

BJPsych

Advances

Continuing professional development in psychiatry

Spanish translation of:

New approaches to treating resistant depression

Philip J. Cowen & Ian M. Anderson

BJPsych Advances 2015, 21: 315–323

doi: 10.1192/apt.bp.114.013847

Reprints/permissions To obtain reprints or permission to reproduce material from this article, please write to permissions@rcpsych.ac.uk

© The Royal College of Psychiatrists 2016

Nuevos enfoques para tratar la depresión resistente[†]

Philip J. Cowen & Ian M. Anderson

ARTÍCULO

RESUMEN

La depresión mayor persistente que no responde a un adecuado tratamiento de primera o segunda línea es un problema común en Psiquiatría. Este artículo actualiza la evidencia sobre estrategias recomendadas de tratamiento y revisa las perspectivas de enfoques más experimentales. El desarrollo farmacológico principal en los años recientes ha sido la demostración que varias drogas antipsicóticas atípicas son agentes adjuntos efectivos en mejorar los síntomas de la depresión que no responde a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque su carga de efectos adversos es alta. Hay optimismo en estrategias farmacológicas nuevas basadas en mecanismos glutamatérgicos y antiinflamatorios. Es importante combinar drogas y tratamientos psicológicos cuando sea posible. La mayoría de los pacientes con una adhesión terapéutica persistente eventualmente remiten, pero las recaídas subsecuentes permanecen como problema. Los clínicos deben buscar un plan de tratamiento activo y colaborativo que haga uso de todas las modalidades terapéuticas efectivas y que continúe en la fase de prevención de las recaídas.

OBJETIVOS PEDAGÓGICOS

- Conocer el concepto de la depresión resistente como una condición por etapas tanto como las limitaciones del concepto
- Actualizar el conocimiento sobre la eficacia de los tratamientos recomendados para la depresión resistente, incluyendo enfoques farmacológicos y de estimulación cerebral nuevos
- Ser consciente de la necesidad de un compromiso terapéutico y de ensayos terapéuticos de tiempo limitado para lograr la remisión y prevenir la recaída

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

P.J.C ha sido miembro del consejo consultivo de Lundbeck. I.M.A. ha sido miembro de los consejos consultivos de Lundbeck, Servier y Alkermes

típicamente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina genérico. En el Reino Unido una proporción relativamente pequeña de los pacientes deprimidos son derivados a los psiquiatras. Varios factores pueden subyacer a dichas derivaciones, por ejemplo la percepción de un riesgo aumentado de comorbilidad psiquiátrica, pero a menudo los pacientes derivados habrán fallado en responder satisfactoriamente a los intentos iniciales de terapia y son considerados de esa manera 'resistentes al tratamiento'. Una cuestión importante para el clínico en este punto es decidir hasta qué punto está indicado más tratamiento farmacológico específico y en ese caso, cuál debe ser. Están disponibles un número de tratamientos de 'próximo paso' basados en la evidencia, pero al momento hay sólo unos pocos indicios clínicos y ningún marcador biológico establecido que ayuden a decidir entre las distintas opciones para un paciente particular. Consecuentemente, la experiencia y experticia del paciente y el clínico juegan un rol clave en lo que debe ser una colaboración terapéutica comprensiva (Cowen 2011; Anderson 2013).

A pesar de la dificultad actual en adaptar los pacientes individuales al tratamiento farmacológico, hay evidencia que los enfoques guiados por algoritmos son superiores al tratamiento común de la depresión (Bauer 2009). Esto sugiere que es de utilidad para el clínico y el paciente un enfoque estructurado con 'próximos pasos' explícitos si la terapia actual no tiene éxito. A cada paso nuevo de un tratamiento es probable que al menos algunos pacientes remitan (Rush 2006), lo que muestra el valor de la persistencia y el optimismo en mejorar la depresión. Desafortunadamente, las tasas de recaída en el año siguiente a la remisión exitosa aumenta fuertemente con el número de ensayos de tratamiento que fueron necesarios para lograrla (Rush 2006), esto indica la necesidad de etapas activas para mantener la remisión y de más investigación para optimizar los resultados a largo plazo.

Puede ser útil leer este artículo conjuntamente con nuestras revisiones anteriores en *Advances* (Anderson 2003; Cowen 2005), que resumen el acercamiento general del manejo de la depresión

Philip Cowen es científico clínico del Medical Research Council y Profesor de Psicofarmacología en la Universidad de Oxford. También es especialista honorario en Psiquiatría en el Oxford Health NHS Foundation Trust. Ian Anderson es Profesor de Psiquiatría en la Universidad de Manchester y especialista honorario en Psiquiatría en Manchester Mental Health and Social Care Trust. **Correspondencia** Professor Philip J. Cowen, University Department of Psychiatry, Wameford Hospital OX3 7JX, UK. Email: phil.cowen@psych.ox.ac.uk

[†]Título original: 'New approaches to treating resistant depression', *BJPsych Advances*, 2015, 21, 315–323. Traducido por: Rodolfo Zaratiegui. © The Royal College of Psychiatrists.

Muchos pacientes con depresión clínica se recuperan bien con tratamiento de primera línea en atención primaria; tal tratamiento puede incluir psicoterapia y/o drogas antidepresivas,

resistente y de la manera en que las estrategias de tratamiento farmacológico pueden ser estadificadas y clasificadas. Aquí nos enfocamos en nueva evidencia y enfoques en esta área clínica.

Definición y evaluación

Definición

El término ‘depresión resistente’ es aplicado típicamente a un trastorno depresivo para el que la medicación antidepresiva (más que la psicoterapia) ha fallado. Se ha estimado que alrededor de un tercio de los pacientes con depresión mayor no responden al tratamiento con una droga antidepresiva única dada en dosis adecuadas por un período apropiado. Cerca de la mitad de esos pacientes responderán si se les cambia la medicación antidepresiva (Anderson 2003; Cowen 2005). Un término adicional, ‘depresión refractaria’, es utilizado a veces para pacientes que fallan en responder a múltiples tratamientos, incluyendo la terapia electroconvulsiva (TEC) y cuya depresión se ha tornado crónica (Anderson 2003).

El estudio Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), un estudio randomizado pragmático de tratamientos farmacológicos iniciales y sus próximos pasos, encontró que luego de dos ensayos fallidos de medicación la probabilidad de responder a un tratamiento farmacológico siguiente se torna significativamente más baja. En verdad, las probabilidades de respuesta a una nueva terapia disminuyen más a medida que el número de ensayos fallidos aumenta (Rush 2006).

Tradicionalmente, la clasificación de la resistencia al tratamiento en la depresión ha sido a través de aplicar un método de estadificación basado en el número de tratamientos que no han sido exitosos (Cowen 2005). Las clasificaciones recientes han incluido otros factores clínicos relevantes. Por ejemplo, el Maudsley Staging Method deriva un puntaje basado en la severidad y duración del episodio actual tanto como la historia de tratamientos previos (Fekadu 2009). Sin embargo, la falta de una definición consensuada de depresión resistente, la tendencia a enfocarse exclusivamente en los tratamientos farmacológicos a expensas de un panorama clínico más amplio, la exclusión de tratamientos psicológicos y el mensaje que se le da al paciente han conducido a cuestionar la utilidad clínica de categorizar a los pacientes como ‘resistentes al tratamiento’. Por ejemplo, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) prefiere enfatizar las opciones secuenciales de tratamiento más que identificar un tipo de paciente (NICE 2009).

Evaluación

Cualquiera sea la posición que se tenga sobre el uso del término resistencia, cuando se trata a un paciente que no responde a la medicación antidepresiva se requiere un enfoque sistemático. Primero, obviamente es necesario confirmar el diagnóstico de depresión y asegurar que la medicación ha sido correctamente tomada por un período razonable de tiempo. Se sabe que un número de factores clínicos disminuyen la probabilidad de respuesta a un antidepresivo, incluyendo la comorbilidad (particularmente trastornos de ansiedad, uso de sustancias y enfermedad física), historia de abuso infantil, estrés social en curso y falta de apoyo social (Bennabi 2015). De ser posible, el abordaje de estos factores puede mejorar la evolución, aunque claramente no todos son factibles de intervención clínica.

Los factores de personalidad y los problemas interpersonales son importantes cuando se evalúa el tratamiento de una persona deprimida. Sin embargo, es necesario distinguir los efectos de la enfermedad de los problemas de personalidad e interpersonales perdurables: existe el peligro de atribuir automáticamente la falta de mejoría a dichos problemas, inculcando sutilmente al paciente. Otros factores importantes para la evaluación son la presencia de psicosis depresiva o la depresión en el contexto del trastorno bipolar, dado que en estos casos es menos probable la respuesta a la monoterapia con antidepresivos y otros esquemas farmacológicos son más útiles (Cowen 2005). Los estudios clínicos de eficacia antidepresiva distinguen a menudo ‘respuesta’ (una disminución mínima del 50% en una escala estándar tal como la Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD) de ‘remisión’, donde los síntomas que persisten son mínimos (un puntaje de ≤ 7 en la HRSD). La remisión es evidentemente el mejor resultado y se reconoce ahora como el objetivo del tratamiento si es posible, sobre todo porque reduce el riesgo de recaída posterior (Cowen 2005).

Una parte clave de la evaluación es la obtención de una descripción clara de los tratamientos de todas las modalidades que se hayan ensayado en el episodio actual. Tanto la respuesta como la falta de respuesta en los episodios previos son indicadores útiles, pero no deben impedir en forma automática nuevos ensayos prospectivos de tratamiento. Algunos pacientes podrían no responder al tratamiento farmacológico por experimentar efectos adversos severos; esto necesita ser distinguido de la falta de respuesta a una terapia adecuada. Para decidir hasta dónde

llevar adelante el tratamiento farmacológico es útil obtener una historia del nivel usual de funcionamiento y adaptación previos al episodio depresivo. Puede ser difícil obtener esta historia con claridad cuando una persona está en las garras de la depresión y es generalmente útil revisar la historia con el paciente y un miembro de la familia o amigo íntimo. Cuando un paciente ha funcionado previamente bien, corresponde llevar adelante el tratamiento farmacológico hasta que se logra la remisión, como parte de un acuerdo compartido, si el paciente está de acuerdo con esta estrategia.

Tratamientos farmacológicos subsiguientes

Cambio

La guía NICE de depresión (NICE 2009) recomienda que a los pacientes que fallan en responder al tratamiento inicial con ISRS en una dosis optimizada se les debe cambiar a un segundo ISRS o a alguna otra droga antidepressiva más nueva, por ejemplo mirtazapina. Intuitivamente, parece que si un paciente no ha respondido a un abordaje farmacológico particular tiene sentido usar una droga con un mecanismo de acción diferente para el próximo ensayo de tratamiento; sin embargo, la evidencia para esto es débil. Por ejemplo, un metanálisis de estudios aleatorizados sugirió que cambiar de un ISRS a una clase diferente de antidepressivo (bupropión, mirtazapina, venlafaxina) en comparación con otro ISRS era marginalmente mejor en términos de tasa de remisión, pero el número necesario para tratar (NNT) era alto (22) y de dudosa significación clínica (Papakostas 2008). Sin embargo, cuando se consideran solamente los estudios contra venlafaxina hay una ventaja modesta en cambiar a venlafaxina en lugar de a otro ISRS (NNT = 13). Los antidepressivos tricíclicos amitriptilina y clomipramina han sido considerados tradicionalmente útiles en depresión severa y pueden ser considerados para pacientes individuales resistentes al tratamiento habida cuenta que puedan ser utilizados con seguridad (Cowen 2005).

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) continúan teniendo un lugar en el tratamiento de la depresión resistente, pero son generalmente empleados en una etapa posterior a causa de las restricciones de la dieta y las interacciones con otras drogas. La combinación de litio con IMAOs ha sido considerada por largo tiempo como una estrategia particularmente útil (Cowen 2005). Es incierto que el tratamiento con IMAO continúe siendo una opción en el futuro a medida que las nuevas generaciones de profesionales se torne menos familiar con su uso.

Además, quizás porque se han convertido en productos de un segmento pequeño de mercado, el costo de algunos tratamientos con IMAO se ha vuelto insostenible. Por ejemplo, aunque el precio actual de la fenelzina genérica continúa comparativamente bajo en el Reino Unido, la tranilcipromina genérica sale ahora alrededor de £8 la tableta de 10 mg, lo que implica que tratar a un paciente con una dosis de 30 mg diarios por un año puede costar alrededor de £9000.

Estrategias de combinación y potenciación

Añadir un segundo agente a un antidepressivo primario tiende a ser llamado 'tratamiento de combinación' si la segunda droga es considerada un antidepressivo por derecho propio y 'potenciación' si no lo es. Los tratamientos de combinación son populares en pacientes con depresión resistente y son generalmente empleados cuando el cambio entre monoterapias no ha sido exitoso. El estudio STAR*D mostró que, en las primeras etapas de resistencia al tratamiento, hay pocas diferencias en el resultado entre combinación o potenciación a menos que el paciente haya mostrado una respuesta parcial a una medicación antidepressiva particular. En esta situación, aumentar el efecto del antidepressivo es ligeramente mejor que un cambio (Gaynes 2012). Se han empleado numerosos agentes para aumentar los efectos de los antidepressivos y los resultados de las combinaciones mejor establecidas están delineados más abajo. Algunos otros están listados en la tabla 1.

Combinaciones de antidepressivos

Las combinaciones de antidepressivos son ampliamente utilizadas en la depresión resistente, pero la evidencia para este enfoque es limitada.

TABLA 1 Algunos otros agentes potenciadores utilizados en la depresión resistente

Agente potenciador	Mecanismo propuesto	Comentario
Pindolol	Antagonista del receptor 5HT _{1A}	Puede acelerar el efecto de un ISRS; ineficaz para la DRT en ensayos más grandes (Pérez 1979)
Buspirona	Agonista parcial 5HT _{1A}	Utilizado en el STAR*D; no hay datos controlados con placebo que sugieran eficacia en la DRT
Lamotrigina	Antagonista glutamatérgico	Efectivo en la depresión bipolar; eficacia incierta en la DRT (Barbee 2011)
S-adenosilmetionina	Donante de metilos	Efectivo en un estudio de pacientes resistentes a ISRS (Papakostas 2010)
Ácido fólico	Donante de metilos	Ineficaz en un ensayo grande reciente (Bedson 2014)
Metirapona	Bloquea la síntesis de cortisol	Ineficaz en un ensayo grande reciente (Watson 2014)

ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; DRT, depresión resistente al tratamiento

Por ejemplo, un abordaje popular es el agregado de mirtazapina al tratamiento ineficaz con venlafaxina o ISRS, pero la evidencia de ensayos aleatorizados descansa en un estudio pequeño (Cowen 2005), aunque ahora está en progreso un gran ensayo en el Reino Unido (www.isrctn.com/ISRCTN06653773). En USA el agregado de bupropión a ISRS o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSNA) es una práctica común, y en el estudio STAR*D el agregado de bupropión fue superior en algunas medidas secundarias de resultado y fue mejor tolerado que el agregado de buspirona al citalopram que no había sido eficaz (Trivedi 2006).

Potenciación con drogas antipsicóticas

La mejor evidencia para la potenciación de un tratamiento inefectivo con ISRS es para el agregado de una droga antipsicótica atípica a baja dosis (Cuadro 1). En un metanálisis de ensayos que comprendió 3500 pacientes, Spielmans y sus colegas (2013) encontraron que, en relación con el placebo, sumar drogas tales como el aripiprazol, quetiapina y risperidona al tratamiento con ISRS fue significativamente más probable que resultara en remisión clínica (NNT = 9). El agregado de olanzapina también fue beneficioso, pero el efecto fue pequeño (NNT = 19).

El principal problema del uso de los antipsicóticos atípicos es su tolerabilidad y seguridad. Por ejemplo, drogas tales como olanzapina y quetiapina causan sedación, aumento de peso y cambios en el perfil lipídico, aun a baja dosis, mientras que el aripiprazol está asociado con inquietud y efectos colaterales extrapiramidales. La tasa de discontinuación debida a efectos adversos en

estudios aleatorizados fue significativamente mayor para los antipsicóticos atípicos en relación con el placebo, con un número necesario para dañar (NNH) de 17 (Nelson 2009).

Otro problema de los ensayos aleatorizados que agregan antipsicóticos atípicos a la depresión ISRS-resistente es que han sido estudios de corto plazo -generalmente unas semanas- y su eficacia a largo plazo durante el tratamiento de continuación no ha sido establecida.

Finalmente, no está claro si los antipsicóticos atípicos comparten el mismo mecanismo de acción para los efectos potenciadores. Esto hace surgir la posibilidad que aun cuando el agregado de un atípico fracase, la potenciación con otro puede aún ser efectiva.

Potenciación con litio o triiodotironina

El litio se sigue recomendando como una estrategia de potenciación para la depresión resistente, pero comparado con los antipsicóticos atípicos, el número de paciente en los estudios controlados contra placebo es relativamente pequeño (menos de 250), y la magnitud del efecto parece más chica en los estudios más recientes. Otro problema es que la mayoría de los estudios de litio se llevaron a cabo en pacientes resistentes a antidepresivos tricíclicos (ATC) y hay menos ensayos que buscaron la eficacia del litio en los pacientes refractarios a los ISRS. A pesar de esto, un metanálisis reciente concluyó que el litio fue efectivo tanto en pacientes resistentes a los ISRS como a los TCs, y el NNT general para los estudios aleatorizados fue alrededor de 5 (Nelson 2014).

Un estudio randomizado abierto comparó la potenciación con quetiapina y la monoterapia con quetiapina contra la potenciación con litio en pacientes que no habían respondido al tratamiento con antidepresivos. La quetiapina no fue inferior al litio y tuvo una ventaja numérica en algunas medidas secundarias de resultado, especialmente en potenciación, con una ventaja de 2.3 puntos en la escala de Montgomery-Åsberg. En este estudio, los mejores resultados de la potenciación con litio se obtuvieron cuando los niveles plasmáticos fueron de al menos 0.6mmol/L (Bauer 2013).

La potenciación con triiodotironina (T_3) no ha sido muy estudiada en los años recientes y, como en el caso del litio, la mayoría de los datos conciernen a la potenciación de TCs. En el estudio STAR*D la T_3 (25–50 µg/día) fue superior a la potenciación con litio, aunque no significativamente, en pacientes que habían fallado en responder a dos etapas de tratamientos antidepresivos previos, así como menos pacientes abandonaron a causa de intolerancia. Sin embargo, las tasas de remisión para ambos tratamientos fueron bajas (23%

CUADRO 1 Uso de antipsicóticos atípicos en la potenciación antidepresiva

- Las dosis son menores que las usadas en el tratamiento de la psicosis (aripiprazol 2.5–10 mg/día; olanzapina 2.5–10 mg/día; quetiapina 50–300 mg; risperidona 0.5–2 mg/día). 'Comenzar despacio e ir despacio'
- La quetiapina (de liberación prolongada) es el único producto formalmente licenciado en el RU (Reino Unido) para agregar al tratamiento de la depresión que no responde a la medicación antidepresiva. En la práctica, la quetiapina de liberación inmediata también parece ser efectiva (en el mismo rango de dosis)
- Los estudios formales investigaron generalmente la potenciación del tratamiento con ISRS inefectivo. Sin embargo, los atípicos también parecen efectivos para mejorar el efecto de otros inhibidores de la recaptación de monoaminas, incluyendo los IRSNA y los tricíclicos
- No se ha establecido la actividad antidepresiva en monoterapia de la depresión unipolar de la mayoría de los antipsicóticos atípicos. La excepción es quetiapina, que tiene actividad antidepresiva en dosis de 50 mg/día y mayores. Sin embargo, la quetiapina no está licenciada para la depresión
- Al usar los antipsicóticos atípicos en la depresión se recomienda la misma vigilancia física y de laboratorio que para su uso en la psicosis

vs. 16%) (Nierenberg 2006). Una limitación importante es que la seguridad y eficacia de la potenciación con T₃ en el largo plazo se encuentra carente de datos.

Potenciación con estimulantes

Hay una tradición, particularmente en USA, de agregar estimulantes como la dextroanfetamina o el metilfenidato. Aunque los estudios abiertos registran efectos positivos, los resultados de ensayos controlados son menos convincentes (Corp 2014). También hay estudios con modafinilo, cuyo mecanismo de acción no está claramente establecido pero que está licenciado para reducir la somnolencia en pacientes con narcolepsia. Un metanálisis de cuatro pruebas aleatorizadas y controladas con placebo que abarcaron cerca de 550 pacientes indicó que la potenciación con modafinilo aumentaba los porcentajes de remisión en los pacientes resistentes a ISRS, con un NNT de 10 (Goss 2013). Tal tratamiento puede ser considerado en los pacientes resistentes a los ISRS cuando la fatiga y somnolencia son problemáticas, aunque el bupropión también puede ser útil en esta situación (Papakostas 2006). El modafinilo, sin embargo, ha sido asociado con reacciones adversas hepáticas, cardíacas y alérgicas, de modo que se necesita cuidado en su uso.

Depresión bipolar

El tratamiento farmacológico de la depresión en el trastorno bipolar tiene algunas diferencias importantes con el de la depresión unipolar, con un énfasis menor en la medicación antidepresiva y mayor en el uso de anticonvulsivos tales como lamotrigina y antipsicóticos atípicos como la quetiapina, y la combinación de olanzapina y fluoxetina (por una discusión plena en *Advances*, ver Vázquez 2014). Muchos pacientes con depresión resistente exhiben síntomas transitorios de hipomanía o estados afectivos mixtos aunque no cumplen criterios diagnósticos formales de un trastorno bipolar. Estos individuos pueden ser comprendidos como portadores de un desorden depresivo del 'espectro bipolar'. Aún no está establecido si su depresión puede o no ser mejor tratada según los lineamientos recomendados para la depresión bipolar, siendo un tópico importante para la investigación.

Psicosis depresiva

En un estudio aleatorizado en pacientes con psicosis depresiva, Wijkstra y sus colegas (2010) encontraron que los porcentajes de respuesta con la combinación de venlafaxina (375 mg/día) y quetiapina (600 mg/día) eran significativamente

más altos que con la venlafaxina sola (66% vs. 33%). La combinación también fue numéricamente (aunque no estadísticamente) superior al tratamiento con imipramina sola (52% de respuesta). Un metanálisis de nueve estudios confirmó que el tratamiento de combinación de antidepresivo y antipsicótico es superior a cualquiera de estos solos (NNT = 7 vs. monoterapia antidepresiva; NNT = 5 vs. monoterapia antipsicótica) (Farahani 2012).

Estos hallazgos confirman la visión clínica tradicional que el tratamiento efectivo de la psicosis depresiva requiere una combinación de terapia antidepresiva y antipsicótica. Cuando se utilizan antipsicóticos atípicos es importante dar una dosis apropiada al tratamiento de la psicosis y no las dosis menores que se usan comúnmente para potenciar el tratamiento antidepresivo en la depresión no psicótica. Es digno de mención que los TCs pueden ser más efectivos que las drogas antidepresivas más nuevas en el tratamiento de la psicosis depresiva (Wijkstra 2010).

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva continúa teniendo un lugar en el tratamiento de los pacientes con depresión resistente, aunque estudios observacionales sugieren que la historia de resistencia a los antidepresivos puede disminuir la tasa de respuesta esperada (48% en pacientes resistentes a los antidepresivos vs. 65% en los que no lo son) (Heijnen 2010). No obstante, en las comparaciones apareadas la eficacia del TEC es superior a la de la medicación antidepresiva y puede ser efectiva en muchos pacientes resistentes a los antidepresivos (Birkenhäger 2006). Otro tema es que la resistencia a los antidepresivos puede estar asociada con tasas más altas de recaída post-TEC y no resulta claro cuál podría ser la mejor forma de tratamiento de continuación. Un estudio randomizado que abarcó 200 pacientes encontró que el tratamiento post-TEC con litio y nortriptilina es tan efectivo como el TEC de mantenimiento para sostener la remisión en los 6 meses siguientes a un curso exitoso de tratamiento. A pesar de esto, un poco más del 50% de los pacientes recayeron en cada grupo (Kellner 2006), pero debe notarse que esto no debe diferir grandemente de los altos porcentajes de recaídas que siguieron a la remisión luego de múltiples tratamientos psicofarmacológicos (Rush 2006).

Otras técnicas de estimulación cerebral

Estimulación cerebral profunda

Existe un creciente interés en el uso de otros métodos de estimulación cerebral en el

tratamiento de la depresión, aunque al presente éstos son experimentales en el RU. El más invasivo es la estimulación cerebral profunda (ECP), en la que se implantan electrodos de estimulación en los circuitos neurales que se cree subyacen a la depresión crónica. El sitio que se ha estimulado más comúnmente ha sido la corteza cingular subgeniculada, y un metanálisis de cuatro estudios observacionales (66 participantes) mostró un porcentaje de remisión a 12 meses del 26% (Berlim 2014). La ECP es considerada menos invasiva que la neurocirugía ya que la estimulación puede ser detenida y no hay lesión del tejido cerebral. Sin embargo, el procedimiento posee riesgos y faltan datos sobre su eficacia y seguridad en el largo plazo. Más aun, un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado de ECP cingular subgeniculada fue suspendido recientemente en USA cuando el análisis interino no encontró evidencia de beneficio potencial. Las bases neurales de la depresión no han sido confiablemente establecidas – y presumiblemente pueden diferir entre las personas-, de modo que el correcto emplazamiento del electrodo y los parámetros de estimulación no están claros. Por eso, se necesitan más ensayos controlados para determinar el rol de la ECP en la depresión refractaria.

Estimulación del nervio vagal

La estimulación del nervio vagal (ENV) se utiliza en USA para el tratamiento de la depresión refractaria, pero tiene una disponibilidad muy limitada en el RU. La ENV es un tratamiento establecido para pacientes con epilepsia refractaria, en quienes se ha notado coincidentemente que les mejora el ánimo. El comienzo del efecto antidepressivo de la ENV es lento, a lo largo de muchos meses. Esto quiere decir que se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para investigar su efectividad –los estudios controlados de corto plazo son de utilidad limitada en esta cuestión. Berry y sus colegas (2013) llevaron a cabo un metanálisis de pool sobre seis ensayos ambulatorios multicéntricos que involucraron pacientes con depresión refractaria, permitiendo la comparación de la ENV con el tratamiento usual (TU) durante hasta 96 semanas post-implante. Los porcentajes de respuesta en el grupo con ENV a las 48 y 96 semanas fueron de 28 y 32%, mientras que los correspondientes al TU fueron de 12 y 14% (NNT=5.5 a las 48 semanas). Una nota de precaución es que en uno solo de esos estudios la comparación fue randomizada, y en éste se apreció sólo una diferencia pequeña y no significativa entre ambos grupos.

Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) utiliza un campo magnético poderoso para producir un flujo de corriente en el tejido neural. El uso de bobinas apropiadamente configuradas permite una estimulación razonablemente localizada en las regiones corticales mayores. La EMT se ha utilizado durante muchos años en neurofisiología clínica para examinar la integridad cortical y localizar los sustratos corticales de funciones neuropsicológicas específicas. La EMT se utilizó para aliviar estados depresivos en la clínica, pero todavía hay incertidumbre acerca de la mejor localización cortical y los parámetros de estimulación apropiados. La mayoría de los estudios emplearon EMT administrada a la corteza prefrontal izquierda, con tratamientos diarios por alrededor de dos semanas.

En un metanálisis de investigaciones que abarcaban cerca de 1300 pacientes con depresión randomizados a EMT activa o simulada, Allan y sus colegas (2011) encontraron una respuesta clínica mayor en los pacientes que recibían el tratamiento activo en comparación con el simulado (36% vs. 15%, NNT=9). La presencia de resistencia a los antidepressivos no fue un predictor de la respuesta. La interpretación de los hallazgos está complicada por la dificultad en proveer un tratamiento simulado convincente y la falta de datos de seguimiento de largo plazo. También, cuando la EMT ha sido comparada directamente con el TEC, éste se probó más efectivo. Un metanálisis de datos de 294 pacientes halló un porcentaje de remisión con TEC de 52%, comparado con 34% de la EMT (NNT=5.5) (Berlim 2013).

Tratamientos farmacológicos experimentales

Ketamina

La ketamina es un anestésico general ampliamente utilizado que bloquea al subtipo de receptor de glutamato *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA). A dosis subanestésicas, los antagonistas del receptor NMDA producen efectos disociativos y alucinogénicos –en verdad, la ketamina fue propuesta como un modelo farmacológico útil de la esquizofrenia.

Estudios controlados recientes mostraron que la ketamina, administrada endovenosamente en una dosis subanestésica, produce una llamativa y rápida remisión de los síntomas depresivos en pacientes resistentes a la farmacoterapia convencional. La mejoría de la depresión comienza alrededor de una hora luego de la administración, cuando los síntomas disociativos ceden, y puede

durar hasta 7 días. Una revisión sistemática de estudios controlados que comprendieron 180 pacientes con depresión encontró tasas más altas de respuesta clínica a la ketamina que al suero intravenoso o al midazolam intravenoso, a 1, 3 y 7 días, con un NNT de 3–5 (McGirr 2014).

El efecto rápido y notable de la ketamina en la depresión resistente es importante tanto clínica como teóricamente. El problema con su uso es conocer cómo mantener la respuesta antidepressiva en el mediano y largo plazo. Los agentes glutamatérgicos orales tales como el riluzol y la memantina no parecen capaces de mantener el efecto antidepressivo agudo de la ketamina (Mathew 2010). Se desarrolló una forma de ketamina intranasal que parece efectiva en agudo y que podría ser más factible para el tratamiento continuado. Sin embargo, hay preocupaciones acerca de su posible toxicidad luego de uso repetido, incluyendo cambios vesicales así como efectos psicológicos adversos como la dependencia. El desarrollo de tolerancia también puede ser un problema potencial. Aun así, el efecto antidepressivo de la ketamina ha enfocado la atención en el rol del glutamato en la acción antidepressiva y es concebible que pueda conducir a nuevas clases de drogas antidepressivas.

Drogas antiinflamatorias

Hay un interés creciente en el papel de la inflamación en la fisiopatología de la depresión. Por ejemplo, una proporción significativa de personas con depresión manifiestan aumentos en los niveles circulante de citocinas inflamatorias tales como interleukina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Además, la administración de citocinas exógenas como el interferón pueden producir depresión en hasta el 30% de los pacientes (para una revisión ver Maes 2011). Los estudios sugieren que los pacientes con altos niveles de marcadores inflamatorios pre-tratamiento no evolucionan bien con los ISRS; empero una investigación reciente sugirió que pueden responder mejor a la nortriptilina (Uher 2014). Si se confirma, esto podría tener implicancias importantes para el uso de los marcadores inflamatorios en la estratificación del tratamiento de la depresión. En verdad, una investigación reciente en pacientes resistentes a los antidepressivos encontró que aquellos con altos niveles (>5 mg/L) del marcador inflamatorio proteína C-reactiva (PCR) mejoraban con el antagonista del FNT- α infliximab (Raison 2013).

Los resultados de cuatro ensayos aleatorizados sugieren que el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) celecoxib potencia la capacidad del

tratamiento con ISRS para mejorar los síntomas depresivos; sin embargo, estos pacientes no eran resistentes al tratamiento. En contraste, los estudios observacionales indican que el uso de las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) (pero no aspirina o inhibidores de la COX-2) pueden empeorar el resultado del tratamiento con ISRS (Gallagher 2012).

Enfoques psicosociales

Los factores psicosociales que puedan estar perpetuando un trastorno depresivo deben ser identificados y remediados en lo posible. A menudo las relaciones familiares pueden estar severamente tensadas por la depresión que no remite y las entrevistas conjuntas pueden ser de utilidad. Si los pacientes en particular no están trabajando, es importante brindar consideración a la planificación de actividades. Muchos pacientes con depresión resistente derivados a los psiquiatras habrán tenido tratamiento psicológico de alguna forma y es importante establecer si más psicoterapia –probablemente de mayor intensidad, estructurada- podría ser apropiada.

El rol de las psicoterapias particulares en la depresión resistente al tratamiento ha sido relativamente poco estudiada en ensayos randomizados. En el estudio STAR*D la terapia cognitivo-conductual (TCC) tuvo un porcentaje de remisión equivalente a los tratamientos farmacológicos de la misma etapa cuando el tratamiento con un ISRS de primera línea había fracasado (Thase 2007). Un gran estudio aleatorizado encontró que la activación conductual era más efectiva que la TCC en la depresión

CUADRO 2 Sugerencias prácticas para el manejo de la depresión resistente

- Confeccionar un plan estructurado e individualizado
- Llevar a cabo evaluaciones regulares estandarizadas, por ej. el Patient Health Questionnaire (PHQ-9) de nueve ítems, el inventario de depresión de Beck (BDI), la escala Hamilton para depresión (HRSD)
- Planear el tratamiento del 'próximo paso' desde el comienzo (el actual puede no funcionar)
- Tener claro el marco de tiempo y 'hacer algo'
- Combinar los tratamientos farmacológicos con enfoques psicosociales
- Si los síntomas son severos, considerar en cualquiera de las etapas la terapia electroconvulsiva
- Priorizar la prevención de recaídas cuando ocurra la recuperación, especialmente adjuntar terapia cognitivo-conductual o terapia cognitiva basada en mindfulness

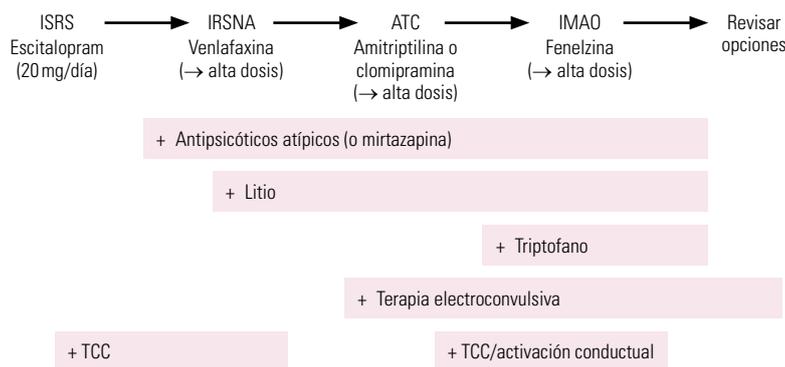


FIG 1 Un algoritmo posible para la depresión; adaptar a la historia clínica y a las brechas en el tratamiento. TCC, terapia cognitiva-conductual; IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa; IRSNA, inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ATC, antidepresivo tricíclico. Sugerencias sobre las altas dosis, si la seguridad y la tolerabilidad lo permiten: venlafaxina 300–450 mg/día; amitriptilina y clomipramina 200 mg/día y más; fenelzina 60–90 mg/día.

severa (Dimidjian 2006). Un estudio en pacientes de atención primaria que no habían respondido adecuadamente a la medicación antidepresiva halló que la TCC (una media de 11 sesiones dadas durante 6 meses) fue marcadamente superior al TU en términos de tasa de respuesta a los 6 meses en el inventario de depresión de Beck (46% vs. 22%; NNT=4) (Wiles 2013).

Como se ha mencionado previamente, un problema clínico mayor para los pacientes que remitieron sólo luego de varios intentos de tratamiento es el alto riesgo de recaída en el año posterior. Esto, para el paciente, aumenta la posibilidad de tener que comenzar de nuevo con aun menos recursos a mano. En una revisión sistemática de 25 estudios aleatorizados, Biesheuvel-Leliefeld y sus colegas (2015) encontraron que los tratamientos psicológicos fueron mejores que el TU en prevenir la recaída/recurrencia (NNT=5) y fueron un poco más efectivos que los antidepresivos (NNT=13), aunque hubo una considerable heterogeneidad en los diseños de las investigaciones y en las definiciones de los resultados clínicos. El efecto fue significativamente mayor cuando el tratamiento psicológico se había utilizado en la fase aguda. Las mejores evidencias en cuanto a terapias específicas que comienzan luego de la remisión o en pacientes con síntomas residuales son para la TCC y la terapia cognitiva basada en mindfulness (TCBM), especialmente en individuos con enfermedad recurrente múltiple (>3 episodios). A pesar de la falta de evidencia directa en pacientes que han mostrado previamente resistencia al tratamiento, el alto riesgo de recaída precoz significa que la TCC o la TCMB deben ser rutinariamente consideradas para la prevención de recaídas.

Conclusiones

La depresión que persiste a pesar del tratamiento inicial es un problema importante de la práctica psiquiátrica. En particular si los pacientes muestran un buen ajuste previo a la enfermedad, vale la pena proseguir con el manejo farmacológico de una forma colaborativa y estructurada, ya que eventualmente la mayoría de los pacientes logrará la remisión. El tratamiento farmacológico debe ser combinado siempre con enfoques psicosociales, los que pueden ir desde la conexión emocional importante en todas las relaciones terapéuticas a las psicoterapias estructuradas de alta intensidad (Cuadro 2). El tratamiento psicológico parece especialmente importante luego de la remisión para tratar de reducir el alto riesgo de recaída.

Luego de la falla en responder adecuadamente a un tratamiento inicial, el enfoque más claro es el de cambiar la medicación antidepresiva, teniendo en mente que la venlafaxina, amitriptilina y clomipramina son con probabilidad ligeramente más efectivos que los ISRS, pero al costo de una carga mayor de efectos adversos. La potenciación con antipsicóticos atípicos tiene la mejor evidencia actual para el tratamiento efectivo de la falta de respuesta inicial, pero la carga significativa de efectos adversos de este enfoque limita su utilidad y lo torna más bien un tratamiento de tercera línea. Las combinaciones de antidepresivos, particularmente mirtazapina con ISRS/IRSNA y bupropión con ISRS, son alternativas ampliamente utilizadas. La potenciación con litio todavía es un tratamiento importante, pero su lugar actual es generalmente luego de haber ensayado los antipsicóticos atípicos. El uso de TEC está declinando, pero permanece como un tratamiento singularmente efectivo en los pacientes que fallan en responder a las medidas farmacológicas, o en verdad en cualquier punto en el que la necesidad de respuesta sea urgente. Los IMAO, a menudo combinados con litio, pueden ofrecer alivio a los pacientes que no responden a estas etapas de tratamiento. La figura 1 muestra un algoritmo de tratamiento que resume el enfoque de pasos sucesivos.

No está actualmente claro si los pacientes con depresión resistente de 'espectro bipolar' pueden responder mejor con tratamientos tales como la quetiapina y la lamotrigina, pero este enfoque representa algunas opciones adicionales.

Es probable que el tratamiento farmacológico futuro de la depresión incluya el uso de mecanismos nuevos, por ejemplo agentes glutamatérgicos y drogas antiinflamatorias. Particularmente en el caso de las drogas antiinflamatorias parece haber una perspectiva realista de encontrar

biomarcadores periféricos que ayuden a adecuar el tratamiento a los pacientes. Este puede ser un desarrollo muy importante porque aunque con los tratamientos actualmente disponibles la mayoría de los episodios depresivos eventualmente remitirán, el tiempo que lleva encontrar un enfoque terapéutico apropiado resulta en mucho sufrimiento y discapacidad y puede contribuir al muy alto riesgo de recaída subsecuente.

Referencias

- Allan CL, Herrmann LL, Ebmeier KP (2011) Transcranial magnetic stimulation in the management of mood disorders. *Neuropsychobiology*, **64**: 163–9.
- Anderson IM (2003) Drug treatment of depression: reflections on the evidence. *Advances in Psychiatric Treatment*, **9**: 11–20.
- Anderson IM (2013) Pharmacological treatment of unipolar depression. *Current Topics in Behavioural Neurosciences*, **14**: 263–89.
- Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, et al (2011) A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, **72**: 1405–12.
- Bauer M, Pfennig A, Linden M, et al (2009) Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized controlled study of inpatients with depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **29**: 327–33.
- Bauer M, Dell'Osso L, Kasper S, et al (2013) Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, **151**: 209–19.
- Bedson E, Bell D, Carr D, et al (2014) Folate Augmentation of Treatment – Evaluation for Depression (FoATED): randomised trial and economic evaluation. *Health and Technology Assessments*, **18**: 1–159.
- 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*, **171**: 137–41.
- Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ (2013) Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression and Anxiety*, **30**: 614–23.
- Berlim MT, McGirr A, Van den Eynde F, et al (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**: 31–8.
- Berry SM, Broglio K, Bunker M, et al (2013) A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Medical Devices (Auckland, NZ)*, **6**: 17–35.
- Biesheuvel-Leliefeld KE, Kok GD, Bockting CL, et al (2015) Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, **174**: 400–10.
- Birkenhäger TK, Van den Broek WW, Moleman P, et al (2006) Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, **67**: 1266–71.
- Corp SA, Gitlin MJ, Altshuler LL (2014) A review of the use of stimulants and stimulant alternatives in treating bipolar depression and major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, **75**: 1010–8.
- Cowen PJ (2005) New drugs, old problems. *Advances in Psychiatric Treatment*, **11**: 19–27.
- Cowen PJ (2011) Has psychopharmacology got a future? *British Journal of Psychiatry*, **198**: 333–5.
- Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, et al (2006) Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **74**: 658–70.
- Farahani A, Correll CU (2012) Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, **73**: 486–96.
- Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al (2009) A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley Staging Method. *Journal of Clinical Psychiatry*, **70**: 177–84.
- Gallagher PJ, Castro V, Fava M, et al (2012) Antidepressant response in patients with major depression exposed to NSAIDs: a pharmacovigilance study. *American Journal of Psychiatry*, **169**: 1065–72.
- Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, et al (2012) Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **32**: 114–9.
- Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, et al (2013) Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, **74**: 1101–7.
- Heijnen WT, Birkenhäger TK, Wierdsma AI, et al (2010) Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **30**: 616–9.
- Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, et al (2006) Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of General Psychiatry*, **63**: 1337–44.
- Maes M (2011) Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **35**: 664–75.
- Mathew SJ, Murrugh JW, Collins KA, et al (2010) Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **13**: 71–82.
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, et al (2014) A systematic review and meta-analysis of randomised, double-blind placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychological Medicine*, **10**: 1–12.
- National Institute for Health and Care Excellence (2009) *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults* (NICE Clinical Guideline 90). NICE.
- Nelson JC, Papakostas GI (2009) Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, **166**: 980–91.
- Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, et al (2014) A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation in tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *Journal of Affective Disorders*, **156**: 269–75.
- Nierenberg A, Fava M, Trivedi M, et al (2006) Comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, **163**: 1519–30.
- Papakostas GL, Nutt DJ, Hallett LA, et al (2006) Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: a comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biological Psychiatry*, **60**: 1350–5.
- Papakostas G, Fava M, Thase ME (2008) Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biological Psychiatry*, **63**: 699–704.
- Papakostas GI, Mischoulon D, Shuyu I, et al (2010) S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*, **167**: 942–8.
- Perez V, Soler J, Puigdemont D, et al (1979) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry*, **56**: 375–9.

Respuestas

1 e 2 b 3 c 4 e 5 e

Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al (2013) A randomized controlled trial of the tumour necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *Archives of General Psychiatry*, **70**: 31–41.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, **163**: 1905–17.

Spielmanns GI, Berman MI, Linardatos E, et al (2013) Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Medicine*, **10**(3): e1001403.

Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al (2007) Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, **164**: 739–52.

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al (2006) Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, **354**: 1243–52.

Uher R, Tansey KE, Maier W, et al (2014) An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *American Journal of Psychiatry*, **171**: 1278–86.

Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, et al (2014) Pharmacological treatment of bipolar depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, **20**: 193–201.

Watson S, Anderson IM, Apekey TA, et al (2014) Antiglucocorticoid augmentation of antidepressants in depression: the ADD study. *Journal of Psychopharmacology*, **28**(8) (suppl): A38.

Wijkstra J, Burger H, Van den Broek WW, et al (2010) Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **121**: 190–200.

Wiles N, Thomas L, Abel A, et al (2013) Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet*, **381**: 375–84.

Preguntas de elección múltiple

Seleccione la mejor opción, única para cada pregunta

1 En el tratamiento de la depresión mayor, los indicadores de pronóstico pobre con monoterapia antidepressiva incluyen:

- a depresión psicótica
- b trastorno de ansiedad comórbido
- c abuso en la infancia
- d depresión de espectro bipolar
- e todas las anteriores.

2 Los ensayos aleatorizados sobre cambio de antidepressivo o potenciación de tratamiento inefectivo con ISRS muestran que, de las siguientes, la droga con el NNT más bajo es:

- a quetiapina
- b litio
- c venlafaxina
- d triiodotironina
- e modafinilo.

3 Hay buena evidencia de ensayos randomizados sobre la eficacia en la potenciación de un tratamiento ineficaz de los ISRS para:

- a pindolol
- b lamotrigina
- c S-adenosilmetionina
- d metirapona
- e buspirona.

4 Puede haber un rol para las drogas antiinflamatorias en el tratamiento de la depresión resistente porque:

- a los ISRS son pro-inflamatorios
- b los AINE mejoran la respuesta terapéutica a los ISRS
- c el celecoxib es eficaz en la depresión resistente
- a ISRS
- d los esteroides causan euforia
- e un subgrupo de pacientes con depresión tienen marcadores de inflamación periférica.

5 En el manejo clínico de la depresión resistente:

- a si el paciente no ha respondido a tres ensayos de tratamientos farmacológicos diferentes no vale la pena proseguir con otros enfoques farmacológicos
- b el tratamiento usual es tan efectivo como un plan de tratamiento estructurado
- c combinar tratamientos psicológicos estructurados y farmacológicos no es ventajoso
- d el TEC es tan efectivo como en la depresión no resistente
- e con manejo activo y seguimiento regular la mayoría de los pacientes remitirá