

Depresión mayor unipolar y resistencia al tratamiento

F. Viñas, L. Mora, L. Villalta y V. Pérez

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- Introducción
- Conceptos de remisión, respuesta, resistencia y cronicidad
- Definición de DRT
- Factores asociados a la DRT
- Fisiopatogenia de la depresión y DRT
- Subtipos de depresión y diagnóstico diferencial
- Comorbilidad psiquiátrica
- Comorbilidad médica
- Cronicidad y perspectiva psicosocial
- Cómo medimos la resistencia
- Resumen

Referencias bibliográficas

Introducción

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad mental con una prevalencia a lo largo de la vida del 15 al 20%, siendo una de las principales causas de discapacidad en el mundo. Está asociada a una importante morbi-mortalidad, que incluye disfunción social y física, disminución del rendimiento laboral y elevado riesgo de suicidio, llegando a determinar esta enfermedad en el 70% de los suicidios consumados.¹ Su curso tiende a la recurrencia y a la cronicidad y se acompaña de elevadas tasas de resistencia al tratamiento. A pesar de ser un grave problema de salud pública en los países occidentales,² se estima que es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada, apuntándose, entre otras razones, la falta de consciencia de enfermedad, la estigmatización, las dificultades diagnósticas, por ser los criterios muy ines-

pecíficos, la inadecuación de los tratamientos y la escasa adherencia a ellos. Tal situación favorece su evolución a la cronicidad y propicia la aparición de recurrencias. Por otro lado, un gran porcentaje de los pacientes que reciben un tratamiento con un anti-depresivo adecuado, muestra una insuficiente respuesta al tratamiento. Así, el estudio STAR-D demuestra que hasta dos tercios de los pacientes no consiguen la remisión tras un primer ensayo farmacológico y que un tercio sigue sin hacerlo tras un segundo intento, siendo mucho menor la probabilidad de remisión en los ensayos posteriores. Por otro lado, una respuesta terapéutica incompleta no es suficiente, ya que la presencia de síntomas residuales se asocia a un mayor índice de recaídas y recurrencias y a menor calidad de vida.

Todo este cuerpo de evidencia ha aumentado el interés y el reconocimiento de formas de depresión resistentes a los tratamientos convencionales. Sin embargo, la ausencia de una definición estandarizada y aceptada universalmente y la dificultad para su identificación en base a criterios clínicos o neurobiológicos condicionan su investigación, que hasta ahora es limitada. En este capítulo revisaremos el concepto de depresión resistente al tratamiento (DRT) en función de la literatura publicada hasta la fecha, intentando caracterizar los condicionantes asociados y delimitar sus fronteras en aras de prosperar en el conocimiento de su naturaleza.

Conceptos de respuesta, remisión, resistencia y cronicidad

Previo a la definición de depresión resistente al tratamiento es pertinente matizar algunos conceptos referidos al curso natural

de la enfermedad, que tiende a ser crónico y con fluctuaciones. Si bien existe consenso en relación a la eficacia de las distintas estrategias terapéuticas, y a pesar de la enorme evolución de las mismas desde la aparición de la imipramina en la década de los años cincuenta, hoy seguimos sin disponer de herramientas que nos aseguren una suficiente respuesta al tratamiento en una gran proporción de casos. Dado que la persistencia de sintomatología residual conlleva mayores tasas de recaídas y peor funcionamiento global, la meta ineludible en el tratamiento de la depresión es la remisión completa.

Entendemos por **remisión completa** la reducción de la sintomatología por debajo del umbral en el que la mayoría de los psiquiatras considerarían que no existe enfermedad, arbitrariamente reconocida por una puntuación final en la escala de Hamilton inferior a 7. Este concepto corresponde a un criterio mucho más restrictivo que el de **respuesta** terapéutica, que se entiende por la

mayoría de los autores como la reducción en un 50% de la sintomatología que el paciente exhibía al inicio del tratamiento, medida con alguna de las escalas validadas para evaluar tal efecto. Una **remisión parcial** se define como una respuesta terapéutica incompleta, al menos, en dos ensayos diferentes con antidepresivos de distintas clases.^{3,4} En todo caso, es una idea generalizada la necesidad de distanciarse de las definiciones tradicionales de remisión basadas en la gravedad de los síntomas hacia otras que incluyan la normalización del funcionamiento global de la persona.

Como indicamos previamente, la respuesta insuficiente al tratamiento conlleva una mayor tasa de recaídas y recurrencias. Entendemos por **recaída** el hecho de cumplir los criterios del DSM-IV para un episodio depresivo mayor antes de seis meses desde la resolución del episodio depresivo previo, mientras que el concepto de **recurrencia**

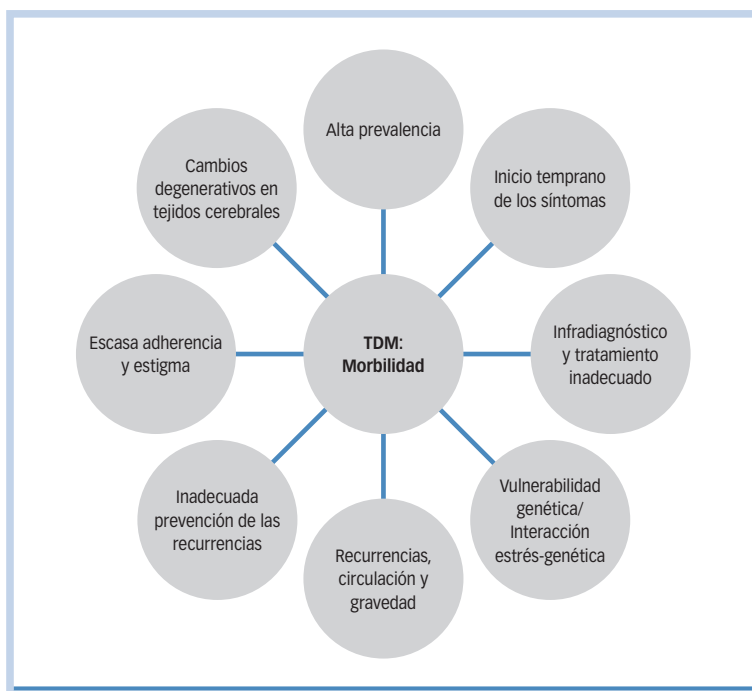


Figura 2-1. Factores implicados en la morbilidad de las depresiones.

alude a la aparición de un nuevo episodio después de los seis meses.^{5,6}

El término **respuesta subóptima** fue propuesto por la European Medicine Agency (EMA) como indicación terapéutica para fármacos, cuyo objetivo es mejorar la respuesta del tratamiento antidepresivo. Sería el equivalente a la respuesta parcial, haciendo especial incidencia en los síntomas residuales a los que con frecuencia no se les da la importancia que realmente tienen en el pronóstico y la funcionalidad del paciente.

Estos conceptos están íntimamente ligados a la noción de **resistencia** o falta de eficacia del tratamiento. Las estrategias en el manejo del paciente con una respuesta insuficiente al tratamiento inicial incluyen la optimización de la dosis de antidepresivo, cambio a un antidepresivo con mecanismo de acción diferente, combinación, potenciación o adición de un tratamiento coadyuvante no farmacológico (psicoterapia, terapia electroconvulsiva, fototerapia, etc.). Las nuevas técnicas neuroquirúrgicas (estimulación cerebral profunda, estimulación del nervio vago,

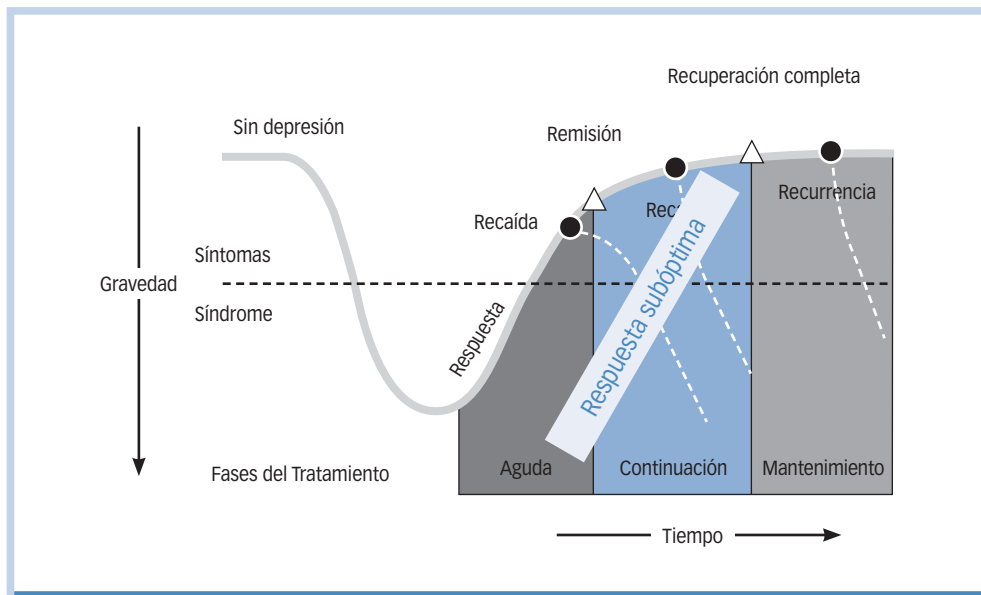
estimulación magnética transcraneal, etc.) prometen ampliar el algoritmo terapéutico a seguir en individuos con depresión resistente al tratamiento.¹

Asimismo, se acuñó el término **pseudo-resistencia** para hacer referencia a aquellos casos en los que la falta de eficacia obedece a errores en el diagnóstico, a un tratamiento inadecuado en términos de dosificación o duración, o a la falta de adherencia al tratamiento, no pudiéndose considerar estrictamente como resistencia.

El concepto de **cronicidad** no es menos controvertido y presenta cierto solapamiento con el concepto de resistencia. Arbitrariamente, se ha convenido en definir la cronicidad como la persistencia de sintomatología tras dos años desde el inicio del síndrome.

Definición de DRT

Una de las primeras definiciones de DRT apareció ya a inicios de la década de los años setenta. En varios estudios controla-



Adaptado de Kupfer, 1991

Figura 2-2. Fases de la depresión.

dos realizados con imipramina se detectaron pacientes que no respondían al tratamiento inicial o que presentaban respuestas parciales a tratamientos con clomipramina endovenosa o a combinaciones orales de diversos antidepresivos.⁷ Se definió entonces la resistencia como la «ausencia de respuesta a dosis medias de 150 mg de imipramina».

En revisiones posteriores⁸ se redefinió la DRT como una «Depresión Unipolar Primaria que no responde a 300 mg de imipramina o a un antidepresivo tricíclico equivalente, o a un fármaco inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), en un tiempo mínimo de seis semanas, siempre que el cumplimiento terapéutico sea bueno», lo que se comprobaría mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas del medicamento.

Desde entonces, no se ha logrado un consenso sobre cuál es la mejor manera de definir la DRT y más de 15 definiciones han sido propuestas y aplicadas en diversos ensayos clínicos. Algunas de estas definiciones son las siguientes:

- Ananth:⁹ Ausencia de respuesta a dos o más ensayos adecuados de monoterapia con distintas clases de antidepresivos, cada uno por separado, en una dosis adecuada, durante un período de tiempo correcto.
- Sackeim:¹⁰ Administración de una dosis adecuada de un antidepresivo (o con concentraciones plasmáticas mínimas), con duración suficiente, buena adherencia al tratamiento y resultado de ausencia de respuesta o falta de remisión. También se considera DRT si hay una recaída mientras se continúa con el mismo tratamiento que produjo la respuesta o remisión.
- Fava:¹¹ Respuesta inadecuada a una terapia antidepresiva correcta en pacientes que sufren un trastorno depresivo unipolar.
- Sharma, Khan y Smith⁴ la definen como falta de respuesta a dos ensayos adecuados

con antidepresivos. Se consideran ensayos adecuados imipramina ≥ 250 mg o fenelzina ≥ 60 mg al menos seis semanas y fluoxetina ≥ 20 mg durante ocho semanas.

- Berlim y Turecki¹² consideran que hay resistencia cuando dos ensayos con antidepresivos de diferentes clases farmacológicas (adecuados en términos de dosis, duración y cumplimiento) no consiguen una mejoría clínica significativa.
- Culpepper² la define como una depresión que no remite después de dos ensayos con antidepresivos de diferente perfil farmacológico a una dosis adecuada, durante un período de tiempo apropiado y con una adherencia correcta al mismo.

La definición propuesta por Culpepper es actualmente la que cuenta con mayor aceptación en la literatura, si bien todavía no se ha logrado un consenso en cuáles son las dosis, duración y adherencia adecuadas. Asimismo, la validez del constructo DRT todavía es discutible y se asume que exige revisiones para incorporar correlatos clínicos y neurobiológicos que permitan definirlo mejor.

Factores asociados a la resistencia

Cuando se realiza la valoración diagnóstica de un paciente con depresión, el clínico debe identificar aquellos factores que aumenten la probabilidad de desarrollar resistencia al tratamiento, con el fin de instaurar las estrategias terapéuticas que resulten oportunas e intensificar al máximo el tratamiento para obtener la remisión completa.

Culpepper, (2010). define la DRT como una depresión que no remite después de dos ensayos con antidepresivos de diferente perfil farmacológico a una dosis adecuada, durante un período de tiempo apropiado y con una adecuada adherencia al mismo.

En el intento de mejorar el diagnóstico y tratamiento de la DRT, muchos autores han investigado la presencia de factores asociados a la resistencia. Sin embargo, los datos son escasos, la mayoría de los criterios propuestos son teóricos y no se distingue respecto a la naturaleza de la asociación entre los distintos factores y la DRT. Es decir, los factores etiológicos, los factores de riesgo, los factores pronósticos y los marcadores del riesgo resultan difícilmente discriminables en el terreno en el que nos movemos, por lo que hablaremos genéricamente de factores asociados a la DRT.

Ananth⁹ resume los factores más importantes a la hora de predecir la respuesta antidepresiva, señalando que serán más resistentes al tratamiento los pacientes con:

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

Han sido varios los factores de riesgo propuestos para explicar una respuesta insuficiente al tratamiento con antidepresivos: diagnóstico erróneo, subtipos depresivos específicos, coexistencia de enfermedades psiquiátricas y médicas, así como la adherencia al tratamiento o las características farmacocinéticas individuales, que también pueden explicar variabilidad en la respuesta a los antidepresivos.

Otros autores consideran factores predictivos de la respuesta insuficiente la falta de respuesta a tratamientos previos, los años de evolución de la enfermedad, la gravedad de la misma, el número de hospitalizaciones, la presencia de criterios de melancolía o ideas de suicidio entre otros.^{13,14}

La categorización de esos factores permite entender mejor la idea de DRT, cuya

fenomenología comprende la interacción de múltiples factores en distinto grado y a diferentes niveles: clínico-sintomático (subtipos de depresión más proclives a presentar resistencia, presencia de comorbilidad psiquiátrica), biológico (farmacocinético, farmacogenético, abuso de sustancias, enfermedades orgánicas), psicológico (personalidad), familiar, social, etcétera.

Fisiopatología de la depresión y DRT

Neurobiología

Nuestra comprensión de la compleja neurobiología de la depresión sigue evolucionando desde la asombrosa observación de los efectos antidepresivos de algunas sustancias, como iproniazida o imipramina, sustituto en el que se basó la hipótesis serotoninérgica de la depresión. Actualmente se ha demostrado también que al menos otros dos neurotransmisores, la noradrenalina y la dopamina, desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la depresión.

Actualmente, disponemos de antidepresivos que actúan con mayor o menor selectividad sobre estos tres sistemas de neurotransmisión, con eficacia similar. Sin embargo, ante la presencia de determinados síntomas, puede resultar preferible la elección de uno u otro tipo de antidepresivo, atendiendo a su mecanismo de acción. Así, los antidepresivos serotoninérgicos (ISRS, ADT, etc.) pueden resultar más efectivos cuando los síntomas predominantes son la ansiedad, la irritabilidad o el miedo, mientras que si la clínica predominante es la anhedonia y la falta de motivación o energía, los dopaminérgicos y noradrenérgicos (p.ej., bupropion) pueden tener mayor potencial de lograr el éxito terapéutico. De esta manera, una adecuada detección de la sintomatología ha de conducir a una elección terapéutica que maximizará la probabilidad de alcanzar el objetivo tera-

Tabla 2-1. Factores asociados con la resistencia al tratamiento (modelo de regresión logística, 2° paso usando no resistencia/resistencia como variable dependiente), N = 702

Variable	Regresión	logística Inicial	univariable
	valor de P	OR	IC 95% del OR ratio
Comorbilidad con trastorno de ansiedad generalizada	<.001	2.6	1.8 a 3.6
Comorbilidad con trastorno de pánico	<.001	3.2	2.1 a 5.0
Riesgo de suicidio asociado	<.001	2.2	1.6 a 3.0
Intensidad grave moderada	.001	1.7	1.2 a 2.3
Hospitalizaciones >1	.003	1.6	1.2 a 2.1
Fobia social	.008	2.1	1.2 a 3.6
Episodios recurrentes vs episodio único	.009	1.5	1.1 a 2.0
Edad de inicio <18 años	.009	2.0	1.2 a 3.3
Síntomas melancólicos	.018	1.5	1.1 a 2.3
Historia de falta de respuesta al primer tratamiento antidepresivo	.019	1.6	1.1 a 2.5
Trastorno de personalidad	.049	1.7	1.0 a 2.9

Adaptado de Gaynes, 2009.^{7,8}

péutico. Por el contrario, una evaluación clínica deficiente puede conllevar la prescripción de un fármaco que, por no ser el más adecuado, consiga una respuesta insuficiente.

La asociación entre depresión y alteraciones del ritmo circadiano sugiere una etiología compartida entre los dos trastornos, po-

niéndose de manifiesto un potencial antidepresivo de las sustancias que resincronizan el ritmo circadiano, como, por ejemplo, los melatoninérgicos.

La posible disfunción de otros sistemas de neurotransmisión, como el glutamato y toda su compleja modulación, se hallan hoy en día bajo investigación.

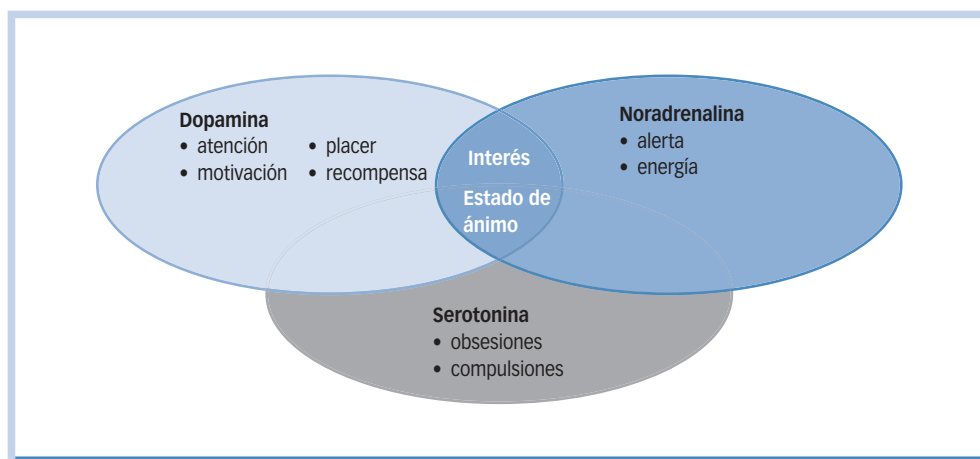


Figura 2-3. Psicofisiología de la neurotransmisión.

Neuroimagen

Los resultados de las pruebas de neuroimagen (TC, f/MRI, SPECT, PET, DTI, etc.) nos informan de cambios estructurales y funcionales en el cerebro de pacientes deprimidos en comparación con sujetos sanos, sin que hasta la fecha se hayan podido identificar diferencias específicas en el subgrupo de pacientes que presentan depresión resistente. Los principales cambios volumétricos identificados en pacientes deprimidos son: disminución del córtex prefrontal dorsal anterolateral, dorsomedial y ventrolateral; disminución del hipocampo y de la amígdala y disminución del estriado.

Por otro lado, los estudios de neuroimagen funcional muestran patrones de activación de áreas corticales y subcorticales cerebrales distintos a los que presentan los sujetos de control, poniendo de manifiesto la disfunción de circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales. En general, podemos hablar de una disminución de actividad en la corteza prefrontal (hipofrontalidad), así como en sistema límbico y algunas áreas del estriado. Quizás, el hallazgo más replicado en los distintos estudios es el de una hiperactividad metabólica en la región subgenual (o área subcallosa del cíngulo), en la parte anterior de la circunvolución del cíngulo, correspondiente al área Cg25 de Brodmann. Dicha hiperactividad se normaliza en pacientes sensibles al tratamiento y persiste en aquellos que no lo hacen. Dadas las conexiones de la región subgenual, su disfunción puede afectar a diferentes estructuras implicadas en la fisiopatología de los diferentes síntomas depresivos. Así, las proyecciones de Cg 25 al córtex prefrontal pueden interferir en procesos cognitivos y ejecutivos. Las proyecciones al núcleo accumbens podrían mediar en la pérdida de intereses y la disfunción en mecanismos de recompensa que subyace en la anhedonia; las proyecciones al hipotálamo y tronco cerebral podrían afectar a los procesos vegetativos, ocasionando alteraciones

del sueño y del ritmo circadiano, alteraciones del apetito o en la respuesta al estrés y el metabolismo del cortisol; las proyecciones a la sustancia gris periacueductal podrían afectar a la percepción y procesamiento del dolor.

Así, la regulación de la actividad de ese área mediante estimulación cerebral profunda (ECP o DBS en inglés) se ha asociado a una significativa mejoría clínica en este subtipo de pacientes.^{15,16} Otra zona estudiada como posible diana de la ECP en la depresión ha sido el *núcleo ventral del estriado*,¹⁷ del que forma parte el núcleo *accumbens* (NAcc), ya que es un área que participa en los procesos de recompensa y está bien situado para el control de otras partes del circuito límbico/afectivo. Otras posibles dianas propuestas, como la habénula, el pedúnculo talámico anterior o el globo pálido interno, aún no han demostrado resultados valorables.

Genética

Los estudios de gemelos, de adoptados y de familias evidencian un componente genético en la depresión. Se ha postulado que múltiples variantes genéticas en conjunción con factores ambientales son responsables del desarrollo del TDM, si bien hasta la fecha no se ha identificado una sola variante genética que incremente de forma clara el riesgo de depresión o el riesgo de resistencia terapéutica.

Relación entre depresión e inflamación

Varios estudios recientes han aportado evidencias acerca de una asociación entre la depresión y los procesos inflamatorios. Si el aumento de mediadores inflamatorios detectado en pacientes depresivos es causa, efecto o un proceso que comparte etiología con la depresión, es una cuestión sin resolver, si bien parece sugerente de la relación entre este hecho y el aumento de comorbilidad

médica en pacientes con depresión. Entre otros efectos, la activación de los receptores de corticosteroides induce una represión de la transcripción del gen promotor de BDNF, neurotrofina implicada en procesos de neuroprotección y neurogénesis, cuyos niveles se hallan disminuidos en pacientes con depresión y se incrementan con un tratamiento antidepresivo eficaz. Las variaciones en los niveles de BDNF y otros mediadores inflamatorios (citoquinas) inciden en el funcionamiento neuronal tanto a nivel de plasticidad, mediante procesos que incluyen apoptosis, excitotoxicidad, estrés oxidativo o cambios metabólicos, como a nivel de neurotransmisión. La hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal también es un hallazgo común que traduce una respuesta disfuncional o mala adaptación al estrés. Estos hallazgos están claramente relacionados con la patogénesis de la depresión pero su relación con la resistencia al tratamiento es incierta.

Diagnóstico diferencial y subtipos específicos de depresión

Hacer un diagnóstico correcto es imprescindible a la hora de establecer la existencia de resistencia al tratamiento y el grado de ésta, ya que un error diagnóstico produce indefectiblemente a tratar como resistentes a pacientes que en realidad tienen un trastorno distinto al TDM y que, por lo tanto, se beneficiarían de estrategias terapéuticas diferentes.

De nuevo, la insatisfacción por la inespecificidad de los criterios diagnósticos para la depresión mayor ha llevado a proponer subtipos de depresión más específicos que puedan predecir mejor la evolución o la respuesta terapéutica. La superposición entre las diferentes clasificaciones propuestas impiden una concepción integradora y, así, la mayoría de los autores actuales proponen subdivisiones en base a criterios diversos y de forma dicotómica: depresiones endógenas o reactivas, bipolares o unipolares, depresión

«pura» o trastorno del espectro depresivo, agitada o retardada, típica o atípica, y así sucesivamente. En este sentido, una revisión reciente de Harald¹⁸ ha logrado identificar 5 grandes categorías en base a: (1) subtipos basados en síntomas, ejemplificados por la melancolía, la depresión psicótica, la depresión atípica y la depresión ansiosa; (2) subtipos basados en etiología, constituidos por trastornos adaptativos, depresión por «trauma temprano», depresión gestacional, depresión perinatal, depresión orgánica y depresión inducida por drogas; (3) subtipos basados en el debut de la enfermedad, ilustrados por la depresión de inicio temprano y la depresión de aparición tardía, así como el trastorno afectivo estacional; (4) subtipos basados en el género y (5) depresión resistente al tratamiento.

La gran variabilidad en la evolución de la DRT obliga a replantear el diagnóstico antes de considerar la resistencia al tratamiento y reevaluar el mismo cada vez que se deba modificar la estrategia terapéutica, debiendo siempre descartar la posible comorbilidad con otras patologías del Eje I y II del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) o con Trastornos del Estado de Ánimo Debido a Enfermedad Médica, que justifiquen la ausencia o insuficiencia de la mejoría clínica.¹⁹

Los subtipos de depresión que se asocian con más frecuencia a una escasa respuesta al tratamiento son la depresión atípica, la depresión psicótica y la fase depresiva del trastorno bipolar, así como la depresión grave y la depresión crónica.^{12,14}

La depresión atípica se caracteriza principalmente por la presencia de síntomas vegetativos invertidos, como aumento de peso, hiperexia e hipersomnia, además de hipersensibilidad al rechazo, estado de ánimo reactivo y síntomas somáticos. Se ha descrito que responde mejor a los IMAO que a los ADT, a los que presenta una resistencia relativa.¹²

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

Un estudio demostró que los pacientes con una depresión crónica tienen más comorbilidad con trastornos de ansiedad y síndromes somáticos, una edad de inicio más temprana y requerían tratamiento con más frecuencia que los pacientes con una depresión episódica.¹⁹

La gravedad de la depresión también se asocia con una escasa respuesta al tratamiento, por cursar con mayor comorbilidad, mayor tiempo para alcanzar la remisión, mayor disfunción, más riesgo de recurrencia y mayor presencia de ideación suicida. El estudio STAR*D demostró que los pacientes con síntomas más graves tenían hasta 3 veces menos posibilidades de recuperación que aquellos pacientes con una depresión leve o moderada.²⁰

Finalmente, en la fase depresiva del trastorno bipolar, la remisión se obtiene más lentamente que en el TDM y la respuesta al tratamiento suele ser más escasa. El diagnóstico

diferencial se puede facilitar por algunos factores, como la edad de inicio del trastorno, el número e intensidad de los episodios así como la distribución por género en la población, como se revisa en el capítulo inicial de esta obra.

Coexistencia con otros trastornos psiquiátricos

La gran variabilidad en la evolución de la DRT obliga a replantear el diagnóstico antes de considerar resistencia al tratamiento, debiendo siempre descartar la posible comorbilidad con otras patologías del Eje I y II del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) o con Trastornos del Estado de Ánimo Debido a Enfermedad Médica, que justifiquen la ausencia o insuficiencia de la mejoría clínica.¹³

La depresión coexistente con trastornos de ansiedad se ha asociado a una mayor tendencia a la cronicidad, mayor intolerancia y peor respuesta a los antidepresivos, mayor gravedad de los síntomas, peor funcionamiento global y mayor frecuencia de intentos de suicidio.

Los trastornos de ansiedad más relevantes serían la fobia social, el síndrome de estrés

Tabla 2-2. Tipos de error al identificar posibles fracasos del tratamiento antidepresivo

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

postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de ansiedad generalizada.

En contraposición con los estudios anteriores, el STAR*D demostró que los pacientes con TDM asociado a síntomas de ansiedad tenían un tercio más de posibilidades de alcanzar la remisión que aquellos que no tenían síntomas de ansiedad.^{21,14}

En pacientes que han requerido hospitalización se ha encontrado un 30-70% de comorbilidad con trastornos del Eje II del DSM-IV y es particularmente prevalente el diagnóstico de trastorno límite de la personalidad.²¹

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

Comorbilidad con enfermedades médicas

La comorbilidad con enfermedades médicas es otro factor que podría inducir resistencia al tratamiento, en especial, la disfunción tiroidea, la Enfermedad de Cushing, la Enfermedad de Parkinson, el carcinoma de páncreas, las enfermedades del tejido conectivo, los déficit vitamínicos, las infecciones virales, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la infección por VIH y el dolor crónico.^{1,21}

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

Debe tenerse en cuenta la sintomatología depresiva inducida por algunos fármacos, como los beta-bloqueantes, algunos inmunosupresores, los corticoides y sedantes, entre otros.¹

Cronicidad y perspectiva psicosocial

Los individuos con DRT tienden a presentar ciertas respuestas que condicionan la persistencia de la depresión. Estos pacientes

presentan típicamente un afecto negativo y pensamientos disfuncionales en un grado más grave que los pacientes no-resistentes. En la DRT, el individuo termina aceptando la depresión como parte de su identidad, llegando a desmoralizarse y a perder la esperanza. Estos pacientes suelen presentar rumiaciones melancólicas, un torrente de pensamientos autocríticos que constituyen un continuo monólogo interior. Su atención se dirige selectivamente hacia esas rumiaciones, mostrándose menos resolutivos y menos flexibles cognitivamente.

El fracaso en la respuesta a ensayos terapéuticos supuestamente eficaces lleva a la creencia que la depresión es parte de su personalidad y a la desesperanza. Eso conduce al individuo a reforzar las creencias negativas acerca de sí mismos, del mundo y del futuro. Esas creencias, a su vez, condicionan la aparición de conductas evitativas, al tratar el paciente de prevenir la reactivación de esas creencias en situaciones de exposición. Así, las conductas evitativas disminuyen la probabilidad de aparición de eventos positivos que pudieran contrarrestar la presencia de pensamientos negativos.

No es infrecuente que la depresión crónica termine infiltrando la personalidad siendo virtualmente indistinguible de un trastorno de personalidad, lo que podría conducir al clínico a rebajar las expectativas en cuanto a lo que el abordaje farmacológico pudiera conseguir, y desistir del intento de lograr el objetivo de la remisión completa. La presencia de un posible beneficio secundario, la falta de colaboración, la escasa motivación, la poca consciencia de enfermedad o problemas en el entorno del paciente no puede soslayar la realidad del fracaso terapéutico.

Medir la resistencia

Dentro de la definición de DRT debe tenerse en consideración el *grado* de resistencia, ya que ésta abarca un intervalo desde la res-

Tabla 2-3. Causas secundarias de depresión

Enfermedades físicas:

- Neoplasias (prevalencia de depresión: 5-60%): páncreas, cerebro, gastrointestinales, pulmonares, renales.
- Sistema nervioso central: enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (depresión en el 25-50%), accidentes vasculares cerebrales (depresión en el 25-50%) enfermedad de Alzheimer (especialmente estadios precoces), hidrocefalia normotensiva, epilepsia (depresión en el 55%), enfermedad de Huntington (depresión en el 40%), enfermedad de Wilson, traumatismos craneoencefálicos, hemorragias subaracnoideas.
- Disfunciones endocrinas y metabólicas: hipotiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Addison, enfermedad de Cushing (depresión en el 66%), diabetes (depresión en el 24%), tumores pituitarios, hipo o hiperparatiroidismo, porfiria.
- Enfermedades del tejido conectivo y sistémicas: artritis reumatoide, fibromialgia, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren.
- Cardiovasculares: enfermedad coronaria (depresión en el 18,5%), miocardiopatía.
- Anemias de diversa etiología, déficits vitamínicos (B12, folato, niacina, tiamina).
- Insuficiencia renal-hemodiálisis (depresión en el 6,5%).
- Dolor crónico (depresión en el 25-30%).
- Infecciones: VIH (depresión en el 30%), neumonías, hepatitis, mononucleosis infecciosa, encefalitis, tuberculosis.
- Síndrome carcinoide.
- Intoxicación por plomo, benceno, bismuto, mercurio, quinina, monóxido de carbono.

Fármacos:

- Antihipertensivos y fármacos utilizados en patología cardiovascular: reserpina, metildopa, propranolol, guanetidina, hidralazina, clonidina, tiacidas, digital.
- Corticosteroides, estrógenos, progesterona, esteroides anabolizantes, anticonceptivos orales.
- Antiparkinsonianos: levodopa, bromocriptina, amantadina.
- Antiinflamatorios no esteroides.
- Antineoplásicos: vincristina, vinblastina, anfotericina B, interferón, tamoxifeno.
- Antibióticos: metronidazol, ciclosporina, aureomicina.
- Antiácidos: cimetidina, ranitidina.
- Antihistamínicos.
- Antimigrañosos.
- Psicofármacos y antiepilépticos: antipsicóticos clásicos o típicos (neurolepticos), benzodiacepinas a dosis altas, carbamazepina, fenitoína.

Tóxicos:

- Alcohol
- Opiáceos
- Abstinencia de cocaína u otros psicoestimulantes (anfetaminas, etc.)

puesta parcial ante un ensayo con monoterapia, hasta el fracaso de múltiples ensayos con antidepresivos, técnicas de aumentación o incluso de la terapia electroconvulsiva.

Debido a ello se ha intentado establecer una clasificación de la resistencia al tratamiento mediante la generación de escalas de resistencia. La primera que apareció fue la llamada *The Antidepressant Treatment History Form* (ATHF)¹⁰ que originalmente fue diseñada para valorar el poder antidepresivo antes de la terapia electroconvulsiva (TEC). Describe cinco niveles de antidepresivos, desde 0 (no tratamiento) hasta 5 (dosis altas potenciadas con carbonato de litio o triyodotironina-T3-), al menos, durante 4 semanas,

incluyendo antipsicóticos, en los casos de TDM con síntomas psicóticos. En la primera versión de la escala se podían obtener resultados entre 0 y 34 en los casos en que se utilizaban varios antidepresivos, pero en versiones posteriores se limitó a clasificar la resistencia entre 0 y 5 por cada antidepresivo utilizado en un mismo episodio.

Ruhé²² considera que esta escala tiene la ventaja de obtener un índice por cada tratamiento, facilitando su uso. Es explícita en cuanto a la dosis y duración del tratamiento para clasificar su poder antidepresivo. Es importante destacar que esta escala distingue entre los tratamientos para los episodios depresivos con y sin síntomas psicóti-

cos. Además, por la forma en que evalúa de manera separada cada tratamiento, no establece jerarquías entre ellos ni implica preferencias entre los diferentes tipos de antidepresivos a la hora de hacer cambios de tratamiento. Como desventajas, estos mismos autores señalan que no contempla estrategias de combinación ni otros tratamientos como la psicoterapia y que además no brinda información sobre el posible pronóstico. Por otro lado, el número total de tratamientos utilizados no está explícito en cada nivel de resistencia. En la tabla 2-4 se resume una adaptación de la ATHF.

Entre las escalas de medición de la DRT, tal vez la más aceptada en la literatura es la propuesta por Thase y Rush²³ (Tabla 2-5), en la cual intentan establecer la diferencia entre resistencia relativa al tratamiento, resistencia propiamente dicha y refractariedad, utilizando una escala continua de cinco niveles de resistencia que va desde el fallo terapéutico con un ensayo con monoterapia (nivel I)

a la resistencia a múltiples clases de antidepresivos y TEC bilateral (Nivel V).

En la literatura se plantean críticas a la clasificación de Thase y Rush, ya que su valor predictivo con respecto a la respuesta al tratamiento no ha sido establecida sistemáticamente. Además, el grado de intensidad de cada ensayo terapéutico en términos de dosis y duración de los mismos no se tiene en cuenta al definir el nivel de resistencia, ya que el fracaso en un ensayo con un antidepresivo en altas dosis durante doce semanas estaría en el mismo nivel que el fracaso en un ensayo con dosis medias durante un período de seis semanas.

Por otro lado, ese modelo asume que los casos que no responden a dos antidepresivos de distinta clase tendrán un nivel de resistencia mayor que quienes no responden a dos compuestos de la misma clase, implicando de forma indirecta que el cambio a un antidepresivo de la misma clase es menos efectivo que el cambio a un antidepresivo de una clase dis-

Tabla 2-4. Adaptación de la Antidepressant Treatment History Form (ATHF)

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

Sackeim et al, 1990

Tabla 2-5. Adaptación del Índice de Resistencia Propuesto por Thase y Rush (1995)

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

Tabla 2-6. Adaptación del Método de Clasificación de la DRT del Massachusetts General Hospital (Fava, 2003)

1	La ausencia de respuesta a cada ensayo adecuado (al menos 6 semanas de antidepresivo a dosis adecuadas) genera un punto en la escala de resistencia (un punto por ensayo)
2	Cada optimización de la dosis, optimización de la duración y potenciación o combinación en cada ensayo con antidepresivos aumenta la puntuación (0.5 punto por estrategia)
3	El uso de TEC aumenta la puntuación total en 3 puntos

tinta. Éste es un supuesto sobre el que no se ha logrado consenso en la literatura.^{24,11,20,25}

Otra crítica a la clasificación de Thase y Rush es que implícitamente establece una jerarquía entre los diferentes tratamientos antidepresivos, en la cual los IMAO son considerados superiores a los antidepresivos tricíclicos (ADT) y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y la TEC es considerada más efectiva que los ISRS, si bien esta jerarquía no ha sido comprobada mediante meta-análisis de ensayos clínicos.²⁵

Un grupo de investigadores del *Massachusetts General Hospital* ha planteado otro método de clasificación de la resistencia que considera tanto el número de ensayos terapéuticos como la intensidad de cada ensayo, sin plantear jerarquías entre las diferentes clases de antidepresivos.

Según este modelo, cuanto más alta sea la puntuación obtenida en la escala, mayor será el grado de resistencia al tratamiento, pero aún no ha sido probado empíricamente su valor predictivo en cuanto a la respuesta al tratamiento.¹¹ Esta escala se resume en la tabla 2-6.

Fedaku²⁶ proponen la *Maudsley Staging Model* (MSM) que resume el estadio actual de la DRT en una sola puntuación, entre 3 y 15, ordenando los estadios en 3 niveles: **leve**, cuando la puntuación se sitúa entre 3 y

6 puntos, **moderada** si está entre 7 y 10, y **grave**, si está entre 11 y 15.

Como ventajas de esta escala, Ruhé *et al.*²² consideran el hecho de que valora la estrategia de sustitución por un antidepresivo de una misma familia o por el de una clase distinta como igual y presta mayor atención a las estrategias de potenciación y a la TEC. Por otro lado, a diferencia de los modelos descritos anteriormente, esta escala incorpora la medición de dos características importantes en la enfermedad, tanto la duración como la grave del episodio depresivo mayor (EDM) para determinar el estadio de la DRT. Es muy sencillo de utilizar y puede servir como método de medida de tres dimensiones: duración (1-3), gravedad (1-5) y tratamiento (1-7).

Como desventajas de este método, los mismos autores consideran, en primer lugar, que además del número de sustituciones debe incluirse el número de estrategias de potenciación así como de combinación de antidepresivos.²² En segundo lugar, consideran una desventaja que la duración de la enfermedad fue dividida de manera arbitraria en tres categorías que no siempre están relacionadas con la resistencia al tratamiento. Finalmente, la tercera desventaja es que los autores consideran que debería incluir dos dimensiones adicionales que serían el nivel de funcionamiento y los factores de estrés psicosociales. La MSM se resume en la tabla 2-7.

En la tabla 2-8 se resumen las principales características de cada uno de los modelos de medición de los niveles de resistencia de la DRT descrito en las páginas anteriores haciendo énfasis en las diferencias entre ellas, si brindan información clínica adicional o si jerarquizan entre las diferentes técnicas de manejo de este tipo de depresión.

Resumen

En 1938, Ugo Cerletti, en colaboración con Lucio Bini, practicó por primera vez la terapia electroconvulsiva en un sujeto humano. En 1954 apareció la imipramina como el primer fármaco antidepresivo. Desde entonces, ninguno de los avances realizados en el campo de la depresión ha llevado al desarrollo de una terapéutica más eficaz.²⁷ Algo nos hemos perdido por el camino. Las optimizaciones, combinaciones y potenciaciones de fármacos con un mejor perfil de

tolerabilidad, el refinamiento de la terapia electroconvulsiva o el uso de ciertos tipos de psicoterapia no resultan efectivos para un importante porcentaje de pacientes que, a la luz de la evidencia científica, poca esperanza tienen de recuperarse de su enfermedad. Sufren de aquello que intentamos definir bajo el epígrafe depresión resistente al tratamiento (DRT). Sin embargo, ¿a qué llamamos DRT? Culppepper² la define como una depresión que no remite después de dos ensayos con antidepresivos de diferente perfil farmacológico a una dosis adecuada, durante un período de tiempo apropiado y con una adecuada adherencia al mismo, y aún careciendo de ciertas especificaciones en lo que a dosis, tiempo y adherencia adecuada se refiere, es la definición que actualmente genera más consenso.

Disponer de una definición estandarizada y aceptada universalmente ha de ser el primer paso para proceder a la investigación

Tabla 2-7. Adaptación de la Maudsley Staging Model (MSM)

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

Tabla 2-8. Modelos de medida del nivel de resistencia y criterios de evaluación

	Claridad operativa	Implica jerarquía entre AD o eficacia de estrategias de sustitución	Potenciación o combinación	Inclusión de técnicas no farmacológicas	Información adicional sobre pronóstico
ATHF	Buena	Ninguna	Potenciación	Solo TEC	Ninguna
TRSM	No especifica dosis ni duración	Jerarquía entre AD y sustitución	No incluido	Solo TEC	Ninguna
ESM	Requiere como mínimo 2 ensayos con AD	Jerarquía entre sustituciones	Potenciación	Ninguno	Duración del tratamiento
MGH-S	Buena	Ninguna	Potenciación y combinación	Solo TEC	Ninguna
MSM	Buena	Ninguna	Potenciación	Solo TEC	Duración del episodio inicial y gravedad

del constructo. La búsqueda debe incidir en la identificación de marcadores biológicos y clínicos, así como la detección de eventuales factores predictivos que han de permitir el reconocimiento de la condición «DRT» de forma sensible y específica en los sujetos de estudio.

A partir de ahí podremos diseñar ensayos clínicos que a la postre nos han de permitir responder a preguntas acerca de la naturaleza de la DRT: ¿se trataría de una especificación del curso de la depresión, agravada por la presencia de factores concurrentes adicionales? ¿Es una depresión cuantitativamente más grave y más difícil de resolver o es un proceso cualitativamente distinto en términos neurobiológicos? ¿Por qué en ocasiones aparece una respuesta inicial que parece agotarse y en otros casos la resistencia se manifiesta desde un principio? ¿Hablamos de un proceso primario o de un proceso secundario, tras acumular un daño irreversible por la propia enfermedad en curso? ¿Podemos predecir su evolución y modificar nuestras estrategias en cuanto a selección de un tratamiento específicamente más eficaz para este subtipo de pacientes? En última instancia, la comprensión de la fisiopatología y sus correlatos clínicos es lo que ha de guiar al desarrollo de terapias específicas que maxi-

micen la probabilidad de éxito y minimicen la resistencia.

Referencias bibliográficas

1. Pérez V y Álvarez E. Estrategias farmacológicas en el tratamiento de la depresión resistente. Monografías de Psiquiatría 2007;2: 1-45.
2. Culppepper L. Why do you need to move beyond first-line therapy for major depression? J Clin Psychiatry 2010;71 Suppl 1:4-9.
3. Álvarez E, Baca E, Bousoño M, Eguiluz I, Martín M, Roca M y Urretavizcaya M. Depresiones resistentes. Actas Españolas de Psiquiatría 2008; 36(2): 35-43.
4. Sharma V, Khan M y Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? Journal of Affective Disorders 2005; 84 (2-3): 251-7.
5. Frank E, Kupfer DJ, Wagner EF, McEachran AB, Cornes C. Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. Contributing factors. Arch Gen Psychiatry 1991;48(12): 1053-9.
6. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52 Suppl: 28-34.
7. Kielholz P, Terzani S, Gastpar M. Treatment for therapy resistant depressions. Int Pharmacopsychiatry 1979;14(2): 94-100.
8. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR. CNS stimulant potentiation of monoamine-oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. J Clin Psychopharmacol 1991;11(2):127-32.

9. Ananth J. Treatment-resistant depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1998; 67(2):1-70.
10. Sackeim H. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62 (16):10-17.
11. Fava M. Definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2003; 53 (8): 649-59.
12. Berlim M, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *European Neuropsychopharmacology* 2007; 17 (11): 696-707.
13. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J y Mendlewicz J. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68 (7):1062-70.
14. Gaynes B, Warden D, Trivedi M, Wisniewski S, Fava M, Rush, A. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services* 2009;60(11):1439-45.
15. Mayberg H, Lozano A, Voon V, McNeely H, Seminowicz D, Hamani C, Schwal J, Kennedy S. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45(5):651-660.
16. Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, Mole J, de Diego-Adeliño J, Gironell A, Radua J, Gómez-Anson B, Rodríguez R, Serra M, de Quintana C, Artigas F, Alvarez E, Pérez V. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Jul; 22:1-13.
17. Schlapfefer TE, Ågren H, Monteleone P, Gasto C, Pitchot W, Rouillon F, Nuttand D J, Kasper S. The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1-16.
18. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *Affect Disord* 2012 Jul; 139(2):126-40.
19. Angst J, Gamma A, Rössler W. Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *Journal of Affective Disorders* 2009; 115 (1-2): 112-121.
19. Souery D, Van der A. The multiple facets of treatment-resistant depression. *CNS Spectrum* 2004; 9(11): 803-7.
20. Trivedi, M. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Annals of Clinical Psychiatry* 2003; 15 (1): 59-70.
21. Gaynes B. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes and comorbidities. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009; 70 (6): 10-15.
22. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2012;137(1-3):35-45.
23. Rush A, Thase M, Dubé, S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry* 2003; 53 (8): 743-753.
24. Thase M. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *The Journal of Clinical Psychopedia* 2009; 71(5): 518-20.
25. Pigott H, Leventhal A, Alter G, Boren J. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010; 79 (5): 267-79.
26. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, Cleare A. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009; 70(2): 177-84.
27. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine* 2011; 43 (7): 512-30.

Bibliografía recomendada

- Faglioni A, Kupfer D. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biological Psychiatry*, 2003; 53 (8), 640-8.
- Hughes S, Cohen D. A systematic review of long-term studies of drug treated and non-drug treated depression. *Journal of Affective Disorders* 2009; 118 (1-3): 9-18.
- Keller M. Issues in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66 (8): 5-12.
- Nierenberg A, De Cecco L. Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant

- outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62(16): 5-9.
- Papakostas G, Petersen T, Iosifescu D, Roffi P, Alpert J, Rosenbaum J, Fava M, Nierenberg A. Axis III Disorders in treatment resistant major depressive disorder. *Psychiatry Research* 2003; 118(2):183-8.
- Parker G, Mahli G, Crawford J, Thase M. Identifying «paradigm failures» contributing to treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 2005; 87 (2-3): 185-91.
- Petersen T, Hughes M, Papakostas G, Kant A, Fava M, Rosenbaum J, Nierenberg A. Treatment-resistant depression and Axis II co morbidity. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2002; 71(5): 269-74.
- Sanjay M. (2008). Treatment-resistant depression: recent developments and future directions. *Depression and Anxiety* 2008;25:989-992.