



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Laura Cristina Mora Portuguez

**DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO EN LA
DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO**

Director: Dr. Víctor Pérez Sola

Tutor: Dr. Enric Álvarez Martínez

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

CIBERSAM

2016

Tesis Doctoral del ciclo de Doctorado en Psiquiatría y Psicología Médica

Laura Mora Portuguez

*“Cuando busco el verano en un sueño vacío,
cuando te quema el frío si me coges la mano,
cuando la luz cansada tiene sombras de ayer,
cuando el amanecer es otra noche helada,*

*cuando juego mi muerte al verso que no escribo,
cuando sólo recibo noticias de la muerte,
cuando corta la espada de lo que ya no existe,
cuando deshojo el triste racimo de la nada.*

*Sólo puedo pedirte que me esperes
al otro lado de la nube negra,
allá donde no quedan mercaderes
que venden soledades de ginebra.*

*Al otro lado de los apagones,
al otro lado de la luna en quiebra,
allá donde se escriben las canciones
con humo blanco de la nube negra.*

*Cuando siento piedad por sentir lo que siento,
cuando no sopla el viento en ninguna ciudad,
cuando ya no se ama ni lo que se celebra,
cuando la nube negra se acomoda en mi cama,*

*cuando despierto y voto por el miedo de hoy,
cuando soy lo que soy en un espejo roto,
cuando cierro la casa porque me siento herido,
cuando es tiempo perdido preguntarme qué pasa.*

Sólo puedo pedirte que me esperes....”

*Joaquín Sabina
Nube negra, Alivio de Luto (2005)*

A mi mamá y a mi papá

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Víctor Pérez Sola por su guía y apoyo durante todo este proceso así como al Dr. Enric Álvarez Martínez. Ambos hicieron posible la conclusión de este proyecto y de otros más durante los años que fueron mis tutores tanto en el campo académico como en el profesional y personal.

Doy gracias a la Dra. Dolors Puigdemont y a todas las demás personas que forman parte del Equipo de Trastornos Afectivos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por su paciencia, colaboración e ideas que facilitaron la realización de esta investigación.

Debo agradecer al Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISS) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) de Costa Rica por financiar parte de mi estancia en este país así como a la Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID) por la oportunidad que me brindó de cursar este Programa de Doctorado y vivir esta enriquecedora experiencia al dotarme de una beca que me permitió dedicarme tiempo completo a mis estudios de doctorado durante tres años.

Agradezco al personal del Centre de Higiene i Salut Mental 9 Barris y en especial a la Dra. Paloma Lago por las facilidades prestadas para la finalización de este proyecto; así como a Antoni Camps i Mora.

Finalmente, pero no menos importante, agradezco muy especialmente a mi familia, amigas y amigos en Costa Rica que me han brindado su apoyo y afecto a través de la distancia y que me han permitido compartir con ellos lo vivido en los últimos años.

Sumario

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCION | 12 |
| 1.1 SITUACIÓN ACTUAL DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO. | 12 |
| 1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS. | 14 |
| 2. MARCO TEORICO | 17 |
| 2.1 DEFINICIÓN DE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO | 17 |
| 2.2 RESPUESTA TERAPÉUTICA, PSEUDORESISTENCIA Y GRADOS DE RESISTENCIA | 18 |
| 2.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO | 26 |
| 2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y SUBTIPOS ESPECÍFICOS DE DEPRESIÓN | 27 |
| 2.5 COMORBILIDAD CON OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS | 29 |
| 2.6 COMORBILIDAD CON ENFERMEDADES MÉDICAS | 29 |
| 2.7 TRASTORNO DEPRESIVO PERSISTENTE | 32 |
| 2.8 ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS EN DEPRESIÓN RESISTENTE..... | 33 |
| 2.8.1 <i>Estrategias de optimización</i> | 35 |
| 2.8.2 <i>Estrategias de potenciación</i> | 36 |
| 2.8.3 <i>Estrategias de cambio de antidepressivo</i> | 41 |
| 2.8.4 <i>Estrategias de combinación</i> | 46 |
| 2.8.5 <i>Uso de ketamina</i> | 48 |
| 2.8.6 <i>Resumen de las estrategias farmacológicas</i> | 49 |
| 2.9 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS EN LA DRT | 52 |
| 2.9.1 <i>Terapia electroconvulsiva</i> | 52 |
| 2.9.2 <i>Estimulación del nervio vago</i> | 52 |
| 2.9.3 <i>Estimulación magnética transcraneal repetitiva</i> | 53 |
| 2.9.4 <i>Estimulación cerebral profunda (ECP)</i> | 53 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.9.5 | <i>Estrategias psicoterapéuticas</i> | 54 |
| 2.9.6 | <i>Otras estrategias terapéuticas</i> | 55 |
| 3. | OBJETIVOS | 57 |
| 3.1 | OBJETIVO GENERAL..... | 58 |
| 3.1.1 | <i>Objetivo específico.</i> | 58 |
| 3.1.2 | <i>Objetivo secundario</i> | 58 |
| 3.2 | SUJETOS, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN..... | 59 |
| 3.3 | EXPLORACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO: | 60 |
| 4. | RESULTADOS | 61 |
| 4.1 | DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO PRINCIPAL EN PACIENTES CON DRT..... | 62 |
| 4.1.1 | <i>Trastorno depresivo mayor</i> | 67 |
| 4.1.2 | <i>Trastorno bipolar.</i> | 68 |
| 4.1.3 | <i>Trastorno Depresivo Persistente.</i> | 68 |
| 4.1.4 | <i>Trastorno de la Personalidad.</i> | 69 |
| 4.1.5 | <i>Otros diagnósticos.</i> | 69 |
| 4.2 | FACTORES PREDICTIVOS DE LA EVOLUCIÓN POSTERIOR | 70 |
| 5. | DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 71 |
| 5.1 | DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO EN PACIENTES CON TDM..... | 71 |
| 5.2 | DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO PRINCIPAL DISTINTO AL TDM | 72 |
| 6. | CONCLUSIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 77 |
| 6.1 | CONCLUSIONES..... | 77 |
| 6.2 | LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 77 |
| 7. | REFERENCIAS | 79 |
| | ANEXO I | 92 |
| | ANEXO II. | 97 |

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Factores contribuyentes a la morbilidad del TDM | 13 |
| Figura 2. Fases de la depresión..... | 19 |
| Tabla1. Antidepressant Treatment History Form (ATHF) | 21 |
| Tabla2. Escala de Thase y Rush..... | 22 |
| Tabla 3. Escala MGH-S | 23 |
| Tabla 4. Escala MSM | 25 |
| Tabla 5. Escalas de medición del nivel de resistencia y criterios de evaluación. | 26 |
| Tabla 6. Tipos de error al identificar posibles fracasos del tratamiento antidepressivo | 28 |
| Tabla 7. Factores asociados con la resistencia al tratamiento | 31 |
| Tabla 8. Subtipos clínicos del trastorno depresivo persistente según el DSM-5 | 32 |
| Tabla 9. Criterios clínicos del trastorno depresivo persistente según el DSM-5..... | 33 |
| Figura 3. Estrategias farmacológicas del manejo de la Depresión Mayor en el adulto. | 51 |
| Figura 4. Descripción del estudio..... | 61 |
| Tabla 10. Comparación de las variables estudiadas entre el grupo cuyo diagnóstico evolutivo principal se mantuvo y el grupo en que modificó | 62 |
| Tabla 11. Comparación de las variables estudiadas según diagnóstico principal entre el grupo cuyo diagnóstico evolutivo varió. | 63 |
| Gráfico 1. Pacientes con síntomas de melancolía según diagnóstico | 64 |

| | |
|--|-----------|
| Gráfico 2. Pacientes con remisión sintomática según diagnóstico..... | 65 |
| Gráfico 3. Evolución Media del Episodio Depresivo según diagnóstico (en semanas)..... | 66 |
| Gráfico 4. Media de Hamilton inicial y final según diagnóstico | 67 |
| Tabla 12. Factores predictivos de la evolución posterior según un modelo de regresión logística. | 70 |

LISTA DE ABREVIATURAS

5HT2a: receptor serotoninérgico

5HT1a: receptor serotoninérgico

5HT3: receptor serotoninérgico

ADT: antidepresivos tricíclicos

ATHF: antidepressant Treatment history form

ASG: antipsicóticos de segunda generación

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

DRT: depresión resistente al tratamiento

FDA: federal drugs and food administration

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECP: estimulación cerebral profunda

EDM: episodio depresivo mayor

EMA: agencia europea del medicamento en sus siglas en inglés

EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva

ENV: estimulación del nervio vago

HDRS-17: escala de depresión de Hamilton en la versión de 17 ítems

HDRS-21: escala de depresión de Hamilton en la versión de 21 ítems

IMAO: inhibidor de la monoaminoxidasa

IRNS: inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina

ITR: índice de Thase y Rush

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MGH-S: Massachusetts General Hospital Scale

MSM: Maudsley staging model

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NIMH: National Institute of Mental Health

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

NNT: número necesario para tratar

SCID I: Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV.

SCID II: Entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV.

STAR*D: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

TDM: Trastorno depresivo mayor

TCC: Terapia cognitivo conductual

TEC: Terapia electroconvulsiva

TIP: Terapia interpersonal

TRBD: Treatment resistant bipolar depression

Resumen

Introducción: La Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) es una condición clínica del Trastorno Depresivo Mayor (DSM-5, 296.xx) que tiene un importante impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen y en los recursos de los sistemas de salud, asociado a un mayor número de hospitalizaciones y de dosis de medicamentos psicotrópicos. **Objetivo:** Establecer el diagnóstico evolutivo, después de diez años, en una cohorte de 193 pacientes con diagnóstico principal de Trastorno Depresivo Mayor y que iniciaron tratamiento por Depresión Resistente al Tratamiento entre 1994 y 1998, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, con el fin de proponer posibles determinantes en la aparición de esta condición clínica. **Metodología:** Para establecer el diagnóstico evolutivo principal se revaloraron los pacientes con uno de dos métodos: a) revisión de la historia clínica y consenso con el psiquiatra actual o b) entrevista personal y realización de la SCID I y II. La exploración de los factores predictivos de DRT se realizó mediante una regresión logística, donde las variables explicativas estudiadas fueron: edad, género, años de evolución, presencia de criterios melancolía, duración del EDM en semanas, Índice de Thase y Rush (ITR), puntuación en la Escala de Hamilton, remisión o no de la sintomatología y como variable dependiente, el diagnóstico evolutivo. **Resultados y Conclusiones:** De los 193 pacientes iniciales de la muestra hubo 43 pérdidas y de los 150 pacientes evaluados 91 (61%) mantenían el diagnóstico principal de TDM, en 59 pacientes (39%) el diagnóstico principal cambió. De estos últimos, el 13% cambió a Trastorno Depresivo Persistente (DSM-5 300.4), el 10% a Trastorno Bipolar (DSM-5 296.4 y 296.8), el 9% a Trastorno de Personalidad (DSM-5 301.x) y el 8% a “Otros Diagnósticos” tales como Esquizofrenia, Dependencia al Alcohol y Otros Tóxicos o Trastorno Mental Orgánico. La variable relacionada con la evolución posterior, según un modelo de regresión logística es el tiempo de evolución del episodio índice, que permite pronosticar correctamente el 86% de los casos que mantienen el diagnóstico principal de TDM.

Abstract

Introduction: Treatment-resistant depression (TRD) is a clinical condition associated with Major Depression Disorder (296.xx, DSM-5) that has a considerable impact on the quality of life of those who suffer from it, as well as on health care resources. **Objective:** To establish the disorder progression after 10 years in a cohort of 150 patients with the diagnosis of Major Depression Disorder and who began treatment for TRD between 1994 and 1998 at Santa Creu i Sant Pau Hospital (Barcelona, Catalonia), in order to identify the possible predictive factors for the appearance of this condition. **Methods:** In order to establish diagnostic stability, patients were reevaluated using one of the following methods: a) review of the medical records comparing them with current psychiatrist criteria or b) personal interview and administration of SCID I and II. To determine factors predictive of TRD, we used logistic regression in which the variables were age, sex, years since diagnosis, presence of melancholic symptoms, and like independent variable the duration of the major depressive episode (in weeks), Thase and Rush Index (TRI), Hamilton Rating Scale for depression score, remission of symptoms and the disorder progression. **Results and conclusions:** We found that the diagnosis of TRD remained stable in 61% (91 patients). Of the remaining 39% (59 patients), 13% were diagnosed with Persistent Depressive Disorder (DSM-5, 300.4), 10% with Bipolar Disorder (DSM-5, 296.4 and 296.8), 9% with Personality Disorder (DSM-5, 301.x) and 8% with “Other Diagnoses”, such as Schizophrenia, Alcohol Use Disorder and Substance Use Disorder or Mental Disorders of Organic Origin. The variable related to the further development, according to a logistic regression model is the time evolution of the index episode, which allows correctly predict 86% of the cases remain the primary diagnosis of MDD.

1. INTRODUCCION

1.1 Situación actual de la Depresión Resistente al Tratamiento.

La Depresión Resistente al Tratamiento es una condición clínica asociada al Trastorno Depresivo Mayor (TDM), enfermedad mental grave que en España afecta a unos seis millones de personas, con una prevalencia a lo largo de la vida, según el European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (Alonso *et al.*, 2004) de 8,9% en hombres y del 16,5% en mujeres.

El TDM es un grave problema de salud pública internacional, dado que está asociado a una importante morbimortalidad, que incluye disfunción social y física, disminución del rendimiento laboral y un elevado riesgo de suicidio (Culpepper, 2010). Esta problemática se ve empeorada por la resistencia al tratamiento, que conlleva una baja tasa de recuperación y a una tendencia a la recurrencia y la cronicidad.

La gravedad del problema afecta también los costes para los sistemas sanitarios, ya que se estima que solo la mitad de los pacientes con esta enfermedad son detectados y diagnosticados correctamente, y no todos estos reciben un tratamiento adecuado, situación que favorece la evolución hacia la cronicidad y la recurrencia del trastorno (Fernández *et al.*, 2007; Zarate *et al.*, 2013) (v. fig. 1).

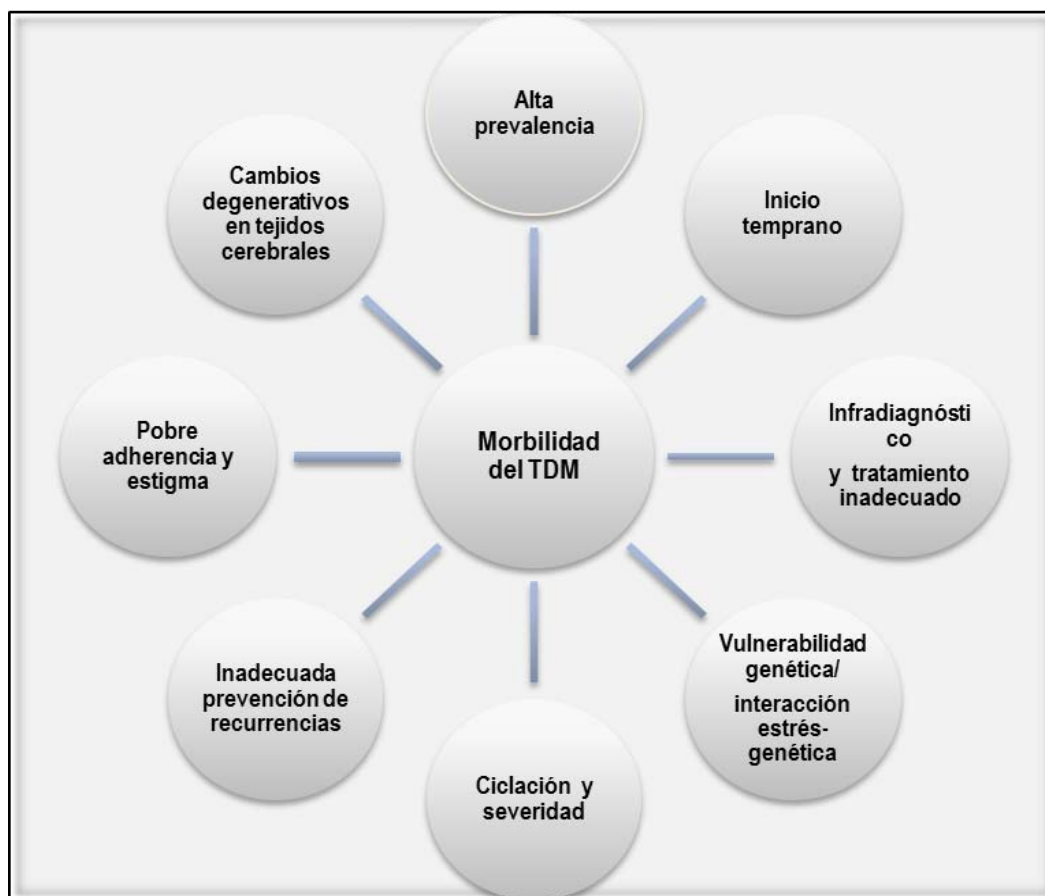


Figura 1. Factores contribuyentes a la morbilidad del TDM

Nota fuente: Adaptada de Culpepper, L. (2010). Why do you need to move beyond first-line therapy for major depression? *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(1), 4-9.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico del TDM ha evolucionado enormemente, en términos de disponibilidad, seguridad y buena tolerancia, lo que ha provocado un aumento en su utilización y, con ello, ha puesto de manifiesto la falta de una respuesta adecuada en muchos pacientes. Según un metaanálisis de ensayos clínicos publicado por Trivedi en 2003, entre un 19% y un 34% de los pacientes no responden al tratamiento antidepresivo inicial, y entre un 12% y un 15% de los pacientes tratados mostraban solo una respuesta parcial. (Sharma, Khan y Smith, 2005; Gaynes, 2009; Romera, *et al.*, 2012; Ruhé, *et al.*, 2012).

Las investigaciones sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo han mostrado que más de la mitad de los pacientes tratados no alcanza la remisión después del primer ensayo terapéutico; en consecuencia, la DRT se convierte en una condición que incrementa de manera importante la morbilidad asociada al TDM así como la discapacidad y los costes de atención y tratamiento derivados del mismo.

De acuerdo con los datos obtenidos en el estudio titulado Cost of Disorders of the Brain in Europe (Andlin-Sobocki et al., 2005), las enfermedades mentales representan un 35% del coste sanitario total; de este, el 27% corresponde a los trastornos afectivos y una buena parte de este porcentaje se debe a la resistencia al tratamiento.

A pesar del impacto del TDM y, especialmente, de la DRT en la calidad de vida de las personas y en los costes de los sistemas sanitarios, la investigación en este campo es limitada, entre otras razones, por la falta de una definición de DRT estandarizada y aceptada universalmente, ya que no se trata de una entidad clínica ni biológica claramente identificable ni se cuenta con criterios operativos que permitan la generalización de los resultados de los estudios (Ananth, 1998; Souery, Papakostas y Trivedi, 2006; Berlim y Turecki, 2007).

1.2 Antecedentes históricos.

Una de las primeras definiciones de DRT se esbozó a comienzos de la década de 1970. En diversos estudios controlados realizados con imipramina, se detectaron casos de pacientes que no respondían al tratamiento inicial o que presentaban respuestas parciales a tratamientos con clomipramina endovenosa o a combinaciones orales de diversos antidepresivos (Ayuso 1971; López-Ibor, 1971; Freyhan, 1974; Kielholz, 1979). Se definió entonces la resistencia como la ausencia de respuesta a dosis medias de 150mg de imipramina.

En revisiones posteriores (Álvarez, 1985; Fawcett y Kravitz, 1985), se define la DRT como la depresión unipolar primaria que no responde al tratamiento con 300 mg de imipramina o un antidepresivo tricíclico equivalente, o con un fármaco inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), en un tiempo mínimo de seis semanas, siempre que haya un buen cumplimiento terapéutico, que se comprobaría mediante la determinación de los niveles plasmáticos.

Uno de los estudios más importantes sobre la depresión es el llamado estudio STAR*D. Se trata de un ensayo clínico financiado por el National Institute of Mental Health de Estados Unidos (NIMH) en el que se estudia de forma secuencial la respuesta terapéutica a las diferentes estrategias utilizadas en el tratamiento de la depresión. Es el mayor ensayo clínico prospectivo sobre el tratamiento del TDM que se ha realizado. Los objetivos de este proyecto eran analizar los principios teóricos y empíricos de los tratamientos de la depresión, proponer pautas de tratamiento, estudiar prospectivamente los costes directos e indirectos de la aplicación de sus recomendaciones y evaluar la opinión del paciente.

En el estudio se incluyeron 4.041 pacientes, de los cuales 2.876 recibieron tratamiento con un ISRS en una primera etapa del estudio (citalopram 60 mg/día durante 8 semanas) (Trivedi *et al.*, 2006). En esta primera fase del estudio, solo el 30% de los pacientes alcanzó la remisión sintomática, lo que evidenció la frecuente resistencia al tratamiento (Trivedi *et al.*, 2006). En una segunda fase, se ofreció a los pacientes cuya depresión no había remitido participar en diferentes ensayos clínicos con distintas estrategias terapéuticas: de cambio, de potenciación o psicoterapia. Tras tres fases secuenciales, ninguna de las estrategias terapéuticas consiguió demostrar una mayor eficacia respecto a las demás (Trivedi *et al.*, 2006).

Tanto las estrategias de cambio como las de potenciación son opciones útiles para alcanzar la remisión, pero en el estudio se puso de manifiesto que las probabilidades de alcanzar dicha remisión disminuyen sustancialmente después de dos ensayos con antidepresivos, con lo que se requiere regímenes de medicación cada vez más complicados (Gaynes *et al.*, 2009).

Otro hallazgo del estudio fue que las recurrencias eran más frecuentes cuando los pacientes únicamente respondían de manera parcial al tratamiento en comparación con los que alcanzaron la remisión completa de los síntomas. En la primera fase hubo recurrencias en un 34% de los pacientes que alcanzaron la remisión, frente a un 59% de los que únicamente alcanzaron una respuesta parcial. En la segunda fase la diferencia fue del 47% frente a un 68%; en la tercera fase, del 42% frente a un 76%, y en la cuarta fase, del 50% frente a un 83% (Rush *et al.*, 2009; Hicks *et al.*, 2010).

El STAR*D es un estudio esencial, pero no está exento de importantes limitaciones, entre las que destacan las siguientes:

- La ausencia de un grupo control en los ensayos realizados imposibilita conocer la eficacia real de cada una de las estrategias ensayadas.
- Aunque los ensayos clínicos eran aleatorizados y enmascarados, la asignación del tratamiento se hizo de acuerdo con la predilección del paciente, que elegía entre las diferentes opciones terapéuticas.
- El grupo que decidía realizar tratamiento con psicoterapia debía de cofinanciar su tratamiento.

Finalmente, en la fase depresiva del trastorno bipolar, la remisión se obtiene más lentamente que en el TDM y la respuesta al tratamiento suele ser peor. El diagnóstico diferencial se puede facilitar por algunos factores, como la edad de inicio del trastorno, el número e intensidad de los episodios y la distribución por género en la población.

2. MARCO TEORICO

2.1 Definición de Depresión Resistente al Tratamiento

Como se mencionó en el capítulo anterior, no se ha logrado un consenso en cuanto a la mejor manera de definir la DRT y, en diversos ensayos clínicos, se han propuesto y aplicado más de 15 definiciones. Algunas de estas definiciones son las siguientes:

- Ananth (1998): Falta de respuesta a dos o más ensayos adecuados de monoterapia con distintas clases de antidepresivos, cada uno administrado por separado, en una dosis adecuada, durante un periodo de tiempo correcto.
- Sackeim (2001): Administración de una dosis adecuada de un antidepresivo (o a unas concentraciones plasmáticas mínimas) durante un tiempo suficiente y con buen cumplimiento terapéutico, pero sin lograr una respuesta o remisión. La DRT también implica recaída o recurrencia mientras se continúa con el mismo régimen de tratamiento que produjo la respuesta o remisión.
- Fava (2003): Respuesta inadecuada a una terapia antidepresiva correcta en pacientes que sufren un trastorno depresivo unipolar.
- Sharma, Khan y Smith (2005): Falta de respuesta a dos ensayos adecuados con antidepresivos. Se entiende por ensayos adecuados la administración de una concentración de imipramina mayor o igual a 250mg o de fenelzina mayor o igual a 60mg durante al menos seis semanas, así como de Fluoxetina a una concentración mayor o igual a 20mg durante ocho semanas.
- Berlim y Turecki (2007): Existe resistencia cuando dos ensayos con antidepresivos de diferentes clases farmacológicas (adecuados en términos de dosis, duración y cumplimiento) no producen una mejoría clínica significativa.

- Culpepper (2010): Una depresión que no remite después de dos ensayos con antidepresivos de diferente perfil farmacológico administrados a una dosis adecuada durante un periodo de tiempo apropiado y con un correcto cumplimiento terapéutico.

Los datos actuales indican que la evolución de la DRT es muy variable, por lo cual, en la mayoría de los estudios, se recomienda replantear el diagnóstico antes de considerar resistencia al tratamiento y reevaluar el mismo cada vez que se deba modificar la estrategia terapéutica, con la precaución de descartar siempre la posible comorbilidad con otras patologías del Eje I y II del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2014) o con Trastornos del Estado de Ánimo Debidos a Enfermedad Médica que justifiquen la ausencia o insuficiencia de la mejoría clínica (Souery et al., 2007).

2.2 Respuesta terapéutica, pseudoresistencia y grados de resistencia

Es importante definir algunos otros conceptos que frecuentemente se utilizan al referirse a la respuesta al tratamiento antidepresivo y que intentan señalar el grado de resistencia antidepresiva o el grado de respuesta al tratamiento, pero cuyo significado varía según los autores.

Uno de estos conceptos es la remisión parcial, definida como la respuesta al tratamiento sin llegar a alcanzar la remisión completa en al menos dos ensayos diferentes con antidepresivos de distintas clases (Sharma *et al.*, 2005). Este mismo autor define la respuesta terapéutica como la ausencia de síntomas significativos sin discapacidad funcional en un periodo menor de dos meses y, la remisión completa, como la ausencia de síntomas significativos durante un periodo mayor de dos meses manteniendo una dosis constante de antidepresivos.

Tradicionalmente, se consideraba como éxito en el tratamiento de la depresión una respuesta a la medicación que conllevara, como mínimo, un 50% de reducción de los síntomas medidos por las diferentes escalas existentes. En la actualidad este concepto ha sido reemplazado por el de remisión sintomática, que implicaría un estado libre de síntomas y un regreso a los niveles de funcionamiento premórbidos (Bakish, 2001; Sharma et al., 2005).

El término respuesta subóptima fue propuesto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) como indicación terapéutica para fármacos cuyo objetivo es mejorar la

respuesta terapéutica de tratamiento antidepresivo. Sería el equivalente a la respuesta parcial, pero haciendo especial incidencia en los síntomas residuales a los que con frecuencia no se les da la importancia que realmente tienen en el pronóstico y la funcionalidad del paciente (v. fig. 2).

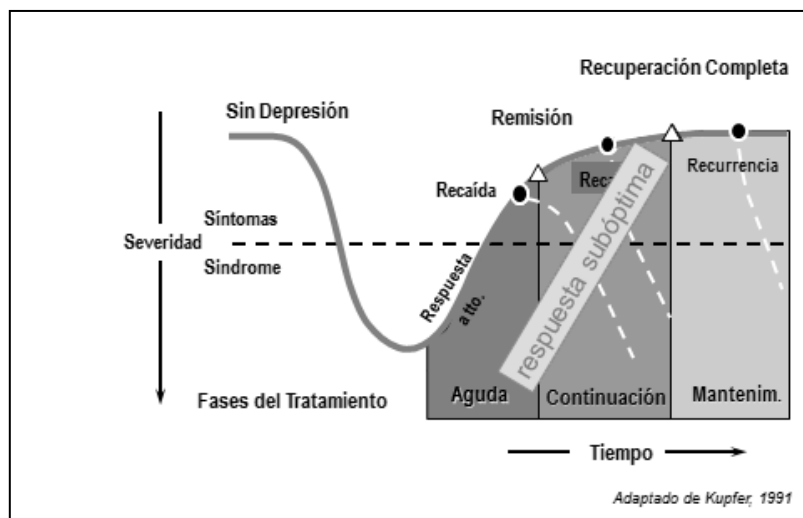


Figura 2. Fases de la depresión

Nota fuente: Adaptada de Kupfer, D. (1991). Long-term treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry.52, 28-34.

La remisión también puede definirse mediante la puntuación en las escalas; por ejemplo, como una puntuación final en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HDRS-17, por sus siglas en inglés) (Hamilton, 1960) menor o igual a 10, o como una puntuación final en la HDRS-21 (la misma escala de Hamilton en la versión de 21 ítems) menor o igual a 8.

Otro concepto que es importante definir es la recaída. Se considera que se ha producido una recaída cuando, antes de que hayan pasado seis meses desde la resolución del episodio depresivo previo, se cumplen los criterios del DSM-5 para un episodio depresivo mayor (EDM (Hart, Craighead y Craighead, 2001); mientras que la recurrencia sería un nuevo episodio después de los seis meses. Tanto la recaída como la recurrencia son fenómenos comunes durante el tratamiento continuo con

antidepresivos. Se ha encontrado que entre un 10% y un 30% de los casos, la sintomatología depresiva reaparece durante el curso del tratamiento; no obstante, típicamente la recaída y la recurrencia no se incluyen dentro de la definición de DRT, porque se consideran fenómenos fisiopatológicos diferentes. (Rush et al., 2009).

La pseudoresistencia hace referencia a aquellos casos que no responden pero que han recibido un tratamiento inadecuado en términos de duración o de la dosis del antidepresivo (Fava, 2003) o que fueron diagnosticados erróneamente.

Dentro de la definición de DRT también debe tenerse en cuenta el grado de resistencia, ya que puede variar desde una respuesta parcial ante un ensayo con monoterapia hasta el fracaso en múltiples ensayos con antidepresivos, técnicas de aumentación o incluso a la terapia electroconvulsiva. Debido a esto, se ha tratado de establecer una clasificación de la resistencia al tratamiento mediante escalas de resistencia.

La primera escala fue la llamada *Antidepressant Treatment History Form (ATHF)* (Sackeim et al., 1990), que originalmente fue diseñada para valorar el poder antidepresivo antes de la terapia electroconvulsiva (TEC). Describe cinco niveles de tratamiento con antidepresivos, desde 0 (no tratamiento) hasta 5 (dosis altas potenciadas con carbonato de litio o con triyodotironina-T3-) durante al menos 4 semanas, incluyendo antipsicóticos en los casos de TDM con síntomas psicóticos. En la primera versión de la escala, se podían obtener resultados de entre 0 y 34 en los casos en que se utilizaban varios antidepresivos; pero en las versiones posteriores se limitó la clasificación de la resistencia entre 0 y 5 para cada antidepresivo utilizado en un mismo episodio.

Ruhé et al. (2012) consideran que esta escala tiene la ventaja de permitir obtener un índice para cada tratamiento, lo que facilita su uso. Es explícita en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento para clasificar su poder antidepresivo. También es importante anotar que esta escala diferencia entre los tratamientos para los episodios depresivos con y sin síntomas psicóticos. Además, por la forma en que evalúa de manera separada cada tratamiento, no establece jerarquías entre ellos ni implica preferencias entre los diferentes tipos de antidepresivos a la hora de hacer cambios de tratamiento. Como desventajas, estos mismos autores señalan que no contempla estrategias de combinación ni otros tratamientos como la psicoterapia, y que no proporciona

información sobre el posible pronóstico. Por otro lado, el número total de tratamientos utilizados no está explícito en cada nivel de resistencia. En la tabla 4 se resume una adaptación de la ATHF.

Tabla1. Antidepressant Treatment History Form (ATHF)

| Nivel | Tratamiento |
|-------|---|
| 0 | Sin tratamiento o con fármacos sin acción psicotrópica conocida |
| 1 | Cualquier antidepresivo usado por lo menos durante 4 semanas con una dosis diaria mínima adecuada. Entre 1 y 3 sesiones de TEC ^a En TDM ^b con psicosis, cualquier antidepresivo potenciado con un equivalente a 400mg/diarios de clorpromazina o utilizado durante < 3 semanas. |
| 2 | Cualquier antidepresivo usado durante más de 4 semanas con una dosis diaria adecuada. Entre 4 y 6 sesiones de TEC ^a . En TDM ^b con psicosis si usa un equivalente a 400mg /día de clorpromazina o durante < 3 semanas o en monoterapia con antipsicótico a dosis equivalente a >400mg/día de clorpromazina o durante > 3 semanas. |
| 3 | Cualquier fármaco utilizado durante más de 4 semanas como mínimo a una dosis diaria adecuada. Entre 7 y 9 sesiones de TEC ^a unilateral. En TDM ^b con psicosis, potenciación con un equivalente a 400mg/día de clorpromazina o durante >3 semanas. |
| 4 | Cualquier fármaco durante > 4 semanas a la dosis máxima o cualquier fármaco del nivel 3 potenciado con litio durante >2 semanas. Entre 10 y 12 sesiones de TEC ^a unilateral o entre 7 y 9 sesiones bilaterales En TDM ^b con psicosis, potenciación con un equivalente a 400mg/día de clorpromazina o durante >3 semanas |
| 5 | Cualquier fármaco del nivel 4 potenciado con litio durante > 2 semanas. Más de 13 sesiones de TEC ^a unilateral o más de 10 sesiones bilaterales. En TDM ^b con psicosis, potenciación con un equivalente a 400mg/día de clorpromazina o durante >3 semanas |

Fuente: Adaptación de Sackeim, H., Prudic, J., Devanand, D., Decina, P., Kerr, B. & Malitz, S. (1990). The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10(2), 96-104

^aTEC: terapia electroconvulsiva ^bTDM: trastorno depresivo mayor

Dentro de las escalas de medición de la DRT, una de las más aceptadas en la literatura médica es la propuesta por Thase y Rush (1995), que se resume en la tabla 2. En ella los autores intentan establecer la diferencia entre resistencia relativa al tratamiento, resistencia propiamente dicha y refractoriedad, utilizando una escala continua de cinco niveles de resistencia que va desde el fracaso terapéutico en un ensayo con monoterapia (nivel I) a la resistencia a múltiples clases de antidepresivos y TEC bilateral (nivel V).

Tabla2. Escala de Thase y Rush

| Nivel | Tratamiento |
|-------|--|
| 0 | Ausencia de tratamiento adecuado |
| 1 | Ausencia de respuesta a un tratamiento adecuado (monoterapia) |
| 2 | Ausencia de respuesta a dos tratamientos adecuados de diferente perfil farmacológico |
| 3 | Nivel 2 + fracaso de una estrategia de potenciación de un solo antidepresivo |
| 4 | Nivel 3 + fracaso de una segunda potenciación |
| 5 | Nivel 4 + fracaso de TEC ^a |

Fuente: Adaptación de Thase, M. & Rush, J. (1995). Treatment resistant depression. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Raven Press, New York, 1081-1097

^aTEC: terapia electroconvulsiva

Algunos autores plantean críticas a la clasificación de Thase y Rush, ya que su valor predictivo con respecto a la respuesta al tratamiento no se ha establecido sistemáticamente. Luego, el grado de intensidad de cada ensayo terapéutico en términos de dosis y duración de los mismos no se tiene en cuenta al definir el nivel de resistencia, es decir, que un ensayo con un antidepresivo a altas dosis durante doce semanas sería comparable con un ensayo a dosis medias por un periodo de seis semanas.

Por otro lado, ese modelo asume que los casos que no responden a dos antidepresivos de distinta clase tendrán un nivel de resistencia mayor que aquellos que no responden a dos agentes de la misma clase, lo que implica de forma indirecta que el cambio a un antidepresivo de la misma clase es menos efectivo que el cambio a un antidepresivo de una clase distinta, un tema en el que no se

ha logrado consenso entre los autores (Thase, Kremer y Rodríguez, 2001; Fava, 2003; Trivedi, 2003; Pigott *et al.*, 2010)

Otra crítica a la clasificación de Thase y Rush es que implícitamente establece una jerarquía entre los diferentes tratamientos antidepresivos: los IMAO se consideran superiores a los antidepresivos tricíclicos (ADT) y a los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS), y la TEC se considera más efectiva que los ISRS, pero esta jerarquía no ha sido comprobada mediante metaanálisis de ensayos clínicos (Pigott *et al.*, 2010).

Un grupo de investigadores del Massachusetts General Hospital ha planteado otro método de clasificación de la resistencia que considera tanto el número de ensayos terapéuticos como la intensidad de cada ensayo, sin plantear jerarquías entre las diferentes clases de antidepresivos. Según este modelo, cuanto más alta sea la puntuación obtenida en la escala, mayor será el grado de resistencia al tratamiento; pero su valor predictivo no ha sido probado aún empíricamente en cuanto a la respuesta al tratamiento (Fava, 2003). Esta escala se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Escala MGH-S

| Nivel | Tratamiento |
|-------|---|
| 1 | La ausencia de respuesta a cada ensayo adecuado (al menos 6 semanas de antidepresivo a dosis adecuadas) genera un punto en la escala de resistencia (un punto por ensayo) |
| 2 | Cada optimización de la dosis, optimización de la duración y potenciación o combinación en cada ensayo con antidepresivos aumenta la puntuación (0,5 punto por estrategia) |
| 3 | El uso de la TEC ^a aumenta la puntuación total en 3 puntos |

Fuente: Adaptado de Fava, M. (2003). Definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53 (8), 649-59

^aTEC: terapia electroconvulsiva

Fedaku *et al.* (2009) proponen el *Maudsley Staging Model* (MSM), que resume el estadio actual de la DRT en una sola puntuación, entre 3 y 15, ordenando los estadios en 3 niveles: leve, cuando la

puntuación se sitúa entre 3 y 6 puntos; moderado, si se alcanza una puntuación entre 7 y 10; y grave, si está entre 11 y 15.

Como ventajas de esta escala, Ruhé *et al.* (2012) consideran el hecho de que valora de la misma manera la estrategia de sustitución por un antidepresivo de una misma familia o de una clase distinta y que presta mayor atención a las estrategias de potenciación y a la TEC. Por otro lado, a diferencia de los modelos descritos anteriormente, esta escala incorpora la medición de dos características importantes en la enfermedad, tanto la duración como la gravedad del EDM para determinar el estadio de la DRT. Es muy sencilla de utilizar y puede servir como método de medición de tres dimensiones: duración (1-3), gravedad (1-5) y tratamiento (1-7).

Como desventajas de este método, los mismos autores consideran que, en primer lugar, además del número de sustituciones, debe incluirse el número de estrategias de potenciación, así como de combinación de antidepresivos. En segundo lugar, consideran una desventaja que la duración de la enfermedad se divida de manera arbitraria en tres categorías que no siempre están relacionadas con la resistencia al tratamiento. Finalmente, la tercera desventaja, según los autores, es que debería incluir dos dimensiones adicionales, que serían el nivel de funcionamiento y los estresores psicosociales.

Tabla 4. Escala MSM

| Parámetros/Dimensiones | Especificaciones de los parámetros | Puntuación |
|--|------------------------------------|-------------|
| Duración | Agudo = 0-12 meses | 1 |
| | Subagudo= 13-24 meses | 2 |
| | Crónico >24 meses | 3 |
| Gravedad de los síntomas | Subsindrómico | 1 |
| | Sindrómico: | |
| | Leve | 2 |
| | Moderado | 3 |
| | Grave sin psicosis | 4 |
| | Grave con psicosis | 5 |
| Tratamientos fallidos con antidepresivos | Nivel 1: 1-2 AD ^a | 1 |
| | Nivel 2: 3-4 AD ^a | 2 |
| | Nivel 3: 5-6 AD ^a | 3 |
| | Nivel 4: 7-10 AD ^a | 4 |
| | Nivel 5: >10 AD ^a | 5 |
| Potenciaciones | No utilizadas | 0 |
| | Utilizada | 1 |
| Terapia electroconvulsiva | No utilizada | 0 |
| | Utilizada | 1 |
| Total | | 3-15 |

Fuente: Adaptado de Fava, M. (2003). Definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53 (8), 649-59.

^aAD: fármacos antidepresivos

En la tabla 5 se resumen las principales características de cada una de las escalas de medición de los niveles de resistencia de la DRT, haciendo énfasis en las diferencias entre ellos, en relación a si brindan información clínica adicional o si jerarquizan entre las diferentes técnicas de manejo de este tipo de depresión.

Tabla 5. Escalas de medición del nivel de resistencia y criterios de evaluación.

| Escala | Claridad operativa | Implica jerarquía entre antidepresivos o entre eficacia de estrategias de sustitución | Potenciación o combinación | Inclusión de técnicas no farmacológicas | Información adicional sobre pronóstico |
|--------------------|---------------------------------|---|----------------------------|---|--|
| ATHF ^a | Buena | Ninguna | Potenciación | Solo TEC | Ninguna |
| TRSM ^b | No específica dosis ni duración | Jerarquía entre antidepresivos y sustitución | No incluido | Solo TEC | Ninguna |
| MGH-s ^c | Buena | Ninguna | Potenciación y combinación | Solo TEC | Ninguna |
| MSM ^d | Buena | Ninguna | Potenciación | Solo TEC | Duración del episodio inicial y gravedad |

Fuente: Adaptado de Fava, M. (2003). Definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53 (8), 649-59

^aATHF: Antidepressant Treatment History Form ^bTRSM: Índice de resistencia propuesto por Thase y Rush ^cMGH-S: Método de clasificación de la DRT del Massachusetts General Hospital

^dMSM: *Maudsley Staging Model*

2.3 Respuesta al tratamiento antidepresivo

Al realizar la valoración diagnóstica de un paciente con depresión, se deben identificar factores de riesgo asociados con la resistencia al tratamiento, incluyendo los diferentes subtipos de depresión además de las comorbilidades tanto médicas como psiquiátricas que pudieran afectar el curso y la evolución del tratamiento. Por otro lado, cuando se evalúa a pacientes que no han respondido al primer ensayo terapéutico con antidepresivos, se hace necesario confirmar el diagnóstico primario y que el paciente cumple el tratamiento correctamente manteniéndolo a una dosis adecuada y durante suficiente tiempo (Gaynes, 2009; Álvarez, *et al.*, 2011; Thase, M., 2012).

Se han identificado varios factores de riesgo para una respuesta inadecuada al tratamiento con antidepresivos, que incluyen un diagnóstico equivocado, subtipos depresivos específicos, comorbilidades psiquiátricas y médicas, así como aspectos relacionados con el cumplimiento terapéutico o las características farmacocinéticas individuales, que también pueden desempeñar un papel en la respuesta a los antidepresivos. Por lo tanto, una estrategia inicial sería identificar a los pacientes que podrían presentar una respuesta parcial, para luego monitorizarlos y tratarlos de manera intensiva.

2.4 Diagnóstico diferencial y subtipos específicos de depresión

Hacer un diagnóstico correcto es imprescindible a la hora de establecer la existencia de resistencia al tratamiento y el grado de esta, ya que un fallo diagnóstico lleva a tratar como resistentes a pacientes que en realidad presentan un trastorno distinto al TDM y, por lo tanto, requieren estrategias terapéuticas diferentes e implican un pronóstico diferente.

Los subtipos de depresión que se asocian con más frecuencia a una respuesta deficiente al tratamiento y que suelen confundirse con DRT son la depresión atípica, la depresión psicótica y la fase depresiva del trastorno bipolar (Berlim y Turecki, 2007; Álvarez, *et al.*, 2011), así como la depresión crónica (Gaynes, 2009).

La depresión atípica se caracteriza principalmente por la presencia de síntomas vegetativos invertidos como aumento de peso, hiperexia e hipersomnias, además de hipersensibilidad al rechazo, humor reactivo y sensación de pesadez en extremidades. Se ha visto que responde mejor a los IMAO que a los ADT, a los que presenta una resistencia relativa (Berlim y Turecki, 2007).

La depresión psicótica se caracteriza por la presencia de alucinaciones e ideas delirantes, generalmente congruentes con el tono afectivo, y se ha visto que responde mejor a la TEC o a la combinación de antidepresivos con antipsicóticos que a la monoterapia con antidepresivos. Además se asocia con un mayor tiempo de recuperación y mayor gravedad de los síntomas.

Un estudio mostró que los pacientes con depresión crónica presentan una mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad y síndromes somáticos y una edad de inicio menor, además de requerir tratamiento con más frecuencia que los pacientes con depresión episódica (Angst *et al.*, 2009).

La gravedad de la depresión también se asocia con una respuesta deficiente al tratamiento, por cursar con mayor comorbilidad, mayor tiempo para alcanzar la remisión, mayor disfunción, mayor riesgo de recurrencia y mayor presencia de ideación suicida. El estudio STAR*D mostró que los pacientes con síntomas más graves tenían hasta 3 veces menos posibilidades de recuperación que aquellos con una depresión leve o moderada (Trivedi et al., 2006).

Tabla 6. Tipos de error al identificar posibles fracasos del tratamiento antidepressivo

| Tipos de error | Descripción | Datos cuantificados |
|-----------------------|--|---|
| Tipo 1 | Error en el diagnóstico y manejo del trastorno bipolar | >30% de pacientes nunca son diagnosticados ni tratados como trastorno bipolar |
| Tipo 2 | Error en el diagnóstico y manejo de la depresión psicótica | Pacientes que son diagnosticados erróneamente. |
| Tipo 3 | Error en el diagnóstico y manejo de la depresión melancólica | Un alto porcentaje de pacientes son subdiagnosticados con depresión no melancólica |
| Tipo 4 | Diagnóstico y/o manejo de una depresión no melancólica como si fuera melancólica | Pacientes con diagnóstico erróneo de depresión melancólica |
| Tipo 5 | Subdiagnóstico de depresiones secundarias | Trastornos psiquiátricos comórbidos son erróneamente diagnosticados |
| Tipo 6 | Error al identificar determinantes orgánicos | Pacientes con patologías médicas que no son consideradas como contribuyentes a la depresión |

Fuente: Adaptado de Gaynes, B., Warden, D., Trivedi, M., Wisniewski, S., Fava, M. & Rush, A. (2009). What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*, 60(11), 1439-45.

2.5 Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos

Otro grupo de pacientes que presentaría una peor respuesta al tratamiento son las personas que presentan un trastorno psiquiátrico primario no afectivo o comorbilidad, tanto con trastornos del Eje I como del Eje II del DSM-5. La depresión con comorbilidad con trastornos de ansiedad se ha asociado a una mayor tendencia a la cronicidad, mayor intolerancia y peor respuesta a los antidepresivos, mayor gravedad de los síntomas, peor funcionamiento global y mayor frecuencia de intentos de suicidio. Los trastornos de ansiedad más relevantes serían la Fobia Social, el Síndrome de Estrés Postraumático, el Trastorno Obsesivo Compulsivo y el Trastorno de Ansiedad Generalizada. (Trivedi *et al.*, 2006).

En pacientes que han requerido hospitalización, se ha encontrado un 30-70% de comorbilidad con trastornos del Eje II del DSM-5, y es particularmente prevalente el diagnóstico de Trastorno Límite de la Personalidad (Gaynes, 2009).

La comorbilidad con los trastornos por uso y dependencia de alcohol u otras sustancias también se ha asociado a un mayor grado de resistencia al tratamiento antidepresivo.

2.6 Comorbilidad con enfermedades médicas

La comorbilidad con enfermedades médicas es otro factor que podría inducir resistencia al tratamiento, en especial la disfunción tiroidea, la enfermedad de Cushing, la enfermedad de Parkinson, el carcinoma de páncreas, las enfermedades del tejido conectivo, los déficits vitamínicos, las infecciones víricas, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la infección por VIH y el dolor crónico (Safont *et al.*, 2003; Gaynes, 2009; Romera, *et al.*, 2012).

En el START*D se encontró que pacientes con TDM y diabetes mellitus presentaban más síntomas somáticos de depresión, como aumento del apetito, enlentecimiento psicomotor o pesadez en las extremidades, que los pacientes con TDM sin diabetes.

Debe tenerse en cuenta la sintomatología depresiva inducida por algunos fármacos como los beta-bloqueantes, algunos agentes inmunosupresores, los corticoides y sedantes, entre otros. (Safont *et al.*, 2003)

Ananth (1998) resume los factores más importantes a la hora de predecir la respuesta antidepresiva, señalando que serán más resistentes al tratamiento los pacientes que presenten:

- Género femenino
- Depresión de tipo unipolar
- Personalidad premórbida neurótica
- Antecedente de disfunción tiroidea
- Predisposición familiar a trastornos afectivos
- Retraso en el inicio del tratamiento
- Tratamiento inadecuado
- Múltiples pérdidas

Otros autores incluyen como predictores de la respuesta antidepresivas factores como la falta de respuesta a tratamientos previos, los años de evolución de la enfermedad, la gravedad de la misma, el número de hospitalizaciones, la presencia de criterios de melancolía o ideas de suicidio entre otros (Souery *et. al*, 2007; Gaynes, 2009; Berlim y Turecki, 2010; Zarate *et al*, 2013).

Tabla 7. Factores asociados con la resistencia al tratamiento

| Variable | Regresión P valor | Logística Inicial Odds ratio | Univariable 95% CI del Odds ratio |
|---|------------------------------|---|--|
| Comorbilidad con trastorno de ansiedad generalizada | <0,001 | 2,6 | 1,8 a 3,6 |
| Comorbilidad con trastorno de angustia | <0,001 | 3,2 | 2,1 a 5,0 |
| Riesgo de suicidio asociado | <0,001 | 2,2 | 1,6 a 3,0 |
| Intensidad grave vs intensidad moderada | 0,001 | 1,7 | 1,2 a 2,3 |
| Hospitalizaciones >1 | 0,003 | 1,6 | 1,2 a 2,1 |
| Fobia social | 0,008 | 2,1 | 1,2 a 3,6 |
| Episodios recurrentes vs episodio único | 0,009 | 1,5 | 1,1 a 2,0 |
| Edad de inicio <18 años | 0,009 | 2,0 | 1,2 a 3,3 |
| Síntomas melancólicos | 0,018 | 1,5 | 1,1 a 2,3 |
| Historia de falta de respuesta al primer tratamiento antidepressivo | 0,019 | 1,6 | 1,1 a 2,5 |
| Trastorno de la personalidad | 0,049 | 1,7 | 1,0 a 2,9 |

Fuente: Adaptado de Gaynes, B., Warden, D., Trivedi, M., Wisniewski, S., Fava, M. & Rush, A. (2009). What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*, 60(11), 1439-45.

2.7 Trastorno Depresivo Persistente

Internacionalmente, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5) define al trastorno distímico como una nueva categoría, “Trastorno Depresivo Persistente”, cuyos subtipos clínicos se incluyen en la tabla 8.

Tabla 8. Subtipos clínicos del trastorno depresivo persistente según el DSM-5

SUBTIPOS CLÍNICOS DEL TRASTORNO DEPRESIVO PERSISTENTE

| |
|--|
| Con ansiedad |
| Con sintomatología mixta |
| Con síntomas melancólicos |
| Con síntomas atípicos |
| Con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo |
| Con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo |
| Con inicio en el parto o puerperio |

Fuente: Adaptado de American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5ªed.) Washington, DC: Author.

Se especifica si la remisión es parcial o total y si el inicio es temprano (antes de los 21 años) o tardío (después de los 21 años). Así mismo, clasifica a los individuos que sufren dos o más años síntomas depresivos en dos posibles categorías: el Trastorno Distímico, que especifica un periodo inicial de dos años de síntomas depresivos sin llegar a cumplir los criterios para un EDM, y el Trastorno Depresivo Mayor Crónico, que sería aquella en la que no se alcanza la recuperación tras un plazo de dos años desde la aparición del EDM.

La existencia de estas dos categorías implica que existen diferencias significativas entre ellas en cuanto a curso y evolución del trastorno, antecedentes familiares, tratamiento, etcétera. Sin embargo, los estudios que han comparado la depresión crónica con el trastorno distímico no han encontrado diferencias significativas en cuanto a variables demográficas, patrones de síntomas, respuesta al tratamiento o historia familiar. (APA, 2010). Además existe una considerable cantidad de datos que ponen de manifiesto que los estados depresivos crónicos, ya sean etiquetados como trastorno distímico o como depresión mayor crónica, se asocian a una peor respuesta al tratamiento y un aumento de la morbimortalidad a largo plazo.

Tabla 9. Criterios clínicos del trastorno depresivo persistente según el DSM-5

| TRASTORNO DEPRESIVO PERSISTENTE | CRITERIOS CLÍNICOS |
|--|---|
| Con síndrome distímico puro | Sin criterios para EDM en ningún momento en los últimos 2 años |
| Con episodios persistentes de depresión mayor | Criterios para EDM en todo momento durante los últimos 2 años |
| Con episodios depresivos mayores intermitentes, sin episodio actual | Sin criterios para EDM actuales pero ha habido 1 o más EDM en los últimos 2 años. |
| Con episodios depresivos mayores intermitentes, con episodio actual: | Criterios para EDM actuales pero con períodos de al menos 8 semanas, en los últimos 2 años, sin cumplir criterios. Especifica si: Leve, Moderado o Grave |

Fuente: Adaptado de American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5ªed.) Washington, DC: Author.

Si se cumplen todos los criterios para un EDM en algún momento durante el episodio actual de enfermedad, se les debe dar un diagnóstico de TDM. De lo contrario, se justifica un diagnóstico de otro trastorno depresivo específico o trastorno depresivo no especificado.

2.8 Estrategias farmacológicas en depresión resistente

Si bien no existe consenso en la definición de la DRT, sí lo existe en que antes de considerar que una persona es portadora de una DRT, debe haber recibido un tratamiento antidepresivo adecuado; de ahí la importancia de definir cuándo se considera que el tratamiento fue adecuado en cuanto a la dosis y duración del mismo, ya que, tanto una dosificación como una duración del tratamiento insuficientes inducen pseudoresistencia (Souery *et al.*, 2007; Keitner y Mansfield, 2012).

La duración del tratamiento antidepresivo no está estandarizada en la literatura médica, pero las investigaciones sugieren que se debe utilizar un antidepresivo a dosis eficaces (demostradas, por ejemplo, en ensayos clínicos controlados a doble ciego) por lo menos durante un periodo de seis

semanas, para poder medir el grado de respuesta en pacientes con el diagnóstico de TDM (Fava, 2003; Trivedi, 2003; Berlim y Turecki, 2007; McIntyre et al., 2014)

En algunos estudios se ha encontrado que pacientes que no respondieron a ensayos de tres y cuatro semanas sí lo hicieron cuando el tratamiento se prolongó hasta las ocho semanas (Rush *et al.*, 2009; Gaynes, 2009), por lo que no hay consenso en cuanto a la duración del mismo. Tampoco existe consenso entre los autores en cuanto a la dosis de antidepresivo que debe administrarse para considerar que el tratamiento fue adecuado. Sharma *et al.* (2005) consideran un ensayo con imipramina a dosis de 250mg o fenelzina a 60mg o fluoxetina a 20mg como las dosis diarias mínimas para poder concluir que existe resistencia al tratamiento.

Se han realizado pocas investigaciones sobre el cumplimiento en psiquiatría, pero este fenómeno podría representar un factor significativo en la resistencia. La falta de cumplimiento terapéutico es muy prevalente y contribuye en forma importante en la falta de respuesta; se estima que genera hasta un 20% de los casos considerados resistentes.

La determinación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos puede ser una herramienta para controlar el cumplimiento terapéutico y también puede mostrar diferencias individuales inusuales en las características farmacocinéticas (por metabolismo rápido o malabsorción, entre otras) que llevan a concentraciones plasmáticas bajas, reduciendo la efectividad y provocando resistencia (Fornaro y Giosuè, 2009).

Ante la falta de respuesta a un tratamiento antidepresivo convencional, las estrategias que se pueden utilizar para solucionar la resistencia varían notablemente, pero se debe empezar siempre por una reevaluación diagnóstica, considerando la comorbilidad médica y psiquiátrica (Bowden, 2001; Safont *et al.*, 2003; Shelton, Osuntokun, Heinloth y Corya, 2010; Romera, *et al.*, 2012)

La respuesta a la pregunta de cómo proceder tras un tratamiento antidepresivo inicial fallido es esencial, ya que una elección adecuada puede mejorar la respuesta y alcanzar la remisión de los síntomas, mientras que una depresión resistente lleva a un curso crónico de la enfermedad asociado a mayor comorbilidad.

Existen numerosas opciones y muchas de ellas se recomiendan en las guías clínicas. Sin embargo, aún no se ha logrado un consenso sobre cuál es el paso a seguir una vez determinado el fracaso terapéutico inicial, ya que no se ha demostrado cuál de las opciones es la mejor. Connolly y Thase (2011) realizaron una revisión de las principales guías clínicas de manejo farmacológico de la depresión y encontraron que, si bien existe mucha información sobre el manejo inicial del TDM, las recomendaciones para el manejo de la DRT son más limitadas. En líneas generales las guías consultadas por los autores recomiendan como siguiente paso, una vez optimizado el tratamiento antidepressivo inicial tanto en duración como en dosis, lo siguiente:

- Añadir psicoterapia.
- Potenciar el tratamiento con litio.
- Potenciar con antipsicóticos de segunda generación.
- Potenciar con T3
- Cambiar a otro antidepressivo.

Los autores también señalan que las estrategias de combinación con dos antidepressivos o la potenciación con estimulantes son prácticas comunes, pero que tienen relativamente poca evidencia que las avale.

Las terapias de neuroestimulación, como la TEC o la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), se recomiendan como opciones posteriores en los casos de más larga evolución.

Y finalmente consideran que la adición de psicoterapia es una opción efectiva que además no es incompatible con futuros cambios farmacológicos.

2.8.1 Estrategias de optimización

La optimización es el primer paso en el manejo de la DRT. Implica un aumento en la dosis inicial del tratamiento antidepressivo una vez descartada la falta de cumplimiento terapéutico y las posibles interacciones medicamentosas. El aumento en la dosis será hasta la dosis máxima recomendada para el antidepressivo que se está utilizando.

2.8.2 Estrategias de potenciación

Esta estrategia consiste en añadir a la terapia inicial un fármaco sin actividad antidepresiva propia que va a potenciar el efecto antidepresivo del primer medicamento. Ofrece la ventaja de aumentar o mantener la respuesta obtenida con el primer fármaco, favorece una respuesta terapéutica más rápida y disminuye el periodo de latencia del antidepresivo. Los fármacos que más comúnmente se utilizan en la potenciación son el carbonato de litio, la T3, el pindolol y los antipsicóticos de segunda generación (Trivedi, 2006; Connolly y Thase, 2011; Wright *et al.*, 2013).

2.8.2.1 Potenciación con carbonato de litio

El carbonato de litio es una de los fármacos más antiguos utilizados en psiquiatría. Se utiliza desde la década de 1960 como potenciador de antidepresivos. Desde entonces es la estrategia de potenciación más estudiada en la literatura. Inicialmente se planteaba que actuaba aumentando la acción serotoninérgica, pero después de 30 años de investigación, no hay una respuesta definitiva y este mecanismo de acción sigue siendo una hipótesis.

En la práctica clínica se sabe que el carbonato de litio se utiliza con más precaución que la recomendada en la literatura como potenciador de los ISRS, debido a los efectos secundarios frecuentes y al estrecho índice de toxicidad tiroidea y renal.(McIntyre *et al.*, 2014).

La potenciación de los ISRS con carbonato de litio es probable que sea beneficioso en personas con DRT, sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre esta estrategia y la potenciación con ASG. (Edwards, *et al.*, 2013)

Los estudios de costo-efectividad sugieren que la potenciación con litio es más barata y más eficaz que potenciando con ASG, aunque esta afirmación no es definitiva por la falta de estudios en este sentido. (Edwards, *et al.*, 2013)

2.8.2.2 Potenciación con T3

La T3 no ha sido tan estudiada como el carbonato de litio en su uso como potenciador del tratamiento antidepresivo. A diferencia del tratamiento para el hipotiroidismo, en el que se aconseja el uso de levotiroxina (T4), la forma recomendada para potenciar los antidepresivos es la T3, debido a que tiene un inicio de acción más rápido y ejerce mayor efecto sobre el sistema nervioso central. En el STAR*D se encuentra que la T3 es más eficiente que el carbonato de litio como

potenciador del tratamiento antidepresivo, pero esta diferencia entre ambos fármacos no fue estadísticamente significativa (Gaynes *et al.*, 2009; Connolly y Thase, 2011).

En vista de estos hallazgos y ante la falta de ensayos clínicos comparados con placebo, el uso de T3 como potenciador del tratamiento antidepresivo en pacientes eutiroideos debe investigarse más, debido, entre otras cosas a la posible osteopenia inducida por la T3 a largo plazo.

2.8.2.3 Potenciación con antipsicóticos de segunda generación

Los antipsicóticos típicos se han utilizado empíricamente con respuestas aparentemente buenas, especialmente en el subtipo de depresión ansiosa, que se ha asociado a mayor resistencia. Sin embargo, el mayor riesgo de disquinesia y la mayor frecuencia de efectos secundarios han limitado su utilización. El uso de antipsicóticos de segunda generación (ASG), en cambio, es una estrategia de combinación de uso cada vez más frecuente, y se dispone de mayor evidencia en cuanto a su buena tolerabilidad, seguridad y eficacia, especialmente en síntomas como el insomnio, la pérdida de peso, la ansiedad o la agitación.

Desde el punto de vista neurofarmacológico, el efecto potenciador de los ASG se basa en gran parte en los amplios perfiles de unión con los receptores de este tipo de fármacos. Por ejemplo, antidepresivos como la trazodona, la mirtazapina y antipsicóticos como la olanzapina, quetiapina, aripiprazole y risperidona se unen fuertemente al receptor 5-HT_{2a}, y la ziprasidona y el aripiprazole también son agonistas parciales del 5-HT_{1a}. Tanto la ziprasidona como la quetiapina muestran una acción inhibitoria de la recaptación de norepinefrina similar a la de antidepresivos como la nortriptilina o la desipramina.

Actualmente se desconoce el grado de riesgo de desarrollar disquinesia tardía o síndromes extrapiramidales a largo plazo con los ASG, pero su uso cada vez mayor requiere que los clínicos estén bien informados sobre el riesgo de posibles efectos adversos a nivel metabólico y sus complicaciones, como el aumento de peso, anomalías en los lípidos o el desarrollo de intolerancia a la glucosa. Los clínicos también deben conocer las mejores estrategias para minimizar estos riesgos y, cuando aparecen las complicaciones metabólicas, deben asegurarse de que sean debidamente manejadas. Por lo tanto, el potencial beneficio terapéutico de estos fármacos debe ser sopesado con

estos riesgos, y para ello se necesitan más investigaciones a largo plazo que respalden su uso en pacientes deprimidos no psicóticos. (Connolly y Thase, 2011; Thase, 2012; Wright et al, 2013).

- **Olanzapina**

La olanzapina fue el primer ASG estudiado como potenciador de los ISRS. Inicialmente se estudió en combinación con la fluoxetina, con la que se obtuvo un marcado incremento en los niveles de los tres neurotransmisores más implicados en los estados depresivos (dopamina, serotonina y noradrenalina), por lo que podría ser muy efectivo en el tratamiento de la depresión resistente. (Thase *et al*, 2007)

- **Quetiapina**

Desde el punto de vista neurofarmacológico, la potenciación con este antipsicótico se justifica por su antagonismo con los receptores 5-HT_{2a}. También se encontró que uno de sus metabolitos, hoy llamado norquetiapina, era un moderado inhibidor del transportador de la norepinefrina. En un metaanálisis sobre la potenciación con quetiapina en el tratamiento antidepresivo, se incluyeron tres ensayos clínicos iniciales (Papakostas *et al.*, 2007), mostrando resultados positivos en comparación con el placebo, pero las muestras eran relativamente pequeñas: 15, 36 y 58 sujetos.

Posteriormente se realizaron otros estudios con muestras más amplias, pero con la forma de liberación prolongada (XR, por las siglas en inglés) de la quetiapina, debido a su facilidad de uso en una sola toma diaria (Bauer *et al.*, 2009; El-Kalili *et al.*, 2010).

Basándose en estos estudios, la Food and Drugs Agency (FDA) aprobó el uso de la quetiapina XR para el tratamiento del TDM en Estado Unidos en el 2009 (Connolly y Thase, 2011).

- **Risperidona**

Al igual que otros ASG, la risperidona es un potente antagonista de los receptores 5-HT_{2a}, por lo que se ha estudiado su uso como potenciador del tratamiento antidepresivo en la DRT, ya que además podría mejorar los efectos secundarios serotoninérgicos de los ISRS (Álvarez y Pérez, 2007).

Existen dos estudios controlados con placebo que han evaluado la utilidad de la risperidona en la fase aguda de la terapia como potenciador del antidepresivo que originalmente se utilizó. (Keitner *et al.*, 2009; Connolly y Thase, 2011).

Ambos estudios tienen la limitación de ser muy breves en el tiempo, especialmente para estimar el riesgo de aumento de peso o de otros efectos secundarios a nivel metabólico.

Debido a estas limitaciones, la risperidona no fue aprobada por la FDA como potenciador del tratamiento antidepresivo de primera elección, por lo que no se recomienda su uso hasta que se disponga de más información.

- *Ziprasidona*

A pesar de presentar un perfil farmacodinámico que puede sugerir su utilidad en el tratamiento de la depresión y, sin duda, el mejor perfil de los ASG para la reducción de los efectos sobre la ganancia de peso y de otras alteraciones del metabolismo, hay pocos ensayos clínicos publicados sobre este fármaco como potenciador de los antidepresivos en el TDM, por lo que actualmente no se dispone de datos suficientes para recomendar la ziprasidona en la terapia en combinación con antidepresivos (Connolly y Thase, 2011).

- *Aripiprazole*

Este fármaco es un antipsicótico que actúa como un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos tipo 2. Fue el primer ASG específicamente aprobado por la FDA para el tratamiento coadyuvante de la depresión en los pacientes que no obtuvieron una respuesta adecuada con los antidepresivos de primera línea. Esta aprobación se basó en los resultados de dos ensayos clínicos de idéntico diseño, en los que se reclutaron 749 pacientes con un historial de falta de respuesta a por lo menos un tratamiento adecuado con los antidepresivos de primera línea. En los dos ensayos se obtuvieron resultados similares, y el uso de aripiprazole mostró beneficios significativos respecto al placebo (Berman *et al.*, 2007; Marcus *et al.*, 2008; Connolly y Thase, 2011). Sin embargo, hay cuestionamientos especialmente relativos a la salud pública, en particular

sobre la duración óptima de la potenciación y la relación coste-efectividad de esta estrategia en comparación con otras estrategias de potenciación (Connolly y Thase, 2011).

2.8.2.4 Potenciación con pindolol

Ese fármaco fue desarrollado originalmente como un antagonista de los receptores b-adrenérgicos (b-bloqueante), pero además es un potente antagonista 5-HT_{1a}. Debido a esta última propiedad, se ha estudiado como un agente que puede acelerar o mejorar la respuesta terapéutica a los antidepresivos ISRS.

Se han llevado a cabo un gran número de estudios de potenciación con pindolol. Ballesteros y Callado (2004) realizaron un metaanálisis de 15 ensayos clínicos sobre el pindolol añadido al uso de antidepresivos con el fin de acelerar la respuesta antidepresiva. Este metaanálisis incluía pacientes tratados con ISRS, ADT y trazodona. En general, se observó que, al adjuntar pindolol, se aceleraba significativamente la respuesta a los antidepresivos estudiados, pero que el efecto sobre el resultado final del tratamiento no fue mayor que el de un antidepresivo más placebo. Así que, aunque parece que el pindolol puede ser capaz de acelerar la respuesta a los antidepresivos, actualmente no hay datos de alta calidad que sugieran que este agente puede mejorar los resultados en el tratamiento de la DRT (Connolly y Thase, 2011).

2.8.2.5 Potenciación con psicoestimulantes tradicionales

Los psicoestimulantes son agentes que actúan produciendo vigilia, reduciendo la fatiga y mejorando el humor mediante el aumento de la dopamina, la norepinefrina y la serotonina en diferentes grados. Por ello se estudiaron como potenciadores del tratamiento con antidepresivos. Esta práctica es muy común en la psiquiatría clínica desde hace más de 30 años, pero existen pocos estudios controlados o con un escaso número de participantes que permitan demostrar que el uso de psicoestimulantes como el metilfenidato o las anfetaminas son una estrategia de potenciación útil en el tratamiento de la DRT (Connolly y Thase, 2011; McIntyre et al., 2014).

2.8.2.6 Potenciación con modafinil

Clasificado como un estimulante, el modafinil actúa aumentando, primero, los niveles de dopamina y noradrenalina y, posteriormente, los niveles de serotonina, glutamato e histamina.

Hasta el momento se han realizado dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que estudiaron los posibles efectos beneficiosos de la potenciación del tratamiento con ISRS con modafinil. Estos evidenciaron modestos efectos terapéuticos que deben ser estudiados con muestras más grandes y por periodos de tiempo más largos. (Connolly & Thase, 2011)

2.8.2.7 Potenciación con anticonvulsivantes

Todos los estudios publicados sobre la potenciación con anticonvulsivantes son abiertos, con muestras pequeñas y resultados contradictorios. Se ha indicado que podría ser eficaz con valproato, carbamazepina, lamotrigina y gabapentina.

En una revisión retrospectiva de los estudios de potenciación con lamotrigina en depresión unipolar, se encontró un 76% de respuestas favorables, pero se necesitan más estudios para confirmar su utilidad. Por otra parte, se ha evidenciado la eficacia de la lamotrigina en la prevención de las recurrencias depresivas en pacientes bipolares. (Álvarez y Pérez, 2007; Barbee, *et al.*, 2011)

2.8.3 Estrategias de cambio de antidepressivo

Este cambio consiste en pasar de un antidepressivo de primera elección a otro antidepressivo, ya sea de la misma clase o de una clase distinta, dependiendo de la historia clínica y del perfil de efectos adversos (Trivedi, 2006). Se han realizado varios estudios con el fin de determinar el momento adecuado para realizar el cambio de antidepressivo, pero aún no se ha logrado consenso en este tema (Gaynes *et al.*, 2009; Hicks, *et al.*, 2010; Romera, *et al.*; Thase, 2012).

No hay datos concluyentes sobre si se debe realizar el cambio a un antidepressivo de la misma clase o a uno de clase distinta, pero, en un estudio reciente realizado entre psiquiatras en Estados Unidos y Canadá, se encontró que la práctica más común es realizar el cambio a un fármaco de una clase distinta (Fredman, Fava y Kienke, 2000). Esta práctica se ha visto respaldada por estudios posteriores (Berlim y Turecki, 2007; Zarate *et al.*, 2013).

2.8.3.1 Cambio a otro ISRS o a un ISRN

Cuando falla el ISRS de primera elección, el cambio a otro ISRS no está claramente recomendado en la literatura médica, y los resultados de un metaanálisis apoyan consistentemente la idea de que la venlafaxina es un agente antidepressivo algo más eficaz que los ISRS como clase; por lo tanto, se

recomienda el cambio a este o a otro ISRN como la duloxetina, el milnacipram o la desvenlafaxina, el principal metabolito activo de la venlafaxina recientemente introducido en el mercado (Bauer *et al.*, 2009; Keitner y Mansfield, 2012; McIntyre *et al.*, 2014).

Dos estudios aleatorizados y a doble ciego han examinado si el cambio a un ISRN ofrece mejores resultados después de un fracaso con los ISRS, en comparación con el cambio a otro ISRS. Además, dos grandes estudios aleatorizados y abiertos también han examinado esta cuestión.

El primer estudio a doble ciego fue un estudio aleatorizado de 122 pacientes hospitalizados o en hospital de día con una historia de dos tratamientos antidepresivos anteriores sin éxito en el episodio actual (Poirier & Boyer, 1999). Después de cuatro semanas con venlafaxina o paroxetina, el grupo tratado con venlafaxina demostró una tasa de remisión del 37%, en comparación con el grupo de paroxetina, cuya remisión fue del 18% ($p = 0,01$).

El segundo estudio a doble ciego realizó un seguimiento de 406 pacientes que no habían respondido a un ensayo adecuado de un ISRS (Lenox-Smith y Jiang, 2008). A diferencia del estudio anterior, en este no se demostró ninguna ventaja para la venlafaxina XR. Sin embargo, un análisis secundario demostró un beneficio significativo en los sujetos con depresión grave.

Los dos grandes estudios abiertos que han investigado la mayor eficacia de un cambio a un ISRS o a un ISRN formaban parte de STAR*D y del ARGOS (Rush *et al.*, 2006; Baldomero *et al.*, 2005). En el estudio de ARGOS, 3.097 pacientes tratados sin éxito con un ISRS fueron asignados al azar a venlafaxina XR o bien a otro antidepresivo de segunda generación (por lo general un ISRS o mirtazapina). Después de 24 semanas, las tasas de remisión en el grupo tratado con venlafaxina XR (59,3%) fueron mayores que las obtenidas con los tratados con otros antidepresivos (51,5%), diferencia que fue estadísticamente significativa (Baldomero *et al.*, 2005)

En el estudio STAR*D, en el segundo nivel del ensayo, Rush *et al.* (2006) compararon la sertralina, venlafaxina XR y el bupropión de liberación sostenida (SR) como el segundo paso en 727 pacientes que habían respondido de manera insatisfactoria o no habían tolerado un tratamiento con citalopram. Ninguno de los tres grupos presentó diferencias significativas al final del estudio. Por

ejemplo, las tasas de remisión fueron del 21,3% con bupropión SR, del 18,1% con sertralina y del 24,8% con venlafaxina XR.

No hay ensayos clínicos aleatorizados publicados que hayan comparado específicamente la duloxetina, el milnacipram o la desvenlafaxina. Sin embargo, en 2008 un estudio sobre la duloxetina en 368 pacientes que no habían respondido a un primer ensayo con ISRS mostró tasas de respuesta y remisión de más del 50% y 30%, respectivamente. Esto sugiere que la duloxetina puede ofrecer algún beneficio en el tratamiento de la depresión resistente a los ISRS, aunque se necesitan más datos (Perahia *et al.*, 2009).

En general, los datos disponibles indican que la venlafaxina es un agente eficaz y útil después del fracaso de un ISRS, pero parece dudoso que sea marcadamente más efectivo. El papel de los ISRN en la DRT sigue a la espera de los datos de más estudios bien realizados (Connolly y Thase, 2011).

2.8.3.2 Cambio a bupropión

El bupropión es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina. En los últimos 20 años el cambio de un ISRS a bupropión ha sido una práctica común en Estados Unidos, pero no hay estudios potentes desde el punto de vista metodológico que avalen dicha estrategia. El único ensayo clínico que investigó su uso en la DRT forma parte del estudio STAR*D, en el cual no se evidenció ninguna preferencia por el bupropión respecto a otro ISRS o la venlafaxina. (Fava *et al.*, 2006; Hicks *et al.*, 2010)

2.8.3.3 Cambio a mirtazapina

La mirtazapina es un antagonista alfa 2, 5-HT₂ y 5-HT₃, y es un agonista de los receptores postsinápticos 5-HT_{1a}, con el efecto de aumentar tanto la neurotransmisión noradrenérgica como la serotoninérgica.

Un estudio a doble ciego comparó la eficacia del cambio a mirtazapina con el cambio a un segundo ISRS en pacientes que no habían respondido a un primer ensayo con ISRS (Schatzberg, 2002). En este ensayo, 250 pacientes que no habían respondido al tratamiento con un ISRS diferente de la sertralina fueron aleatorizados para recibir sertralina o mirtazapina y se mantuvieron en seguimiento durante ocho semanas. Al final de la prueba, las tasas de remisión fueron del 38% para

el grupo tratado con mirtazapina y del 28% para el grupo de la sertralina, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el estudio ARGOS, la mirtazapina se comparó con un segundo ISRS y con la venlafaxina, (Baldomero *et al.*, 2005). Los resultados obtenidos con la mirtazapina fueron significativamente peores que los obtenidos con la venlafaxina. Las tasas de respuesta y remisión fueron similares para la mirtazapina y los ISRS, aunque el diseño del estudio no analizó si estas diferencias fueron significativas.

El uso de la mirtazapina después de un fracaso con antidepresivos ISRS también se examinó como parte del STAR*D (Fava *et al.*, 2006), aunque en pacientes con depresión con un nivel de resistencia muy alto. En este ensayo, los pacientes que no respondieron después de dos ensayos con antidepresivos fueron aleatorizados para recibir nortriptilina o mirtazapina. De los 235 pacientes que llegaron a esta etapa del estudio, el 12,3% del grupo de la mirtazapina experimentaron una remisión, en comparación con el 19,8% de la nortriptilina, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Hicks *et al.*, 2010)

En general, el uso de la mirtazapina como agente de segunda línea en el tratamiento del TDM está poco estudiado; sin embargo, se puede afirmar que no existe actualmente ninguna evidencia para sugerir que es más o menos eficaz que otras opciones (Connolly Thase, 2011).

2.8.3.4 Cambio a un antidepresivo heterocíclico

Los ADT y compuestos relacionados han sido reemplazados como primera línea de tratamiento antidepresivo en el TDM, principalmente debido a su peligrosidad en caso de sobredosis y a sus mayores efectos adversos, y no por falta de eficacia.

Pocos ensayos han comparado directamente los antidepresivos heterocíclicos con otros antidepresivos en la DRT. De hecho, el único ensayo clínico aleatorizado que lo ha hecho fue un estudio sobre la mianserina (un antidepresivo tetracíclico). Este estudio comparó los pacientes que no respondieron a la fluoxetina durante seis semanas con una combinación de fluoxetina más mianserina. Pero no se observaron diferencias entre los dos grupos al final del estudio (Ferreri *et al.*, 2001).

Nierenberg y sus colaboradores (2003) estudiaron la nortriptilina en la DRT en un grupo de 92 pacientes con antecedentes de tratamiento para la depresión resistente. Este estudio mostró una tasa de respuesta del 40% y una tasa de remisión del 12%, pero sin ningún elemento de comparación, por lo que estos resultados no pueden ayudar a orientar sobre una estrategia de segunda línea.

El cambio a un ADT también se estudió en el STAR*D, donde se comparó la nortriptilina con mirtazapina, como se mencionó anteriormente, sin que encontrasen diferencias significativas (Fava *et al.*, 2006; Hicks *et al.*, 2010).

En otro estudio, Thase y sus colaboradores (2002) estudiaron las tasas de remisión en los pacientes que no habían respondido a la imipramina o la sertralina en comparación con el uso de la medicación contraria en los mismos grupos. Al hacer el cambio de imipramina a sertralina y viceversa, tuvo lugar una respuesta significativamente superior que con el fármaco inicial. Aunque esto no es suficiente para decir que esta sea la estrategia de elección como segunda línea, sí sugiere que, en general, el cambio de los antidepresivos pueden mejorar los resultados, y que la imipramina puede ser una buena elección tras el fracaso de los ISRS; no obstante, hay muy pocos datos para apoyar el uso de los antidepresivos heterocíclicos en lugar de otra estrategia de tratamiento (Connolly y Thase, 2011).

2.8.3.5 Cambio a un IMAO

Los IMAO como la tranilcipromina, la fenelzina y la isocarboxazida son inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa A y B (MAO-A y MAO-B), enzimas responsables de la degradación de serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina y tiramina.

Existen IMAO más modernos, como la moclobemida y la selegilina, que inhiben de forma selectiva (y en el caso de moclobemida, reversible) la MAO-A y la MAO-B, respectivamente, y que también son eficaces en el tratamiento del TDM

Los IMAO se han estudiado poco en comparación con otras opciones disponibles para el tratamiento de la DRT, a pesar de usarse en la depresión resistente al tratamiento desde hace más de 30 años. Debido a las restricciones dietéticas y peligrosas interacciones con otros medicamentos, los IMAO se reservan generalmente para los casos más graves o para los niveles más altos de

resistencia al tratamiento, por lo que existen pocos estudios sobre la eficacia comparativa de cambiar a un IMAO o a otro antidepresivo. Entre los estudios publicados, no hay ensayos clínicos aleatorizados que se ocupen de este tema, aunque existen estudios menos rigurosos desde el punto de vista metodológico que hablan de una respuesta de entre un 50% y un 60% al IMAO después de un fallo con ADT, y este porcentaje puede ser aún mayor en los pacientes con síntomas neurovegetativos o de depresión atípica (Connolly y Thase, 2011).

En el STAR*D se comparó la tranilcipromina con la combinación de mirtazapina con venlafaxina en 109 pacientes que habían sido resistentes a tres ensayos previos. Se encontró que no había una clara ventaja de la tranilcipromina sobre los otros medicamentos, tanto en los pacientes con depresión atípica como en los pacientes sin estas características. (Hicks et al., 2010)

Las tasas de remisión en este ensayo fueron bajas, de un 6,9% con la tranilcipromina y de 13,7% con la combinación de mirtazapina con venlafaxina. Cabe señalar que la dosis media de tranilcipromina era relativamente baja (36,9 mg), lo que sugiere que la combinación (mirtazapina 35,7 mg/día + venlafaxina 210,3 mg) puede haber tenido una ventaja relacionada con la dosificación (McGrath *et al.*, 2006).

2.8.4 Estrategias de combinación

Estas estrategias combinan fármacos con una actividad antidepresiva conocida y que son complementarios en lo que respecta a sus diferentes mecanismos de acción. Dentro de las ventajas que ofrece esta técnica están las siguientes: aumentar la eficacia, favorecer una respuesta más rápida, permitir el uso de la dosis mínima de ambos fármacos, mantener la mejoría inicial, evitar los síntomas de la interrupción del tratamiento y mejorar una respuesta parcial por la actuación específica sobre algunos síntomas residuales (Safont *et al.*, 2003). Como desventajas se señalan el aumento en el costo de la terapia, un mayor riesgo de aparición de efectos secundarios y la posible reducción del cumplimiento terapéutico.

Se sabe muy poco de la duración mínima del tratamiento de combinación. Una estrategia típica es mantener la combinación durante seis a nueve meses tras la remisión y entonces intentar la interrupción gradual del tratamiento con uno de los dos antidepresivos.

A la hora de combinar antidepresivos, se deben perseguir combinaciones sinérgicas y no exactas matemáticamente. Una combinación ventajosa es la que, en términos de eficacia, multiplica (no solo suma) la acción antidepresiva, y, en términos de tolerabilidad, presenta mecanismos de acción que minimizan los efectos adversos (Trivedi, 2006; Thase, 2012).

Debido a las limitaciones que todavía existen en los estudios, la combinación no debería emplearse como un tratamiento de primera línea en la DRT. Aun así, se estima una tasa de respuesta general del 60%, y se ha visto que las combinaciones suelen ser bien toleradas (Safont *et al.*, 2003; Berlim y Turecki, 2007).

2.8.4.1 Combinación de mirtazapina con los antidepresivos más recientes

Tres estudios examinaron si la combinación de este fármaco con otro antidepresivo de primera línea podía mejorar los resultados de ambos fármacos utilizados por separado. En un primer estudio se incluyó a 26 pacientes que no habían respondido a un ensayo optimizado con antidepresivos, que recibieron una combinación con mirtazapina a dosis de 30mg/día o placebo. Después de cuatro semanas, los pacientes tratados con mirtazapina mostraron una respuesta significativamente mayor, del 63, 6%, frente a un 20% del grupo placebo. La tasa de remisión fue del 45,5% en el grupo tratado con mirtazapina frente a un 13,3% del grupo con placebo. Debido a la muestra tan reducida estos resultados son difíciles de generalizar (Carpenter *et al.*, 2002).

En otro estudio se combinó la mirtazapina con el primer antidepresivo utilizado, ya fuese un ISRS, bupropión o venlafaxina, y se encontró que la combinación era más efectiva que cualquiera de los agentes utilizados individualmente (Blier *et al.*, 2009 y Blier *et al.*, 2010). Aún es necesario realizar más estudios sobre el uso de esta combinación en la DRT.

2.8.4.2 Combinación de mianserina con los antidepresivos más recientes

De manera semejante a la mirtazapina, la mianserina bloquea los receptores 5-HT₂ y los receptores alfa adrenérgicos, y ha sido estudiada como un complemento de otros antidepresivos en dos ensayos clínicos.

Maes y colaboradores, en 1999, encontraron que la combinación de mianserina y fluoxetina era notablemente superior a la fluoxetina sola o a la fluoxetina más pindolol en un grupo de 31 pacientes. En otro estudio se evaluó la adición de mianserina en el caso de falta de respuesta a un

ensayo antidepresivo en curso. Este estudio aleatorizado incluyó 104 pacientes que no habían respondido a seis semanas de tratamiento con 20 mg de fluoxetina. Más tarde fueron aleatorizados a uno de los siguientes tratamientos: fluoxetina 20 mg + mianserina 60 mg; fluoxetina 20 mg + placebo o mianserina 60 mg + placebo. Al final de las seis semanas, los sujetos que recibieron la combinación fluoxetina + mianserina respondieron mejor que los que recibieron solo fluoxetina o solo mianserina. Las tasas de respuesta fueron de un 62,5% para la combinación, un 48,5% para la mianserina sola y un 37% para fluoxetina sola. Las tasas de remisión fueron del 44%, 36% y 18%, respectivamente (Ferreri *et al.*, 2001).

2.8.4.3 Combinación de desipramina con los ISRS

La combinación de fluoxetina y desipramina fue estudiada en un ensayo con 12 pacientes que recibieron fluoxetina sola comparada con 14 sujetos que recibieron la combinación de fluoxetina con desipramina. En este estudio, la combinación fue significativamente más eficaz que la fluoxetina sola, pero el pequeño número de la muestra no permite generalizar los resultados (Nelson *et al.*, 2004).

2.8.5 Uso de ketamina

En los últimos años, se ha extendido la búsqueda de dianas terapéuticas novedosas y el caso del glutamato, el neurotransmisor excitatorio más abundante en el cerebro, es uno de los más destacados.

La ketamina es un antagonista del receptor NMDA, que tiene propiedades moduladoras de la transmisión glutamatérgica y produce un efecto antidepresivo rápido. Tradicionalmente se ha utilizado de forma segura como anestésico.

Los datos más reveladores sobre la eficacia antidepresiva de la ketamina, provienen de algunos ensayos clínicos controlados, doble-ciego, en pacientes con TDM y DRT, incluso resistentes a TEC (Ibrahim *et al.*, 2011; Mathew *et al.*, 2012).

Una sola administración de ketamina, a dosis sub-anestésicas (0.5 mg/kg en administración lenta intravenosa), ha demostrado ser capaz de inducir una respuesta antidepresiva robusta y en pocas horas, con un efecto máximo a los tres días, mantenida en algunos casos hasta 2 semanas después (Berman, *et al.*, 2000; Zarate *et al.*, 2006; Phelps *et al.*, 2009).

De hecho, se han obtenido tasas de respuesta a las 24 horas (71%) comparables a las obtenidas con antidepresivos monoaminérgicos estándar a las 6-8 semanas.

Dado que la mejoría del humor obtenida tras la administración de una única dosis de ketamina es generalmente transitoria, se ha utilizado la administración de dosis repetidas como estrategia de continuación en pacientes con buena respuesta inicial.

Un estudio naturalístico realizado con pacientes con un DRT a una media de ocho antidepresivos a lo largo de su vida, ha observado remisión de la clínica depresiva en 9 de cada 10 pacientes tras la administración de 6 dosis de ketamina, seguida de recaída a los 19 días de media tras finalizar la última administración (aan het Rot *et al.*, 2010).

Los estudios realizados en TDM que valoran la administración de dosis repetidas de ketamina asociada a tratamiento antidepresivo, han demostrado también su eficacia (Segmiller *et al.*, 2013; Shiroma *et al.*, 2014).

La revisión sistemática realizada a partir de los estudios naturalísticos y de los ensayos clínicos controlados ofrece tasas de respuesta entre el 25 % y 85% a las 24 horas post-administración y entre el 14 y el 70% a las 72 h (aan het Rot, 2012). Cabe reseñar, además, que los beneficios antidepresivos de la ketamina perduran mucho más allá de su corta vida media en sangre, lo que confirma la importancia de su efecto modulador de la vía glutamatérgica.

Son necesarios más estudios controlados para confirmar la eficacia antidepresiva de la ketamina.

2.8.6 Resumen de las estrategias farmacológicas

Los clínicos que tratan el TDM tienen una serie de opciones basadas en la evidencia con las que dar respuesta al fracaso de un antidepresivo de primera línea. Estas opciones pueden resumirse de la siguiente manera:

- La potenciación con aripiprazole o con quetiapina, o un cambio a otro antidepresivo de primera línea, cuenta con el soporte de la mayoría de estudios, y estos fármacos se recomiendan como primera línea de opciones. No obstante, el riesgo de efectos secundarios a nivel metabólico

debe ser cuidadosamente valorado (en particular con la quetiapina) cuando se utiliza la potenciación con ASG.

- Del carbonato de litio y la T3 se tienen evidencias como potenciadores de los ADT, pero también pueden mejorar la eficacia de antidepresivos más modernos; sin embargo, se necesitan estudios de elevada calidad sobre estas estrategias antes de considerarlas como primera línea de potenciación.
- El uso de psicoestimulantes tradicionales como potenciadores está poco estudiado.
- Las combinaciones de antidepresivos también se han estudiado poco. La mirtazapina y la mianserina podrían ser de utilidad como combinaciones, pero se necesitan más datos en este sentido.
- Ni el pindolol ni la buspirona pueden recomendarse para la potenciación.

La Guía Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto del ICS (Pérez, *et al.*, 2011), resume las estrategias farmacológicas a seguir una vez que se ha detectado la falta de respuesta a un primer antidepresivo tras seis semanas a dosis plenas, en primer lugar, replantear el diagnóstico, y a continuación valorar el aumento en la dosis hasta la máxima recomendada o tolerada por el paciente y comprobar el cumplimiento terapéutico, utilizando niveles plasmáticos si es necesario y es posible.

Una vez cumplida esta fase, se puede optar por tres estrategias diferentes: potenciación con litio o con ASG, combinaciones de antidepresivos (inicialmente ISRS, luego ISRN y finalmente dopaminérgicos) o sustitución por un antidepresivo de una clase distinta (ISRN, tricíclicos o un IMAO). En cualquier momento del proceso se puede introducir la psicoterapia y se debe valorar la necesidad de utilizar TEC.

Estas estrategias pueden ser de manera individual o, preferentemente, combinadas. La elección de la intervención se ha de realizar a nivel individual, considerando factores como la duración del episodio y la trayectoria de los síntomas, los episodios previos de depresión y la respuesta a los

tratamientos, la probabilidad de adherencia al tratamiento y el riesgo de efectos adversos. (v. fig. 3).

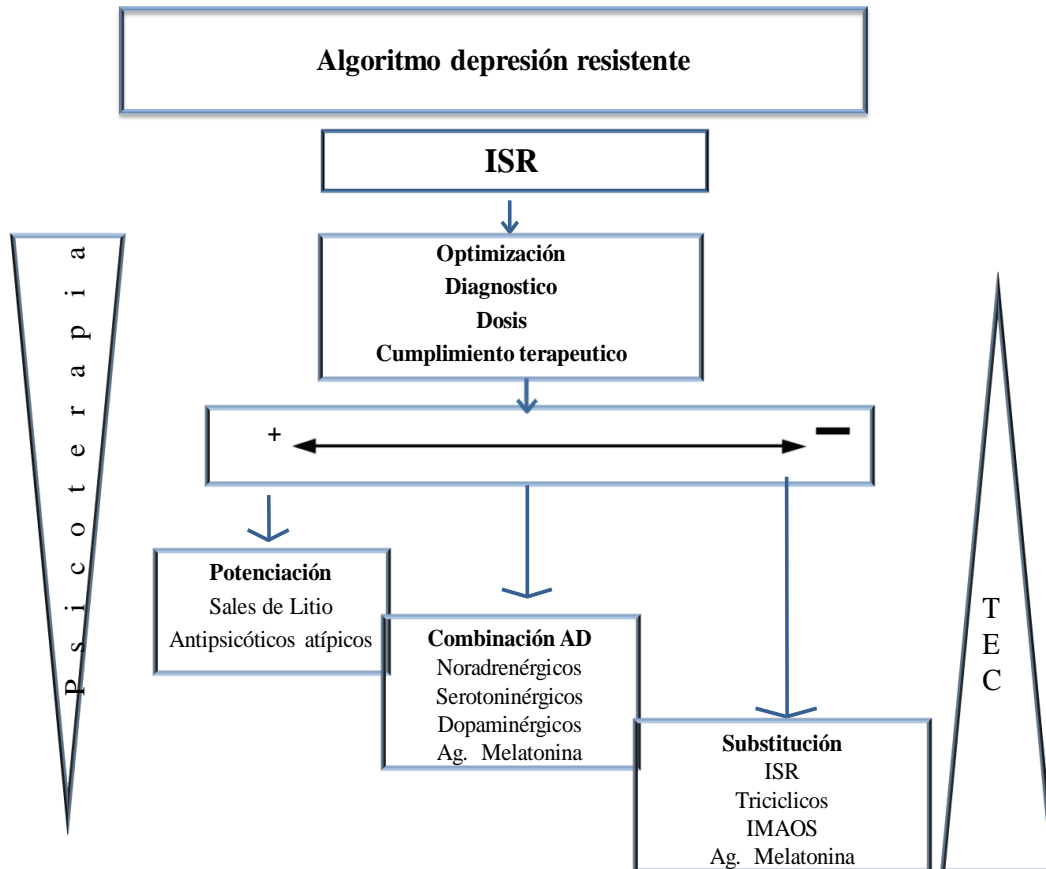


Figura 3. Estrategias farmacológicas del manejo de la Depresión Mayor en el adulto.

Fuente: Guía Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto del ICS (Pérez, *et al.*, 2011)

2.9 Estrategias terapéuticas no farmacológicas en la DRT

2.9.1 Terapia electroconvulsiva

La TEC consiste en inducir una convulsión tónico-clónica generalizada de forma controlada mediante la administración de una dosis de estímulo eléctrico superior al umbral convulsivo (Rojo *et al.*, 1994). Si se utiliza apropiadamente, es un tratamiento seguro, efectivo y de rápidos resultados terapéuticos.

La principal indicación de la TEC es la depresión, particularmente en las formas psicóticas o melancólicas; en estos casos, la técnica alcanza mayor efectividad y rapidez que los tratamientos farmacológicos, que en ocasiones pueden tener más efectos secundarios y contraindicaciones que la TEC (Safont *et al.*, 2003). La TEC es el antidepresivo más potente conocido. Del 80% al 90% de los casos con TDM responden a ella y, entre las personas que presentan una DRT, un 50%. Además es el tratamiento que ha mostrado mayor eficacia en este último grupo de pacientes. Algunos investigadores plantean que la TEC debería utilizarse antes de considerar una depresión como propiamente refractaria (Fava, 2003; Martínez-Amorós, *et al.*; Gálvez, *et al.*, 2013; Bauer, *et al.*, 2015).

Respecto a la TEC de mantenimiento, no disponemos de estudios controlados de eficacia a largo plazo. Los datos disponibles sugieren eficacia, buena tolerancia y reducción de la hospitalización en pacientes con DRT (Russell *et al.*, 2003; Trivedi, 2006a).

2.9.2 Estimulación del nervio vago

La investigación de la utilización de la estimulación del nervio vago (ENV) como tratamiento en la DRT se basó en la observación de la mejoría en el tono afectivo de pacientes con epilepsia que recibían ENV como tratamiento para las crisis convulsivas parciales resistentes a otros tratamientos. Se cree que la ENV tiene un efecto sobre el locus coeruleus, de manera que puede afectar la función del sistema límbico implicado en la modulación de la respuesta afectiva (Trivedi, 2006a). Datos procedentes de estudios realizados sugieren la eficacia antidepresiva de la ENV en pacientes resistentes a otros tratamientos, con respuestas que podrían mantenerse durante muchos meses en un porcentaje elevado de los casos (Rush, 2009).

El alto coste de este tratamiento y la falta de estudios a doble ciego limitan su uso, lo que hace que sea necesario realizar más investigaciones en este campo.

2.9.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) consiste en la aplicación de trenes de estimulación sobre zonas corticales concretas. Es una técnica no invasiva que induce cambios que afectan a capas internas de la corteza cerebral. La EMTr se ha propuesto como alternativa terapéutica en los trastornos afectivos refractarios a tratamiento farmacológico. Sin embargo, por el momento, se sabe muy poco sobre su mecanismo de acción y sobre los cambios neurofisiológicos que induce, por lo que es necesario investigar más para demostrar su posible eficacia como tratamiento de la DRT (Safont *et al.*, 2003).

2.9.4 Estimulación cerebral profunda (ECP)

Desde la aplicación exitosa de la estimulación cerebral profunda (ECP) para el tratamiento del temblor alrededor del año 1987, su utilización se ha ampliado para trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial y la distonía. Para cada indicación hay diferentes objetivos y diferentes teorías, que se han ido desarrollando con la intención de obtener los mejores resultados clínicos. En la ECP, especialmente la bilateral, los electrodos se implantan en regiones específicas del cerebro, según las necesidades de cada paciente y su diagnóstico. Y es en estas regiones donde se aplican los estímulos de alta frecuencia. Tiene grandes ventajas, ya que es una técnica reversible, con parámetros que se pueden ajustar según la respuesta del paciente. En la última década su uso se ha extendido a diferentes trastornos mentales como el síndrome de Gilles de la Tourette o el trastorno obsesivo compulsivo refractario a tratamiento farmacológico. (Schlaepfer *et al.*, 2013; Taghva *et al.*, 2013; Alonso, *et al.*, 2015)

En 2005 Mayber *et al.* publicaron el primer ensayo clínico sobre el uso de la ECP en la depresión. Los autores habían observado hiperactividad de la corteza cingulada subgenual en pacientes con depresión crónica, y se pensó que esta área desempeñaba un papel primordial en procesos como el aprendizaje, la memoria y la motivación, comportamientos que están alterados en esta enfermedad. En este estudio, Mayber y sus colaboradores incluyeron a seis pacientes que fueron implantados y estimulados. Después de seis meses, el 67% de los pacientes presentaba una reducción de más del 50% en la escala de Hamilton para la depresión. Se observó una mejoría en cuanto al nivel de

energía, intereses, velocidad psicomotora, disminución de la apatía y de la anhedonia. Además los estudios de neuroimagen mostraban una normalización del flujo sanguíneo en el área del cerebro donde se colocaron los implantes y en otras áreas que también se han relacionado con la depresión.

Desde entonces se han publicado otros estudios que permiten vislumbrar la ECP como uno de los procedimientos más prometedores para tratar la DRT debido, entre otras cosas, a su reversibilidad y a la posibilidad de controlar el efecto terapéutico con solo apagar la estimulación. (Berlim *et al.*, 2014)

Uno de los principales problemas de esta técnica es que es invasiva, pero además aún no se ha determinado cuál es el área del cerebro más adecuada para colocar los implantes y realizar la estimulación (Andrade *et al.*, 2010; Berlim *et al.*, 2014; Serra-Blasco *et al.*, 2015).

Se necesitan más estudios para poder considerar esta alternativa cómo segura y eficaz.

2.9.5 Estrategias psicoterapéuticas

Los tratamientos psicosociales, como algunas intervenciones psicoterapéuticas, pueden ser determinantes en pacientes candidatos a ellas, las técnicas de neuroimagen actuales permiten valorar los cambios neuroplásticos asociados a la psicoterapia y algunos autores sugieren que no se puede hablar de resistencia hasta haber realizado una intervención psicoterapéutica (Barsaglini, *et al.*, 2014; Steinert, *et al.*, 2014)).

Los resultados de los estudios no avalan el uso de la psicoterapia como único tratamiento en la DRT, pero cada vez es más admitido que en algunos casos, la combinación de una psicoterapia específica para la depresión como la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la farmacoterapia pueden obtener mejores resultados que la farmacoterapia sola (Álvarez, *et al.*, 2008; Spijker, *et al.*, 2013; Biesheuvel-Leliefeld, *et al.*, 2014).

La TCC es esencialmente una intervención terapéutica breve, estructurada y colaborativa. Una terapia puede durar de 12 a 20 sesiones. Cada sesión se estructura para incluir un período de revisión de síntomas, actuación interventora y establecimiento de tareas. La colaboración requiere que el paciente aprecie la necesidad de dar y recibir retroalimentación y que el equipo formado por el paciente y el terapeuta aborde los cometidos asignados de una manera científica e interpretativa.

A medida que progresa la terapia, el paciente asume un papel mayor y finalmente controla los cometidos independientemente. La psicoeducación es un componente inicial crucial que normalmente utiliza una explicación informada personalmente de la alteración y la terapia. El cumplimiento de las tareas asignadas se asocia a una mayor respuesta al tratamiento. (Vallejo y Leal, 2010).

La terapia interpersonal (TIP) propone que los eventos sociales pueden ser protectores y también destructivos, si tiene naturaleza negativa. Los eventos interpersonales en el mundo social se pueden describir como duelos complicados, disputas sobre el rol (dificultades en las relaciones), transiciones de rol (pérdidas de cualquier tipo) y déficits interpersonales (cambio de aislamiento social). Estos eventos cuando son identificados por el terapeuta forman parte de la TIP. No necesitan ser causales, sino meramente próximos a la alteración. (Vallejo y Leal, 2010).

La TIP difiere de la TCC en que no utiliza la asignación de tareas, y difiere de la terapia psicodinámica en que las relaciones terapéuticas no constituyen el punto central de la terapia. (Vallejo y Leal, 2010).

En la terapia psicodinámica para el tratamiento de la depresión, el terapeuta debe prestar atención a las experiencias y temas que pueden haber conducido a la depresión. Entre éstos se pueden incluir conceptos como que el paciente tiene ira internalizada, posee un ego o sentimiento de responsabilidad exageradamente desarrollado o bien se siente indefenso y dependiente. Aparte de estos pensamientos y sentimientos, se puede haber establecido una amplia gama de mecanismos de defensa, incluyendo represión, negación, proyección y formación reactiva. Durante el relato del paciente, pueden emerger patrones de relación y estos se pueden volver predominantes. Usualmente, este conflicto se repetirá dentro de la relación terapéutica, lo que proporciona al terapeuta la oportunidad de comprender la contribución al conflicto realizada por el paciente y los medios para señalar las defensas desajustadas. La transferencia debe ser comprendida e integrada en la terapia. (Vallejo y Leal, 2010).

2.9.6 Otras estrategias terapéuticas

La psicocirugía es otra estrategia terapéutica para la DRT, pero ha tenido una historia muy accidentada en la psiquiatría. En la década de 1930, el neurólogo Egas Moriz y el neurocirujano

Almeida Lima realizan ablaciones prefrontales en pacientes con enfermedades psiquiátricas graves. Posteriormente, Walter Freeman, neurólogo y psiquiatra sin entrenamiento quirúrgico, realizó la primera lobotomía prefrontal en Estados Unidos. La cruda naturaleza del procedimiento, la falta de pruebas de la eficacia, el embotamiento afectivo secundario y otros eventos adversos llevaron a su declive y abandono posterior.

Estos antecedentes desalentaron el desarrollo de las intervenciones de neurocirugía para las enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, en los últimos años, varios procedimientos neuroquirúrgicos experimentales se han desarrollado para tratar los trastornos psiquiátricos graves considerados intratables. A diferencia del pasado, estas nuevas cirugías se llevan a cabo por expertos, en centros médicos y académicos del más alto nivel. Dentro de estos procedimientos se incluye la capsulotomía anterior, la cingulotomía anterior y la tractotomía subcaudada. No obstante, la cirugía solo se deberá plantear en determinadas depresiones cuya única posibilidad de mejoría sea con certeza esta vía terapéutica, considerando sus efectos irreversibles y los efectos secundarios asociados. La técnica de elección es la cingulotomía bilateral (Álvarez *et al.*, 2008).

3. OBJETIVOS

La guía clínica del National Institut for Health and Clinical Excellence (NICE) consiste en una serie de recomendaciones sobre el manejo y tratamiento de enfermedades específicas en el National Health System en el Reino Unido (NICE CG 90, 2009). Como parte de esas recomendaciones, hace sugerencias para la investigación basadas en la revisión de las evidencias existentes. En la depresión mayor, propone como objetivo prioritario de investigación lo siguiente: “¿Cuál es la mejor estrategia farmacológica para pacientes depresivos que no han respondido adecuadamente a un primer tratamiento con ISRS después de seis a ocho semanas a una dosis adecuada?”.

Esta pregunta plantea un tema importante, puesto que en la práctica clínica una respuesta inadecuada a un primer antidepresivo es un problema frecuente y, de acuerdo con los datos actualmente disponibles, el siguiente paso a seguir tras este primer fracaso terapéutico no es claro. Lo que sí está claro es que la posibilidad de respuesta disminuye con la duración del episodio depresivo y con el número de fracasos terapéuticos; por lo tanto, maximizar la respuesta inicial es un factor importante en el pronóstico y la evolución posterior del trastorno.

Para intentar dar respuesta a esta cuestión, se llevó a cabo una revisión sistemática de los estudios en la DRT, con el fin de resumir las conclusiones de los resultados a largo plazo y hacer recomendaciones (Fekadu *et al.*, 2009). Se incluyeron los estudios realizados en adultos con probable DRT y en los que se realizó un seguimiento de seis meses como mínimo. Se identificaron nueve estudios con un total de 1.279 pacientes y con un periodo de seguimiento de entre uno y diez años.

A corto plazo, la DRT mostró una alta recurrencia, y los casos en que se necesitaron múltiples ensayos terapéuticos para alcanzar la remisión durante un año se situaron en un 80%. Por otro lado, en los casos de más larga evolución, la probabilidad de recuperación fue de un 40%, asociada a una peor calidad de vida y una mayor mortalidad.

Una limitación importante que se encontró en esta revisión fue la heterogeneidad en los estudios incluidos, entre otras razones porque muchos de ellos no estaban destinados a evaluar los resultados a largo plazo en la DRT y los periodos de seguimiento fueron relativamente cortos, lo que limitó la detección de recurrencias que se podría evidenciar con estudios a más largo plazo.

Sin embargo, a pesar de las limitaciones encontradas, se puso de manifiesto la gravedad de la DRT, su tendencia a la cronicidad, la asociación con discapacidad a largo plazo, una mayor mortalidad y una alta recurrencia en el corto plazo. Por otro lado, la revisión reveló que a pesar de las graves consecuencias clínicas y sociales de la DRT, el conocimiento sobre la misma se basa en un pequeño grupo de estudios de calidad limitada, y que una de las áreas prioritarias de investigación es delinear la evolución de la enfermedad, así como la naturaleza de la misma y su tratamiento.

Los investigadores (Fekadu *et al.*, 2009) proponen realizar estudios multicéntricos utilizando criterios diagnósticos y ensayos terapéuticos estandarizados y recurriendo a medidas de la resistencia de la depresión, con muestras grandes y el seguimiento a largo plazo.

3.1 Objetivo general.

Establecer el diagnóstico evolutivo, después de diez años, en una cohorte de 193 pacientes con el diagnóstico principal de Trastorno Depresivo Mayor y que iniciaron tratamiento por Depresión Resistente al Tratamiento entre 1994 y 1998, (Álvarez *et al.*, 1997 y Pérez *et al.*, 1999). en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, con el fin de proponer posibles determinantes en la aparición de esta condición clínica.

3.1.1 Objetivo específico.

Revalorar el diagnóstico principal de una cohorte de 193 pacientes diagnosticados entre 1994 y 1998 por Trastorno Depresivo Mayor y tratados por Depresión Resistente al Tratamiento, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, utilizando las entrevistas estructuradas SCID I y II o mediante revisión de historia clínica y consenso con el psiquiatra actual cuando el paciente continua en control en este Hospital.

3.1.2 Objetivo secundario.

Identificar factores predictores evolutivos en pacientes con el diagnóstico principal de TDM de la posible evolución a largo según un modelo de regresión logística.

3.2 Sujetos, criterios de inclusión y de exclusión.

El estudio se inició con 193 pacientes, 126 mujeres y 67 hombres. Los criterios de inclusión al momento de ser reclutados los pacientes fueron los siguientes:

- Edad comprendida entre 18 y 65 años.
- Cumplir criterios para el diagnóstico de TDM según DSM-III-R.
- Tener resultados en la HDRS-17 mayores o iguales a 16.
- Presentar una respuesta insuficiente tras haber sido tratados con monoterapia antidepresiva (más de 150 mg/día de imipramina o equivalente) durante un tiempo mínimo de seis semanas.
- La duración del episodio depresivo debía ser menor de nueve meses, con un periodo asintomático previo superior a tres meses.
- Tener un nivel educacional que permitiera una adecuada comunicación y estar de acuerdo en cooperar en todas las entrevistas requeridas en el estudio.
- Todos los pacientes dieron por escrito su consentimiento informado.

Los criterios de exclusión utilizados fueron los siguientes:

- Pacientes con alteraciones bioquímicas o electrocardiográficas.
- Pacientes con alguna patología orgánica importante.
- Pacientes con patología concomitante del eje I del DSM-III-R.
- Pacientes con patología concomitante del eje II del DSM-III-R.

Los enfermos, una vez determinada su condición clínica de DRT, según los criterios anteriores, fueron reclutados en los estudios y revaluados diez años después con el fin de establecer el diagnóstico evolutivo mediante uno de los siguientes dos métodos:

- Por entrevista personal y realización de SCID I y II (First et al., 1999a; First et al., 1999b)
- Revisión de la historia clínica y consenso con el psiquiatra actual del paciente cuando el paciente continúa en tratamiento en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

El tratamiento durante el periodo de seguimiento no fue controlado y se llevó a cabo según el criterio del médico tratante de cada paciente en forma individualizada, y este tratamiento no formó parte de los objetivos del estudio.

3.3 Exploración de los factores predictivos de la evolución a largo plazo:

La exploración de los factores predictivos de la posible evolución a largo plazo se realizó mediante una regresión logística, donde las variables explicativas estudiadas fueron:

- Variables demográficas:
 - Edad
 - Género
- Características del EDM índice:
 - Años de evolución
 - Presencia de criterios melancolía
 - Duración en semanas
 - Índice de Thase y Rush (ITR)
 - Puntuación en la Escala de Hamilton.
 - Remisión de la sintomatología.
 - Diagnóstico evolutivo.

4. RESULTADOS

De la muestra inicial del estudio (n=193), el 63% eran mujeres y el 37% hombres, con una media de evolución del trastorno de 14,3 años y una desviación estándar de 5.5. El diagnóstico evolutivo se evaluó en 150 pacientes, de estos el 83% (n=125) se evaluó de manera presencial con la aplicación de la SCID I y la SCID II y el 17% (n=25) se evaluó mediante la revisión de la historia clínica y análisis del diagnóstico con el psiquiatra actual.

Los pacientes no evaluados (n=43) fue a causa de renuncia a participar en el estudio o porque no fue posible localizarlos por cambio de domicilio, de número de teléfono o por defunción.

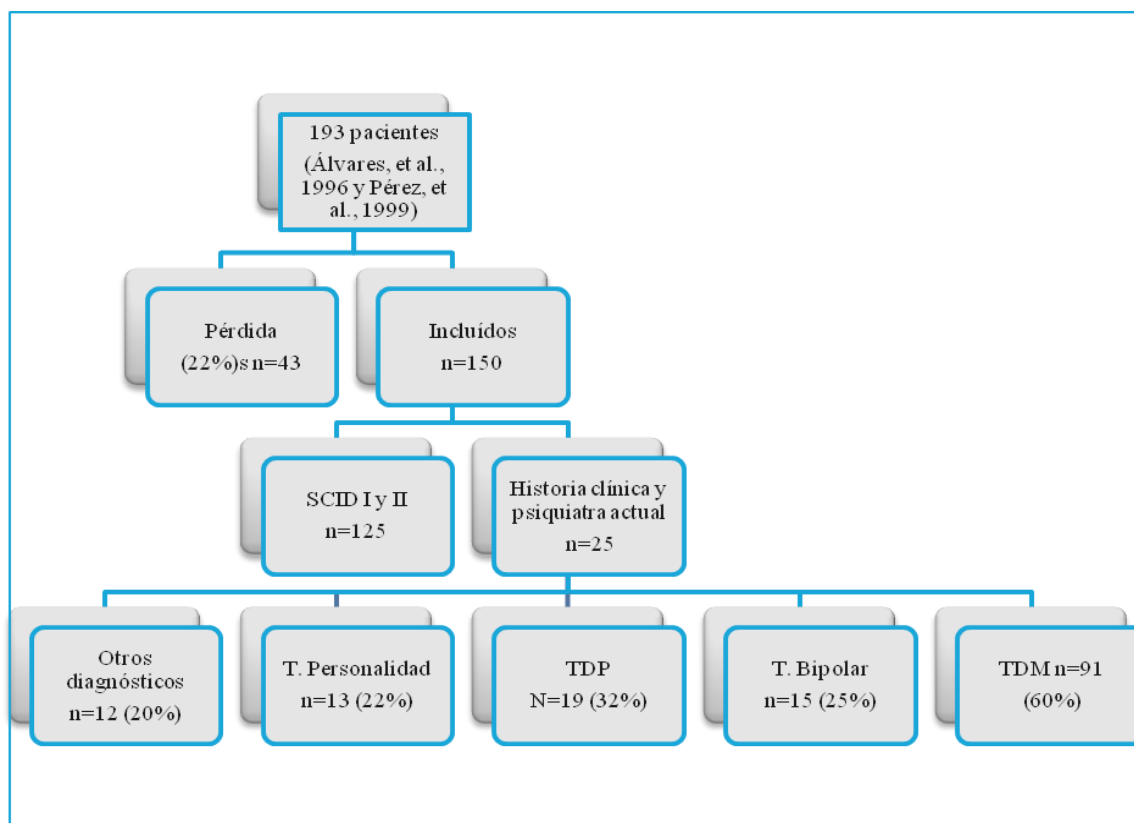


Figura 4. Descripción del estudio

4.1 Diagnóstico evolutivo principal en pacientes con DRT

Una vez que se revaloraron los 150 pacientes que permanecieron en el estudio, se encontró que en 91 de ellos (60,7%) el diagnóstico evolutivo principal fue el mismo que el inicial, es decir, Trastorno Depresivo Mayor; mientras que en 59 pacientes (39,3%) el diagnóstico principal cambió.

La frecuencia relativa de los diagnósticos evolutivos principales de los pacientes en que el diagnóstico principal varió fue la siguiente:

- Trastorno depresivo persistente: 32%
- Trastorno bipolar: 25%
- Trastorno de personalidad: 22%
- Otros diagnósticos: 20%

En “Otros diagnósticos” se incluyeron diversos diagnósticos principales tales como esquizofrenia, dependencia del alcohol y otros tóxicos o trastorno mental orgánico.

El estudiar las características de los dos grupos, el que mantuvo el diagnóstico principal inicial y en el que éste se modificó, se tiene los resultados mostrados en la tabla 10.

Tabla 10. Comparación de las variables estudiadas entre el grupo cuyo diagnóstico evolutivo principal se mantuvo y el grupo en que modificó.

| <i>Diagnóstico evolutivo</i> | <i>Se mantuvo n =91</i> | <i>Se modificó n = 59</i> |
|--|-------------------------|---------------------------|
| Mujeres (%)* | 62% | 64% |
| Síntomas de melancolía (%)* | 46% | 34% |
| Remisión sintomática (%)* | 55% | 22% |
| Edad (<i>media</i>)* | 51,9 | 46,1 |
| Hamilton inicial (<i>media</i>)* | 19,0 | 18,7 |
| Hamilton final (<i>media</i>)* | 11,2 | 13,2 |
| Años de evolución desde el diagnóstico (<i>media</i>)* | 13,8 | 15,3 |
| Índice de Thase y Rush (<i>media</i>)* | 1,7 | 1,6 |
| Semanas de evolución del ED (<i>media</i>)** | 29,7 | 95,5 |

Nota: significancia estadística: * $p > 0,05$ ** $p < 0,05$

De acuerdo con las características evaluadas, es importante recalcar que el porcentaje de pacientes con remisión sintomática es menos de la mitad en los pacientes cuyo diagnóstico evolutivo principal se modificó en comparación con el grupo en los que el diagnóstico principal se mantuvo.

Así mismo, destaca el dato de semanas de evolución del Episodio Depresivo en los pacientes con un diagnóstico evolutivo principal diferente al inicial, ya que es aproximadamente tres veces mayor al del grupo que mantuvo el diagnóstico principal.

Otros aspectos que muestran las estadísticas descriptivas, es que el grupo con un diagnóstico evolutivo principal diferente en comparación con el que mantuvo el diagnóstico principal, es que el porcentaje de ellos con síntomas de melancolía es menor, así como la edad media, mientras que el Hamilton final es mayor.

Al interior del grupo con diagnóstico evolutivo principal diferente al inicial, se tienen también diferencias en relación con las variables estudiadas, las cuales se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Comparación de las variables estudiadas según diagnóstico principal entre el grupo cuyo diagnóstico evolutivo varió.

| <i>Diagnóstico evolutivo</i> | <i>Trastorno Depresivo Mayor</i> | <i>Trastorno Bipolar</i> | <i>Trastorno Depresivo Persistente</i> | <i>Trastorno Personalidad</i> | <i>Otros diagnósticos</i> |
|---|----------------------------------|--------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|
| Total de pacientes | 91 | 15 | 19 | 13 | 12 |
| Mujeres (%) | 65% | 40% ⁺ | 68% ⁺⁺ | 85% ⁺⁺⁺ | 67% ^{****} |
| Síntomas de melancolía (%) | 46% | 53% | 26% | 23% | 33% |
| Remisión sintomática (%) | 55% | 27% | 0% | 38% | 33% |
| Edad (<i>media</i>) | 51,9 | 44,2 | 44,3 | 38,1 | 60,0 |
| Hamilton inicial (<i>media</i>) | 19,0 | 20,9 | 16,6 | 18,4 | 19,4 |
| Hamilton final (<i>media</i>) | 11,2 | 15,1 | 11,1 | 12,8 | 14,6 |
| Años de evolución desde el diagnóstico (<i>media</i>) | 13,8 | 16,1 | 15,2 | 14,5 | 15,2 |
| Índice de Thase y Rush (<i>media</i>) | 1,7 | 1,5 | 1,7 | 1,5 | 1,5 |
| Semanas de evolución del ED (<i>media</i>) | 29,7 | 44,9* | 135,5** | 115,1*** | 74**** |

Nota significancia estadística: * p = 0,009 ** p = 0,001 *** p = 0,001 **** p = 0,058
⁺p = 0,117 ⁺⁺p = 0,573 ⁺⁺⁺p = 0,104 ^{****}p = 0,731

Al hacer esta comparación destaca que el porcentaje de mujeres es mayor en el grupo con Trastorno de Personalidad, por otro lado, que los síntomas de Melancolía son mayores en aquellos con un Trastorno Bipolar como diagnóstico principal y que ninguno de los pacientes con Trastorno Depresivo Persistente como diagnóstico principal mostró remisión sintomática. Así mismo, llama la atención que la edad promedio fue mayor en el grupo de “Otros diagnósticos” y que la media de semanas de evolución del ED fue mayor en los pacientes con Trastorno Depresivo Persistente como diagnóstico principal.

En el Gráfico 1 se puede apreciar los resultados de la presencia de síntomas de Melancolía en los pacientes estudiados según diagnóstico principal, incluyendo aquellos con diagnóstico evolutivo principal de TDM, en los cuales se evidencia que éstos son más frecuentes en el grupo con diagnóstico evolutivo principal de Trastorno Bipolar.

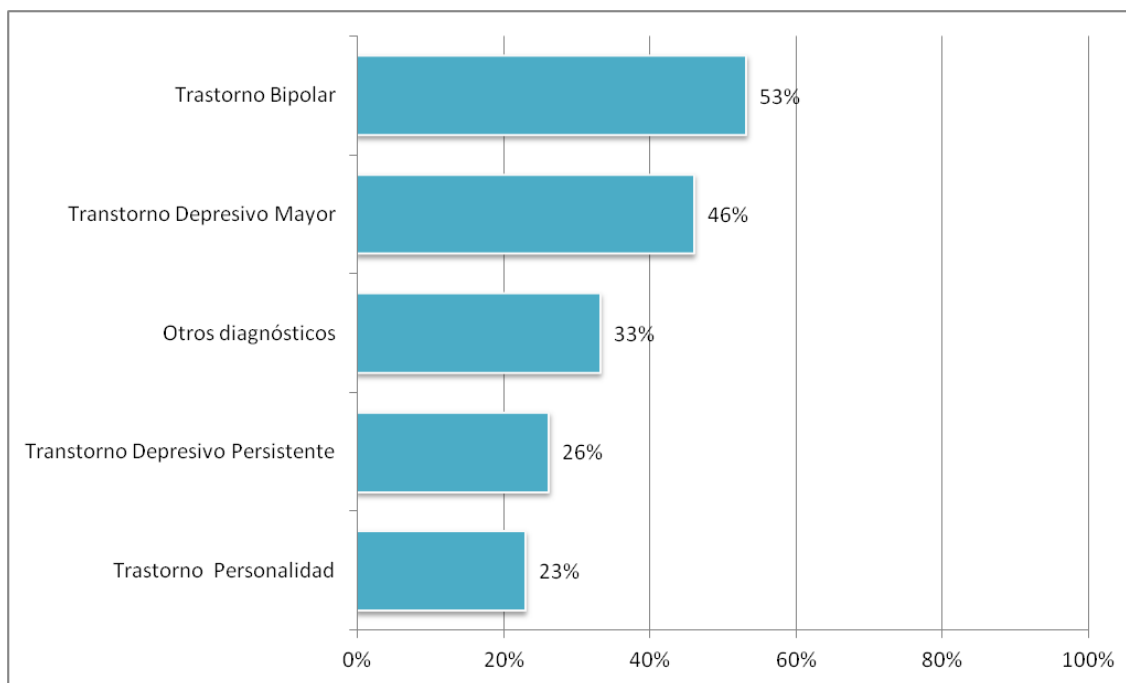


Gráfico 1. Pacientes con síntomas de melancolía según diagnóstico

Nota: significancia estadística: $p > 0,05$ en todos los diagnósticos

Por otro lado, en relación a la remisión sintomática, el Gráfico 2 muestra como el grupo con mayor porcentaje es el que mantiene el diagnóstico principal de TDM; y que por el contrario, en aquellos con diagnóstico principal de Trastorno Depresivo Persistente ninguno tuvo remisión.

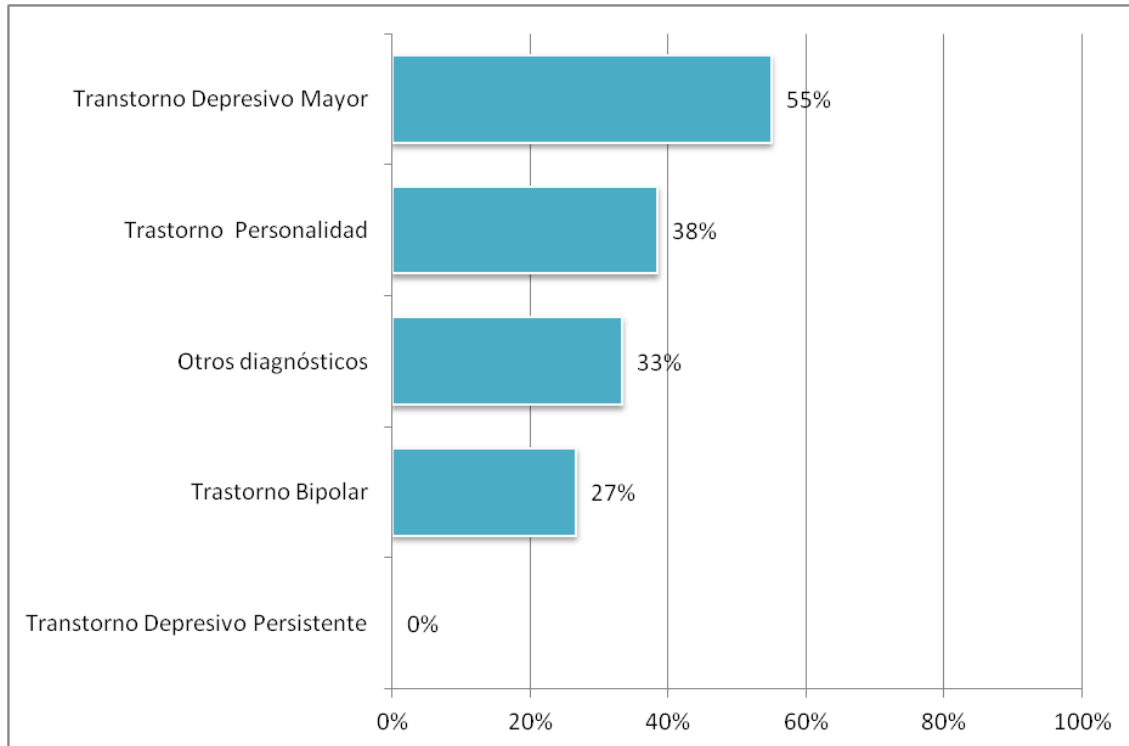


Gráfico 2. Pacientes con remisión sintomática según diagnóstico

Nota: significancia estadística: $p > 0,05$ en todos los diagnósticos

Así mismo, los resultados muestran que los pacientes con diagnóstico principal de Trastorno Depresivo Persistente son los que mostraron una media mayor en número de semanas del episodio depresivo, según se muestra en el Gráfico 3.

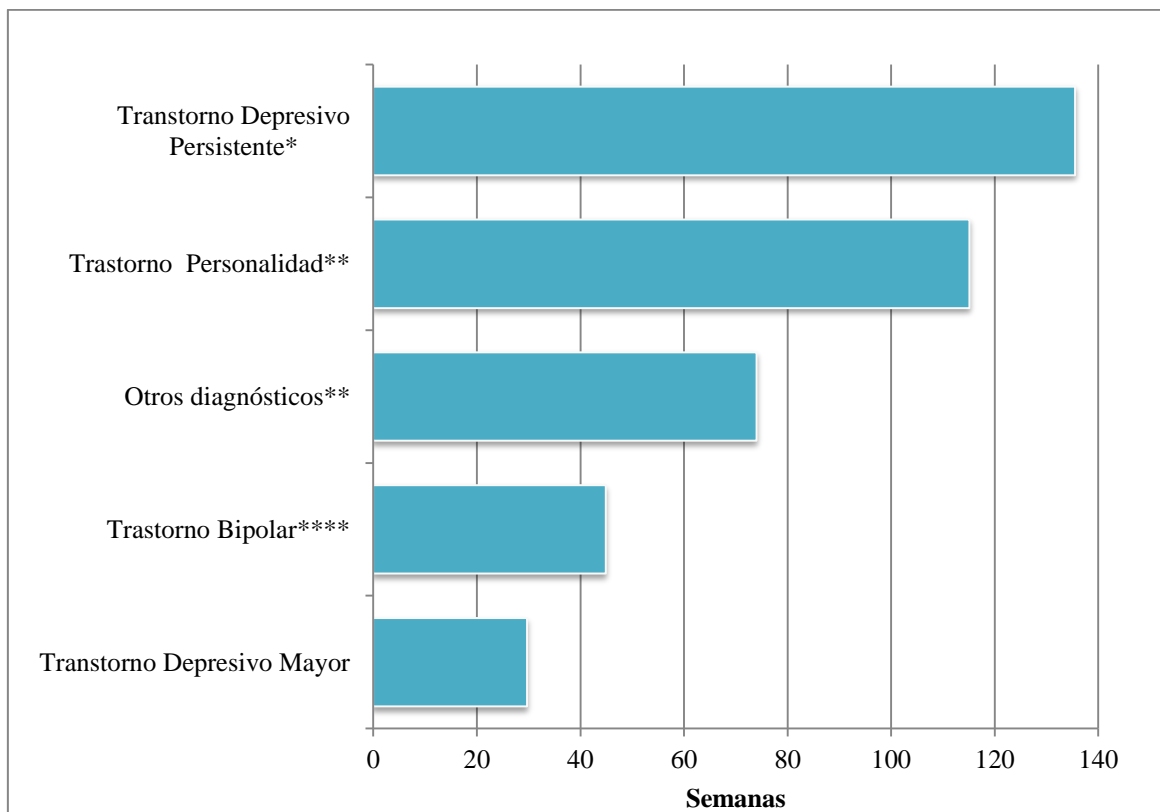


Gráfico 3. Evolución Media del Episodio Depresivo según diagnóstico (en semanas)

Nota: significancia estadística: * $p = 0,009$ ** $p = 0,001$ *** $p = 0,001$ **** $p = 0,058$

Con respecto a la media de la Escala de Depresión de Hamilton inicial y final, se tiene que el grupo con diagnóstico evolutivo principal de Trastorno Depresivo Mayor es el que muestra la mayor reducción, que en promedio es de 7,8 puntos, según se muestra en el Gráfico 4.

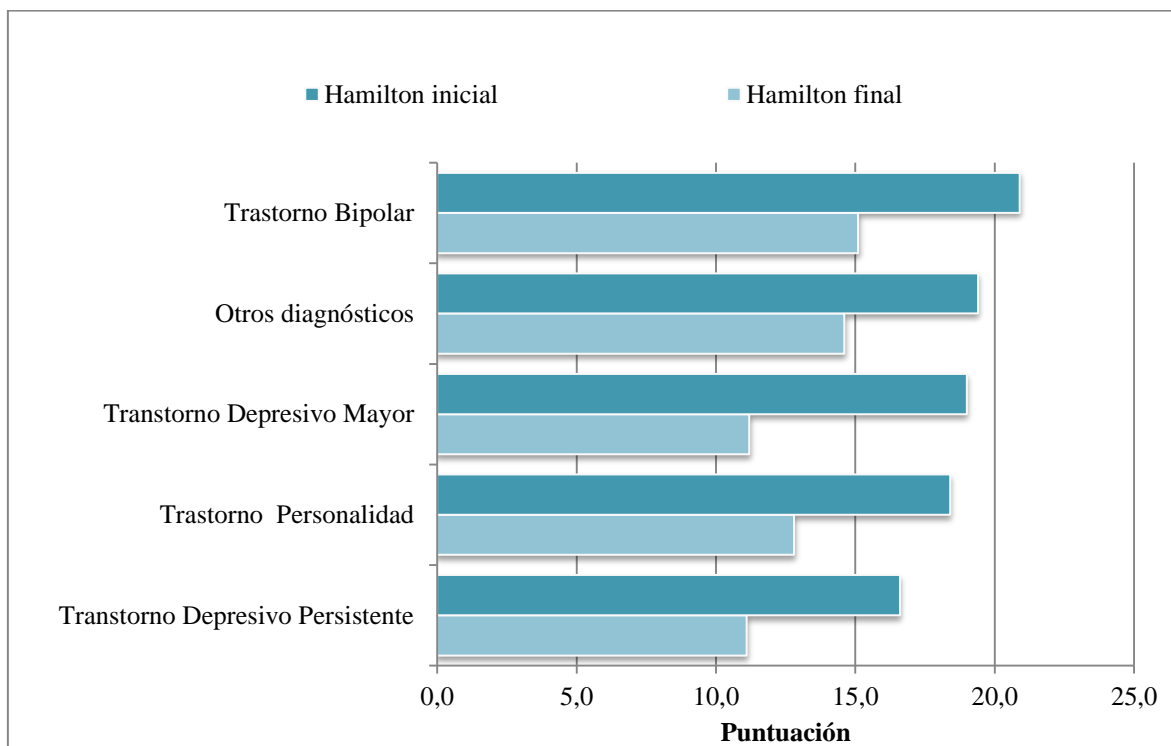


Gráfico 4. Media de Hamilton inicial y final según diagnóstico

Nota: significancia estadística: $p > 0,05$ en todos los diagnósticos

Los resultados de las características estudiadas para cada uno de los grupos diagnósticos se muestran a continuación:

4.1.1 Trastorno depresivo mayor.

De los 91 pacientes cuyo diagnóstico evolutivo principal fue TDM, 56 eran mujeres (61,5%) y 35 hombres (38,5%).

Al inicio del episodio índice tenían una puntuación media en la HDRS-17 igual a 19 y al final del episodio la media de puntuación fue de 11,2 (DE: 7,729), valores similares a los encontrados en los

otros grupos diagnósticos. Sin embargo, en comparación con otros grupos, alcanzaron la remisión sintomática un mayor número de pacientes.

El promedio de evolución del trastorno en años fue de 13,8 años, de manera similar a los otros grupos, pero se diferencia en las semanas de evolución del episodio índice, que fue menor en este grupo.

4.1.2 Trastorno bipolar.

La evolución a Trastorno Bipolar (TB) como diagnóstico principal se encontró en 15 pacientes (10.0%), tanto del tipo I como del tipo II, de los cuales 9 eran hombres (60,0%) y 6 mujeres (40,0%).

La edad media de este grupo de pacientes fue de 44,2 años, como en el TDP, pero menor que en el grupo con TDM y con Otros Diagnósticos.

El Índice de Thase y Rush (ITR) en el episodio índice fue de 1,5, como en el grupo con el diagnóstico principal de Trastornos de Personalidad, y ambos grupos también coincidieron en los menores porcentajes de remisión de los grupos estudiados.

Tanto en este grupo como el de enfermos diagnosticados con TDM como diagnóstico principal se halló la presencia más alta de síntomas de melancolía de este estudio.

4.1.3 Trastorno Depresivo Persistente.

El cuadro evolucionó hacia un TDP como diagnóstico principal en 19 pacientes (12,7%), de los cuales 6 eran hombres (31,6%) y 13 mujeres (68,4%). La edad media en este grupo fue de 44,30 años (DE: 12,04).

El promedio de años de evolución del trastorno fue de 15,2 años (DE: 5,16), y el de las semanas de evolución del episodio índice de 135,5 semanas; esta cifra fue igual en el grupo con diagnóstico principal de Trastornos de personalidad y la más alta respecto a los otros grupos.

4.1.4 Trastorno de la Personalidad.

Este grupo engloba a los pacientes con un diagnóstico principal de Trastorno de la Personalidad en general, sin especificar el tipo de trastorno, para obtener una muestra más amplia que permitiera establecer correlaciones con los otros grupos diagnósticos con un poder estadístico aceptable.

En total, se diagnosticaron 13 pacientes cuyo diagnóstico principal fue Trastorno de la Personalidad (8,7%), de los cuales 2 eran hombres (15,4%) y 11 mujeres (84,6%), en las cuales predominaban los Trastornos de la Personalidad agrupados en el grupo B del DSM-5.

La edad media en este grupo fue de 38,1 años, la más baja de todos los grupos estudiados.

Este grupo se caracterizó además por tener un bajo porcentaje de remisión y de presencia de criterios de melancolía.

4.1.5 Otros diagnósticos.

Dentro de este grupo se incluyen varios diagnósticos principales diferentes, porque su frecuencia fue tan baja que analizarlos por separado no habría permitido una validez estadística adecuada para establecer correlaciones entre las variables, tanto dentro del mismo grupo como al compararlas con los otros grupos diagnósticos.

Se encontró la siguiente distribución de tipos de pacientes:

- 1 con esquizofrenia
- 2 con trastorno mental orgánico
- 3 con demencia
- 2 con dependencia del alcohol
- 1 con dependencia de estimulantes
- 2 con trastornos psicóticos no especificados
- 1 con un trastorno de alimentación

Se incluyeron 12 pacientes (8,0%), de los cuales 4 eran hombres (33,3%) y 8 mujeres (66,7%).

La media de edad de estos pacientes fue de 60 años, la más alta de todos los grupos, lo que era de esperar considerando los diagnósticos principales incluidos en este grupo.

4.2 Factores predictivos de la evolución posterior

El análisis de los factores predictivos de la evolución posterior se hizo mediante una regresión logística, cuyos principales resultados se resumen en la tabla 12.

Tabla 12. Factores predictivos de la evolución posterior según un modelo de regresión logística.

| Variables explicativas | B | E.T. | Wald | Gl | Significación | Exp(B) |
|-----------------------------|--------|-------|-------|----|---------------|--------|
| Sexo | -0,069 | 0,444 | 0,024 | 1 | 0,876 | 0,933 |
| Edad | -0,019 | 0,015 | 1,512 | 1 | 0,219 | 0,981 |
| Hamilton final | 0,037 | 0,044 | 0,709 | 1 | 0,400 | 1,038 |
| Remisión | -0,271 | 0,649 | 0,174 | 1 | 0,676 | 0,763 |
| Criterios de melancolía | 0,630 | 0,445 | 2,007 | 1 | 0,157 | 1,878 |
| Índice de Thase y Rush | -0,405 | 0,265 | 2,341 | 1 | 0,126 | 0,667 |
| Años de evolución | 0,012 | 0,044 | 0,077 | 1 | 0,781 | 1,012 |
| Semanas de evolución del ED | 0,013 | 0,004 | 8,940 | 1 | 0,003 | 1,013 |
| Constante | -0,103 | 1,501 | 0,005 | 1 | 0,945 | 0,902 |

La única variable relacionada con la evolución posterior, según un modelo de regresión logística es el tiempo de evolución del episodio índice, que permite pronosticar correctamente el 86% de los casos de TDM.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A partir de los resultados presentados en la sección anterior, se discutirán los principales hallazgos en función de los objetivos propuestos en la investigación.

5.1 Diagnóstico evolutivo en pacientes con TDM

Al establecer el diagnóstico evolutivo principal de la cohorte de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor que presentaban resistencia al tratamiento, se encontró que 61% de ellos mantuvieron el diagnóstico de TDM, representando la mayor proporción de las personas seguidas en el estudio. En ese sentido, parecería que una de las acciones más importantes para contrarrestar la DRT está vinculada a la estandarización y protocolización de las diferentes estrategias terapéuticas en la atención de las personas con TDM.

Las repercusiones de la DRT en la calidad de vida de las personas y en las finanzas de los sistemas de salud son tales que, bien se justifican todos los esfuerzos que se puedan realizar en investigación y estandarización de las estrategias terapéuticas más efectivas. En este contexto, son importantes tanto las estrategias de prevención, como de abordaje temprano de la DRT.

En el tratamiento, es importante la implementación, paso a paso, de las actuales opciones terapéuticas en el momento adecuado y con una evaluación periódica y sistemática de la respuesta del paciente. Teniendo siempre la remisión sintomática como objetivo del tratamiento y no solo una reducción parcial en los síntomas (Bschor, 2010; Wang & Si, 2013; Levistein & Samuels, 2014).

Berlim y Turecki (2007) ponen de manifiesto, según la revisión sistemática de literatura que realizaron sobre la DRT, la clara necesidad de desarrollar a nivel internacional un marco común de conceptos y métodos para su investigación, que reduzca la idiosincrasia actual y proporcione un sistema de referencia, esencial para la interpretación de los resultados de la investigación y para su traducción a la práctica clínica.

Se debe considerar que la DRT se presenta en un 20-30% de las personas con depresión (Souery et al., 2006; Trivedi et al., 2006a) y que esta cifra aumenta hasta un máximo de 60% si se define la DRT, como probablemente debería ser, como la falta de remisión.

Por otro lado, la gravedad de la enfermedad y la duración de la misma son mayores y eso determina en gran medida la alta morbilidad de la DRT. Así mismo, estos enfermos suelen tener mayor comorbilidad tanto física como mental, asociadas a una acusada discapacidad funcional prolongada, lo que conlleva mayores costes de atención médica tanto somática como psiquiátrica (Fava, 2003; Keller, 2005; Jerez, 2014; McIntyre, *et al.*, 2014).

Por lo tanto, con el fin de reducir los costes causados por la depresión, la DRT debe ser uno de los temas centrales de la vigilancia epidemiológica y de la investigación clínica. Es solo recientemente que los investigadores se han centrado en la DRT y se ha tratado de mejorar los tratamientos en esta área. La mejor estrategia de tratamiento así como la evolución a largo plazo de la DRT son cuestionamientos que aún deben resolverse con mayores investigaciones. Con el fin de ser capaces de juzgar la eficacia de las estrategias de tratamiento dirigidas específicamente a mejorar la DRT, es necesario entender su evolución y los resultados del tratamiento a largo plazo en la práctica clínica actual (Ferenstajn, *et al.*, 2014; Jerez, 2014).

5.2 Diagnóstico evolutivo principal distinto al TDM

Un 39% de los pacientes estudiados presentó un diagnóstico evolutivo principal diferente al TDM, casos en los que es válido pensar que la clínica no permitió establecer el diagnóstico definitivo con mayor exactitud. Por ejemplo, muchos TB empiezan con episodios depresivos que hacen pensar que un TDM y solo con el tiempo se acaba probando que en realidad se trata de un Trastorno Bipolar. (Dudek, *et al.*, 2013, Woo, *et al.*, 2015).

En este contexto algunos autores explican el fenómeno de la DRT como un cuadro depresivo que no se trata de un TDM, sino de un subtipo depresivo distinto y que, por lo tanto, requiere estrategias terapéuticas diferentes (Fagilioni y Kupfer, 2003).

En el 13% de los pacientes nos encontramos con la dificultad de hacer un diagnóstico diferencial entre Distimia y Trastorno Depresivo Mayor cronificado, de una manera retrospectiva. Para solventar esta dificultad recurrimos al concepto de Trastorno Depresivo Persistente que aparece en el DSM-5, cuyo rasgo principal es un ánimo depresivo que se mantiene la mayor parte del tiempo durante al menos dos años. En este trastorno se agrupan el Trastorno Depresivo Mayor Crónico y el Trastorno Distímico del DSM-IV.

El TDM puede preceder al TDP, y los episodios de depresión mayor pueden ocurrir durante el TDP haciendo más complicado el diagnóstico diferencial. (Echeburúa, *et al.*, 2014).

En este grupo de pacientes, diagnosticados como un TDP, la remisión sintomática no se alcanzó en ningún paciente.

Angst *et al.* (2005), en un estudio prospectivo, encontraron un cambio en el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor a Trastorno Bipolar, tanto del tipo I como del II, en un 1% de los pacientes cada año. Este cambio se dio con mayor frecuencia en pacientes de género masculino y con un comienzo temprano de la enfermedad. En el presente estudio se coincide con estos hallazgos en lo que respecta al género, pero no en cuanto al inicio temprano de la enfermedad, que no mostró diferencias significativas frente al resto de variables estudiadas.

En cuanto al porcentaje de pacientes cuyo diagnóstico principal cambió con los años, el presente estudio tampoco coincide con el encontrado por Angst y su grupo, ya que en nuestro caso fue mayor, probablemente por tratarse de pacientes con DRT y no con una TDM, como ocurre en el estudio de Angst *et al.* (2005).

La heterogeneidad del grupo de pacientes en nuestro estudio, producida, entre otras razones, por la dificultad para estandarizar la definición de DRT, se evidenció en el 8,0% de los casos que cambiaron el diagnóstico evolutivo principal a Esquizofrenia, Demencia y Trastorno Mental Orgánico, entre otros.

Esto pone en evidencia la necesidad de replantear el diagnóstico tras cada ensayo fallido de tratamiento, considerando que muchos trastornos mentales diferentes del TDM como diagnóstico principal se inician con síntomas depresivos o bien son estos los que llevan al paciente a buscar ayuda. Por lo tanto, la revisión del diagnóstico no debe hacerse solo ante el primer fracaso terapéutico, sino cada vez que se propone un nuevo cambio, tomando en consideración no solo los síntomas prodrómicos sino también el tiempo de evolución del trastorno (Castrén, 2013; Dudek, *et al.*, 2013; Woo, *et al.*, 2015).

Revisando la literatura actualizada, se identificaron nueve estudios con objetivos y diseño similar al nuestro que permitieron la comparación y posterior análisis de sus resultados. Estos nueve estudios

incluyen un total de 1.614 sujetos participantes al inicio de los mismos y 1.279 (79,2%) al final, con un 20,8% de pérdidas. En el estudio objeto de esta tesis el porcentaje de pérdidas fue de 22,3%, bastante similar al descrito en la literatura.

La duración del seguimiento en los nueve estudios fue de entre 1 y 10 años, con una media de 3,7 años y una desviación estándar de 3,2 años, duración considerablemente menor que los 10 años de nuestro estudio.

En general, seis de los nueve estudios (Brodaty *et al.*, 2001; Dunner *et al.*, 2006; Mueller *et al.*, 1996; Nierenberg *et al.*, 1990; O'Leary y Lee, 1996; Shergill *et al.*, 1999) no tenían como objetivo el estudio de pacientes con DRT al inicio de los mismos, ya sea como parte de un ensayo de tratamiento inicial o como parte de un ensayo de seguimiento naturalístico. La existencia de una resistencia al tratamiento fue muy clara en tres de los estudios cuyo objetivo inicial no era el estudio de la DRT, pero que se puede concluir al estudiar sus resultados.

Uno de ellos, el de Nierenberg *et al.* (1990), incluyó pacientes que respondieron mal a un primer ensayo con antidepresivos y que tenían una puntuación mayor o igual de 15 en la escala de Hamilton-25. En el estudio de Dunner *et al.* (2006) se reclutaron enfermos que no habían respondido a entre dos y seis ensayos con antidepresivos estándar. Finalmente, el último trabajo (Rush *et al.*, 2006) fue un estudio de seguimiento de la terapéutica en un ensayo secuencial de tratamiento. En nuestro estudio se incluyeron pacientes que tenían resultados en la HDRS-17 mayor o igual a 16 y presentaban una respuesta insuficiente tras ser tratados con monoterapia antidepresiva.

En un cuarto estudio (Shergill *et al.*, 1999) se incluyeron pacientes con TDM que no habían respondido a un tratamiento con antidepresivos de primera línea y con una puntuación de 18 en la escala de Hamilton. Inicialmente fueron incluidos en un estudio para valorar los resultados de una combinación con litio; por lo tanto, se trataba de pacientes con DRT en los que se realizó un seguimiento durante 4 a 8 años.

Un quinto estudio (O'Leary & Lee, 1996) incluyó pacientes que serían tratados con TEC, considerada en muchos casos como el último recurso de tratamiento, y puede concluirse que se trataba de pacientes resistentes a tratamientos.

Los otros cuatro estudios fueron de una cohorte con síntomas residuales (Kennedy y Paykel, 2004) o de una submuestra con depresión crónica en estudios prospectivos (Brodaty *et al.*, 2001; Mueller *et al.*, 1996).

En términos generales, se obtuvo la recuperación entre el 38 y el 48% de los pacientes incluidos en los 9 estudios. En nuestro estudio se obtuvo en el 40% de los pacientes con un diagnóstico evolutivo de TDM con una media de duración del trastorno de 13,79 años. Similares resultados obtuvo el grupo de Brodaty (Brodaty *et al.*, 2001) en un estudio realizado con un seguimiento de 10 años, en el cual uno de cada cinco pacientes (20%) contaba con 15 años de evolución y en uno de los pacientes el diagnóstico evolutivo fue demencia. En nuestro estudio la demencia se diagnosticó tras 10 años de seguimiento en 3 pacientes (2,67% de la muestra).

En cuanto a los factores predictores, Brodaty y sus colaboradores identificaron la presencia de síntomas psicóticos, las hospitalizaciones previas, un tiempo menor de evolución y una menor gravedad del cuadro, así como una buena respuesta al litio en episodios previos.

En nuestro estudio solo las semanas de evolución del episodio índice mostraron una relación clara con el mantenimiento del diagnóstico evolutivo principal de TDM, y esta es la única variable que se puede utilizar como predictora de la evolución posterior. En nuestro estudio la edad y el género no fueron factores predictores.

Al igual que en nuestro estudio, en esos nueve, la mayoría de los pacientes fueron reclutados en servicios de segundo y tercer nivel de atención y solo un estudio se realizó con pacientes de un centro de atención primaria (Rush *et al.*, 2006), lo cual puede ser un sesgo hacia aquellos pacientes con una DRT más grave y pueden no ser representativos de la población global de esta enfermedad.

En la cohorte estudiada, los pacientes muestran una distribución por género con un claro predominio de mujeres sobre hombres, resultado que coincide con las estadísticas de prevalencia

por género del Trastorno Depresivo Mayor encontradas en la literatura científica, al igual que la distribución en los otros grupos diagnósticos.

En relación a la variable “edad”, lo más llamativo de los resultados es que el grupo con “Otros Diagnósticos” tiene la media de edad más alta y la de los diagnosticados como Trastornos de la Personalidad como diagnóstico principal tienen la media de edad más baja, coincidiendo con el inicio más temprano de este tipo de trastornos.

En los grupos de TDP y trastorno bipolar, la media de edad fue muy similar y menor que en el grupo con TDM, sin diferencias significativas entre los grupos.

Al analizar la relación entre los “años de evolución del episodio índice” y el diagnóstico evolutivo, se encontró que el grupo con el tiempo de evolución más largo fue el que evolucionó hacia un Trastorno Bipolar como diagnóstico principal, con una media en años de 16,1. En segundo lugar, el tiempo de evolución de mayor duración, con 15,2 años, se dio en el grupo con un diagnóstico evolutivo principal de TDP, cuyo tiempo de evolución coincidió con el grupo de “Otros Diagnósticos”. La menor duración de la evolución del trastorno fue para el grupo de diagnóstico principal de TDM, con una media en años de 13,8, lo que sugiere que en cuanto menor es el tiempo de evolución del trastorno mejor es la respuesta a los antidepresivos.

6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

6.1 Conclusiones

- La mayoría de los pacientes (61%) con Depresión Resistente al Tratamiento mantienen como diagnóstico evolutivo principal de Trastorno Depresivo Mayor, después de 10 años de seguimiento
- Tras 10 años de seguimiento, el 39 % de los pacientes presenta un diagnóstico principal diferente: Trastorno Depresivo Persistente (13%), Trastorno Bipolar (10%), Trastorno de Personalidad (9%) y Otros Diagnósticos (8%).
- Los pacientes que mantienen el diagnóstico principal de TDM presentaron una mayor respuesta terapéutica.
- La melancolía se presenta en un mayor porcentaje en los pacientes que mantienen el diagnóstico principal de TDM y en los que evolucionan a Trastorno Bipolar, así mismo, en estos últimos el sexo masculino es más frecuente.
- La variable relacionada con la evolución posterior, según un modelo de regresión logística es el tiempo de evolución del episodio índice, que permite pronosticar correctamente el 86% de los casos que mantienen el diagnóstico principal de TDM

6.2 Limitaciones del estudio

- La falta de consenso en la literatura sobre la definición, la medición del nivel de resistencia y el tratamiento de la DRT es una importante limitación del estudio, ya que afecta directamente la selección de los sujetos participantes.
- Al tratarse de un estudio naturalístico, los diagnósticos iniciales fueron establecidos por psiquiatras diferentes de los que realizaron los diagnósticos evolutivos.
- Se reclutaron pacientes en diferentes momentos de su enfermedad, por lo que fue imposible que todos los datos se recopilaran de forma prospectiva, y esto disminuye la validez de los mismos.

- El tratamiento durante el periodo de seguimiento no fue controlado y se llevó a cabo según el criterio del médico tratante de cada paciente en forma individualizada, lo que puede afectar la evolución posterior.

7. Referencias

(*) Referencias incluidas en meta-análisis y otros artículos de revisión.

1. aan het Rot, M., Collins, K., Murrough, J., *et al.* (2010). Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 67(2): 139-45.
2. aan het Rot, M., Zarate, C., Charney, D., Mathew, S. (2012). Ketamine for depression: where do we go from here? *Biological Psychiatry*, 72(7):537-47.
3. Adaptació al model sanitari català de la guia de pràctica clínica sobre el maneig de la depressió major en l'adult. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. *Pla director de salut mental i addiccions*. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014
4. Alonso, J., Angermeyer, M., Bernert, S., *et al.* (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 420, 1-7.
5. Alonso, P., Cuadras, D., Gabriëls, L., *et al.* (2015). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *Public Library of Science*, 24 (10), 1-16.
6. Álvarez, E., Baca, E., Bousoño, M., Eguiluz, I., Martín, M., Roca, M. & Urretavizcaya, M. (2008). Depresiones resistentes. *Actas Españolas de Psiquiatría*.36 (2): 35-43.
7. Álvarez, E., Pérez-Sola, V., Pérez-Blanco, J., Queraltó, J., Torrubia, R. & Noguera, R. (1997) Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 42(2-3), 179-86.
8. *Álvarez, E., Udina, C., Casas, M. & Guillamat, R. (1985). Tratamiento de las depresiones refractarias. *Acta de la 11 Reunión Nacional de Psiquiatría Biológica*. Gijón, España, 265-27.
9. Álvarez, E. & Pérez, V. (2007). Estrategias farmacológicas en el tratamiento de la depresión resistente. *Monografías de psiquiatría*.19 (2). Aula Médica, Barcelona, España.
10. Álvarez, P., Urretavizcaya, M., Belloch, L., Vallejo, J. & Menchón, J. (2011). Early- and late-onset depression in the older: no differences found within the melancholic subtype. *International Journal of Geriatric and Psychiatry*. 26 (6), 615-21.

11. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4^a Ed.) Washington, DC: Author.
12. American Psychiatric Association DSM-5 Development. (2010). *Dysthymic disorder proposed Revision and rationale*. Recuperado el 31 de octubre, 2010, desde <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=46>.
13. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5^aed.) Washington, DC: Author.
14. Ananth, J., (1998). Treatment-resistant depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 67(2), 1-70.
15. Andlin-Sobocki P., Jonsson, B., Wittchen H. & Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(1): 1-27.
16. Andrade, P., Noblese, L., Temel, Y., Ackermans, L., Lim, L., Steinbusch, H. & Visser-Vandewalle, V. (2010). Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. *Acta Neurochirurgica*, 152(4): 565-77.
17. Angst, J., Sellaro, R., Stassen, H. & Gamma, A. (2005). Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *Journal of Affective Disorders*, 8 (2-3), 49-157.
18. Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., et. Al. (2009). Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *Journal of Affective Disorders*, 115(1-2), 112-121.
19. *Ayuso, J., López-Ibor, J. (1971). Tryptophan and MAOI (nialamide) in the treatment of depression. *International Pharmacopsychiatry*, 6, 92-97
20. *Bakish, D. (2001). New standard of depression treatment: remission and full recovery. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(26), 5-9.
21. Baldomero, E., Ubago, J., Cercos, C., et al. (2005). Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depression and Anxiety Journal*, 22, 68-76.
22. Ballesteros, J. & Callado, L. (2004). Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 79, 137-47.

23. Barbee, J., Thompson, T., Jamhour, N., Conrad, E., Reimherr, F., Thompson, P., Shelton, R. (2011). A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(10):1405-12.
24. Barsaglini, A., Sartori, G., Benetti, S., Pettersson-Yeo, W. & Mechelli, A. (2014). The effects of psychotherapy on brain function: a systematic and critical review. *Progress in Neurobiology*, 114, 1-14.
25. Bauer, M., Pretorius, H., Constant, E., Constant, E., Earley, W., Szamosi, J. & Brecher, M. (2009). Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 70, 540-9.
26. Bauer, M., Tharmanathan, P., Volz, H., *et al.* (2009). The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259, 172-85.
27. Bauer, M., Severus, E., Köhler, S., *et al.* (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update. *World Journal of Biological Psychiatry*, 16(2):76-95.
28. Bennabi, D., Aouizerate, B., El-Hage, W., *et al.* (2015). Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 15 (171), 137-41.
29. Berlim, M. & Turecki, G. (2007). What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *European Neuropsychopharmacology*, 17 (11), 696-707.
30. Berlim, M. & Turecki, G. (2010). Definition, assessment and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52(1), 46-54.
31. Berlim, M., McGirr, A., Van den Eynde, F., Fleck, M., Giacobbe, P. (2014). Effectiveness and acceptability of Deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: a systematic review and exploratory meta-analysis *Journal of affective disorders*, 159, 31-38.

32. Berman, R. Cappiello., Anand, A., *et al* (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 64:392-400
33. Berman, R., Marcus, R., Swanink, R., *et al.* (2007). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 843-53
34. Berman, R., Fava, M., Thase, M., Trivedi, M., Swanink, R., McQuade, R., Carson, W., Adson, D., Taylor, L., Hazel, J. & Marcus, R. (2009) Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrum*, 14(4), 197-206.
35. Biesheuvel-Leliefeld, K., Kok, G., Bockting, C., Cuijpers, P., Hollon, S., van Marwijk, H., & Smit, F. (2014). Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: Meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, 13; 174C:400-410.
36. Blier, P., Gobbi, G., Turcotte, J., *et al.* (2009) Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *European Neuropsychopharmacology*, 19, 457-65.
37. Blier, P., Ward, H., Tremblay, P., *et al.* (2010). Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry*, 167,281-8.
38. Bowden, C. (2001). Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatric Services*, 52(1), 51-5.
39. Brodaty, H., Luscombe, G., Peisah, C., Anstey, K., Andrews, G. (2001). A 25-year longitudinal, comparison study of the outcome of depression. *Psychological Medicine*, 31(8), 1347-59.
40. Bschor, T. (2010). Therapy-resistant depression. *American Family Physician Journal*, 10(1), 77-86.
41. Carpenter, L., Yasmin, S. & Price, L. (2002). A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biological Psychiatry*, 51,183-8.
42. Castrén, E. (2013). Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA of Psychiatry*, 70 (9), 983-9.

43. Connolly, K. & Thase, M. (2011). If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*, 71 (1), 43-64
44. Cuijpers, P., Karyotaki, E., Weitz, E., Anderson, G., Hollon, S., van Straten, A. (2014). The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 159,118-126.
45. Culpepper, L. (2010). Why do you need to move beyond first-line therapy for major depression? *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(1), 4-9.
46. Dudek, D., Siwek, M., Zielinska, D., Jaescheke, R. & Rybakowwski, J. (2013). Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review. *Journal of Affective Disorders*, 10(1-2), 112-5.
47. Dunner, D., Rush, A., Russell, J., Burke, M., Woodard, S., Wingard, P. & Allen, J. (2006). Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patient's with treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*,67(5), 688-95.
48. Echeburúa, E., Salaberría, K. & Cruz-Sáez, M. (2014). Aportaciones y limitaciones del DSM-5 desde la psicología clínica. *Terapia Psicológica*, 32, (1), 65-74.
49. Edwards, S., Hamilton, V., Nherera, L. & Trevor, N. (2013).Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation *Health Technology Assessment*, 20, (17), 54
50. El-Khalili N, Joyce, M., Atkinson, S.,Buynak, R., Datto, C., Lindgren, P. &Ericsson, H. (2010) Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to on-going antidepressant treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13, 917-32.
51. Fagilioni, A. & Kupfer, D. (2003). Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biological Psychiatry*, 53 (8), 640-8.
52. Fava, M. (2003). Definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53 (8), 649-59
53. Fava, M., Rush, A., Wisniewski, S., et al. (2006). A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*,163, 1161-72.

54. Ferenczajn, E., Remlinger-Molenda, A. & Rybakowski, J. (2014). Staging of unipolar affective illness. *Psychiactia Polsk*, 48, (6), 1127-1141. Fernández, A., Haro, J., Martínez-Alonso, M., Demyttenaere, K., Brugha, T., Autonell, J., De Girolamo, G., Bernert, S., Lepine, J. & Alonso, J. (2007). Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *British Journal of Psychiatry*, 190, 172-173.
55. *Fawcett, J. & Kravitz, H. (1985). Treatments of refractory depression. En: *A.F. Schwartzberg (Ed). Common Treatment Problems in Depression*. Washington, American Psychiatry Press.
56. Fekadu, A., Wooderson, S., Donaldson, C., Markopoulou, K., Masterson, B., Poon, L. & Cleare, A. (2009). A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(2), 177-84
57. Ferreri, M., Lavergne, F, Berlin, I., Payan, C. & Puech, A. (2001). Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103, 66-72.
58. First, M., Gibbon, M., Spitzer, R., Williams, J. & Smith, L (1999a). SCID-I, Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV. Masson. Barcelona, España
59. First, M., Gibbon, M., Spitzer, R., Williams, J. & Smith, L. (1999b). SCID-II, Entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV. Masson. Barcelona, España.
60. Fornaro, M. & Giosuè, P. (2010). Current nosology of Treatment resistant depression: a controversy resistant to revision. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 4 (6), 20-4.
61. *Freedman, S., Fava, M. & Kienke, A. (2000). Partial response, non-response, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current “next-step” practices. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 403-408.
62. *Freyhan, F. (1974). Contributions to the definitions of therapy-resistant depression. *Pharmacopsychiatry*, 7, 70-7.
63. Gálvez, V., Loo, C., Alonso, A., et al. 2013). Do benzodiazepines moderate the effectiveness of bitemporal electroconvulsive therapy in major depression? *Journal of Affective Disorders*, 150 (2), 686-90.
64. Gaynes, B. (2009). Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes and comorbidities. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(6), 10-15.

65. Gaynes, B., Rush, J., Trivedi, M., Wisniewski, S., Spencer, D. & Fava, M. (2008). The STAR*D study: Treating depression in the real world. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75, (1), 57- 66
66. Gaynes, B., Warden, D., Trivedi, M., Wisniewski, S., Fava, M. & Rush, A. (2009). What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*, 60(11), 1439-45.
67. Greden, J. (2001). The burden of disease for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (16), 26-31.
68. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 23, 52-62.
69. Hart, A., Craighead, W. & Craighead, L. (2001). Predicting recurrence of major depressive disorder in young adults: a prospective study. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 633-643.
70. Hicks, P., Prieto, X., Meyer, H., Shisslak, C. (2010) How best to manage treatment-resistant depression? Should you augment the treatment regimen with lithium, thyroxin, or an atypical antipsychotic? This review will help you decide. *The journal of family practice*, 59(9).
71. Ibrahim L., Diaz-Granados N., Luckenbaugh, D., et al.(2011).Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Progress Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(4):1155-9.
72. Jerez, A. (2014). Depresión resistente al tratamiento. *Carta Médica*, 1(2), 31-37.
73. Keitner, G., Garlow, S., Ryan, C., et al. (2009). A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 205-14.
74. Keitner, G., Mansfield, A. (2012). Management of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 249-65.
75. Keller, M. (2005). Issues in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (8), 5-12.
76. Kennedy, N., Abbott, R. & Paykel, E. (2004). Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychological Medicine*, 33, 827-838.

77. Kessing, L. (2005). Diagnostic stability in depressive disorder as according to ICD-10 in clinical practice. *Psychopathology*, 38(1), 32-7
78. *Kielholz, P., Terzani, S., Gaspar, M. (1979). Treatment for therapy resistant depression. *International Pharmacopsychiatry*, 14, 94-100.
79. Kupfer, D. (1991). Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 28-34.
80. Lenox-Smith, A. & Jiang, Q. (2008) Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *International Clinical of Psychopharmacology*, 23, 113-9.
81. Levinstein, M & Samuels, B. (2014). Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. *Behavioral Neuroscience*, 8, 1-12.
82. *López-Ibor, A. (1971). La monoclomipramina en enfermos psiquiátricos resistentes a otros tratamientos. *Actas Luso Españolas de Neurología Psiquiátrica*, 26, 119-147
83. Mahmoud, R., Pandina, G., Turkoz, I., *et al.* (2007). Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147, 593-602.
84. Malhi, G., Parker, G., Crawford, J. & Wilhelm, K. (2005). Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112 (4), 302-9.
85. Marcus, R., McQuade, R., Carson, W., *et al.* (2008). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 156-65.
86. Martínez-Amorós, E., Cardoner, N., Soria, V., Gálvez, V., Menchón, J. & Urretavizcaya, M. (2012). Long-term treatment strategies in major depression: a 2-year prospective naturalistic follow-up after successful electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*. 28(2), 92-7.
87. Mathew, S., Shah, A., Le Lapidus, K., Clark, J., Ostermeyer, B., Murrough, J. (2012). Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence. *CNS drugs*. 26 (3): 189-204.
88. Mayberg, H., Lozano, A., Voon, V., McNeely, H., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J. & Kennedy, S. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651-660.

89. McGrath, P., Stewart, J., Fava, M., et al. (2006). Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163(9) 1531-41; quiz 1666
90. McIntyre, R., Filteau, M., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D., Barakat, M., Miquelz, M. (2014). Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of affective disorders*. 156(3), 1-7
91. Mendlewicz, J., Massat, I., Linotte, S., Kasper, S., Konstantinidis, A., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J. & Souery, D. (2010). Identification of clinical factors associated with resistance to antidepressants in bipolar depression: results from an European Multicenter Study. *International Clinical Psychopharmacology*, 25(5), 297-301
92. Meltzer, H., Bebbington, P., Brugha, T., et al. (2010). Job insecurity, socio-economic circumstances and depression. *Psychological Medicine*, 40(8), 1401-1407.
93. Mueller, T., Keller, M., Leon, A., Solomon, D., Shea, M., Coryell, W., Endicott, J. (1996) Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 53(9), 794-9.
94. Murrough, J., Iosifescu, D., Chang, L., Al Jurdi, R., Green, C., Perez, A., Iqbal, S., Pillemer, S., Foulkes, A., Shah, A., Charney, D.s, Mathew, S. (2013) Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1134-42.
95. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2009). Depression in adults: The treatment and de management of depression in adults. En *NICE clinical guidelines* (CG90). Obtenido desde <http://publications.nice.org.uk/depression-in-adults-cg90>
96. Nelson, J., Mazure, C., Jatlow, P., et al. (2004). Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biological Psychiatry*, 55, 296-300.
97. Nierenberg, A., Price, L., Charney, D., Heninger, G. (1990). After lithium augmentation: a retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *Journal of Affective Disorders*. 18(3), 167-75.
98. Nierenberg, A., Papakostas, G., Petersen, T., Kelly, K., Iacoviello, B. Worthington, J., et al. (2003) Nortriptyline for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 35-9.

99. O'Leary, D. & Lee, A. (1996). Seven year prognosis in depression. Mortality and readmission risk in the Nottingham ECT cohort. *British Journal of Psychiatry*. 69(4).423-9.
100. Papakostas, G., Shelton, R., Smith, J., et al. (2007) Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 826-31
101. Perahia, D., Quail, D., Desai, D., et al. (2009). Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: effects on painful physical symptoms of depression. *Journal of Psychiatric Research*, 43 (5), 512-8.122.
102. Pérez, V., Soler, J., Puigdemont, D., Alvarez, E. & Artigas, F. (1999) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry*, 56(4), 375-9.
103. Phelps, L., Brutsche, N., Moral, J., Luckenbaugh, D., Manji, H., Zarate, C. (2009). Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-aspartate antagonist. *Biological Psychiatry*, 65, 181-184.
104. Pigott, H., Leventhal, A., Alter, G., Boren, J. (2010). Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79(5), 267-79.
105. Porier, M. & Boyer, P. (1999). Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomized comparison. *British Journal of Psychiatry*, 175, 12-6.
106. Romera, I., Pérez, V., Menchón, J. & et al. (2012). Social and occupational functioning impairment in patients in partial versus complete remission of a major depressive disorder episode. A six-month prospective epidemiological study. *European Journal of Psychiatry*. 27 (4), 58-65.
107. Romera, I., Pérez, V., Menchón, J., Schacht, A. & Papen, R. (2012). Early vs. conventional switching of antidepressants in patients with MDD and moderate to severe pain: a double-blind randomized study. *Journal of Affective Disorders*. 143(1-3), 47-55.
108. Romera, I., Pérez, V., Menchón, J., Schacht, A., Papen, R., et al. (2012). Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 32 (4), 479-86.

109. Ruhé, H.; van Rooijen, G.; Spijker, J.; Peeters, F. & Schene, A. (2012) Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 137, 1-3.
110. Rush, A., Trivedi, M., Wisniewski, S., Nierenberg, A., Stewart, J., Warden, D., et al. (2006) STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRI for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1231-42.
111. Rojo, E., Morales, L. & Miró, E. (1994). *Indicaciones y eficacia de la TEC*. Barcelona, España: Masson-Salvat.
112. Rush, J., Warden, D., Wisniewski, S., Fava, M., Trivedi, M., Gaynes, B. & Nierenberg, A. (2009). STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*, 23(8), 627-47.
113. Sabina, Joaquín. "Nube negra". *Alivio de Luto*. Sony BMG. 2005.
114. Sackeim, H., Prudic, J., Devanand, D., Decina, P., Kerr, B. & Malitz, S. (1990). The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10(2), 96-104
115. *Sackeim, H. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (16), 10-17.
116. Safont, G., Pérez, V., Puigdemont, D. & Álvarez, E. (2003). *Depresión resistente al tratamiento*.
117. Schlaepfer, T., Bewernick, B., Kayser, S., Madler, B., Coenen, V. (2013). Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biological Psychiatry*, 73(12), 1204-12.
118. Segmiller, F., Rüter, T., Linhardt, A., et al. (2013). Repeated S-ketamine infusions in therapy resistant depression: a case series. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(9): 996-8.
119. Serra-Blasco, M., de Vita, S., Rodríguez, M. (2015). Cognitive functioning after deep brain stimulation in subcallosal cingulate gyrus for treatment-resistant depression: An exploratory study. *Psychiatry Research*. 28; 225(3):341-6.
120. Sharma, V., Khan, M. & Smith, A. (2005). A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *Journal of Affective Disorders*, 84 (2-3), 251-7.

121. Shelton, R. (2009) Long-term management of depression: tips for adjusting the treatment plan as the patient's needs change. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(6), 32-7.
122. Shelton, R., Osuntokun, O., Heinloth, A. & Corya, S. (2010). Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*, 24(2), 131-61.
123. Shergill, S., Robertson, M., Stein, G., Bernadt, M., Katona, C. (1999). Outcome in refractory depression. *Journal of Affective Disorders*. 54(3).287-94.
124. Shiroma, P., Johns, B., Kuskowski, M., Wels, J., Thuras, P., Abbott, C., Lim, K. (2014). Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 155:123-9.
125. Souery, D., Papakostas, G. & Trivedi, M. (2006). Treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(6), 16-2.
126. Souery, D., Oswald, P. Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68 (7), 1062-70.
127. Spijker, J., van Straen, A., Bockting, C., Meeuwissen, J. & van Balköm, A. (2013). Psychotherapy, antidepressants, and their combination for chronic major depressive disorder: a systematic review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 58, (7), 386-92.
128. Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J. & Leichsenring, F. (2014). Relapse rates after psychotherapy for depression-stable long-term effects? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2, (168c), 107-118.
129. Taghva, A., Malone, D., Rezai, A. (2013). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *World Neurosurgery*, 80(3-4), S27.
130. Thase, M. (2012). Using adjunctive treatments when first-line antidepressants fail. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1).
131. *Thase, M., Kremer, C. & Rodriguez, H. (2001). Mirtazapine versus sertraline after SSRI non-response. *154^o Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. New Orleans, Louisiana, USA.
132. Thase, M., Rush, A., Howland, R., *et al.* (2002). Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Archives of General Psychiatry*, 59. 233-9.

133. *Thase, M. & Rush, J. (1995). Treatment resistant depression. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Raven Press, New York, 1081-1097
134. Trivedi, M. (2003). Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Annals of Clinical Psychiatry*, 15 (1), 59-70.
135. Trivedi, M., Fava, M., Wisniewski, S., et al. (2006a) STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1243-52.
136. Trivedi, M., Rush, A., Wisniewski, S., Nierenberg, A., Warden, D., Ritz, L., et al. (2006b). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 163, 28-40.
137. Vallejo, J. y Leal, C. Tratado de psiquiatría. Volumen II. (2º ed.). Barcelona: Ars Medica, 2010. 1349-1356.
138. Wang, P. & Si, T. (2013). Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 25 (3), 134-40.
139. Woo, Y., Shim, I., Wang, H., Song, H., Jun, T. & Bahk; W. (2015). A diagnosis of bipolar spectrum disorder predicts diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder: a 5-year retrospective study. *Journal of Affective Disorders*, 15 (174), 83-8.
140. Wright, B., Eiland, E., Lorenz, R. (2013). Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy*, 33(3), 344-59.
141. Zarate, C., Singh, J., Carlson, P., et al. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63:856-864.
142. Zarate, C., Duman, R., Liu, S., Quiroz, J., Murck, H. (2013). New paradigms for Treatment-resistant depression. *Annals of the New York Academy of sciences*, 1292, 21-31.

Anexo I

ORIGINAL ARTICLE

A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pindolol Augmentation in Depressive Patients Resistant to Serotonin Reuptake Inhibitors

Victor Pérez, MD; Joaquim Soler, PsyD; Dolors Paigdemont, MD; Enrique Alvarez, PhD;
Grup de Recerca en Trastorns Afectius; Francesc Artigas, PhD

Background: Pindolol has been reported to hasten the antidepressant action of selective serotonin reuptake inhibitors in open-label and placebo-controlled trials. Pilot studies also suggested that pindolol could augment the antidepressant response in unresponsive patients. We investigated whether the addition of pindolol can induce a rapid response in treatment-resistant patients.

Methods: After a single-blind lead-in placebo phase of 5 days to exclude placebo responders, 80 outpatients with major depression who did not respond to a minimum of 6 weeks of treatment with clomipramine hydrochloride, 150 mg/d; fluoxetine hydrochloride, 40 mg/d; fluvoxamine maleate, 200 mg/d; or paroxetine hydrochloride, 40 mg/d, were randomly assigned to additionally receive placebo (3 times daily) or pindolol (2.5 mg 3 times daily) for 10 days. The median number of ineffective treatments in the current episode was 2 (range, 1-4). Hamilton Rating Scale for Depression and Montgomery-

Asberg Scale for Depression scores were used as primary measures of efficacy.

Results: At end point, the Hamilton and Montgomery-Asberg scores and change from baseline in Hamilton score were not significantly different in patients taking placebo or pindolol. The response rate was equal in both groups (12.5%). No differences in the clinical outcome were found when the various pretreatment subgroups were considered. At end point, the plasma concentration of pindolol was 9.9 ± 5.1 ng/mL (mean \pm SD; $n = 40$).

Conclusions: Although pindolol can accelerate the antidepressant action of selective serotonin reuptake inhibitors in previously untreated patients, it does not elicit a rapid clinical response in treatment-resistant patients within a 10-day period.

Arch Gen Psychiatry. 1999;56:375-379

From the Department of Psychiatry, Hospital de Sant Pau (Drs Pérez, Soler, Paigdemont, and Alvarez), and Department of Neurochemistry, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (Dr Artigas), Barcelona, Spain. A complete list of the collaborators of the Grup de Recerca en Trastorns Afectius (Group for Research in Affective Disorders) appears at the end of this article.

DESPITE THE availability of a wide range of antidepressant drugs, clinical trials indicate that 30% to 40% of depressed patients fail to respond to first-line antidepressant treatment despite adequate dosage, duration, and compliance.^{1,2} Indeed, up to 21% of patients with major depression who seek treatment have not recovered 2 years later.³ In an attempt to solve this problem, several augmentation strategies have been devised.⁴ Newer antidepressant drugs, such as the selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitors (SSRIs), have a less severe profile of side effects, but their response rate is comparable with or lower than that of tricyclic drugs.⁵⁻⁷ Also, although they can be administered at full effective doses from the initiation of treatment, onset of response requires several weeks of treatment.⁸

Pindolol, a β -adrenoceptor/5-HT_{1A} receptor antagonist, has been used to accelerate the clinical effects of antidepressant drugs with a primary action on serotonergic neurons, including SSRIs.⁹⁻¹¹ Re-

cent placebo-controlled studies suggest that pindolol (2.5 mg 3 times daily) accelerates the antidepressant action of the SSRIs fluoxetine hydrochloride and paroxetine.¹⁴⁻¹⁷ In another study, no differences were found in the time to response or response rate between fluoxetine plus placebo and fluoxetine plus pindolol (2.5 mg 3 times daily or 5 mg twice daily).¹⁸

In open-label studies, pindolol was also found to elicit a clinical response in patients treated with but not responding to several antidepressant drugs, including SSRIs (fluoxetine, fluvoxamine maleate, paroxetine), tricyclic drugs (imipramine hydrochloride), and monoamine oxidase inhibitors.^{9,10,19,20} In 1 such study,²¹ no beneficial effect of the addition of pindolol was found in treatment-resistant melancholic patients. Moreover, a recent double-blind crossover trial in a small number of patients showed no significant difference between addition of placebo and pindolol.²² However, the latter authors included patients treated with nonserotonergic antidepressants, whose action is not expected to be synergistically enhanced by addition of 5-HT_{1A} receptor antagonists.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

Main inclusion criteria were the existence of a major depressive disorder, single or recurrent (*DSM-IV*²³) with a current episode resistant (score on the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression [HAM-D] >16) to pharmacological treatment (minimum of 6 weeks) with the SSRIs fluoxetine hydrochloride (40 mg/d), fluvoxamine maleate (200 mg/d), and paroxetine hydrochloride (40 mg/d), or with the nonselective 5-HT reuptake inhibitor clomipramine hydrochloride (150 mg/d). These doses were fixed for at least 2 weeks before admission and for the rest of the trial. All patients except 2 were outpatients, consecutively referred to the study by a collaborative group of psychiatrists (Group for Research in Affective Disorders) working in primary psychiatric care centers in Barcelona, Spain. Age range was 18 to 65 years.

After referral, these patients were examined by a team of 4 psychiatrists in an affective disorders unit at the Hospital de Sant Pau, Barcelona. None of the patients had previous knowledge about the possibility of participating in a clinical trial. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Sant Pau and the Spanish Ministry of Health. Written informed consent was obtained from all subjects, with the use of a consent form approved by the institutional review board, after all procedures were fully explained.

Patients with bipolar disorder type I or II and patients at suicide risk, with a score of 3 or more on item 3 of the HAM-D, were excluded. Pregnant or breast-feeding women and women of childbearing potential not using adequate contraceptive measures were also excluded. All

patients were required to be free of other serious medical conditions. Other exclusion criteria were the presence of organic mental disorders, delusions, or hallucinations; a history of drug abuse including alcohol abuse; treatment with psychotropic medications other than benzodiazepines, β -blockers, and catecholamine-depleting agents (eg, amphetamine-like compounds); and any concomitant psychiatric illness of Axis I of *DSM-IV* or Axis II disorder clusters A and B. The use of benzodiazepines was allowed only when patients were taking them before entering the study, but their dose and frequency was not changed. Patients were not allowed to receive structured psychotherapy during the trial. To exclude the presence of individuals with chronic depression, the duration of the current episode had to be less than 9 months, with a preceding asymptomatic period of at least 3 months.²⁴ Patients must not have participated in any other trial in the 3 months preceding inclusion in the present study. Before the patient entered the study, plasma levels of antidepressants were monitored to check for compliance with current antidepressant drug regimens.

The degree of treatment resistance was determined according to the classification of Thase and Rush.² A median of 2 (range, 1-4) was obtained (Table 1). This indicated that, on average, patients had been treated before the current 5-HT reuptake inhibitor with an adequate dose (and for a sufficient time) of another antidepressant drug of a different family without obtaining an adequate response.

Sample size was calculated considering a response to placebo of 20% in treatment-resistant patients,²⁵ a hypothetical response to pindolol of 50%, and a 10% loss of patients after randomization. Eighty patients were required for $\beta = .20$ and $\alpha = .05$. Finally, 88 white patients with a primary diagnosis of major depression according to *DSM-IV*

We conducted the present double-blind, placebo-controlled study to examine whether pindolol can augment the short-term antidepressant response in patients resistant to treatment with 5-HT reuptake inhibitors. These included the SSRIs fluoxetine, fluvoxamine, and paroxetine and the nonselective tricyclic drug clomipramine hydrochloride, a potent blocker of 5-HT reuptake.

RESULTS

The percentage of patients completing the study was 98% (39/40) in both treatment arms. Of the 80 patients who began the double-blind phase of the study, 1 patient abandoned the study by her own decision (placebo group) and another patient because of violation of the protocol (pindolol group). There were no significant differences in the number of patients who spontaneously complained of adverse events during the 10 days of the active phase of the study, although the number of patients in the pindolol group was higher than that in the placebo group (8 vs 4; Table 2). Of the vital signs examined, only heart rate was differentially affected in the 2 groups. There was a mean reduction of 7.5 beats/min in the 5-HT reuptake inhibitors plus pindolol group vs 1.9 beats/min in the 5-HT reuptake inhibitors plus placebo group. Blood pressure was unaffected by pindolol addition.

Two-way analysis of variance showed a significant effect of time on severity scores, as assessed by Hamilton and Montgomery-Asberg scales and the CGI

($F_{2,136} = 17.2, P < .001$ for HAM-D; $F_{2,136} = 19.1, P < .001$ for MADRS; and $F_{2,136} = 5.6, P < .004$ for CGI scores) and a nonsignificant effect of the treatment and the time \times treatment interaction in all of them (Figure). The percentage of responder patients was the same in the 2 treatment arms (12% [10/80]). Remission rate was 12% (10/80) in the placebo group and 10% (8/80) in the pindolol group (nonsignificant difference). The change in severity, as assessed by the fall in the HAM-D score from day 0 to day 10, was not significantly different in patients treated with placebo or with pindolol (Table 3). No differences emerged when the different treatment subgroups were considered (SSRIs together or individually and clomipramine) (Table 3). At end point, the HAM-D and MADRS scores in the groups treated with placebo and pindolol were 15.7 ± 6.0 and 17.3 ± 5.7 (HAM-D) and 21.6 ± 8.6 and 24.2 ± 8.9 (MADRS), respectively.

The plasma concentration of pindolol was determined in plasma samples taken at the fourth visit (10 days after initiation of the active treatment) and was found to be 9.9 ± 5.1 ng/mL (mean \pm SD). We did not find any significant correlation between clinical response and pindolol concentration.

COMMENT

The data of the present study do not support the hypothesis that the addition of pindolol results in a rapid aug-

criteria were qualified to enter the study. Table 1 shows the demographic data and psychiatric characteristics of patients in both groups. No statistically significant differences in age, sex ratio, or severity at admission were found between the patients in the 2 groups.

STUDY DESIGN

After giving informed consent, patients entered a placebo run-in period of 5 days (from day -5 to day 0, the day of randomization) to exclude responders to placebo. Eight patients showed a reduction of 25% or greater of their admission HAM-D score or to a HAM-D score lower than 16 during this period and were excluded from the study. After randomization and beginning of the active phase of the study (day 0), patients had visits at days 5 and 10. During the process of referral, evaluation, and admission to the study, the patients' medications were not changed. Patients had blood samplings on days 0 and 10 for biochemical analysis. The plasma concentration of pindolol was analyzed in samples from day 10 by high-performance liquid chromatography with the use of fluorometric detection of the indole ring²⁶ (excitation and emission wavelengths of 280 and 340 nm, respectively).

On day 0, patients were randomly assigned to either of 2 treatment arms: 5-HT reuptake inhibitors plus pindolol, 7.5 mg/d (2.5 mg 3 times daily) or 5-HT reuptake inhibitors plus placebo (3 times daily). Pindolol and placebo capsules had the same appearance. An independent researcher (Ignasi Gich, MD, Department of Clinical Pharmacology, Hospital de Sant Pau) not involved in the clinical trial carried out the randomization by means of computer-generated random numbers. The design was balanced

on the admission HAM-D score to avoid group differences in this variable.

Severity was assessed at each visit by the 17-item HAM-D, the Montgomery-Asberg Scale for Depression (MADRS), and the Clinical Global Impression (CGI) and Patient Global Impression scales (except visit 1 by the CGI improvement and Patient Global Impression scales). Raters were blind to treatment status. Safety was evaluated by assessment of treatment-emergent adverse events, clinical laboratory tests, and vital signs. Response was defined as a 50% reduction in the admission HAM-D score. Remission was defined as a reduction of the HAM-D score to 8 or below.

STATISTICAL ANALYSIS

On the basis of the working hypothesis initially tested in pilot studies (see the introduction), the main objective of the study was to compare the efficacy of the addition of pindolol to a previous ineffective treatment with 5-HT reuptake inhibitors. We therefore assessed efficacy by measuring the change from baseline to end point in HAM-D, MADRS, and CGI severity, and end point CGI improvement and Patient Global Impression scores. Severity scores were computed by means of a last observation carried forward approach. The effect of the addition of pindolol was examined by repeated-measures analysis of variance with time as repeated factor and treatment (placebo or pindolol) as independent factor. Treatment differences in the severity change from baseline to end point and end point scores were assessed by means of *t* tests. Treatment differences in percentages of responders and remitters were assessed by Pearson χ^2 test or Fisher exact test. Significance was set at $P < .05$ (2 tailed).

mentation of the effects of 5-HT reuptake inhibitors (SSRIs and clomipramine) in depressed patients resistant to treatment. Response and remission rates and change from baseline to end point in HAM-D and MADRS scores were not significantly different in resistant patients treated with placebo or pindolol, 2.5 mg 3 times daily, for 10 days. These data agree with a recent placebo-controlled crossover study with a small number of treatment-resistant patients with major depression that showed no beneficial effect of addition of pindolol to serotonergic and nonserotonergic antidepressants.²² Yet they are in contrast with data reported by our group and others indicating a rapid remission in SSRI-resistant patients after the addition of pindolol (2.5 mg 3 times daily) in open-label trials.^{9,10,19,20} That pindolol may be beneficial for some treatment-resistant patients is also supported by circumstantial evidence of relapses after withdrawal of pindolol and further improvement after its reintroduction (V.P., E.A., and F.A., unpublished observations, 1997).

The failure of pindolol in the present study to elicit a rapid response in treatment-resistant patients cannot be attributed to an insufficient plasma concentration of pindolol. At day 10, this was 9.9 ± 5.1 ng/mL, a value close to that found in patients treated with fluoxetine plus pindolol in a previous study.¹⁴ In these patients, a mean plasma concentration of approximately 7 ng/mL was already attained at day 3 (first time point) and remained stable until day 42 of treatment.²⁷ These observations are

entirely consistent with the rapid pharmacokinetics of pindolol after single or repeated (3 times daily) oral administration (half-life less than 5 hours).²⁸ Also, patients treated with pindolol had a more pronounced fall in heart rate, indicative of the action of pindolol at β -adrenoceptors. The long period with stabilized antidepressant treatments also suggests that the patients admitted had reached steady-state concentrations of SSRIs.

In a previous trial conducted by the same team in the same clinical setting, pindolol reduced the time to onset and enhanced the response rate of the SSRI fluoxetine at 6 weeks in untreated patients with major depression.¹⁴ Thus, it is unlikely that methodological reasons (eg, differences in the diagnosis or psychiatric ratings) can account for the different outcome of pindolol-treated patients in both studies.

The accelerating effect of pindolol has been attributed to the prevention of the self-inhibition of midbrain serotonergic neurons that results from the treatment with 5-HT reuptake inhibitors.^{29,30} These drugs elevate the extracellular concentration of 5-HT in the mesencephalic raphe nuclei, which contain the vast majority of serotonergic neurons projecting to forebrain.³¹⁻³³ This results in activation of somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors, reduction of the firing activity of serotonergic neurons, and diminished 5-HT release in forebrain. Because the application of 5-HT reuptake inhibitors in the raphe nuclei reduced 5-HT release in forebrain,^{30,31} 5-

Table 1. Demographic Characteristics of the Patients*

| Characteristic | All Patients (N = 80) | SRI Plus Placebo (n = 40) | SRI Plus Pindolol (n = 40) |
|---|-----------------------|---------------------------|----------------------------|
| Sex, No. M:F | 23:57 | 13:27 | 10:30 |
| Age, y | 47.1 ± 10.1 | 48.0 ± 10.7 | 46.2 ± 9.6 |
| HAM-D score | 20.5 ± 4.1 | 20.0 ± 4.2 | 20.9 ± 3.9 |
| Duration of current episode, wk | 25.7 ± 10.1 | 25.3 ± 11.1 | 27.0 ± 8.8 |
| Melancholic patients, % | 15 | 12 | 18 |
| No. of previous episodes | 3.3 ± 3.3 | 3.8 ± 3.2 | 2.7 ± 3.3 |
| No. of previous unsuccessful treatments in current episode† | 2 (1-4) | 2 (1-4) | 2 (1-4) |
| Duration of current SRI treatment, wk | 17.0 ± 8.8 | 16.9 ± 10.1 | 17.2 ± 7.7 |
| Pindolol plasma concentration, ng/mL | NA | NA | 9.9 ± 5.1 |

*Data are given as mean ± SD except number of previous unsuccessful treatments, given as median (range), and melancholic patients (in percentage). SRI indicates serotonin reuptake inhibitor; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; and NA, not applicable.
†Determined according to the classification of Thase and Rush.²

Table 2. Frequency of Treatment-Emergent Adverse Events*

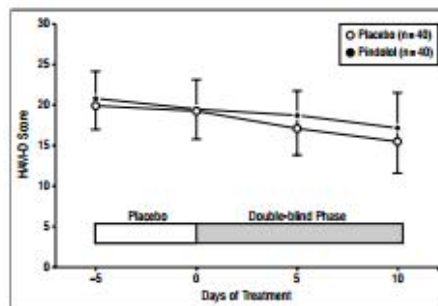
| Event | No. of Events | |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | SRI Plus Placebo (n = 40) | SRI Plus Pindolol (n = 40) |
| All Events | 4 | 8 |
| Somnolence | 1 | 1 |
| Nausea and/or vomiting | 2 | 2 |
| Pruritus | 1 | 1 |
| Postural hypotension | 0 | 2 |
| Sweating | 0 | 1 |
| Dry mouth | 0 | 1 |

*SRI indicates serotonin reuptake inhibitor. Nonsignificant differences between treatment groups were found.

HT_{1A} receptor antagonists could prevent this negative feedback, enabling 5-HT release to normalize.²⁹ In this manner, the use of 5-HT_{1A} receptor antagonists was proposed to "reduce the therapeutic delay (and perhaps to increase the antidepressant efficacy)."³⁰ Whereas most placebo-controlled studies support the first hypothesis,^{14-17,27} the present data cast reasonable doubts about the ability of pindolol to rapidly augment the efficacy of 5-HT reuptake inhibitors in treatment-resistant patients. It should be emphasized that the patients included in the present study exhibited a moderate to high degree of treatment resistance, as exemplified by the median number of different unsuccessful treatments in the current episode (stage 2 in the classification by Thase and Rush²).

These differences in outcome lie conceivably in the different type of patients included in studies assessing time to onset (mostly untreated) and in the present study (treatment resistant). This is also supported by the failure of pindolol to accelerate the effect of fluoxetine in a sample with a large percentage of chronically ill patients.¹⁸

Despite the comparable outcome of placebo- and pindolol-treated patients found herein, it cannot be excluded



Evolution of the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) score in patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors treated additionally with placebo (3 times daily) or pindolol (2.5 mg 3 times daily) during the active phase of the trial. Data points are means ± SDs of 40 patients per group. No significant difference was noted between placebo and pindolol groups (2-way repeated-measures analysis of variance).

Table 3. Change in HAM-D Score After 10 Days of Treatment*

| Treatment | SRI Plus Placebo (n = 40) | SRI Plus Pindolol (n = 40) | P |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----|
| All treatments (N = 80) | 3.7 ± 5.9 (40) | 2.2 ± 4.4 (40) | .22 |
| All selective SRIs (n = 54) | 2.3 ± 3.7 (26) | 1.3 ± 3.8 (26) | .35 |
| Fluoxetine hydrochloride (n = 28) | 2.8 ± 2.5 (14) | 1.6 ± 3.5 (14) | .30 |
| Paroxetine (n = 20) | 2.1 ± 5.3 (11) | 1.2 ± 4.8 (9) | .68 |
| Fluvoxamine maleate (n = 6) | 0.7 ± 0.6 (3) | 0.7 ± 2.3 (3) | .99 |
| Clomipramine hydrochloride (n = 26) | 6.8 ± 8.6 (12) | 3.9 ± 5.0 (14) | .29 |

*Data are mean ± SD, with number of patients in each group given in parentheses. P values were obtained with Student's t test. HAM-D indicates Hamilton Rating Scale for Depression; SRI, serotonin reuptake inhibitor.

that longer treatment times might result in differences between the 2 groups. Yet, a difference in response rates between placebo- and pindolol-treated patients was noted early in double-blind trials assessing time to onset.^{14-17,28}

This difference in the action of pindolol may indicate a different neurobiological substrate (for instance, major depressive patients exhibit a hippocampal atrophy that correlates with the duration of the illness³⁰) or, more specifically, differences in the regulation of 5-HT_{1A} receptors, such as inability to induce a sufficient desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors.³⁰ In the latter case, higher doses of pindolol or more potent 5-HT_{1A} receptor antagonists might be required. In support of the latter possibility, a higher density of 5-HT_{1A} autoreceptors in the dorsal raphe of depressed patients who committed suicide compared with controls has been reported recently.⁴⁰ Individuals expressing a high density of such receptors might experience an inhibition of the activity of serotonergic neurons greater than average, resulting in an insufficient increase of the serotonergic function in forebrain and failure to respond to treatment.

Long-term SSRI treatments increase synaptic 5-HT in experimental animals.⁴¹ The 5-HT_{1A} receptor antagonists augment the 5-HT increase produced by short- and long-term treatment with SSRIs,^{29,42} which suggests a lim-

ited extent of 5-HT_{1A} receptor desensitization after SSRI treatments. The inability of pindolol to bring about a rapid clinical response in SSRI treatment-resistant patients may indicate an abnormal regulation of 5-HT_{1A} receptors by these agents (see above). It may also suggest that an increased serotonergic activity is not sufficient to elicit a clinical response in these patients, who may require interventions through other transmitter systems.

In summary, the present data do not support an efficacy of pindolol greater than placebo in depressed patients resistant to treatment with 5-HT reuptake inhibitors. Whether this is because of an insufficient treatment time with pindolol in this type of patients or reflects the limitations of serotonin-based therapies in resistant depression awaits further investigation.

Accepted for publication January 11, 1999.

This study was supported by grants 98/0697 from the Fondo de Investigación Sanitaria (Ministry of Health, Spain), Novartis, and SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Madrid, Spain. Dr Puigdemont is the recipient of a fellowship from Fundació CITRAN-Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona, Spain.

We thank I. Gich, MD, R. Antonijoan, PhD, O. Azcona, MD, and M. Sanz, MD, from the services of Clinical Pharmacology and Pharmacy (Hospital de Sant Pau) for assistance during the course of this study.

The collaborators of the Grup de Recerca en Trastorns Afectius (Group for Research in Affective Disorders) are as follows: D. Serrano, MD, M. Puigdemont, PhD, E. Fontova, MD, E. Del Moral, MD, C. Teixidor, MD, J. F. Pérez-Blanco, MD, D. Palao, MD, R. Martín-Santos, MD, I. Ferrer, MD, J. R. Sambola, MD, C. Franquelo, MD, C. Lopez Conesa, MD, M. V. Ollios, MD, A. Diaz, MD, P. Baron, MD, O. J. Carrasco, MD, and R. Noguera, MD.

Reprints: Francesc Artigas, PhD, Department of Neurochemistry, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (CSIC-IDIBAPS), Jordi Girona 18-26, 08034 Barcelona, Spain (e-mail: fapnq@cid.csic.es).

REFERENCES

- Nierenberg AA. Methodological problems in treatment resistant depression research. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26:461-464.
- Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press; 1998:1081-1098.
- Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, Wolfe N. Relapse in major depressive disorder: analysis with the life table. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39:911-915.
- Thase ME, Howland PH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 5):5-12.
- Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. *Psychopharmacology*. 1996;90:131-138.
- Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord*. 1990;18:289-299.
- Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression. *J Psychopharmacol*. 1994;8:238-249.
- Tollefson GD, Holman SL. How long to onset of antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9:245-250.
- Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors [letter]. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:248-251.
- Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;15:217-222.
- Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord*. 1999;41:201-210.
- Bakish D, Hooper CL, Thornton MD, Wiens A, Miller CA, Thibautou CA. Fast onset: an open study of the treatment of major depressive disorder with nefazodone and pindolol combination therapy. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:91-97.
- Blier P, Bergeron R, de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*. 1997;16:333-338.
- Perez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*. 1997;349:1594-1597.
- Bordet R, Thomas P, Dupuis B, for Réseau de Recherche et Expérimentation Psychopharmacologique. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1345-1351.
- Tomé MB, Isaac MT, Harie R, Holland C. Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:81-89.
- Zanardi R, Artigas F, Franchini L, Storzini L, Gasperini M, Smeraldi E, Pérez J. How long should pindolol be associated to paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:446-450.
- Berman RM, Darnell AM, Miller HL, Anand A, Charney DS. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1997;154:37-43.
- Kraus RP. Pindolol augmentation of tricyclic antidepressants in psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:225-226.
- Bell C, Wilson S, Nutt DJ. Pindolol augmentation of sertraline in resistant depression and its effect on sleep. *J Psychopharmacol*. 1998;12:105-107.
- Dinan TG, Scott LV. Does pindolol induce rapid improvement in depressed patients resistant to serotonin reuptake inhibitors? *J Serotonin Res*. 1996;3:119-121.
- Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation in treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:437-439.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Puigdemont D, Perez V, Perez-Blanco J, Serrano D, Baron F, Alvarez E. A follow-up study of resistant major depression. In: Abstracts of the X World Congress of Psychiatry, August 23-28, 1996; Madrid, Spain; 1996:2336-337.
- Katona C, Abou-Saleh M, Harrison D, Nairac B, Edwards D, Lock T, Burns R, Robertson M. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and letepramine. *Br J Psychiatry*. 1995;166:80-86.
- Smith HT. HPLC method for the determination of pindolol in human serum. *J Chromatogr*. 1987;414:95-103.
- Artigas F, Pérez V, Gilaberte I, Heródis I, Romero L, Casanovas JM, Alvarez E. Effects of selective and non-selective 5-HT_{1A} antagonists on the presynaptic serotonergic function during antidepressant treatments. In: Abstracts of 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 8-12, 1997; Kamuela, Hawaii, 1997:36.
- Guder R, Boden G. Single and multiple dose pharmacokinetics of pindolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1976;13:13-16.
- Artigas F, Romero L, De Montigny C, Blier P. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT_{1A} antagonist. *Trends Neurosci*. 1996;19:378-383.
- Romero L, Bel N, Artigas F, de Montigny C, Blier P. Effect of pindolol on the function of pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors: in vivo microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:349-360.
- Adell A, Artigas F. Differential effects of clomipramine given locally or systemically on extracellular 5-HT in raphe nuclei and frontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1991;343:237-244.
- Bel N, Artigas F. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei. *Eur J Pharmacol*. 1992;229:101-102.
- Invernizzi R, Belli S, Samanin R. Citalopram's ability to increase the extracellular concentration of serotonin in the dorsal raphe prevents the drug's effect in frontal cortex. *Brain Res*. 1992;584:321-326.
- Gartside SE, Umbers V, Hajos M, Sharp T. Interaction between a selective 5-HT_{1A} receptor antagonist and an SSRI in vivo: effects on 5-HT cell firing and extracellular 5-HT. *Br J Pharmacol*. 1995;115:1064-1070.
- Malagie I, Trillat AC, Jacquet C, Gardier A. Effects of acute fluoxetine on extracellular serotonin levels in the raphe. *Eur J Pharmacol*. 1996;286:213-217.
- Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies [letter]. *Trends Pharmacol Sci*. 1993;14:262.
- Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Lucca A, Smeraldi E, Pérez J. Faster onset of effect of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:441-446.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:3908-3913.
- Blier P, De Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15:220-226.
- Stoelmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression. *J Neurosci*. 1998;18:7394-7401.
- Bel N, Artigas F. Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse*. 1993;15:243-245.
- Arborelius L, Normikos GG, Hertel P, Salmi P, Grillner P, Hook BB, Hacksell U, Svensson TH. The 5-HT_{1A} receptor antagonist (S)UH-301 augments the increase in extracellular concentrations of 5-HT in frontal cortex produced by both acute and chronic treatment with citalopram. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1996;263:630-640.

Anexo II.



Journal of Affective Disorders 42 (1997) 179–186



Research report

Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression

E. Álvarez*, V. Pérez-Solá, J. Pérez-Blanco, J.M. Queralto, R. Torrubia, R. Noguera

Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Sant Antoni M. Claret 167, Barcelona E-08025, Spain

Received 15 April 1996; revised 25 November 1996; accepted 25 November 1996

Abstract

This study was conducted to assess the predictive value of different variables including the response to dexamethasone suppression test (DST), in 105 patients with resistant depression after the addition of lithium (600 to 800 mg/day) for 4 weeks to antidepressant medication. Clinical remission was observed in 57 patients and no improvement in 48. A dramatic and rapid relief of depression occurred in 12 patients. Variables with significant or marginally significant differences between responders and non-responders were included in a stepwise logistic regression model. Weight loss ($P = 0.0013$) and depressive psychomotor activity ($P = 0.045$) in the Newcastle diagnostic index (NDI) scale, and overall score of the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) before adding the lithium ($P = 0.0039$) were significantly associated with clinical remission. The difference in post-DST cortisol plasma levels between both groups was marginally significant. The logistic equation resulted in a sensitivity of 78% and a specificity of 65% and total correct classification of the lithium-added response of 72%. The clinical profile of patients who improve with the addition of lithium may include significant weight loss, psychomotor retardation and possibly, poor control of cortisol secretion. Partial remission before adding lithium as well as endogenomorphic traits according to NDI may also be considered additional criteria for response. © 1997 Elsevier Science B.V.

Keywords: Lithium; Depression; Antidepressants; Predictor; Resistant depression; Outcome

1. Introduction

Pharmacological treatment of depression using a single agent is effective in approximately 70% of

cases. Depression is classified as resistant in the remaining 30% (Klein and Davis, 1979). According to the World Psychiatry Association, resistant (or refractory) depression is defined by the absence of clinical response to treatment with tricyclic antidepressants at a minimum dose of 150 mg/day of imipramine (or an equivalent drug) for 4- to 6-week period. In the last decade, various agents

*Corresponding author. Fax: +34 3 2919178.

have been used as potentiators of tricyclic antidepressants. The effectiveness of lithium salts has been shown in both open and controlled trials (De Montigny et al., 1981, 1983; Henninger et al., 1983; Zusky et al., 1988; Schopf et al., 1989; Austin et al., 1991; Stein and Bernadt, 1993). Results seem to be similar when lithium is added to serotonin-selective reuptake inhibitors, such as sertraline (Dinan, 1993) and fluoxetine (Pope et al., 1988; Ontiveros et al., 1991; Katona et al., 1995) in patients with resistant depression. On the other hand, other substances including L-tryptophan (Pare, 1963), methylphenidate (Wharton et al., 1971), triiodothyronine (Goodwin et al., 1982), reserpine (Price and Charney, 1987) and recently pindolol (Artigas et al., 1994) have been used to potentiate the action of antidepressants.

The augmentation effect of lithium was recently compared with brofaromine (Hoencamp et al., 1994) and triiodothyronine (Joffe et al., 1993a) and no differences were encountered. The effective dose of lithium in patients with refractory depression seems to be lower than in other clinical indications (De Montigny et al., 1983). Lithium should be added when treatment with tricyclics alone is ongoing. The combined use of both drugs from the beginning seems to be less useful (Roy and Pickar, 1985). According to data of Hale et al. (1987), the combination of lithium and tryptophan with clomipramine may be one of the most effective treatment in resistant depressive illness. This strategy at conventional doses was previously reported by Chouinard et al. (1979) and Brewerton and Reus (1983).

With regard to the addition of lithium to tricyclic antidepressants in patients with resistant depression, we have previously suggested the usefulness of dexamethasone suppression test (DST) as a reliable predictor of response (Álvarez et al., 1984). In contrast, Price et al. (1986) failed to detect any relationship between DST and plasma concentrations of 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol and the therapeutic response to lithium addition.

This study was conducted to re-examine the predictive value of DST as well as of other clinical and biological variables after adding lithium to different antidepressant medications in patients with resistant depression.

2. Methods

2.1. Subjects

Between 1988 and 1994, participants (in-patient or out-patient status) who fulfilled the DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) criteria for major depressive disorder with or without melancholia were eligible to enter in an open prospective study. Patients with bipolar disorders were excluded. To be included in the study, no response to treatment with tricyclics (at least 150 mg/day of imipramine or an equivalent dose of another antidepressant) for a minimum of 6 weeks was required. Compliance with treatment was determined by measuring plasma drug concentrations, i.e., plasma levels of imipramine and its demethylated metabolite exceeding 200 ng/ml (Glassman et al., 1977).

2.2. Assessment

The 17-items of the Hamilton Rating Scale for Depression (HRDS) (Hamilton, 1967; Bech et al., 1986) was used to assess the severity of depression. The Newcastle diagnostic index (NDI) (Carney et al., 1986) was used to differentiate between endogenous versus neurotic types of depression. At baseline, all patients underwent a complete physical examination and routine laboratory tests to exclude a significant medical illness. The plasma concentration of thyrotropin releasing hormone (TSH) was used as a screening test for thyroid disease, the DST (Carroll et al., 1981) as a biological marker of melancholia and plasma concentrations of antidepressants and lithium to assess compliance with treatment. During treatment with lithium, safety was evaluated by monitorization of heart rate, blood pressure and body weight at weekly intervals.

The HDRS scores were obtained at baseline before commencement of antidepressant therapy, after 6 weeks of antidepressant medication, and at weekly intervals after the addition of lithium. The global impression of response was graded by the patient using a 100-mm visual analog scale. Other variables recorded included age, gender, marital status, duration of illness (in months) and number of previous episodes.

The DST was carried out by determining the basal plasma cortisol levels at 3:00 p.m. At 11:00 p.m. of the same day, 1 mg of dexamethasone was administered, and two blood samples were taken 24 and 31 h later for measuring plasma cortisol concentrations. Non-suppressors were defined as patients with a post-DST cortisol level >5 ng/ml. Plasma TSH concentration was measured at 8:00 a.m. on the same day.

2.3. Treatment

All patients were initially treated with the addition of 600 mg/day of lithium carbonate for at least 2 weeks with the option of increasing the dose up to 800 mg/day for a further 2-week period if no improvement was noticed. The final response was therefore evaluated after 4 weeks of lithium therapy. Lithium was added to the antidepressant medication without discontinuing the former treatment and at the same doses as from the first day. Plasma lithium concentrations were measured by flame photometry a week after the initiation of treatment and after 12 h of the last dose.

2.4. Statistical analysis

Response criteria comprised the following: (a) a total score of <9 on the HDRS to be recorded at the patient's final visit; (b) clinical impression of improvement on the part of the patient him/herself in agreement with the patient's close family or friends and the clinical staff; and (c) no necessity of administering additional antidepressive medication, psychoactive drugs, or electroconvulsive therapy during the trial or thereafter.

Response to the addition of lithium was the dependent variable in the analysis. Univariate analysis for age, gender, duration of illness, number of previous episodes, HDRS and NDI scores (total and items) before the commencement of antidepressant therapy, plasma TSH concentration, type of antidepressant augmented, lithium dose and plasma lithium concentrations in relation to response to lithium augmentation was performed by means of the Student's *t*-test for continuous variables and the Pearson's chi-square test (χ^2) for categorical variables.

All tests were two-sided. Differences were regarded as significant when $P < 0.05$. Results found to be marginally significant, defined as $0.05 < P < 0.10$, were also considered. Internal consistency of overall HDRS score was measured with the Cronbach's α method. Variables were then subjected to multivariate analysis with a logistic regression procedure and forward stepwise selection if $P < 0.10$ after univariate testing. Adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) were calculated from the beta coefficients and standard errors. The BMDP computer program was used for statistical analysis (Dixon, 1990).

3. Results

The study population consisted of 105 patients, 41 men and 64 women, aged between 17 and 77 years (mean [S.D.], 49.6 [16.5] years). Seventy-seven (73.3%) patients fulfilled the DSM-III-R criteria (American Psychiatric Association, 1987) for a major depressive disorder and 28 (26.7%) for a major depression with melancholia. Antidepressants augmented included tricyclic compounds in 77 patients, serotonin-selective reuptake inhibitors in 21, and monoamine oxidase inhibitors in 7.

Clinical remission after lithium augmentation was observed in 57 patients (54.3%). This occurred at week 1 in 12 patients, at week 2 in 18, at week 3 in 8, and at week 4 in 12. The week at which improvement began could not be determined in 7 patients. The remaining 48 patients (45.7%) were classified as treatment non-responders. There were no significant differences between responders and non-responders in relation to age, gender, duration of illness and type of antidepressant augmented. The proportion of non-suppressors in the DST was higher in responders than non-responders (41% vs. 25%). The difference in post-DST cortisol plasma concentrations between both groups was marginally significant ($P = 0.057$) (Table 1).

Internal consistency for the overall HDRS score was 0.70. Responders and non-responders to lithium augmentation showed similar overall HDRS scores at baseline, although scores tended to be lower in the group of responders (17.03 vs. 19.04; $P = 0.085$).

Table 1
Distribution of baseline clinical variables according to response to lithium augmentation

| Variables | Responders (n = 57) | Non-responders (n = 48) | P value |
|---|------------------------|----------------------------|---------|
| Post-DST cortisol value (ng/ml) | 4.8935 | 3.1935 | 0.057 |
| Mean lithium dose (mg/day) | 617.54 | 672.34 | 0.059 |
| HDRS scores | | | |
| Overall | 17.0351 | 19.0417 | 0.085 |
| Digestive somatic symptoms (item 12) | 1.2456 | 0.9792 | 0.086 |
| Weight loss (item 17) | 0.8947 | 0.4792 | 0.008 |
| NDI scores | | | |
| Overall | 5.7368 | 4.8125 | 0.069 |
| Adapted personality (item 1) ^a | 9/48 | 33/15 | 0.061 |
| Depressive psychomotor activity (item 4) ^a | 38/19 | 22/26 | 0.032 |
| Weight loss (item 6) ^a | 44/13 | 24/24 | 0.003 |

^a Yes/no.

With regard to overall NDI scores before lithium therapy, statistically significant differences between both groups were not found, although responders scored higher than non-responders (5.73 vs. 4.81; $P = 0.069$). When comparing the mean score for each item of the HDRS separately between the two groups, there were statistically significant differences in the item “weight loss” and marginally significant differences in “digestive somatic symptoms” (responders scored higher in both items). In endogeneity, as measured by the NDI, there were statistically significant differences in the items “weight loss” and “depressive psychomotor activity” and marginally significant differences in “adapted personality” (Table 1).

The mean (S.D.) dose of lithium administered was 642 (147) mg/day. The dose of lithium was marginally lower in the group of responders as compared

to non-responders (Table 1). The mean plasma lithium concentrations in the whole study population were 0.52 mmol/l. No differences were found between responders and non-responders (0.51 vs. 0.52 mmol/l).

Variables with significant or marginally significant differences in the univariate analysis were included in the logistic regression model. The adjusted ORs and the 95% CI associated with these risk factors are shown in Table 2. The overall model was statistically significant ($\chi^2 = 67.18$, $df = 48$, $P < 0.03$). Pre-lithium overall HDRS score and items 4 (“depressive psychomotor activity”) and 6 (“weight loss”) in the NDI scale were significantly associated with clinical remission after lithium augmentation. The logistic equation resulted in a sensitivity of 78% and a specificity of 65% and total correct classification of the lithium-added response of 72% (Table 3).

Table 2
Results of multivariate analysis

| Independent variables | β (S.E.) | Adjusted ORs (95% CI) | P value |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Pre-lithium HDRS score | - 0.1120 (0.412 · e ⁰¹) | 0.894 (0.82 to 0.97) ^a | 0.0039 |
| Depressive psychomotor activity (NDI, item 4) | 0.8852 (0.448) | 2.42 (0.99 to 5.89) | 0.0456 |
| Weight loss (NDI, item 6) | 1.550 (0.486) | 4.51 (1.72 to 11.8) | 0.0013 |
| Constant | 0.7226 (0.715) | 2.06 (0.49 to 8.51) | 0.3095 |

^a ORs for every unit increase in the HDRS score.

Table 3
Prediction according to the logistic model

| CLINICAL RESPONSE | | | |
|-----------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | | Response | Non-response |
| PREDICTED RESPONSE | Response | 45 patients | 17 patients |
| | Non-response | 13 patients | 31 patients |
| | | Sensitivity = 78% | |
| | | Specificity = 65% | |

Logistic model $f(y) = 1/(1 + e^{-y})$.
 $Y = 0.7226 + 1.505 \cdot \text{NDI item 6} + 0.8852 \cdot \text{NDI item 4} + 0.1120 \cdot \text{pre-lithium HDRS}$.

4. Discussion

The rate of response to lithium augmentation (54.3%) obtained in our study is similar to figures reported by other authors in controlled studies (Schopf et al., 1989; Stein and Bernadt, 1993; Joffe et al., 1993b; Hoencamp et al., 1994). On the other hand, these results are consistent with the majority of studies in which a response rate ranging from 40% to 60% has been reported (Schou, 1990; Price et al., 1986; Austin et al., 1991).

Lithium addition is probably the first choice in the treatment of resistant depression, even though the exact mechanism of action remains unclear. Like other authors, we also believe that the serotonergic system plays an important role in the mechanism action of lithium perhaps increasing the synthesis of 5HT (Artigas et al., 1989). There is a considerable controversy concerning the speed of onset of the lithium augmentation effect. Earlier studies of De Montigny et al. (1981), (1983) reported a high frequency of rapid response, usually within the first 48 h. Our data showed a rapid improvement in 24% of patients from the responder group. This agrees with the findings of (Schopf et al., 1989) and Stein and Bernadt (1993). Other authors including Kantor et al. (1986); Price et al. (1986) and Katona et al. (1995) failed to detect a rapid response. Furthermore, in the present study, 37.6% responded with a delay of three to four weeks. These data also agrees with previous reports (Henninger et al., 1983; Stein and Bernadt, 1993) and may indicate the suitability of continuing treatment with lithium for 4 weeks before assessing the final clinical response to lithium augmentation.

Lithium plasma levels were not a determinant

factor of response (0.51 mmol/l in responders vs. 0.52 mmol/l in non-responders). This finding agrees with the results of De Montigny et al. (1983) who found a significant negative correlation between lithium plasma levels and the degree of clinical improvement. According to this author, this may be interpreted as a 'plateau effect', since lithium begins to exert its effect on 5-TH synthesis at plasma concentrations as low as 0.1 mmol/l (Broderick and Lynch, 1982) with a maximal effect being attained at 0.4 mmol/l. Recent data indicates the convenience to achieve a minimum adequate exposure to lithium defined as a two or more lithium levels > 0.40 mmol/l or greater (Katona et al., 1995). In the present study, a higher dose of lithium in the group of non-responders was also found, probably due to an increase in lithium dosage in patients who failed to respond to lower doses. These data are not consistent with the results of Stein and Bernadt (1993) who compared low vs. normal doses. These authors, however, used very low (250 mg/day) and low (750 mg/day) doses Stein and Bernadt (1993). According to Broderick and Lynch (1982), as the maximal serotonergic effect is achieved at 0.4 mmol/l, a minimal dose is only required to enhance the antidepressant response. Further studies including a third arm with more commonly used doses (1200 mg/day) would be useful in order to clarify this controversial aspect.

We could not confirm the preliminary results concerning the usefulness of DST as a predictor of the therapeutic effect of lithium addition in resistant depression. This is consistent with the findings of Joyce (1985) and Price et al. (1986). Nevertheless, the group of responders showed a higher proportion of non-suppressors and marginally significant greater post-DST plasma cortisol values. These results may suggest better a response in patients with poor control of cortisol secretion. In fact, DST non-suppressors are unlikely to respond to placebo (Paselow et al., 1986) and psychotherapy (Rush et al., 1983), probably suggesting the need for biologic treatment such as lithium addition (Ribeiro et al., 1993).

The severity of depression before lithium therapy assessed by means of HDRS, was lower in the responder group. This difference was only marginally significant. However, patients who had a partial response to the antidepressant alone may have a

better clinical response than non-responders to previous antidepressant treatment.

Although the overall NDI score was greater in the group of responders, differences between responders and non-responders were only marginally significant. This may suggest a better response to lithium addition in endogenomorphic type of depression, as reported by Price et al. (1986). On the other hand, these authors did not find differences between unipolar and bipolar patients, whereas Nelson and Mazure (1986) found a better response in patients with bipolar psychotic depression. These data suggest a better response to lithium in certain types of depression.

Patients with clinical remission after the addition of lithium scored significantly higher in the items “weight loss” of HDRS and “depressive psychomotor activity” and “weight loss” of the NDI. Adapted personality was marginally significant. Joffe et al. (1993) reported worse response in patients showing weight loss and sleep disturbance, but their results should be interpreted with caution due to the small sample size (17 patients). In a recent study of Burns et al. (1995) involving 183 patients, discriminant function analysis of data was used to compare predictors of positive response to lofepramine (a noradrenaline-selective reuptake inhibitor) and fluoxetine (a serotonin-selective reuptake inhibitor). In the lofepramine group, psychic anxiety predicted responders whilst observed sadness, psychomotor retardation, lassitude, inability to feel and somatic complaints predicted non-responders. In contrast, baseline weight loss predicted response to fluoxetine, whereas anxiety, reduced insight and a tendency to blame others significantly predicted non-response. The ORs represent changes in the probability of good response in depressive resistant patients after lithium was added to the antidepressant medication. In our model, patients with “weight loss” and “depressive psychomotor activity” showed 4.51 and 2.42 more probabilities of good response after lithium addition, respectively, than patient with no observed weight loss and psychomotor retardation. In the logistic model, these probabilities were adjusted simultaneously for all variables included in the model. We can therefore calculate, for example, the predicted probability of good response after lithium addition for a patient with weight loss, depressive

psychomotor activity and total score of 19 in the HDRS pre-lithium addition. These depressive patients have a 73% probability of improvement (S.E. of predicted probability = 0.06454). This logistic equation model classified the lithium added response in 72% of cases, with a sensitivity of 78% and a specificity of 65%.

5. Summary

The clinical profile of patients who improve with the addition of lithium may include significant weight loss, psychomotor retardation, and possibly, poor control of cortisol secretion. Partial remission before adding lithium as well as endogenomorphic traits according to NDI scale may also constitute additional criteria for response. Response to lithium augmentation was independent of age, gender, antidepressant medication, severity of depression, DSM-III-R criteria for melancholia and common symptoms used to diagnose depressive episodes. About 50% of patients resistant to antidepressants alone improved with lithium addition. The mean useful dose of lithium may be around 600 mg/day. Between 25–30% of patients show a fast improvement in a few days, while in the others, treatment should be continued for 4 weeks before considering lithium withdrawal and the indication of other therapeutic approaches for resistant depression.

Acknowledgments

We are indebted to Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.

References

- Alvarez, E., Udina, C. and Queralto, J.M. (1984) Factors indicating the favorable response of lithium added to the treatment of resistant depressions. Abstracts of the 14th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress. Florence, Italy.
- American Psychiatric Association (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd Edn.-revised. American Psychiatric Association, Washington, DC.

- Artigas, F., Perez-Sola, V. and Alvarez, E. (1994) Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 248–252.
- Artigas, F., Sarrias, M.J., Martinez, E., Gelpi, E., Alvarez, E. and Udina, C. (1989) Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium. *Psychopharmacology* 99, 328–332.
- Austin, M.P., Souza, F.G. and Goodwin, G.M. (1991) Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Br. J. Psychiatry* 159, 510–514.
- Bech, P., Kasrup, M. and Rafaelsen, O.J. (1986) Mnicompendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, schizophrénia with corresponding DSM III syndromes. *Acta Psychiatr. Scand.* 73 (suppl. 326), 23–28.
- Brewerton, T.D. and Reus, V.I. (1983) Lithium carbonate and L-tryptophan in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Am. J. Psychiatry* 140, 757–760.
- Broderick, P. and Lynch, V. (1982) Behavioral and biochemical changes induced by lithium and L-tryptophan in muricidal rats. *Neuropharmacology* 21, 671–679.
- Burns, R.A., Lock, T., Edwards, D.R.L., Katona, C.L.E., Harrison, D.A., Robertson, M.M., Nairac, B. and Abou-Saleh, M.T. (1995) Predictors of response to amine-specific antidepressants. *J. Affect. Disord.* 35, 97–106.
- Carney, M.W.P., Reynolds, E.H. and Sheffield, B.F. (1986) Prediction of outcome in depressive illness by the Newcastle Diagnosis Scale: its relationship with the unipolar/bipolar and the DSM III systems. *Br. J. Psychiatry* 150, 43–45.
- Carroll, B.J., Feighner, M., Greden, J.F., Tarika, J., Albala, A.A., Haskett, R.F., James, N.M., Kronfol, Z., Lohr, N., Steiner, M., De Vigne, J.P. and Young, A. (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation and clinical utility. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 15–22.
- Chouinard, G., Jones, B.D., Young, S.N. and Annable, L. (1979) Potentiation of lithium by tryptophan in a patient with bipolar illness. *Am. J. Psychiatry* 136, 719–720.
- De Montigny, C., Coumoyer, G., Morissette, R., Langlois, R. and Caille, G. (1983) Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 1327–1334.
- De Montigny, C., Grunberg, F., Mayer, A. and Deschenes, J.P. (1981) Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br. J. Psychiatry* 138, 252–256.
- Dinan, T.G. (1993) Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study. *Acta Psychiatr. Scand.* 88, 300–301.
- Dixon, W.J. (1990). *BMDP Statistical Software Manual*. Berkeley, University of California Press.
- Glassman, A.H., Perel, J.M., Shostak, M., Kantor, S.J. and Fleiss, J.L. (1977) Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 34, 197–204.
- Goodwin, F.K., Prange, A.J. and Post, R.M. (1982) Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic non-responders. *Am. J. Psychiatry* 139, 34–38.
- Hamilton, M. (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 2, 278–296.
- Hale, A.S., Procter, A.W. and Bridges, P.K. (1987) Clomipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies. *Br. J. Psychiatry* 151, 213–217.
- Henninger, G.R., Charney, D.S. and Sternberg, D.E. (1983) Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. An effective prescription for treatment-refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 1335–1342.
- Hoencamp, E., Haffmans, P.M., Dijken, W.A., Hoogduin, C.A., Nolen, W.A. and Van Dyck, R. (1994) Brofaromine versus lithium addition to maprotiline. A double-blind study in maprotiline refractory depressed outpatients. *J. Affect. Disord.* 30, 219–227.
- please reference.
- Joffe, R.T., Singer, W., Levitt, A.J. and MacDonald, C. (1993) A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 387–393.
- Joffe, R.T., Levitt, A.J., Bagby, R.M., MacDonald, C. and Singer, W. (1993) Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic non-responders. *Br. J. Psychiatry* 163, 574–578.
- Joyce, P.R. (1985) Mood response to methylphenidate and the dexamethasone suppression test as predictors of treatment response to zimelidine and lithium in major depression. *Biol. Psychiatry* 20, 598–604.
- Kantor, D., McNevin, S., Leichner, P., Harper, D. and Krenn, M. (1986) The benefit of lithium carbonate adjunct in refractory depression—fact or fiction? *Can. J. Psychiatry* 31, 416–418.
- Katona, C., Abou-Saleh, M., Harrison, D., Nairac, B., Edwards, D., Lock, T., Burns, R. and Robertson, M. (1995) Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br. J. Psychiatry* 166, 80–86.
- Klein, D.F. and Davis, J.M. (1979) *Diagnosis and drugs treatment in psychiatric disorders*. Baltimore, Williams and Wilkins.
- Nelson, J.C. and Mazure, C.M. (1986) Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am. J. Psychiatry* 143, 363–366.
- Ontiveros, A., Fontaine, R. and Elie, R. (1991) Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr. Scand.* 83, 188–192.
- Pare, C.M. (1963). Potentiation of monoamine oxidase inhibitors by tryptophan. *Lancet* i, 527–528.
- Paselow, E.D., Lautin, A., Wolin, A., Rohrs, C., Novatt, A., Siekierski, J. and Rotronsen, J. (1986) The dexamethasone suppression test and response to placebo. *J. Clin. Psychopharmacol.* 6, 286–291.
- Pope, H.G., Jr., McElroy, S.L. and Nixon, R.A. (1988) Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *Am. J. Psychiatry* 145, 1292–1294.
- Price, L.H. and Charney, D.S. (1987) Reserpine augmentation of desipramine. *Psychopharmacology* 92, 431–437.
- Price, L.H., Charney, D.S. and Heninger, G.R. (1986) Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am. J. Psychiatry* 143, 1387–1392.
- Ribeiro, S.C., Tandon, R., Grunhaus, L. and Greden, J.F. (1993)

- The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 150, 1618–1629.
- Roy, A. and Pickar, D. (1985) Lithium potentiation of imipramine in treatment resistant depression [letter]. *Br. J. Psychiatry* 147, 582–583.
- Rush, A.J., Roffwarg, H.P., Giles, D.E., Schlessler, M.A., Fairchild, C. and Tarell, J. (1983) Psychobiological predictors of antidepressant drug response. *Pharmacopsychiatry*, 16, 192–194.
- Schopf, J., Baumann, P., Lemarchand, T. and Rey, M. (1989) Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 22, 183–187.
- Schou, M. (1990) Lithium and treatment-resistant depressions: a review. *Lithium* 1, 3–8.
- Stein, G. and Bernadt, M. (1993) Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br. J. Psychiatry* 162, 634–640.
- Wharton, R.N., Perel, J.M., Dayton, P.G. and Malitz, S.A. (1971) A potential clinical use for methylphenidate (Ritalin) with tricyclic antidepressants. *Am. J. Psychiatry* 127, 1619–1621.
- Zusky, P.M., Biederman, J., Rosenbaum, J.F., Manschreck, T.C., Gross, C.C., Weilberg, J.B. and Gastfriend, D.R. (1988) Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: a placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 8, 120–124.