal C, editors. *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Psiquiatría editores, Ars XXI; 2004. p. 1156-81.
- (9) Davis JM, Wang Z, Janicak PG. A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1993;29(2):175-81.
- (10) Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996 Mar;57(3):114-5.
- (11) Saiz-Ruiz J, Ibanez A, Diaz-Marsa M, Arias F, Padin J, Martin-Carrasco M, et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Oct;26(6):1129-34.
- (12) Amsterdam JD, Maislin G, Potter L. Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994 Mar;18(2):243-61.
- (13) 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 Dec;89(1-3):1-11.
- (14) Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN, Stewart JW, Wisniewski SR, Warden D, et al. Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(*)D measurement-based care. *Neuropsychopharmacology* 2007 Dec;32(12):2479-89.
- (15) Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001 Oct;158(10):1617-22.
- (16) Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Sep;53(9):842-8.
- (17) DeBattista C. Augmentation and combination strategies for depression. *J Psychopharmacol*
- (18) Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 1994 Sep 1;331(9):591-8.
- (19) Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999 Oct;19(5):427-34.
- (20) Christina M, Dording M. Augmentation, Combination, and Switching Strategies for Major Depressive Disorder. 2011.
- (21) Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999 Apr;60(4):256-9.
- (22) Doree JP, Des RJ, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr*



- Med Res Opin 2007 Feb;23(2):333-41.
- (23) Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007 Jun;68(6):843-53.
- (24) Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Apr;28(2):156-65.
- (25) Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009 Apr;14(4):197-206.
- (26) Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009 Sep;166(9):980-91.
- (27) Maes M, Libbrecht I, van HF, Campens D, Meltzer HY. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 1999 Apr;19(2):177-82.
- (28) Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 1996 Dec 16;41(3):201-10.
- (29) Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch Gen Psychiatry* 1999 Apr;56(4):375-9.
- (30) Perry EB, Berman RM, Sanacora G, Anand A, Lynch-Colonese K, Charney DS. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004 Feb;65(2):238-43.
- (31) Pope HG, Jr., Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003 Jan;160(1):105-11.
- (32) Pope HG, Jr., Amiaz R, Brennan BP, Orr G, Weiser M, Kelly JF, et al. Parallel-group placebo-controlled trial of testosterone gel in men with major depressive disorder displaying an incomplete response to standard antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2010 Apr;30(2):126-34.
- (33) Orenge CA, Fullerton L, Kunik ME. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005 Mar;18(1):20-4.
- (34) Seidman SN, Miyazaki M, Roose SP. Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005 Dec;25(6):584-8.
- (35) Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002 Mar;159(3):477-9.
- (36) Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003 Aug;13(4):267-71.
- (37) Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Oct;59(10):913-9.
- (38) DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003 Sep;64(9):1057-64.
- (39) Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil aug-

ARTIGO //

por SAIZ-RUIZ J,
SAIZ-GONZALEZ D e
DE LA VEGA SÁNCHEZ D.

ARTIGO

mentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 2005 Jan;66(1):85-93.

- (40) Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes RJ. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007 Jul;19(3):153-9.
- (41) Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001 Jun;62(6):448-52.
- (42) Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998 Dec;59(12):664-8.
- (43) Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC, Fallu A, Camacho F, Binder CE. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008 Jan;69(1):87-94.
- (44) Patkar AA, Masand PS, Pae CU, Peindl K, Hooper-Wood C, Mannelli P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006 Dec;26(6):653-6.
- (45) Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003 Apr;64(4):403-7.
- (46) Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10(3):187-

90.

- (47) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 Mar 8;361(9360):799-808.
- (48) Eitan R, Lerer B. Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(2):241-58.