

Revisión de la literatura médica sobre el manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento

Jorge M. Tamayo,¹ Juan I. Rosales-Barrera,² Sergio J. Villaseñor-Bayardo,³ Carlos Rojas-Malpica⁴

Actualización por temas

SUMMARY

Major depressive disorder (MDD) is a prevalent and costly disease that is usually associated with high rates of disability. The target for the treatment of MDD is to achieve and maintain remission or complete control of depressive symptoms by the choice of an effective antidepressant.

Sometimes, despite evidence based-treatment, it is possible that the patient does not have a favorable response. Although there is an increasing number of antidepressants available to treat depression, approximately half of the patients do not respond and two-thirds do not achieve remission after first-line treatment. In these cases we refer to treatment-resistant depression (TRD) as is defined in an article in this issue of *Salud Mental*. The TRD is one of the most complex conditions in psychiatry from the therapeutic point of view due to different definitions, algorithms, and response criteria, especially in Latin America where the procedures based on regional needs and consensus are scarce and not always based on evidence.

It was conducted a systematic review using several databases such as MEDLINE, PsycINFO, EMBASE, the Cochrane Library and LILACS from 1949 to March 2011 crossing terms which allowed the inclusion of relevant articles in the management of the TRD. Unfortunately, the original publications in Latin America are often based on TRD case report, so the results and conclusions of this review have been based entirely on Anglo-Saxon scientific production.

The therapeutic strategies used in the TRD are many, and include combinations of antidepressants or other psychotropic agents, in some cases addition of psychotherapy and, in extreme cases, neuro-stimulation techniques such as electroconvulsive therapy (ECT). The study Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D) is the largest trial of treatment for MDD conducted in real practice settings, and the first to study remission as a measure of pre-defined primary outcome. It consists of four different stages of resistance. It is clear that there are diminishing remission rates as the number of treatment trials increases.

The strategies include: antidepressant dose optimization, addition of medications like thyroid hormone, lithium, or nutritional supplements, a combination of antidepressants, and addition of second-generation antipsychotics (SGAs). Evidence suggests that remission rates can be from 25% to 50%, although with some differences among the drugs recommended. Evidence supports the use of SGAs for increasing the level of remission of new-generation antidepressants, although neither the profit nor the long-term benefits of this strategy have been well established.

Neuro-modulation techniques include ECT, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), deep brain stimulation (DBS), and vagus nerve stimulation (VNS). ECT remains a first line option for the treatment of DRT with response rates ranging from 50% to 89%.

Finally, the effectiveness of cognitive-behavioral therapy (CBT) in the management of the DRT could be a useful alternative when practiced in conjunction with any of the pharmacological strategies. However, further studies are needed to recommend it as first line treatment.

Key words: Refractory-depression, resistant-depression, anti-depressants, antipsychotics, neurostimulation.

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad costosa y prevalente que suele asociarse con altas tasas de discapacidad funcional. La meta para el tratamiento del TDM es lograr y mantener la remisión o el control completo de los síntomas depresivos por medio de la elección de un antidepresivo efectivo. Entre los factores a considerar para el logro de la remisión en pacientes deprimidos con los diferentes tratamientos disponibles, se incluyen su mecanismo de acción, el nivel de tolerabilidad, su facilidad de uso, su costo (directo e indirecto), la historia del tratamiento del paciente y su familia y algunas peculiaridades culturales que influyen en la adhesión al tratamiento y en la patoplastia clínica.

En ocasiones, a pesar de un tratamiento ceñido a la evidencia, cabe la posibilidad de que el paciente no tenga una respuesta favorable al mismo. Aunque un número creciente de agentes antidepresivos está disponible para tratar la depresión, aproximadamente la mitad de los pacientes no responden y hasta dos tercios no logran la remisión después del tratamiento de primera línea. En estos casos nos referimos a la depresión refractaria/resistente al tratamiento (DRT) tal como es definida en un artículo publicado en este número de la revista (Tamayo JM et al., 2011).

La DRT es una de las condiciones más complejas en psiquiatría desde el punto de vista terapéutico debido a diferentes definiciones, algoritmos y criterios de respuesta que hacen difícil ofrecer alternativas eficaces, especialmente en América Latina donde los procedimientos basados en las necesidades regionales o el consenso son escasos y no siempre basados en la evidencia.

Para este proyecto se llevó a cabo una revisión sistematizada utilizando varias bases de datos como MEDLINE, PsycINFO, EMBASE, the Cochrane Library y LILACS desde 1949 hasta marzo de 2011,

¹ Departamento de Psiquiatría, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anahuac, Edo. de México, México.

³ Universidad de Guadalajara y Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde», Guadalajara, México.

⁴ Departamento de Salud Mental, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Correspondencia: Jorge M. Tamayo. Cll 7 # 39-197 Torre Intermédica, Of. 1619, Medellín, Colombia. Tel. (574) 352 5749. E-mail: tamayojm@gmail.com

cruzando términos por medio de un sistema de búsqueda predefinido que permitió incluir artículos relevantes en relación al manejo de las DRT. Desafortunadamente, las publicaciones originales en América Latina sobre la DRT suelen basarse en el reporte de casos por lo que los resultados y conclusiones de esta revisión han debido basarse en su totalidad en la producción científica anglosajona.

Las estrategias terapéuticas utilizadas para la DRT son múltiples e incluyen combinaciones entre antidepresivos o con otros agentes psicotrópicos, en algunos casos adición de psicoterapia y en casos extremos técnicas de neuroestimulación como la TEC.

El Estudio Secuenciado de Alternativas de Tratamiento para Aliviar la Depresión (STAR-D, por sus siglas en inglés) es el mayor ensayo de tratamiento del TDM llevado a cabo en entornos de práctica real, y el primero en estudiar la remisión como una medida de resultado primaria y predefinida. Está conformado por cuatro etapas diferentes de resistencia/refractoriedad. Queda claro que hay rendimientos decrecientes a medida que el número de intentos de tratamiento aumenta. Pero cuando los pacientes siguen en tratamiento durante las cuatro fases que componen el STAR-D, aproximadamente el 67% alcanza la remisión.

Las estrategias psicofarmacológicas incluyen cambio de antidepresivo en respondedores parciales luego de optimización de dosis, adición de medicamentos no antidepresivos como hormona tiroidea, litio o suplementos nutricionales, combinación de antidepresivos y adición de antipsicóticos de segunda generación (ASG). En general, se puede afirmar que los diversos estudios tienden a corroborar un incremento de las tasas de mejorías y remisiones después de seguir alguna de las estrategias terapéuticas mencionadas. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado adecuadamente a los pacientes que no han respondido a múltiples cursos y combinaciones de terapias de medicamentos.

En particular, respecto a las terapias de aumento, la evidencia sugiere que se pueden lograr tasas de remisión entre 25% y 50%, aunque con algunas diferencias entre los medicamentos recomendados. El uso del litio y de la hormona tiroidea, por ejemplo,

si bien se basa en niveles de evidencia aceptables, se apoya en estudios pequeños, con diseños objetables y en pacientes menos refractarios que los que suelen incluirse en los estudios actuales. De todas las estrategias farmacológicas para aumentar la respuesta a los antidepresivos de nueva generación, la evidencia apoya con más frecuencia el uso de los ASG, aunque ni la rentabilidad ni el beneficio a largo plazo de esta estrategia han sido bien establecidos.

Las técnicas de neuromodulación incluyen la TEC, la estimulación magnética transcraneana repetitiva (EMTr), la estimulación cerebral profunda (ECP) y la terapia de estimulación del nervio vago (ENV). La TEC sigue siendo una opción de primera línea para el tratamiento de la DRT con tasas de respuesta que van desde el 50% al 89%. Desafortunadamente, las estrategias de neuroestimulación, si bien suelen ser eficaces, especialmente la TEC y la ECP, son invasivas, costosas y deben relegarse como segunda línea de tratamiento en pacientes que no responden a las estrategias farmacológicas para la DRT.

Finalmente, la eficacia de la terapia cognitivo-comportamental (TCC) en el manejo de las DRT podría ser una alternativa útil cuando se practica conjuntamente con alguna de las estrategias farmacológicas. Sin embargo, la eficacia de la psicoterapia en pacientes con DRT no ha sido fehacientemente demostrada y se requieren más estudios para recomendarla como primera línea de tratamiento.

En cuanto al manejo a largo plazo de pacientes con DRT, el estudio STAR-D muestra que las tasas de remisión, cercanas al 67% luego de varias estrategias, se reducen al 45% cuando se incluyen en el análisis los pacientes que abandonan el estudio. Esto sugiere que el orden de administración de las alternativas terapéuticas aconsejadas hasta hoy necesita ser revaluado. Se requiere, pues, encontrar un tratamiento más rápido y más eficaz en el logro de la remisión en pacientes con TDM y estudios preliminares propenden por el uso temprano de la combinación de antidepresivos desde el inicio en pacientes con depresiones graves y características que sugieran un alto riesgo de resistencia/refractoriedad.

Palabras clave: Depresión refractaria, depresión resistente, antidepresivos, antipsicóticos, neuroestimulación.

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad costosa y prevalente que, si no es tratada o lo es inadecuadamente, se asocia con altas tasas de morbilidad médica, baja productividad, disminución de la esperanza de vida, altas tasas de suicidio y altas tasas de discapacidad funcional.¹ La meta para el tratamiento del TDM es lograr y mantener la remisión o control completo de los síntomas depresivos por medio de la elección de un antidepresivo efectivo. Entre los factores a considerar para el logro de la remisión en pacientes deprimidos con los diferentes tratamientos disponibles se incluyen su mecanismo de acción, el nivel de tolerabilidad, su facilidad de uso, su costo (directo e indirecto) y la historia del tratamiento del paciente y su familia.²

Sin embargo, hay que considerar que en ocasiones, a pesar de un tratamiento ceñido a la evidencia, cabe la posibilidad de que el paciente no tenga una respuesta favorable al mismo. Aunque un número creciente de agentes antidepresivos está disponible para tratar la depresión,

aproximadamente la mitad de los pacientes no responden y hasta dos tercios no logran la remisión después del tratamiento de primera línea.³ En estos casos nos referimos a la depresión refractaria / resistente al tratamiento (DRT) la cual ha sido definida en un artículo publicado en este número de la revista **Salud Mental**.⁴

Las estrategias terapéuticas utilizadas para la DRT son múltiples e incluyen combinaciones entre antidepresivos o con otros agentes psicotrópicos, adición de psicoterapia y hasta técnicas de neuroestimulación como la TEC. Sin embargo, el 90% de los pacientes con DRT sigue exhibiendo síntomas depresivos después de dos años de tratamiento activo.⁵ Una revisión sistemática de nueve estudios de DRT con un total de 1279 participantes y seguimientos de entre uno y 10 años, mostró que entre el 38% y el 48% de los participantes tuvo un resultado «bueno», definido por la recuperación o la ausencia de recurrencias. Un resultado «pobre» se definió como la presencia de recurrencias que llevaron a readmisión o muerte prematura y se observó entre el 28% y el 68% de los participantes. En cinco años de seguimiento a 35 pacientes con síntomas persistentes la tasa

de recuperación fue del 38%, con una probabilidad de recuperación por año de sólo un 10%.⁶

El Estudio Secuenciado de Alternativas de Tratamiento para Aliviar la Depresión (STAR-D, por sus siglas en inglés) es el mayor ensayo de tratamiento del TDM llevado a cabo en entornos de práctica real y el primero en estudiar la remisión como una medida de resultado primaria y predefinida. Está conformado por cuatro etapas diferentes de resistencia / refractariedad. El STAR-D encontró que después del tratamiento con citalopram (dosis media de 41.8 mg / día), durante un máximo de 14 semanas, sólo un 32.9% de los pacientes lograron la remisión (algunos a partir de la octava semana o después).⁷ El estudio STAR-D también mostró que las tasas de remisión disminuyen con cada etapa de tratamiento y que el 35% de aquellos que no alcanzaron la remisión durante la monoterapia con citalopram y usaron terapia combinada (35%) finalmente lo lograron *versus* aquellos que eligieron seguir con otra monoterapia (27%)⁷ (figura 1).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de los artículos originales y de revisión publicados hasta marzo 2011 por medio de sistemas de búsqueda como MEDLINE (desde 1950), PsycINFO (desde 1949), EMBASE (desde 1988), the Cochrane Library (actualización enero 2011) y LILACS (desde 1982).

Para seleccionar los artículos relevantes para esta revisión se cruzaron términos como «depresión resistente» o «depresión refractaria» («treatment-resistant depression») con nombres genéricos de medicamentos antidepresivos, antipsicóticos, triyodotironina, estabilizadores del ánimo, estimulantes, con técnicas de neuromodulación y psicoterapia.

Estrategias de manejo de los pacientes con DRT

Varias estrategias para el manejo de los pacientes con DRT cuentan hoy en día con algún nivel de evidencia:

1. *Cambio de antidepresivo en respondedores parciales luego de optimización de dosis:* La monoterapia con antidepresivos es modestamente eficaz para el tratamiento de la depresión. Muchos pacientes no responden o apenas logran una respuesta parcial a pesar de recibir una dosis optimizada impartida durante un período de tiempo adecuado y en un ámbito de atención basado en la medición, como se evidencia en el estudio STAR-D.³ Desde una perspectiva clínica, el cambio es una estrategia relativamente bien tolerada y eficaz que puede ser más rentable para el paciente que otros enfoques de tratamiento. La desventaja principal del cambio es que, si el paciente se ha beneficiado del medica-

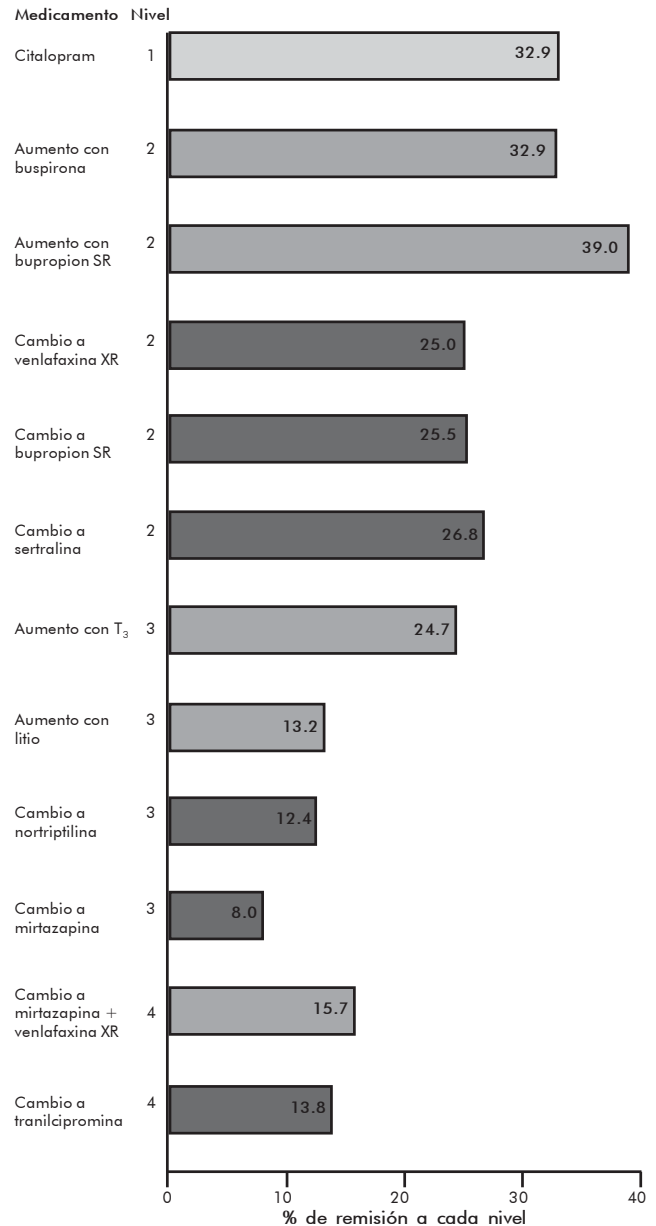


Figura 1. Tasas de remisión en las diferentes etapas del STAR-D.⁴⁸ Las tasas de remisión [Según la Escala de auto-reporte Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16)] disminuyen con cada etapa de tratamiento (sea por cambio de tratamiento o por adición de otro medicamento). SR = liberación sostenida; T₃ = triyodotironina (liotironina); XR = liberación extendida.

mento inicial, se arriesga a perder ese beneficio. Aunque muchos pacientes y médicos prefieren la optimización de la dosis o agregar otro medicamento después de una respuesta parcial, los efectos secundarios intolerables del antidepresivo inicial pueden hacer ver al cambio como una opción más favorable.³ Cuando se cambia de antidepresivo, el clínico y el paciente pueden optar por quedarse dentro de la clase terapéutica del medicamento original o cambiar a un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente.

Los estudios de etiqueta abierta y un estudio controlado aleatorizado en pacientes que no respondieron a un tratamiento inicial con inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) han reportado tasas de respuesta del 50% o más después de cambiar a otro ISRS.^{8,9} Un cambio dentro de la clase terapéutica es ventajoso porque se puede hacer inmediatamente, y los pacientes suelen tolerar el cambio sin un período de lavado. Sin embargo, cuando el tratamiento inicial fue con un ISRS, las acciones farmacológicas de un segundo ISRS pueden ser demasiado similares como para proporcionar eficacia en la mayoría de los casos.^{8,10,11} Dos estudios controlados aleatorizados al igual que un estudio abierto reportaron tasas de respuesta inferiores al 26% y tasas de remisión inferiores al 18% con el segundo ISRS.¹²⁻¹⁴ Un meta-análisis reciente encontró que los pacientes refractarios a un ISRS y que fueron aleatorizados para cambiar a un antidepresivo no ISRS (bupropión, mirtazapina, venlafaxina) fueron más propensos a experimentar la remisión (28%) que los pacientes que cambiaron a un segundo ISRS (23.5%) (RR=1.29; p=0.007) y sin mayores eventos adversos.¹³

Los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden ser una mejor opción para el cambio, quizás debido a los posibles efectos sinérgicos de la serotonina y la noradrenalina. Dos estudios controlados en sujetos que no habían respondido con dos o más antidepresivos (usualmente ISRS) reportaron tasas de respuesta y remisión un 20% más altas con el IRSN (venlafaxina) que con un ISRS (paroxetina o citalopram).^{12,14} Otro estudio encontró que después de ser cambiados a un IRSN (duloxetina), los sujetos que habían tenido una mala respuesta o pobre tolerabilidad a un ISRS o a venlafaxina respondieron a un ritmo similar a los pacientes que no habían recibido un tratamiento previo.¹⁵ Finalmente, los pacientes que no respondieron a los ISRS o no los toleraron mostraron una tasa de respuesta del 48% cuando cambiaron a mirtazapina en un estudio de etiqueta abierta.¹⁶ Pero, en un estudio controlado, las tasas de remisión fueron similares al ISRS e inferiores a la venlafaxina.⁹

Por otro lado, los ATC y los IMAO siguen siendo alternativas válidas para el cambio de antidepresivo en pacientes con DRT. Un estudio encontró que el 40% de los sujetos con DRT (que habían sido tratados con ISRS, principalmente) logró responder, y el 12% alcanzó la remisión, cuando se cambió el ISRS a un ATC (nortriptilina).¹⁷ Además, varios ensayos clínicos doble-ciego sugieren que los IMAOs tranilcipromina y fenelzina son eficaces tanto en las primeras como en las últimas etapas de tratamiento de la DRT.¹⁸⁻²⁰

Estos resultados deben ser contrastados con los observados en el STAR-D, ya que el cambio a venlafaxina en la fase II condujo a una tasa de remisión (24.8%) no

significativamente mayor en comparación con quienes tomaron bupropión (21.3%) o sertralina (17.6%).²¹ El cambio a nortriptilina en la fase III mostró tasas de remisión no significativas respecto a la mirtazapina (12% vs. 8%),²² en tanto que el cambio a tranilcipromina en la fase IV no se acompañó de mayores tasas de remisión (14%) respecto a la combinación de venlafaxina más mirtazapina (16%)²³ (figura 1).

Por último, estudios preliminares con ketamina intravenosa (un antagonista NMDA)²⁴ sugieren una rápida y profunda reducción en la intensidad de la depresión que puede ser mantenida en el tiempo con riluzole (un modulador de receptores metabotrópicos glutamatérgicos),²⁵ pero se requieren estudios controlados y de mayor tamaño antes de sugerirlos como opciones de primera o segunda línea.

2. *Adición de medicamentos no antidepresivos o suplementos nutricionales en respondedores parciales a monoterapia con antidepresivos:* Las estrategias de aumento suelen consistir en la adición de un agente que no está autorizado por los organismos reguladores gubernamentales como la FDA para su uso como antidepresivo. Una ventaja potencial de la estrategia de aumento es el mantenimiento de las mejoras conseguidas con el tratamiento antidepresivo inicial. Además, un agente de aumento se puede seleccionar no sólo teniendo en mente la resolución de la DRT, sino también el control de síntomas residuales como la ansiedad o el insomnio, o el control de efectos secundarios del antidepresivo actual, como la disfunción sexual.

Dos meta-análisis encontraron que la terapia de aumento con litio es eficaz, pero la mayoría de los estudios incluidos fueron pequeños y utilizaron ATC en lugar de los ISRS, sin una definición clara de la DRT.²⁶ Además, el estudio STAR-D encontró que el litio no fue bien tolerado.²⁷

En un meta-análisis de seis estudios, la adición de triyodotironina (T3) a un ATC incrementó significativamente la respuesta clínica en una muestra de pacientes sin DRT en comparación con el placebo (p<0.002).²⁸ Sin embargo, otro meta-análisis de cuatro ensayos controlados con placebo, en donde se utilizó T3 para aumentar el efecto de los ATC en pacientes con DRT, no pudo demostrar mayor eficacia.²⁹ El estudio STAR-D encontró que las tasas de remisión no fueron significativamente diferentes entre el aumento con litio (13%) y el aumento con T3 (25%), ni tampoco la duración de la remisión (7.4 versus 6.6 semanas). Pero hubo más efectos adversos con el litio, y el 23% de los participantes dejaron el tratamiento debido a los efectos adversos en comparación con sólo el 10% de los tratados adicionalmente con T3.³⁰

Dos estudios controlados con metilfenidato de liberación prolongada como terapia de aumento a un ISRS

en pacientes con DRT mostraron que la adición no se tradujo en tasas de respuesta o remisión estadísticamente significativas.^{31,32} En cambio, un análisis combinado de dos estudios multicéntricos controlados de pacientes que presentaban respuesta parcial a la monoterapia con ISRS, con presencia de fatiga y somnolencia excesivas, encontró que los pacientes a los que se adicionaba modafinilo tenían mayores probabilidades de remisión que los pacientes a los que se adicionaba placebo.³³ La adición de la atomoxetina a un ISRS, por otro lado, no demostró mayores tasas de respuesta en un estudio controlado.³⁴

Además de los mencionados, diversos medicamentos o sustancias se han evaluado también en pacientes con TDM. Cuando se añade al principio del tratamiento, el aumento de los ISRS con pindolol puede resultar en un inicio más rápido de la respuesta en pacientes con TDM, posiblemente por su efecto antagónico sobre los receptores somato-dendríticos 5HT_{1A}. Sin embargo, cuando se añade pindolol en el tratamiento de pacientes con DRT no se observa una respuesta significativa en comparación con el placebo.³⁵⁻³⁷ Otro medicamento que actúa sobre los receptores 5-HT_{1A}, la bupiriona, no mostró eficacia alguna en pacientes con DRT en dos estudios doble ciego controlados.^{38,39}

Algunos estudios sugieren que bajos niveles de folato predicen una disminución de la respuesta al tratamiento y un mayor riesgo de recaídas.^{40,41} Un estudio aleatorizado doble ciego encontró que agregar folato al tratamiento con fluoxetina puede incrementar las tasas de respuesta en mujeres.⁴² Un estudio preliminar del aumento del efecto antidepresivo con un ácido graso, omega-3, en pacientes con depresión, mostró beneficios significativos en comparación con placebo ($p < 0.001$).⁴³ Además, un meta-análisis encontró eficacia para el omega-3 en el tratamiento del EDM, pero los estudios revisados también incluyeron pacientes con trastorno bipolar.⁴⁴ Un ensayo doble ciego con 73 pacientes con DRT mostró que la estrategia de aumento de ISRS con S-adenosilmetionina (SAME), un donante de grupos metilos que son utilizados para la síntesis de mensajeros químicos en la membrana neuronal, resultó significativamente en mayores tasas de remisiones que el uso de ISRS más placebo (25.8% vs. 11.7%, respectivamente).⁴⁵

3. *Combinación de antidepresivos en respondedores parciales a monoterapia con antidepresivos:* Un estudio aleatorizado doble ciego encontró que el tratamiento combinado con desipramina y fluoxetina exhibía más probabilidades significativas de resultar en una remisión que la monoterapia con cualquiera de los fármacos por separado ($p = 0.001$).⁴⁶ Sin embargo, otro estudio encontró mayores tasas de respuesta (sin significancia estadística) con la monoterapia con fluoxetina a dosis altas que con la combinación desipramina y fluoxetina o la adi-

ción de litio a la fluoxetina en pacientes con respuesta parcial o sin ella.⁴⁷

Una de las estrategias más populares es la combinación de un ISRS con bupropión. La idea es combinar agentes que actúan sobre la serotonina con un agente que actúa sobre las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), pero no existen estudios controlados con placebo. En el estudio STAR-D, y durante la fase II, el aumento de la terapia con citalopram no mostró diferencias significativas en las tasas de remisión entre el bupropión de liberación sostenida (39%) y la bupiriona (33%), ni hubo diferencias en el tiempo para lograr la remisión (6.3 vs. 5.4 semanas). Sin embargo pudo observarse una tendencia a favor de la terapia de combinación sobre la estrategia de cambio a otro antidepresivo^{7,48} (figura 1).

La combinación de ISRS y mirtazapina ha recibido alguna atención. Un estudio doble ciego, controlado con placebo, de adición de mirtazapina a otro antidepresivo (en su mayoría ISRS) encontró que la combinación es significativamente más eficaz que la adición de un placebo en pacientes con respuesta inadecuada a la monoterapia con antidepresivos.⁴⁹ Otros estudios doble ciego encontraron que el tratamiento combinado con mirtazapina y un ISRS fue significativamente más eficaz que la monoterapia con el ISRS.⁵⁰ Sin embargo, en la fase IV del STAR-D, las tasas de remisión no fueron superiores para la combinación con mirtazapina y venlafaxina *versus* la monoterapia con tranilcipromina (13.7% y 6.7%, respectivamente).²³

4. *Adición de antipsicóticos de segunda generación (ASG) en respondedores parciales a monoterapia con antidepresivos:* A pesar de no ser considerados como alternativas terapéuticas en el estudio STAR-D, los ASG son cada vez más elegidos para agregarse a los antidepresivos en los pacientes con DRT, tanto por el número creciente de estudios que demuestran su utilidad clínica como por su reputación de ofrecer beneficios rápidos. El uso de ASG no se limita a las depresiones dentro del espectro bipolar o depresiones con síntomas psicóticos. Algunos de ellos han demostrado ser eficaces en la terapia de aumento de los antidepresivos en pacientes con DRT. Un meta-análisis examinó 16 estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, para una muestra total de 3480 pacientes con DRT. La adición de los ASG fue significativamente más efectiva que la monoterapia (respuesta: OR=1.69, IC95%=1.46-1.95, $p < 0.00001$; remisión: OR=2.00, IC95%=1.69-2.37, $p < 0.00001$). Desafortunadamente, las tasas de interrupción por acontecimientos adversos también fueron mayores con los ASG que con el placebo (OR=3.91, IC95%=2.68-5.72, $p < 0.00001$).⁵¹

La combinación de olanzapina y fluoxetina ha sido evaluada en varios estudios con pacientes con DRT. Tres

estudios exploratorios iniciales mostraron tasas de remisión variables favoreciendo a la combinación sobre el uso de monoterapias, aunque sólo durante las primeras semanas: estudio 1 (n=28): 60% vs. 25%, $p>0.05$;⁵² estudio 2 (n=500): 16.9% vs. 12.9%-18.2%, $p=0.62$;⁵³ estudio 3 (n=483): 29.9% vs. 13.6%-22.4%, $p=0.05$.⁵⁴ Posteriormente dos estudios paralelos (n=605) de ocho semanas de tratamiento doble ciego, en los que se definió la DRT como una historia documentada de falta de respuesta a un antidepresivo para el EDM actual más una falta de respuesta prospectiva a la fluoxetina, mostraron tasas agrupadas de remisión del 27.3% para la combinación, 16.7% para la fluoxetina y 14.7% para la olanzapina ($p=0.004$).⁵⁵

Respecto a otros ASG, la risperidona en combinación con un antidepresivo también mostró ser eficaz en pacientes con DRT a corto plazo en la fase abierta de un estudio, pero el análisis doble ciego de prevención de recurrencias en combinación con citalopram no mostró resultados significativamente diferentes a los observados con citalopram solo.⁵⁶ Sin embargo, dos estudios doble ciego controlados mostraron tasas de remisión superiores al placebo (24.5% vs. 10.7% y 51.6% vs. 24.2%).^{57,58} Tres estudios en pacientes con un EDM (no definido como DRT) mostraron tasas de remisión significativamente mayores con la adición de aripiprazol que con placebo en aquellos con respuesta inadecuada a la terapia antidepresiva sola (estudio 1: 26% vs. 15.7%; estudio 2: 25.4% vs. 15.2%; estudio 3: 36.8% vs. 18.9%).⁵⁹⁻⁶¹ Finalmente, un análisis combinado de dos estudios multicéntricos controlados doble ciego mostró que en los pacientes que no habían respondido satisfactoriamente a un tratamiento antidepresivo previo, administrado en dosis y tiempo adecuados, la quetiapina de liberación prolongada en dosis de 150 y 300 mg/día condujo a mayores tasas de remisión (35.6% y 36.5%, respectivamente) que la adición del placebo (24.1%) al cabo de seis semanas de tratamiento.⁶²

5. *Resultados a largo plazo en respondedores parciales a antidepresivos y pacientes con DRT:* En el estudio STAR-D, después de la fase II de tratamiento, más de un tercio de los participantes estaban dispuestos a entrar en seguimiento sin haber alcanzado la remisión. Las tasas de recurrencias en los primeros 12 meses fueron del 47% para los que entraron a seguimiento en remisión y del 68% para los que entraron a seguimiento sin remisión. El tiempo promedio hasta la recurrencia fue de 4.5 meses para los remitentes y 3.2 meses para los no remitentes. Alrededor del 30% de los participantes se retiraron antes de tiempo de su segundo tratamiento. La remisión fue algo más lenta con el aumento de la terapia cognitiva en comparación con el aumento de medicamentos.²⁷

Después de la fase III, dos tercios de los pacientes que entraron en el seguimiento seguían sin remitir. El 76% de estos pacientes presentaron recaídas (tiempo promedio de tres meses). Para aquellos en remisión, el porcentaje de recurrencias fue del 42% (tiempo promedio 3.9 meses). Tras la fase IV, de nuevo, dos tercios de los participantes no habían logrado la remisión y presentaron tasas de recaídas del 83% (tiempo promedio de 3.5 meses). Pero aquellos en remisión recurrieron en un 50% (tiempo promedio de 2.5 meses).²⁷

Queda claro que hay rendimientos decrecientes a medida que el número de intentos de tratamiento aumenta. Pero cuando los pacientes siguen en tratamiento durante las cuatro fases que componen el STAR-D, aproximadamente el 67% alcanza la remisión. Esta cifra se reduce al 45% si se incluye en el análisis a los pacientes que abandonan el estudio (20% después de la fase I, 30% después de la fase II y 43% después de la fase III). Se necesita por lo tanto hacer esfuerzos constantes para encontrar un tratamiento más rápido y más eficaz en el logro de la remisión en pacientes con TDM. Tal vez el uso temprano de la combinación de tratamientos puede ayudar a solucionar en parte esta necesidad.⁴⁸ Un estudio a largo plazo (76 semanas) que comparó la combinación olanzapina-fluoxetina en pacientes con DRT (n=145) y otros sin DRT (n=407) mostró una reducción en el puntaje total de la MADRS de 19.2 y 22.3 puntos, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Las tasas de respuesta, tanto en los que tenían DRT como en los que no la presentaban, fueron superiores al 64%, mientras que las tasas de remisión se acercaron al 60%.⁶³

Terapias de estimulación cerebral de las DRT

La TEC sigue siendo una opción de primera línea para el tratamiento de la DRT con tasas de respuesta que van desde el 50% al 89%.⁶⁴⁻⁶⁶ Sin embargo, ningún estudio ha evaluado adecuadamente a los pacientes que no han respondido a los múltiples cursos y combinaciones de terapias de medicamentos y la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en pacientes que no han respondido a la monoterapia con un tricíclico o un IMAO. Otro inconveniente es que un número importante de pacientes depresivos recaen rápidamente tras la respuesta aguda con TEC.⁶⁷ Una alternativa a la reanudación de seguimiento farmacoterapéutico tras la TEC en pacientes que no responden al tratamiento es el uso continuado de la misma TEC. El problema de esta propuesta es que las alteraciones de la memoria siguen siendo un efecto secundario importante.⁶⁸

El conocimiento actual sugiere que la terapia de estimulación del nervio vago (ENV) puede tener un papel potencial en el tratamiento de la DRT, pero la experiencia y la base de datos disponibles son todavía limitadas. En

general, la ENV es un procedimiento seguro y viable, a pesar de su carácter invasivo. En la mayoría de los estudios abiertos preliminares, la ENV se asoció con una reducción significativa de los síntomas depresivos en el corto y largo plazo. En un estudio naturalista con 205 pacientes con DRT, los cambios estadísticamente significativos en las tasas de respuesta y de remisión fueron observados a los tres y a los 12 meses respecto al puntaje basal de la HAM-D. Aun así, la depresión empeoró en 30 pacientes.⁶⁹ Desafortunadamente, el único estudio aleatorizado dobleciego publicado hasta la fecha, que incluyó en la fase aguda 235 pacientes en comparación con un grupo que no recibió la estimulación activa, mostró resultados negativos ($p=0.251$).⁷⁰⁻⁷²

La estimulación magnética transcraneana repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva para estimular la corteza cerebral y modificar la función cortical y subcortical.⁷³ Los meta-análisis de numerosos estudios controlados han demostrado que la EMTr produce efectos antidepresivos estadísticamente significativos con pocos efectos secundarios.^{74,75} Sin embargo, estos estudios también han mostrado inconsistentes y modestas mejorías clínicas en los pacientes deprimidos, de tal manera que la relevancia clínica de la EMTr ha sido cuestionada por varios autores.^{76,77} Aun así, los estudios que utilizan parámetros de estimulación más intensos (por lo general entre 5 y 20 Hz y aplicados a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda) se han asociado con mayores tasas de respuesta.⁷⁸⁻⁸⁰ El problema de estos estudios es que no fueron controlados con tratamiento simulado, usaron muestras pequeñas y el grado de resistencia / refractariedad a los medicamentos no fue bien definido.⁸⁰

Ante el fracaso de las terapias convencionales en los individuos con DRT, las alternativas de neurocirugía se han mantenido como una opción válida en casos seleccionados. Los procedimientos ablativos en pacientes con DRT incluyen la cingulotomía anterior, la capsulotomía anterior, la tractotomía subcaudada y la leucotomía límbica.⁸¹ Aproximadamente uno a dos tercios de los pacientes sometidos a estos procedimientos demuestran algún tipo de beneficios terapéuticos.^{82,83} En los últimos años, la estimulación cerebral profunda (ECP) del cíngulo subgenado ha ido adquiriendo notoriedad por las tasas de respuesta en pacientes con DRT grave. En un estudio sobre este procedimiento que incluyó 20 pacientes con DRT se observó que un mes después de la cirugía el 35% de los pacientes cumplía los criterios de respuesta y un 10% con los de remisión. Seis meses después de la cirugía, el 60% de los pacientes respondía, mientras el 35% había remitido. Los beneficios se mantuvieron en gran medida al cabo de los 12 meses.⁸⁴ Otro estudio encontró resultados positivos con la estimulación del núcleo *accumbens*.⁸⁵

Terapia cognitivo-comportamental (TCC) en el manejo de las DRT

Un tratamiento eficaz para la depresión, sea un medicamento o una forma de psicoterapia enfocada, no sólo debe reducir los síntomas agudos depresivos sino también proteger contra las recurrencias. La principal diferencia entre la farmacoterapia y la psicoterapia, en este sentido, es que la primera necesita ser continuada con el objeto de prevenirlas, mientras que la segunda puede tener un beneficio más duradero después de la terminación de la terapia, al menos en un subgrupo de pacientes.⁸⁶ Aunque los participantes en el estudio STAR-D mostraron menos aceptación de la TCC como una opción terapéutica en la fase II del estudio, los que aceptaron la aleatorización a la TCC experimentaron tasas de remisión similares a las observadas en el grupo de tratamiento con medicamentos, ya sea en forma de cambio a partir del citalopram (31% vs. 27%) o como terapia de aumento de dicho medicamento (31% vs. 33%). Sin embargo, los participantes en el grupo de aumento de la TCC requirieron un mayor tiempo hasta la remisión que los que formaron parte del grupo de medicamentos de aumento (55 vs. 40 días). Ningún paciente en la TCC reportó efectos adversos, mientras un 48% lo hizo con la medicación, pero no hubo diferencias en los abandonos por intolerancia.⁴⁸

Estudios previos en el uso de psicoterapia en pacientes con DRT, usando TCC o similares, muestran niveles variables de efectividad, pero sin datos comparativos con las estrategias farmacológicas.⁸⁷⁻⁹²

CONCLUSIONES

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad frecuente y discapacitante que reduce de forma significativa la calidad de vida con costos considerables para la sociedad. A pesar de numerosos avances en el tratamiento farmacológico de la depresión, muchos pacientes siguen padeciendo sus síntomas y el deterioro asociado. En estos casos se hace necesario ir más allá del tratamiento inicial con ISRS o antidepresivos duales y es preciso llevar a cabo cambios en el tipo de antidepresivo o incluso añadir otros medicamentos o intervenciones al tratamiento inicial.

El tratamiento de la DRT se aborda actualmente con estrategias farmacológicas y de neuroestimulación. La eficacia de la psicoterapia en pacientes con DRT no ha sido fehacientemente demostrada y se requieren más estudios para recomendarla como primera línea de tratamiento. Entre los métodos farmacológicos se encuentra evidencia apropiada para recomendar la optimización de las dosis, el cambio de antidepresivo, la combinación de antidepresivos y el aumento con otros medicamentos como litio, hormonas tiroideas y ASG. En particular, respecto a las terapias de aumento, la evidencia sugiere que se pueden lograr tasas de

remisión de entre 25% y 50%, aunque con algunas diferencias entre los medicamentos recomendados. El uso del litio y de la hormona tiroidea, por ejemplo, si bien se basa en niveles de evidencia aceptables, se apoya en estudios pequeños, con diseños objetables y en pacientes menos refractarios que los que suelen incluirse en los estudios actuales. De todas las estrategias farmacológicas para aumentar la respuesta a los antidepresivos de nueva generación, la evidencia apoya con más frecuencia al uso de los ASG, aunque ni la rentabilidad ni el beneficio a largo plazo de esta estrategia han sido bien establecidos.

Finalmente, las estrategias de neuroestimulación, si bien suelen ser eficaces, especialmente la TEC y la ECP, son invasivas, costosas y deben relegarse como segunda línea de tratamiento en pacientes que no responden a las estrategias farmacológicas para DRT.

REFERENCIAS

- Panzarino P Jr. The costs of depression: direct and indirect; treatment versus non-treatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(supl 20):11-14.
- Souery D, Mendlewicz J. Compliance and therapeutic issues in resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(supl 2):S13-S18.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
- Tamayo JM, Rosales-Barrera J, Villaseñor-Bayardo S, Rojas-Malpica C. Definición e impacto de las depresiones resistentes / refractarias al tratamiento. *Salud Mental* 2011;34.
- Malhi GS, Parker GB, Crawford J et al. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:302-309.
- Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA* 2003;289:3152-3160.
- Warden D, Rush AJ, Trivedi MH et al. The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449-459.
- Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST et al. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:114-115.
- Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety* 2005;22:68-76.
- Thase ME, Feighner JP, Lydiard RB. Citalopram treatment of fluoxetine non-responders. *J Clin Psychiatry* 2001;62:683-687.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-Resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within- Versus Across-Class Switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699-704.
- Poirier M-F, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression: double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:12-16.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
- Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:113-119.
- Wohlreich MM, Martinez JM, Mallinckrodt CH et al. An open-label study of duloxetine for the treatment of major depressive disorder: comparison of switching versus initiating treatment approaches. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:552-560.
- Fava M, Dunner DL, Greist JH et al. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:413-420.
- Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T et al. Nortriptyline for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64:35-39.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA et al. Treatment strategy in depression, 2: MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:676-683.
- Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF et al. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression: a double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993;28:189-197.
- Thase ME, Mallinger AG, McKnight D et al. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992;149:195-198.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Bupropion SR, sertraline, or venlafaxine XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
- Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1161-1172.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531-1541.
- aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:139-145.
- Mathew SJ, Murrough JW, aan het Rot M, et al. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:71-82.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two metaanalyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935-940.
- Rush AJ, Trivedi JH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-1917.
- Altshuler LL, Bauer M, Frye MA et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617-1622.
- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-1530.
- Patkar AA, Masand PS, Pae CU et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:653-656.
- Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC et al. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:87-94.
- Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 2005;66:85-93.
- Michelson D, Adler LA, Amsterdam JD et al. Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:582-587.
- Bordet R, Thomas P, Dupuis B. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo controlled trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:1346-1351.

36. Perez V, Soler J, Puigdemont D et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:375-379.
37. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2004;79:137-147.
38. Landen M, Bjorling G, Agren H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:664-668.
39. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE et al. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:448-452.
40. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, pt 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1090-1095.
41. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, pt 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1096-1098.
42. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomized, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121-130.
43. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477-479.
44. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1056-1061.
45. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I et al. S-Adenosyl Methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: A double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2010;167:942-948.
46. Nelson J, Mazure C, Jatlow P et al. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55:296-300.
47. Fava M, Alpert J, Nierenberg A et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:379-387.
48. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR. STAR*D. Revising Conventional Wisdom. *CNS Drugs* 2009;23:627-647.
49. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-188.
50. Blier P, Ward HE, Tremblay P et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281-288.
51. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-991.
52. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:131-134.
53. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA. Olanzapine / fluoxetine combination for treatment-resistant depression: A controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1289-1297.
54. Corya SA, Williamson D, Sanger TM. A Randomized, Double-blind comparison Of olanzapine / fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006;23:364-372.
55. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine / fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:224-236.
56. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2505-2513.
57. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:593-602.
58. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43:205-214.
59. Berman RM, Marcus RN, Swanink R et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:843-853.
60. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:156-165.
61. Berman RM, Fava M, Thase ME et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14:197-206.
62. Bauer M, El-Khalili N, Datto C et al. A pooled analysis of two randomized, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;127:19-30.
63. Corya SA, Andersen SW, Detke HC et al. Long-Term Antidepressant Efficacy and Safety of Olanzapine / Fluoxetine Combination: A 76-Week Open-Label Study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1349-1356.
64. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression, in Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995; pp 1081-1097.
65. Folkerts HW, Michael N, Tolle R et al. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression: a randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:334-342.
66. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr Clin North Am* 1991;14:905-923.
67. Sackheim HA. Continuation therapy following ECT: Directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994;30:501-521.
68. Petrides G, Dhossche D, Fink M et al. Continuation ECT: Relapse prevention in affective disorders. *Convuls Ther* 1994;10:189-194.
69. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005;58:355-363.
70. George MS, Rush AJ, Marangell LB et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005;58:364-373.
71. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:347-354.
72. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N et al. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008;110:1-15.
73. Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G et al. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol* 2003;90:1071-1083.
74. Holtzheimer PE, Avery D, Schlaepfer TE. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 2004;184:541-542.
75. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-491.
76. Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:201-205.
77. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835-845.
78. Avery DH, Holtzheimer III PE, Fawaz W et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:187-194.

79. Fitzgerald PB, Benitez J, De Castella A et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:88-94.
80. Brunoni AR, Teng CT, Correa C et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression. Challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:433-451.
81. Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J Neurosurg* 2003;99:1010-1017.
82. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: Critical issues. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:199-212.
83. Sachdev PS, Sachdev J. Long-term outcome of neurosurgery for the treatment of resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:478-485.
84. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461-467.
85. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:110-116.
86. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:417-422.
87. Fava GA, Savron G, Grandi S et al. Cognitive-behavioral management of drug-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:278-282.
88. McPherson S, Cairns P, Carlyle J et al. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:331-340.
89. Bannan N. Multimodal therapy of treatment resistant depression: a study and analysis. *Int J Psychiatry Med* 2005;35:27-39.
90. Teasdale JD, Scott J, Moore RG et al. How does cognitive therapy prevent relapse in residual depression? Evidence from a controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:347-357.
91. Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-1470.
92. Brent D, Emslie G, Clarke G et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:901-913.

Artículo sin conflicto de intereses