

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

# Depresiones resistentes

<sup>1</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona

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

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

<sup>4</sup> Hospital de Cruces  
Universidad del País Vasco  
Bilbao

<sup>5</sup> Clínica Padre Menni  
Universidad de Navarra  
Pamplona

<sup>6</sup> Hospital Juan March  
Universitat de les Illes Balears  
Palma de Mallorca

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

Los criterios básicos de depresión resistente se definen como un episodio de depresión unipolar primaria que no responde a 300 mg de imipramina o a un antidepresivo equivalente, con un tiempo mínimo de espera para la respuesta de 6 semanas, siempre que se asegure el cumplimiento terapéutico. Existen diversas opciones para el tratamiento de estos pacientes, con diferentes evidencias científicas. Se discuten las estrategias de optimización, potenciación, sustitución y combinación, así como el uso de la terapia electroconvulsiva y se plantean recomendaciones específicas mediante algoritmos de tratamiento. Los tiempos de espera de respuesta terapéutica en las potenciaciones serán al menos de 2 semanas y no superiores a las 4 semanas. En la adición de litio la espera debe ser de 4 semanas. El tratamiento indefinido después de un tercer episodio está basado en el riesgo de recurrencia que supera el 90% y el riesgo de autólisis, que es similar en cada episodio. Después de un primer episodio se recomienda, por tradición y duración teórica del mismo, mantener la medicación 6 meses. Sin embargo, aconsejamos un tiempo no inferior a 9 meses, ya que la prolongación del tratamiento de continuación asegura la cobertura completa del episodio.

#### Palabras clave:

Depresión a largo plazo. Depresión resistente. Optimización. Potenciación. Sustitución. Combinación. Tratamiento de mantenimiento.

*Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(Suppl. 2):35-43

## Treatment-resistant depression

Basic criteria for treatment-resistant depression are defined as one primary unipolar depression episode that does not respond to 300 mg of imipramine or an equivalent antidepressant, with a minimum time to response of 6 weeks, assuring good treatment compliance. There are various options for the treatment of these patients, with different scientific evidence. Strategies for the optimization, augmentation, substitution and combination, as well as the use of electroconvulsive therapy are discussed, and specific algorithmic-based recommendations are proposed. Time to therapeutic response in augmentations will be of at least 2 weeks and not greater than 4 weeks. When adding lithium the latent period should be of 4 weeks. Life-long treatment after a third episode is based on the risk of recurrence over 90% and the risk of autolysis, which is similar in each episode. The recommendation after the first episode, due to the common practice and its theoretical duration, is to maintain the treatment for 6 months. However, we recommend a period of time of not less than 9 months, as the extension of the continuation treatment assures the complete management of the episode.

#### Correspondencia:

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

lent antidepressant, with a minimum time to response of 6 weeks, assuring good treatment compliance. There are various options for the treatment of these patients, with different scientific evidence. Strategies for the optimization, augmentation, substitution and combination, as well as the use of electroconvulsive therapy are discussed, and specific algorithmic-based recommendations are proposed. Time to therapeutic response in augmentations will be of at least 2 weeks and not greater than 4 weeks. When adding lithium the latent period should be of 4 weeks. Life-long treatment after a third episode is based on the risk of recurrence over 90% and the risk of autolysis, which is similar in each episode. The recommendation after the first episode, due to the common practice and its theoretical duration, is to maintain the treatment for 6 months. However, we recommend a period of time of not less than 9 months, as the extension of the continuation treatment assures the complete management of the episode.

#### Key words:

Long-term depression. Treatment-resistant depression. Optimization. Augmentation. Substitution. Combination. Maintenance treatment.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos relevantes en el tratamiento a largo plazo de la depresión es el tratamiento de la llamada «depresión resistente». Se denomina así a un episodio depresivo que no ha mostrado una mejoría suficiente después del tratamiento con un fármaco de actividad antidepresiva contrastada (AD), a dosis terapéuticas y durante un tiempo adecuado. Entre un 30 y un 40% de los pacientes no responden tras un primer tratamiento y un 5 a 10% no responden a intervenciones terapéuticas más agresivas<sup>1</sup>.

Inicialmente se consideró como resistencia terapéutica a la ausencia de respuesta a dosis medias de 150 mg de imipramina. Posteriormente, Quitkin (1985) establece como cri-

terio de resistencia la no respuesta a 300 mg/día de imipramina, o a un AD tricíclico equivalente, o a fenelzina o a terapia electroconvulsiva (TEC). En revisiones posteriores<sup>2,3</sup> se establecen los criterios básicos de depresión resistente, que queda definida como un episodio de depresión unipolar primaria que no responde a 300 mg de imipramina o a un AD equivalente, con un tiempo mínimo de espera para la respuesta de 6 semanas, siempre que se asegure el cumplimiento terapéutico.

## EVALUACIÓN

Antes de considerar que una depresión es resistente se debe tener en cuenta una serie de parámetros clave que la caracterizan y definen:

- Asegurar que el diagnóstico es correcto, descartando patologías que se pueden confundir con una resistencia terapéutica como trastornos psiquiátricos no afectivos, subtipos de depresión para los cuales hay tratamientos específicos, comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, enfermedades médicas o patologías frecuentes como la fibromialgia y fármacos que pueden inducir estados depresivos.
- El tratamiento incorrecto es el origen más común de la falta de respuesta en la depresión mayor. Las dosis recomendadas y la duración de los tratamientos deben estar basadas en los datos de la literatura. Se debe usar la dosis óptima durante un mínimo de 4 semanas, estimándose la duración adecuada en 6-8 semanas. Las dosis recomendadas antes de diagnosticar resistencia al tratamiento deberían siempre alcanzar 300 mg/día de imipramina o equivalentes. La introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha simplificado el tratamiento de los pacientes depresivos, pero también ha originado que muchos de estos pacientes sean infratratados. También es esencial valorar la utilización de intervenciones psicoterapéuticas que podrían ser beneficiosas en muchos de estos pacientes. La evaluación de la no adherencia al tratamiento es esencial, ya que se estima que genera hasta un 20% de los casos considerados como resistentes<sup>4</sup>.
- La respuesta terapéutica se suele evaluar en base a los cambios obtenidos en la gravedad de la depresión. La remisión completa no es necesariamente un criterio para diferenciar entre respondedores y no respondedores, siendo esencial definir objetivos terapéuticos acordes con la calidad de vida, la evaluación subjetiva del paciente y de sus familiares. Lo razonable sería tener como objetivo la remisión, la recuperación funcional y la prevención de recaídas/recurrencias a largo plazo.
- El número y tipo de ensayos con AD requeridos antes de considerar que una depresión es resistente al tratamiento es uno de los aspectos más controvertidos. Los

rangos, según los autores, van desde un tratamiento con el AD adecuado a tratamiento con dos tricíclicos más un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) más un ensayo con TEC más uno con litio y uno con los nuevos AD heterocíclicos<sup>5</sup>. Sin embargo, estas consideraciones no son operativas. El diagnóstico de depresión resistente debe conllevar estrategias terapéuticas efectivas, ordenadas y basadas en el conocimiento íntimo del mecanismo de acción de los fármacos empleados, además de las pruebas científicas de su utilidad.

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Ante la falta de respuesta a un tratamiento antidepresivo convencional las estrategias que se pueden utilizar varían notablemente. En la tabla 1 se señalan las estrategias terapéuticas ordenadas según el grado de evidencia que sustenta su eficacia. En la figura 1 se muestra un diagrama a modo de algoritmo con la secuencia de las opciones más eficientes disponibles. A continuación se resumen las estrategias más significativas y documentadas:

### Optimización

- Reevaluación diagnóstica, considerando la comorbilidad médica y psiquiátrica.
- Verificar si la indicación terapéutica es correcta teniendo en cuenta el subtipo de depresión.
- Confirmar que la dosificación y la duración del tratamiento son correctas.
- Monitorización plasmática: puede ser útil para comprobar el cumplimiento del tratamiento.

### Estrategias farmacológicas

#### Potenciación

Consiste en añadir sustancias, sin actividad antidepresiva propia que puedan «aumentar» la potencia del fármaco al que se adicionan. Se considera una buena opción para pacientes que han obtenido una respuesta parcial al tratamiento, ya que permite mantener la mejoría alcanzada.

### Estrategias con evidencia científica

#### Sales de litio

Es la estrategia de potenciación más investigada y documentada. El litio se debe añadir sin interrumpir el tratamiento antidepresivo y en el transcurso del mismo. El litio debe mantenerse durante el mismo tiempo que el AD a lo largo del tratamiento inicial y de continuación. En caso de requerir un tratamiento profiláctico puede plantearse la utilización del litio solo dada su eficacia en la prevención de

**Tabla 1** Estrategias terapéuticas en depresión resistente ordenadas según el grado de evidencia científica que justifica su empleo

Estrategia	Evidencia científica
Optimización	+++
Potenciación	
Sales de litio, T3, olanzapina	+++
Combinación	
ISRS + otros AD	+++
Sustitución	
Varios AD a venlafaxina	+++
ADT o ISRS a IMAO	+++
Terapia electroconvulsiva	+++
Potenciación	
Otros AP atípicos, psicoestimulantes	++
Combinación	
ADT + otros AD, NaSSA + otros AD	++
RIMA + AD, IMAO + ADT	++
Sustitución	
ISRS a mirtazapina	++
ADT a ISRS	++
ISRS a ADT	++
Psicoterapia	++
Potenciación	
Precusores 5-HT, AP típicos	+
Anticonvulsivantes, anticorticoides combinación	+
ISRS + ADT	
ADT + ADT	+
IMAO + AD de segunda generación	+
Sustitución	+
ADT a ADT	
ISRS a ISRS	+
ISRS a bupropión	+
Estimulación magnética transcraneal	+
Psicocirugía	+
Potenciación	
Buspirona, pindolol, inositol	±
Tratamientos hormonales	±
Combinación	
ISRS + ISRS	±
Estimulación del nervio vago	±
Fototerapia	±
Deprivación de sueño	±
Potenciación	
Dopaminérgicos, opiáceos, folato	?
Adenosín metionina, ácidos grasos omega 3	?
Combinación ISRS + IMAO	Muy peligrosa

recurrencias. Se estima una eficacia del 40 al 60% de los casos y el inicio de la mejoría puede producirse en 24-48 h; los datos disponibles aconsejan extender la duración del intento potenciador hasta la tercera o incluso cuarta semana antes de decidir que no ha sido útil<sup>6</sup>. En el metaanálisis publicado por Bauer y Döpfmer en 1999 se concluye que la potenciación con litio es el tratamiento de primera elección en los pacientes deprimidos que no responden a monoterapia, debiendo esperar un tiempo mínimo de 7 días con litemias  $\geq 0,5$  mmol/l.

### Triyodotironina

Las dosis recomendada son de 25-50  $\mu\text{g}/\text{día}$ , haciendo una valoración de la respuesta a las 3 semanas. No se deben administrar tratamientos superiores a 8-12 semanas por el riesgo de hipotiroidismo asociado a la retirada. Los efectos adversos más frecuentes son el nerviosismo y el insomnio. Los estudios existentes están hechos con muestras pequeñas, la mayoría con AD tricíclicos, y por el momento no existen estudios controlados con ISRS. De un total de ocho estudios controlados, doble ciego con placebo, en seis se mostró superior a placebo. En el metaanálisis realizado por Aronson (1996), en el que se evalúan un total de 292 pacientes, se confirma que la potenciación con triyodotironina (T3) puede ser efectiva en un grupo de pacientes con depresión resistente. En un ensayo clínico controlado frente a litio y con placebo<sup>7</sup> no se encuentran diferencias entre ambos procedimientos (59% de respuesta para T3 y 53% para litio), siendo ambos superiores a placebo (19% de respuesta). A pesar de que los datos con tiroxina (T4) se basan en estudios abiertos, éstos sugieren una buena tolerancia y seguridad a dosis de 200-500  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

### Antipsicóticos atípicos

Aunque se necesitan más datos, esta combinación es segura y bien tolerada, estando indicada especialmente para la cobertura de los síntomas hiperactivados de la depresión (insomnio, pérdida de peso, ansiedad y agitación). En caso de que predominara la anergia, el retraso psicomotor o la hipersomnia sería más adecuado emplear otras estrategias. Aunque disponemos de datos de eficacia en depresión resistente para la mayoría de los AD atípicos: clozapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona, el fármaco más estudiado y contrastado en esta indicación es la olanzapina<sup>8</sup>. El uso de este grupo de fármacos es habitualmente puntual y limitado a excepción de la depresión psicótica (v. capítulo correspondiente).

### Estrategias con menor evidencia científica

#### Psicoestimulantes

Se dispone de pocos estudios no controlados y con muestras reducidas que sugieren buenos resultados. Se han em-

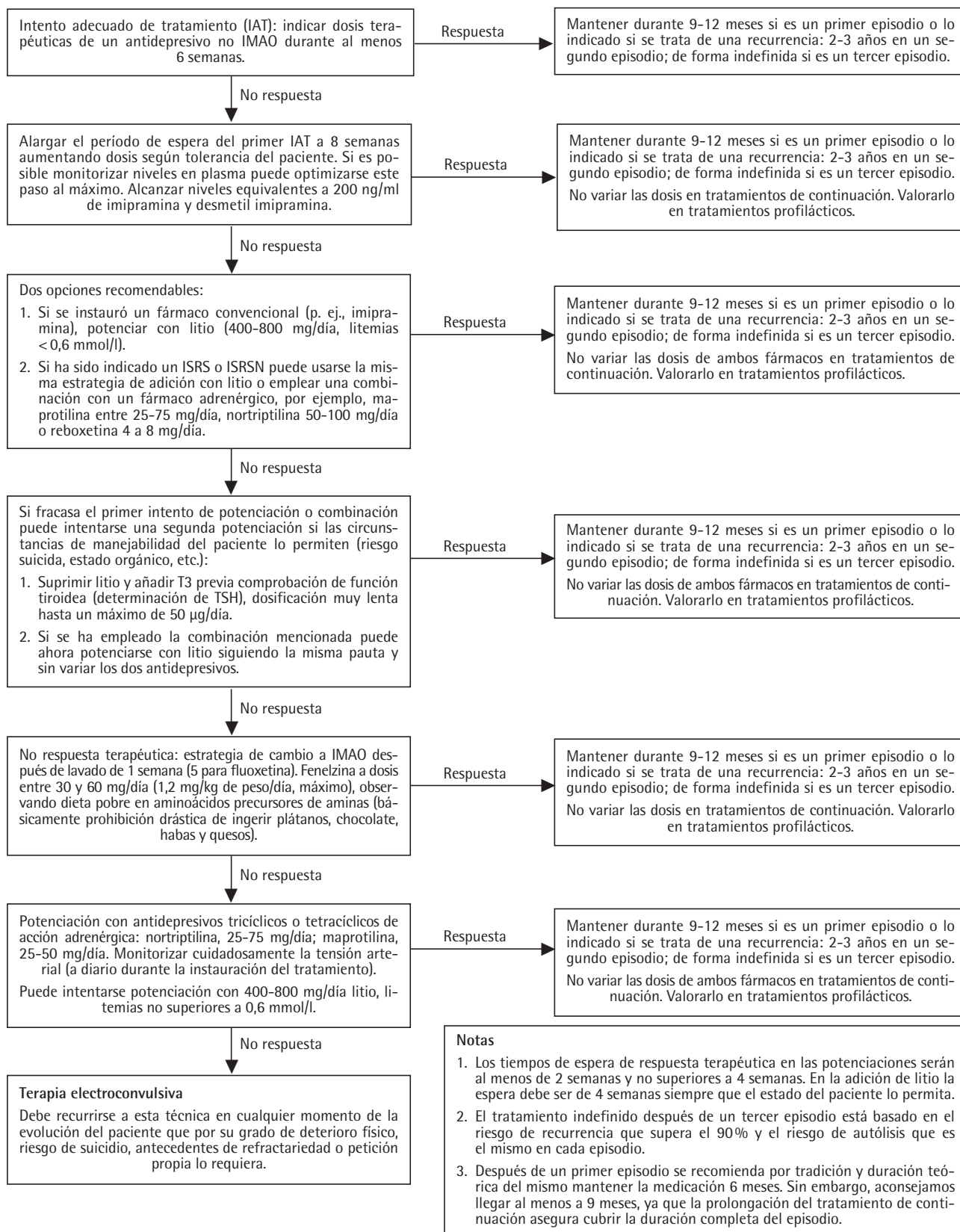


Figura 1 Diagrama terapéutico para el tratamiento farmacológico de un episodio depresivo resistente. Opciones con mayor evidencia de efectividad.

pleado 5-20 mg/día de dextroanfetamina, 5-40 mg/día de metilfenidato y 200-400 mg/día de modafinilo. Como efectos adversos se han descrito HTA, ansiedad, irritabilidad e insomnio, que sumados al potencial riesgo de abuso de estas sustancias y a su vida media corta limitan su uso. La introducción de fármacos con una vida media más prolongada puede ayudar a evitar estas limitaciones, aunque los datos disponibles de estos fármacos son aún muy escasos.

#### *Precusores de la serotonina*

Aunque, aparentemente, agregar un precursor de la 5-hidroxitriptamina (5HT) (como el triptófano) parece una forma lógica de potenciar el efecto antidepresivo, su uso tiene limitaciones como su pésima tolerancia gástrica y las altas dosis requeridas por su farmacocinética que implica que sólo una pequeña parte de la dosis administrada llega a su destino. En una revisión de Nolen y Haffmans (1989), en la que examinan seis estudios, se establece que no se pueden obtener conclusiones definitivas debido a la escasa rigurosidad de la metodología utilizada.

#### *Anticonvulsivantes*

Todos los estudios publicados son abiertos, con muestras pequeñas y resultados contradictorios. Se ha sugerido que podrían tener cierta eficacia el valproato, la carbamazepina, la lamotrigina y la gabapentina. En una revisión retrospectiva de los estudios de potenciación con lamotrigina en depresión unipolar se encuentran un 76% de respuestas favorables<sup>9</sup>. Por el momento sólo disponemos de un ensayo clínico con resultados contradictorios<sup>10</sup>.

#### *Tratamiento hormonal*

Se ha sugerido una disminución de los niveles estrogénicos, especialmente en mujeres posmenopáusicas, en la etiopatogenia de la refractariedad en algunos cuadros depresivos. Se han descrito casos anecdóticos sobre la eficacia de los estrógenos como potenciadores en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La dihidroepiandrosterona (DHEA) es el mayor corticosteroide circulante y es un precursor parcial de testosterona y estrógenos. Su metabolito DHEA-S ha sido implicado en la regulación del estado de ánimo y la sensación de bienestar. Existe un pequeño estudio preliminar doble ciego<sup>11</sup> en el que se sugiere su uso como potenciador de AD en depresiones refractarias. En un estudio preliminar controlado con placebo<sup>12</sup> se han comunicado mejorías significativas en hombres entre 30 a 65 años con depresión resistente y niveles de testosterona en el límite bajo al potenciar el tratamiento antidepresivo con gel transdérmico de testosterona al 1%. Dada la conocida relación de la depresión con la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal varios trabajos han implicado fármacos antiglicocorticoideos (ketoconazol, aminoglutatimida y metirapona) en el tratamiento de la depresión<sup>11,13,14</sup>.

En algunos de ellos incluso se sugieren resultados positivos en pacientes resistentes a la TEC. En un contexto opuesto a esta hipótesis, algún autor describe efectos antidepresivos con altas dosis de dexametasona<sup>15</sup>. Este efecto no ha sido replicado en estudios controlados.

#### *Combinación de antidepresivos*

Se trata de realizar una combinación de fármacos AD con actividad conocida, cuyas diferencias en el mecanismo de acción los hace complementarios. Las bases teóricas que justifican el uso de estas estrategias se proponen tras la introducción de los AD selectivos y por ello son relativamente recientes. Disponemos de pocos estudios controlados con muestras muy limitadas<sup>16-19</sup>, por lo que la combinación de AD no debería ser empleada como un tratamiento de primera línea en depresiones resistentes; sin embargo, en la práctica habitual suele ser una de las estrategias más utilizadas. Se estima una tasa de respuesta general del 60% y se ha visto que las combinaciones suelen ser bien toleradas. Se debe valorar cada caso individualmente en espera de tener más datos contrastados en la literatura.

Se sabe muy poco de la duración mínima de combinación. Una aproximación típica es mantener la combinación 6-9 meses tras la remisión y entonces intentar una discontinuación gradual de uno de los dos AD. A la hora de combinar AD se deben tener en cuenta unos principios básicos que justifiquen la asociación: se deben combinar mecanismos de acción y no simplemente fármacos; cuando combinamos dos AD a veces estamos combinando tres o más mecanismos de acción. Se deben perseguir combinaciones sinérgicas y no exactas matemáticamente. Una combinación exitosa es la que, en términos de eficacia, multiplica (no sólo suma) la acción de los AD, y en términos de tolerabilidad aquella cuyos mecanismos de acción minimizan los efectos adversos. Por ejemplo, una de las combinaciones que teóricamente sería más potente sería la de venlafaxina más mirtazapina, ya que produciría un bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina y en menor grado dopamina (a dosis altas de venlafaxina), un bloqueo alfa-2 (autorreceptor noradrenérgico) y un antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> postsináptico. Con todo ello obtendríamos acciones serotoninérgicas (potenciación triple), noradrenérgicas (potenciación doble) y dopaminérgicas (simple por bloqueo de la recaptación). En la tabla 2 se detallan las combinaciones de AD más utilizadas.

#### *Sustitución por otro antidepresivo*

Aunque hay pocos datos con estudios controlados, una revisión de la literatura indica una tasa de respuesta de aproximadamente el 50% al sustituir un AD por otro. Sería una opción razonable en pacientes sin respuesta terapéutica tras 6 semanas de tratamiento en dosis correctas, particularmente si hay efectos adversos. No hay datos concluyentes sobre si realizar el cambio a un AD de la misma clase o a

**Tabla 2** Combinaciones de fármacos antidepresivos utilizadas en el tratamiento de la DR

Fármacos	Justificación y resultados de eficacia	Riesgos
ISRS + ISRS	Escasa justificación; puede producir aumento de niveles plasmáticos por inhibición del CYT P450. Posible uso de ISRS + venlafaxina con resultados discretos	Poco recomendable; riesgo de síndrome serotoninérgico
ISRS + ADT	Potenciación NA-5HT; aumento de niveles plasmáticos por inhibición del CYT P450. Los ensayos controlados no confirman los datos de series abiertas. Se puede utilizar de forma monitorizada con el objetivo de aumentar los niveles plasmáticos de ADT. De especial utilidad la combinación de un ISRS con un ADT de acción noradrenérgica	Riesgo de toxicidad por el aumento de las concentraciones plasmáticas de ADT
ISRS + otros AD	Potenciación de vía serotoninérgica (ISRS) con la noradrenérgica (maprotilina, reboxetina) o con la dopaminérgica (bupropión). Buenos resultados en depresión resistente. La asociación con bupropión puede ser útil en casos de efectos adversos sexuales	Asociaciones seguras con pocos riesgos, salvo posibles crisis comiciales con maprotilina
ADT + ADT	Escasa justificación, aunque se ha propuesto asociar un AD noradrenérgico con otro serotoninérgico. No se dispone de datos suficientes para evaluar su eficacia	Poco recomendable por efectos anticolinérgicos y serotoninérgicos
ADT + otros AD	Se han propuesto la asociaciones de clomipramina con maprotilina con buenos resultados en depresión resistente	Precaución a dosis altas por el riesgo de crisis comiciales
NaSSA + otros AD	La inhibición de la recaptación que consiguen, por ejemplo, los ISRS o la venlafaxina, es potenciada por el bloqueo de autorreceptores y heterorreceptores presinápticos por la mirtazapina. Resultados positivos en casos resistentes. Se ha descrito un acortamiento de latencia	Buena tolerancia; el bloqueo 5HT2 y 5HT3 impide la aparición de efectos adversos serotoninérgicos
IMAO + ISRS	Efecto de potenciación serotoninérgica preferente. Asociación poco eficaz, con escasos resultados positivos y muchas complicaciones de uso	Muy peligrosa; síndromes serotoninérgicos graves
IMAO + ADT	Seguridad relativa. Asociar ADT con actividad NA en dosis bajas.	Alto riesgo de interacción
IMAO + AD de segunda generación	Se ha propuesto la asociación con mianserina. Las referencias son escasas	Seguridad relativa
RIMA + AD	Se ha utilizado la moclobemida junto con ISRS y ADT. Respuestas 50-80%	Bien tolerada, síndrome 5-HT

otro de clase diferente. En general se recomienda cambiar a uno de diferente clase si dos de la misma han sido inefectivos. Las ventajas que supondría esta estrategia sobre potenciar o asociar AD serían asegurar un mejor cumplimiento, reducir el coste del tratamiento y producir menos interacciones. Las posibilidades de sustitución que han sido reflejadas en la literatura se resumen en la tabla 3.

### Estrategias no farmacológicas

Aunque alguna de estas estrategias son revisadas en otros apartados, dada la importancia de algunas de ellas en el tratamiento de la depresión resistente, a continuación se resumen los datos esenciales sobre los resultados de dichas técnicas. La TEC es un tratamiento biológico ampliamente utilizado en la psiquiatría moderna. En las enfermedades depresivas graves

la TEC ha mostrado una eficacia similar a los AD tricíclicos y los IMAO. De los pacientes resistentes al tratamiento farmacológico, un 50% responden a la TEC, siendo el tratamiento que ha mostrado mayor eficacia en depresión resistente. Se debe recurrir a ella en cualquier momento de la evolución del paciente que por su grado de deterioro físico, riesgo de suicidio y antecedentes de refractariedad así lo requiera. Algunos autores<sup>20,21</sup> opinan que la TEC debería utilizarse antes de considerar una depresión como propiamente refractaria. Tras un curso de TEC debe instaurarse tratamiento profiláctico para evitar recaídas. Habitualmente éste se realizará con AD. Incluso en caso de resistencia farmacológica previa puede ser adecuado un mantenimiento con AD, ya que según se ha hipotetizado la TEC podría modificar dicha resistencia. En pacientes con una historia de múltiple recurrencia depresiva y/o resistencia o intolerancia farmacológica se considerará un posible tratamiento de mantenimiento con TEC.

**Tabla 3** | **Sustitución de fármacos antidepresivos utilizados en el tratamiento de la depresión resistente**

Fármaco	Datos de eficacia y seguridad
Varios AD → venlafaxina	Tres estudios abiertos con tasas de respuesta entre un 33 y un 87%. El estudio con eficacia de un 33% se hizo en pacientes que no habían respondido a tres ensayos previos con dos clases de AD o TEC. El estudio que muestra una eficacia del 87% se realizó en pacientes que sólo habían realizado un tratamiento previo con ISRS Estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con fracaso en dos ensayos previos (con ISRS o ADT); venlafaxina 200-300 mg/día fue superior a paroxetina 30-40 mg/día. Respuesta del 52% con venlafaxina y 33% con paroxetina (Poirier y Boyer, 1999). Estos resultados sugieren que una acción dual sería superior a un ISRS
ADT o ISRS → IMAO	Estrategia más popular en el tratamiento de la depresión resistente, con una eficacia >50% en todos los estudios. Siempre se debe recordar respetar los períodos de lavado, que serían de 1 semana para cambiar de ADT a IMAO y de 2 semanas para cambiar de ISRS a IMAO (excepto fluoxetina, que sería de 5 semanas por su vida media)
ISRS → mirtazapina	Fava et al. (2001), estudio abierto, n=69 pacientes no respondedores a un tratamiento con ISRS, 48% de respuesta a mirtazapina Thase et al. (2000), estudio aleatorizado, doble ciego, sertralina 120 mg/día frente a mirtazapina 30 mg/día, n=243 sujetos no respondedores a ISRS (excepto sertralina). En la tercera y cuarta semanas mirtazapina superior a sertralina (p<0,05), pero en la octava semana no se encuentran diferencias significativas. Se concluye que la mirtazapina se asocia a una respuesta más rápida
ADT → ISRS	Eficacia > 50% en ambos casos. Estudio prospectivo, controlado, doble ciego, aleatorizado y cruzado con sertralina e imipramina positivo (Thase et al., 2002)
ISRS → ADT	
ADT → ADT	Justificaciones empíricas muy limitadas, sin que existan datos concluyentes
ISRS → ISRS	No está contraindicado y se ha sugerido la eficacia, pero todos los estudios son abiertos
ISRS → bupropión	Se dispone de estudios pequeños que sugieren buenos resultados. El bupropión frente a los ISRS se asocia a un menor riesgo de aumento de peso y a un menor riesgo de disfunción sexual

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva que se ha propuesto como alternativa terapéutica en los trastornos afectivos refractarios a tratamiento farmacológico. Sin embargo, por el momento sabemos muy poco sobre el mecanismo de acción de esta técnica y sobre los cambios neurofisiológicos que induce en los pacientes depresivos. Durante el último decenio se han publicado varios trabajos explorando los efectos de la EMTr, especialmente en su variante de alta frecuencia, en pacientes depresivos. La investigación sugiere que no hay suficiente evidencia para la utilización de la EMTr en el tratamiento de la depresión, aunque dada la mala calidad de los datos no se puede excluir un posible efecto beneficioso de la técnica<sup>22</sup>.

Los estudios efectuados con estimulación del nervio vago sugieren su eficacia antidepresiva en pacientes resistentes a otros tratamientos, con respuestas que podrían mantenerse durante meses en un porcentaje elevado de los casos<sup>23,24</sup>. Se ha mostrado como una técnica bien tolerada y segura, con efectos adversos considerados por los pacientes como leves. La fotoestimulación podría considerarse como una estrategia coadyuvante en aquellos pacientes refractarios con his-

toria de patrón estacional o con un incremento sintomatológico estacional<sup>25</sup>. Con la privación de sueño se estima una respuesta del 40% en pacientes con depresión refractaria<sup>6</sup>, pero se trata de una respuesta no mantenida y faltan estudios prospectivos controlados.

La psicocirugía sólo se deberá plantear en determinadas depresiones intratables cuya única posibilidad de mejoría sea con certeza esta vía terapéutica<sup>26</sup>. La técnica de elección sería la cingulotomía bilateral<sup>27</sup>.

Los tratamientos psicosociales como algunas intervenciones psicoterapéuticas pueden ser determinantes en pacientes candidatos a ellas. Algunos autores sugieren que no se puede hablar de resistencia hasta haber realizado una intervención psicoterapéutica. Los resultados de los estudios publicados no avalan el uso de la psicoterapia como una estrategia consistente en las depresiones resistentes. No obstante, cada vez es más admitido, en determinadas circunstancias, que la combinación de una psicoterapia específica para la depresión como el tratamiento cognitivo-conductual y la farmacoterapia pueden obtener mejores resultados que la farmacoterapia sola<sup>28</sup>.

## CONCLUSIONES

La falta de una definición estandarizada del concepto de depresión resistente y de unos criterios de respuesta terapéutica dificulta la interpretación de los estudios clínicos en una situación que afecta a uno de cada tres pacientes que reciben tratamiento antidepressivo. Con los datos empíricos disponibles (tabla 1), en muchas ocasiones la decisión de esperar, potenciar, asociar o cambiar dependerá de la propia experiencia del clínico, la gravedad de la enfermedad, los efectos adversos de la primera medicación, la predisposición del paciente a tomar más de un fármaco o la respuesta, ya que, con frecuencia, no hay datos comparativos directos para evaluar la estrategia más eficaz. En la figura 1 se muestra un diagrama a modo de algoritmo con la secuencia de opciones con mayores posibilidades de éxito y minimizando los riesgos que comporta un tratamiento en el que se emplean varios fármacos. La TEC es el tratamiento que ha mostrado mayor eficacia en la depresión resistente y se debe recurrir a ella en cualquier momento del tratamiento en que la evolución del paciente así lo requiera, aunque por sus características no está exenta de complicaciones. El objetivo que debemos perseguir al tratar la depresión siempre debe ser la remisión completa y el retorno al funcionamiento psicosocial previo, pero para conseguirlo con mayor evidencia científica se necesitan nuevos estudios, metodológicamente bien diseñados, que avalen las estrategias terapéuticas disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Klein DF, Davis JM. The drug treatment of depression. *JAMA* 1970;15:212:1962-3.
- Álvarez E, Udina C, Casas M, Guillamat R. Tratamiento de las depresiones refractarias. *Acta de la 11 Reunión Nacional de Psiquiatría Biológica*. Gijón: Arcano, 1985; p. 265-70.
- 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.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment-resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
- Nelsen MR, Dunner DL. Treatment resistance in unipolar depression and other disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:541-66.
- Álvarez E, Pérez Sola V, Pérez-Blanco J, Queraltó JM, Torrubia R, Noguera R. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *J Affect Dis* 1997;42:179-86.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:387-93.
- Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry* 2002;63:95-103.
- Rocha FL, Hara C. Lamotrigine augmentation in unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:97-9.
- 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;64:403-7.
- Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. *Psychosom Med* 1999;61:698-711.
- 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;160:105-11.
- Murphy BEP, Dhar V, Ghadirian AM. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:121-6.
- O'Dwyer AM, Lightman SL, Marks MN. Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone. *J Affect Disord* 1995;33:123-8.
- Dinan TG, Lavelle E, Cooney J. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:58-61.
- Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, Linnoila M. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:639-42.
- Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1372-4.
- Medhus A, Heskestad S, Thue JF. A combination effect of mianserin (Tolvon) and tricyclic antidepressive agents. Improved antidepressive therapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1990;110:3527-8.
- Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:66-72.
- Fink M. A trial of ECT is essential before a diagnosis of refractory depression is made. En: Amsterdam J, editor. *Refractory depression*. New York: Raven Press, 199; p. 87-92.
- Rojo E, Morales L, Miró E. Indicaciones y eficacia de la TEC. En: Rojo E, Vallejo J, editores. *Terapia electroconvulsiva*. Barcelona: Masson-Salvat, 1994.
- Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Pérez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003493.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47:276-86.
- Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002;51:280-7.
- Levitt AJ, Joffe RT, Kennedy SH. Bright light augmentation in antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1991;52:336-7.
- Mahendra B. *Depression*. Lancaster: MTP Press, 1987.
- Bouckoms AJ. The role of stereotactic cingulotomy in the treatment of intractable depression. En: Amsterdam J, editor. *Refractory depression*. New York: Raven Press, 1991; p. 233-42.

28. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 18):18-24.
29. Álvarez P. Deprivación de sueño. *Psiquiatr Biologic* 1997; 4:50-4.
30. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-8.
31. Bauer M, Döpfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:427-34.
32. Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, et al. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:413-20.
33. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:437-9.
34. Nolen WA, Haffmans J. Treatment of resistant depression. Review on the efficacy of various biological treatments, specifically in major depression resistant to cyclic antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4:217-28.
35. Pérez Sola V, Soler J, Puigdemont D, Álvarez E, Artigas F. Grup de Recerca en Trastorns Afectius: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:375-9.
36. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:12-6.
37. Price LH, Charney DS, Heninger GR. Reserpine augmentation of desipramine in refractory depression: clinical and neurobiological effects. *Psychopharmacology* 1987;92:431-7.
38. Quitkin FM. The importance of dose in prescribing antidepressants. *Br J Psychiatry* 1985;147:593-7.
39. Robertson MM, Trimble MR. Major tranquilisers used as antidepressants. A review. *J Affect Disord* 1982;4:173-93.
40. Thase ME, Kremer C, Rodrigues HE. Mirtazapine versus sertraline alter SSRI non-response: presented at the 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Puerto Rico, 2000.
41. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:233-9.
42. Zohar J, Kaplan Z, Amsterdam JD. Reserpine augmentation in resistant depression: a review. En: Amsterdam J, editor. *Refractory depression*. New York: Raven Press, 1991; p. 219-22.