

Estrategias farmacológicas en el tratamiento de la depresión mayor resistente

JUAN CARLOS ALBA¹
RAJE GERARDO ROBERT¹

Resumen

Introducción. Debido a que un alto porcentaje de pacientes con depresión muestran resistencia al tratamiento (entre 29 y 46%) deben tomarse decisiones terapéuticas basadas en la información científica que permitan al paciente una mejor respuesta.

Objetivo. Revisar los diferentes tratamientos de la depresión resistente.

Método. Se hace una revisión de tema de tipo narrativa con una metodología de búsqueda que incluye artículos originales y de revisión en Medline.

Resultados. Se revisaron 47 artículos en los que las intervenciones con mayor evidencia son las terapias de aumentación con litio y hormona tiroidea; otras intervenciones que tienen utilidad son: cambio de medicación, combinación de antidepresivos y terapias de aumentación con anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, benzodiazepinas y buspirona, entre otros.

Conclusión. Existe muy poca información basada en la evidencia sobre cuál estrategia podría ser la más adecuada para tratar la depresión resistente; sin embargo, a partir de los estudios se pueden implementar terapias alternas las cuales deben ser individualizadas a cada paciente.

Palabras clave

Depresión resistente, aumentación, cambio, tratamiento combinado, antidepresivos.

1 Médico residente de Psiquiatría General, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia.

Recibido: marzo 01/2007. Revisado: abril 9/2007. Aceptado: junio 29/2007.

Title:

Pharmacological strategies for treating resistant major depression

Abstract

Introduction: Due to the fact that a high percentage of patients are resistant (between 29 and 46%), in order to provide the best available treatment, therapeutic decisions must be made based on scientific information.

Objective: To review the different treatments for resistant depression.

Method: Narrative topic review with a search method that includes original and review articles found in medline.

Results: In the 47 articles that were reviewed we found that the interventions with highest support were those involving lithium and thyroid hormone augmentation. Other useful interventions are changes in medication, combination of antidepressants and augmentation therapy with anticonvulsants, atypical antipsychotics, benzodiazepins and buspirone, among others.

Conclusions: Despite the poor amount of scientific information available, the therapeutic decision in resistant depression can be made based on current studies which provide alternative therapies.

Key words

Resistant depression, augmentation, switching, combined therapy, antidepressants.

Introducción

Entre 1990 y 2010 la depresión aumentará de 20 a 35 millones en la población mundial y, según datos de la Organización Mundial de la Salud, será la tercera causa de discapacidad médi-

ca después de la patología cardiovascular. Muchos pacientes son vulnerables a tener un curso crónico de la enfermedad depresiva con múltiples recaídas y altas tasas de intentos suicidas a pesar del tratamiento farmacológico instaurado; existen varios medicamentos que pueden ser efectivos usados como alternativas en el manejo, solos o en combinación con otros fármacos.

Esta enfermedad generalmente es subdiagnosticada y cuando se realiza una aproximación diagnóstica el tratamiento suele no obedecer a un protocolo adecuadamente fundamentado; otro aspecto que debe tenerse en cuenta antes de pensar en resistencia al tratamiento es considerar el tiempo y las dosis de los fármacos prescritos, puesto que en muchos de los casos se utilizan dosis subterapéuticas por tiempos inadecuados. El estado marital y la aparición temprana de depresión se pueden usar como factores de predicción de respuesta al tratamiento en pacientes con depresión resistente[1].

Los pacientes con trastorno depresivo mayor responden de manera variable, en tiempos diferentes y de manera impredecible ante los diferentes tratamientos antidepressivos. La evidencia sugiere que del 29 al 46% de los pacientes deprimidos muestran solamente una respuesta parcial o ninguna respuesta a los antidepressivos, que los síntomas residuales son comunes y están asociados con recaídas y

esto empeora el pronóstico. Varios experimentos clínicos muestran la eficacia de los antidepresivos *versus* el placebo en los pacientes con trastorno depresivo mayor, mientras que existen muy pocos estudios de pacientes con depresión resistente al tratamiento o pacientes que solamente han tenido una respuesta parcial, en cuyo caso las decisiones clínicas son guiadas por reportes anecdóticos, series de casos y por muy pocos experimentos clínicos controlados[2-4].

La definición de una respuesta parcial o insuficiente al tratamiento con antidepresivos no sólo está determinada por factores de respuesta al tratamiento, sino también, por factores psicosociales, ambientales y culturales. En términos cuantitativos, la respuesta al tratamiento estaría definida como una recuperación mayor o igual al 40 ó 50% en la escala para depresión Hamilton (Ham-D) [3, 5]; pero en un sentido práctico, se considera que la respuesta ha sido buena si el paciente logra un nivel de funcionamiento psicosocial similar o igual al presentado antes de la enfermedad.

El término “resistencia” en psiquiatría es un análogo a la terminología empleada en microbiología con respecto a la respuesta de agentes infecciosos a los diferentes antibióticos. Actualmente, este término se usa en psicofarmacología para definir el grado de respuesta a los tratamientos antidepre-

sivos. Esta respuesta también está determinada por el tipo de alteración neurobiológica, por la presencia de niveles altos de cortisol o por cambios en el patrón de sueño especialmente durante la fase de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) y la presencia de metabolitos del sistema nervioso central (SNC), como la feniletilamina medida orina. La resistencia se define como la falla en la respuesta a dos medicamentos de diferentes clases con dosis y duración adecuadas, asegurándose que las dosis iniciales fueron las adecuadas. La depresión refractaria hace referencia a cuando más de tres tratamientos usados adecuadamente han presentado resistencia[3].

En terapia psicoanalítica el término resistencia se utiliza para describir pacientes que son incapaces de comprometerse con el tratamiento porque sus defensas inconscientes generan conflicto; este modelo de resistencia está probablemente involucrado en la frustración experimentada por los clínicos cuando aparecen conductas desagradables que interfieren con la terapia, que son sugestivas de patologías de la personalidad[3, 6, 7]. Para Thase, las formas de intervención interpersonal, cognitiva y del comportamiento constituyen el foco de tratamiento para la depresión y han sido estudiadas en el tratamiento de la depresión resistente; el impacto de las intervenciones farmacológicas puede verse afectado por una pobre alianza

terapéutica y un pobre apoyo social y familiar[1, 3].

Los pacientes con resistencia parcial o absoluta son aquéllos que presentan una respuesta insatisfactoria al primer agente[8], por lo que en la práctica se requiere de una historia cuidadosa, antes de definir un caso como resistente o como refractario.

En ausencia de un modelo teórico unitario que oriente el manejo de la resistencia, los avances científicos están encaminados a describir una clasificación similar al método usado en oncología para estratificar la progresión clínica de la malignidad; este modelo fue propuesto por Thase y Rush[9] y comprende los diferentes grados de resistencia con base en el número y el tipo de intervenciones de tratamiento; éstos son:

- Estadio I: falla, al menos, a un tratamiento adecuado de una clase de antidepresivos.
- Estadio II: resistencia a una prueba adecuada con un antidepresivo diferente al usado en el estadio I.
- Estadio III: resistencia al estadio II o a una prueba adecuada con antidepresivos tricíclicos.
- Estadio IV: resistencia al estadio III o a una prueba adecuada con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- Estadio V: resistencia al estadio IV y falla en el curso de terapia

electroconvulsiva (TEC). Este estado es sinónimo del término refractario o depresión intratable.

Los dos tipos de estrategias que se emplean en los pacientes resistentes son cambios de medicación y terapias de aumentación. Quitkin[10] sugiere que después de la cuarta semana se puede evaluar la respuesta al tratamiento y, según ésta, se puede clasificar en uno de tres grupos: buena respuesta, respuesta parcial y sin respuesta.

Para los pacientes con buena respuesta el tratamiento se debe continuar 6 meses o más; si hay una respuesta parcial se hace una intervención y se evalúa dos semanas más tarde; durante este periodo se deben considerar los riesgos del incremento de la dosis. Si no hay respuesta se deben considerar algunas estrategias como:

1. Aumentar la dosis,
2. Cambiar a un antidepresivo de la misma clase,
3. Cambiar a un antidepresivo de clase diferente,
4. Agregar un segundo antidepresivo de una clase diferente,
5. Aumentar con un agente no antidepresivo, o
6. Aumentar con una modalidad no farmacológica.

Antes de considerar una resistencia al tratamiento, se deben tener en cuenta algunos factores que pueden influir en el manejo de la depresión:

1. **Cumplimiento:** debe considerarse el esquema de medicación prescrita, ya que la falta de cumplimiento al tratamiento ocurre en 20% de los sujetos que son considerados resistentes[9]. Generalmente, son los efectos adversos la causa principal de incumplimiento del tratamiento, así como una respuesta parcial percibida como satisfactoria y los prejuicios de tipo social. Por tal motivo, se recomienda establecer una buena alianza terapéutica con el paciente, brindar una información adecuada sobre el medicamento y sus efectos secundarios, ajustar las dosis, realizar cambios en la medicación o usar agentes coadyuvantes.
2. **Optimización:** optimizar un antidepresivo quiere decir incrementar la dosis del medicamento actual o extender su tiempo de uso; así, se considera que entre 20 y 30% de los pacientes que experimentan una insuficiente respuesta a dosis habituales responderán a dosis máximas[9] 1 a 2 semanas más después de las 4 a 6 semanas del tiempo inicial de respuesta[13]. Las fallas al tratamiento pueden también deberse a la posibilidad de que el paciente sea un metabolizador rápido[11], por lo

que, ante una respuesta parcial a un antidepresivo, estaría indicado ajustar a las dosis máximas del medicamento.

3. **Revisión del diagnóstico:** la falta de respuesta al tratamiento puede estar ligada también a un diagnóstico inadecuado o a enfermedades médicas asociadas, como hipotiroidismo, abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y cáncer de páncreas, entre otras[9].

Cambio de medicación

El cambio de antidepresivos puede ser una alternativa a las terapias de aumentación pero no hay estudios comparativos de los mismos lo que hace que el clínico no tenga una guía sobre cuál escoger. Nelson concluye que, según la información existente, las dos intervenciones son equivalentes y el escoger una o la otra se podría realizar previendo otros factores como efectos adversos, costo y la facilidad de la dosificación. Los estudios abiertos demuestran que los pacientes resistentes a un antidepresivo, generalmente, presentan una respuesta favorable cuando cambian a otro[12]. Puede hacerse a una misma familia o a otra familia luego de haber sido manejado con dosis terapéuticas de la medicación por un espacio de 6 a 8 semanas, pero no es usual que una respuesta total aparezca antes de 12 semanas de tratamiento, en

especial, en pacientes con depresión crónica[10].

Para Nelson, el cambio por un segundo antidepresivo puede ser beneficioso en 50% de los pacientes que no respondieron a un primer manejo[13]; 25% de los pacientes a los que se realiza cambio de medicación desarrollan resistencia en el estadio II. Muchos autores recomiendan cambio a un antidepresivo cuyo mecanismo de acción sea diferente al utilizado previamente; dos estudios abiertos sugieren que el cambio de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) por otro de la misma clase puede ser una estrategia viable con respuesta favorable entre 13 y 86% [12].

El cambio puede hacerse suspendiendo la medicación antes de iniciar la segunda; sin embargo, en muchos casos no se necesitan periodos sin medicamento pero, en otras ocasiones, se puede aumentar el riesgo de efectos adversos e interacciones medicamentosas; por ejemplo, en el cambio de fluoxetina por paroxetina, los pacientes experimentan ansiedad debido a que se inhibe el CYP2D6 y la duración de los efectos son proporcionales a la vida media del medicamento[10].

Las estrategias sugeridas en el cambio de antidepresivos son las siguientes:

1. IMAO a otro antidepresivo: cuando el paciente ha completado un ciclo de tratamiento con IMAO sin respuesta terapéutica, no se deben iniciar otros antidepresivos antes de 14 días de haberse suspendido el IMAO. Sin embargo, el cambio entre varios IMAO es seguro y no requiere de un periodo de “lavado”. La evidencia del cambio a un tricíclico no se ha estudiado[10].
2. ISRS a ISRS: el cambio entre estos medicamentos puede hacerse de manera directa; sin embargo, la suspensión abrupta de medicamentos con vida media corta, como la paroxetina, se puede asociar con efectos de discontinuación (rebote serotoninérgico). Este efecto no se observa si el sustituto inhibe de igual manera la bomba de recaptación de serotonina. Algunos clínicos sugieren que los dos agentes estén presentes por un periodo igual a 5 vidas medias de la primera medicación. En muchos casos, el cambio directo es mejor tolerado que realizar el “lavado” del primer agente. Otra estrategia es la disminución gradual de la primera con el aumento progresivo de la segunda o *cross-taper*; esta estrategia también se puede usar con medicamentos que usan un receptor diferente, por ejemplo, ISRS por bupropión o mirtazapina, pero no es tan efectiva entre ISRS[10].

3. ISRS por venlafaxina: debido a que la venlafaxina inhibe la bomba de recaptación de serotonina se puede hacer este cambio o lo inverso sin que se presenten efectos de discontinuación. Sin embargo, se debe hacer con cuidado cuando uno de los medicamentos inhibe el CYP2D6, lo cual altera el metabolismo de la venlafaxina con un mayor riesgo de efectos cardiovasculares y serotoninérgicos[10].
4. ISRS a bupropión: este cambio se hace cuando el paciente experimenta disfunción sexual o una respuesta antidepressiva subóptima o cuando no hay ansiedad asociada. El cambio de bupropión a un ISRS se realiza cuando hay ansiedad asociada que no mejora. Estos medicamentos tienen efecto sobre receptores diferentes, por lo que no es aconsejable un cambio directo[10].
5. ISRS a mirtazapina: debido a que estos medicamentos tienen mecanismos diferentes y no hay un consenso acerca de las interacciones, se debe usar la estrategia de *cross-taper*[10].
6. ISRS a tricíclicos: se debe tener en cuenta el cambio de ISRS a tricíclicos, o viceversa, el riesgo de toxicidad por tricíclicos y los efectos de discontinuación de los ISRS. Para evitar la toxicidad se da una dosis baja de tricíclico. Además, la discontinuación abrupta de los tricíclicos puede producir un rebote colinérgico al cambiarlo por un ISRS; en este caso, el *cross-taper* también puede ser efectivo[10].
7. Venlafaxina a bupropión, nefazodona o mirtazapina: estos medicamentos tienen todos distintos mecanismos de acción; el *cross-taper* será la opción de elección para el cambio entre estos medicamentos[14].

Combinación de antidepressivos

Consiste en la utilización de dos o más agentes para el manejo de un trastorno específico[11, 15]; este tipo de estrategia ayuda a suplir la acción antidepressiva de un medicamento ineficaz o parcialmente efectivo con otro antidepressivo[16]. Esta opción es un paso intermedio entre el cambio de medicación y la terapia de aumentación, y está orientada sobre una combinación racional de dos agentes que producen un amplio espectro de actividad sobre las diferentes vías monoaminérgicas[13].

1. En la práctica, los ISRS y la venlafaxina son combinados efectivamente con tricíclicos, reboxetina o mirtazapina, como agentes

noradrenérgicos (incremento de la función de noradrenalina a través del bloqueo de autoinhibición de los receptores α_2).

2. El bupropión combinado con ISRS fue la primera estrategia considerada por su efecto de potenciación serotoninérgica y activación de dopamina y noradrenalina; la información de esta combinación está basada en reportes anecdóticos, series de casos y pequeños estudios abiertos; las desventajas de esta combinación son el temblor y los ataques de pánico; sin embargo, disminuye la disfunción sexual que producen los ISRS[2, 16, 13].
3. Mirtazapina e ISRS: esta combinación ha sido descrita como beneficiosa en estudios abiertos de pacientes que no responden a los ISRS; se ha observado una respuesta hasta del 64% con la combinación de paroxetina. Esta combinación también se puede usar para manejar la disfunción sexual asociada a los ISRS. Las desventajas son la ganancia de peso y la sedación[2].
4. Reboxetina e ISRS: la hipótesis de Nelson se basa en que la combinación implica las dos vías (noradrenérgica y serotoninérgica) y puede proveer una ayuda sustancial. Hay un estudio que habla del efecto de la combinación de reboxetina y fluoxetina, y sugiere que es segura[2].
5. Venlafaxina e ISRS: existen reportes de la acumulación de venlafaxina cuando se administra con ISRS por la inhibición del CYP2D6, que produce un síndrome serotoninérgico o aumento de las cifras tensionales y serios efectos anticolinérgicos[2].
6. ISRS e ISRS: la potencia y la recaptación de serotonina varían *in vitro*. La paroxetina y la fluoxetina son relativamente inhibidores de la recaptación más potentes de noradrenalina que los otros ISRS y la sertralina es un inhibidor más potente de la recaptación de dopamina. De manera anecdótica, se ha descrito mejoría al usar esta combinación pero no se usa de manera frecuente. Las desventajas son el aumento en la intensidad de los efectos adversos serotoninérgicos y el riesgo de síndrome serotoninérgico[2].
7. IMAO y tricíclicos: se usa desde la década de 1960 cuando la eficacia fue descrita por William Sargent; sin embargo, esta combinación es peligrosa; los riesgos de interacciones se pueden minimizar si se toman precauciones razonables, pero la imipramina y la clomipramina no se recomiendan por el riesgo de síndrome serotoninérgico fatal[13].

8. ISRS y tricíclicos: los primeros estudios de series de casos sugerían que esta combinación podría ser efectiva; lo cual se demostró en el primer estudio sistemático realizado por Nelson con la combinación de fluoxetina, sertralina o fluvoxamina con nortriptilina; este tipo de combinaciones se asocian con mayores efectos adversos pero, debido a su potente actividad serotoninérgica y noradrenérgica, pueden ser más efectivas que cualquier otra estrategia[16].

Aumentación

La aumentación se puede definir como la utilización de agentes cuya indicación no es propiamente antidepressiva, aunque se usan para aumentar los efectos de los antidepressivos. Estas estrategias deben diferenciarse del tratamiento combinado, en el cual dos agentes se utilizan para tratar dos tipos diferentes de síntomas. Por ejemplo, la utilización de antipsicóticos puede emplearse como una medida de aumentación pero, en el caso de la depresión con sintomatología psicótica, su empleo se considera como una terapia combinada (utilización de medicamentos con fines diferentes)[11].

Una de las ventajas de la aumentación sobre el cambio de medicación es la reducción del riesgo de recaída después de discontinuar el antidepre-

sivo inicial en una respuesta parcial[11]. Después de obtener la remisión de los síntomas, la terapia de aumentación se debe mantener durante un periodo de 6 a 9 meses y, luego, se disminuye de forma gradual[2]. No hay estudios comparativos directos de terapia de aumentación *versus* cambio de medicamento; sin embargo, la aumentación podría tener un potencial de respuesta más rápida en comparación con el hecho de suspender un primer medicamento y empezar una monoterapia nueva (10). Las estrategias de aumentación en orden de mayor a menor evidencia incluyen:

1. **Litio:** introducido en 1981 por Zall *et al.* como potenciador de la neurotransmisión serotoninérgica. El litio ha sido el medicamento más estudiado como terapia de aumentación. Se inicia con dosis bajas, entre 300 y 900 mg por día; esta última dosis es la más efectiva con niveles séricos efectivos mínimos de 0,4 mEq/L. La respuesta se puede observar a las 48 horas de la adición del litio en 37% de los pacientes; los cambios significativos son evidentes a partir de la segunda semana en 36,5%, aproximadamente, y por encima de las dos semanas de tratamiento responde el 27,5%. A largo plazo, el grado de respuesta al litio es de 48%; 23% presenta una respuesta parcial y 29% presenta una pobre respuesta. Se conocen pocos factores de predicción de respuesta de aumentación al litio. Los pacientes con histo-

ria sugestiva de trastorno bipolar (hipomanía o historia familiar) responden mejor que los que no la tienen. La aumentación con litio es más efectiva con ciertos antidepresivos, especialmente con los ISRS[2, 8, 9, 11, 13, 17-20] .

2. **Hormona tiroidea:** es una de las estrategias más antiguas; fue descrita en 1969 por Prange y su mecanismo de acción es la potenciación noradrenérgica, corrección subclínica del hipotiroidismo y regulación de la actividad tiroidea intracelular. En el estudio original, se adicionó T3 a la imipramina y se obtuvo una respuesta más rápida que la combinación de imipramina y placebo; se sugiere que la combinación puede ser efectiva en pacientes refractarios. Estudios posteriores demostraron la efectividad de la T3. Un estudio sugiere que la T3 y el litio en terapias de aumentación son comparables en eficacia. La T3 ha sido usada con preferencia sobre la T4 porque su inicio de acción es más rápido. Las dosis de 25 a 50 µg han sido usadas satisfactoriamente en casos resistentes.

Esta estrategia no es muy popular en la actualidad porque los estudios no se han llevado a cabo con ISRS por la posibilidad de producir efectos adversos como ansiedad e insomnio. Los efectos terapéuticos se pueden observar a los pocos días de iniciado el tratamiento y son más evidentes hacia las

tres semanas de tratamiento; los pacientes que no responden en este tiempo, probablemente, requieren otro tipo de intervención. Las principales limitaciones radican en los controles de laboratorio y el cumplimiento del tratamiento[2, 8, 9, 11, 13, 19, 21-23].

3. **Anticonvulsivos:** muchos de los anticonvulsivos utilizados en la enfermedad bipolar, como carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentín y topiramato, se usan también en adición para el tratamiento de la depresión unipolar resistente. Sin embargo, no hay estudios en la literatura que avalen esta estrategia; ninguno de estos medicamentos ha sido bien estudiado como terapia de aumentación. La carbamazepina y el valproato necesitan control sanguíneo.

Sobre el valproato no hay estudios controlados que examinen su eficacia en el tratamiento de los episodios depresivos; sin embargo, algunos estudios reportan sus efectos antidepresivos. El efecto antidepresivo del valproato aparenta ser pobre; sin embargo, parece ser más efectivo en el tratamiento de la depresión por largos periodos y en la profilaxis de episodios depresivos. Uno de los mayores efectos antidepresivos estaría determinado por sus propiedades gabaérgicas. La dosis inicial es de 15 mg por kg de peso, la cual debe ser llevada hasta 60 mg por kg de peso.

El primer reporte de los efectos antidepressivos de la carbamazepina fue hecho por Ballenger y Post. Al compararla con otros antidepressivos, como la imipramina; se ha reportado que la carbamazepina produce la misma respuesta después de 4 semanas de tratamiento con disminución de la aparición de miedo, la autoagresión y los síntomas hipocondriacos. Se ha informado que es posible que los efectos dopaminérgicos y gabaérgicos sean la causa del efecto antidepressivo.

El gabapentín parece ser el medicamento más seguro y mejor tolerado. La lamotrigina reduce la actividad glutamérgica, requiere dosificarse de manera cuidadosa y de un monitoreo estrecho por el riesgo de complicaciones dermatológicas. La dosis inicial es de 25 mg por día y la dosis máxima es de 300 mg por día. Hay pocas investigaciones sobre terapia de aumentación en la depresión resistente; en periodos más cortos, puede observarse una mejor respuesta en pacientes con trastornos de ansiedad o síndromes asociados de dolor crónico[2, 5, 19, 24, 25].

4. **Antipsicóticos atípicos:** la nueva generación de antipsicóticos atípicos son agentes promisorios como estrategias de aumentación en la depresión resistente sin características psicóticas. La forma en que actuarían estos medicamentos estaría relacionada con las propiedades antagonistas

sobre el receptor de serotonina 2A y 2C. Existen varios reportes que sugieren que la adición de estos medicamentos como estrategia eficaz en el manejo de los casos resistentes, con buena tolerancia y seguridad, control y remisión de síntomas como anergia, entecimiento psicomotor y somnolencia.

Existen estudios con olanzapina, quetiapina, ziprasidona[26] y risperidona como terapias de aumentación a ISRS; no existe experiencia clínica adecuada con el uso de otros antidepressivos. Barbee y colaboradores, en un estudio retrospectivo en pacientes con depresión resistente estratificada según la escala de Tashe-Rush y manejados con antipsicóticos atípicos, como aumentación a diferentes antidepressivos, encontraron respuesta en 57% (21/37) de los que recibieron terapia con olanzapina, en 50% (7/14) con risperidona, en 33% (6/18) con quetiapina y en 10% (1/10) con ziprasidona; el aripiprazole no estaba aprobado en el momento de realizarse este estudio. Solamente existe un estudio doble ciego, controlado con placebo con olanzapina (5 a 20 mg por día) - fluoxetina que sugiere que podría ser la primera opción dentro de los antipsicóticos dada su respuesta rápida y eficaz. Se requieren otros estudios para considerar el uso sistemático de los antipsicóticos atípicos como terapias de aumentación[2, 9, 13, 27-30].

5. **Benzodiazepinas:** el uso concomitante de antidepresivos y benzodiazepinas en la práctica clínica es frecuente (33 a 41%); estas últimas se usan para manejar síntomas concomitantes como la ansiedad y las alteraciones del sueño; de éstas, el alprazolam y el lorazepam son las benzodiazepinas más usadas con antidepresivos. La eficacia antidepresiva de las benzodiazepinas se ha comparado con la de los antidepresivos tricíclicos, y solamente se ha encontrado una respuesta parcial para los síntomas ansiosos, pero no en la depresión, aunque hay datos no concluyentes que sugieren que el alprazolam y el adinazolam (no se encuentra disponible en el país) tendrían cierto efecto antidepresivo. Smith, en un estudio doble ciego de aumentación de fluoxetina con clonazepam, concluyó que esta terapia es efectiva en las primeras tres semanas de tratamiento, pero, hacia el día 42, los puntajes en la escala Hamilton para la depresión eran similares al uso de fluoxetina como monoterapia; la ventaja estaría en una probable reducción del riesgo suicida, disminución de los efectos secundarios e incremento en el cumplimiento terapéutico[19, 30]. La limitación para considerar a las benzodiazepinas como medicamentos de aumentación radica en que controlan algunos de los síntomas que se presentan asociados al cuadro afectivo de base, lo que las convertiría en una terapia combinada efectiva en las pri-

meras semanas de tratamiento pero no a largo plazo.

6. **Buspirona:** fue introducida como terapia de aumentación en los años noventa; los datos de preclínica y clínica sugieren que la buspirona posee actividad antidepresiva intrínseca[19]; su uso estaría relacionado con el agonismo parcial del receptor 5HT_{1A} (receptor somatodendrítico y postsináptico y en heterorreceptor) y antagonismo α_2 adrenérgico[30].

La buspirona ha mostrado ser útil al compararla contra el placebo como monoterapia en el manejo de la depresión; la experiencia clínica de aumentación con ISRS es efectiva (respuesta en el 65% de los casos), a corto plazo y de forma segura, pero debe considerarse que por sinergia en el mecanismo de acción puede producir síndrome serotoninérgico. Algunos reportes parecen mostrar una respuesta promisorio en la combinación pindolol-buspirona[19]. La respuesta a la buspirona como terapia de aumentación sería similar a la respuesta con litio o con hormona tiroidea[19, 30].

7. **Pindolol:** la aumentación con pindolol es una estrategia nueva introducida en los años 90, para uso combinado con los ISRS. Se ha propuesto que el pindolol bloquea los autorreceptores presinápticos en los que interfiere con la producción de serotonina. El interés actual en el

pindolol parece estar relacionado con el mecanismo de acción que se continúa estudiando; sin embargo, se cuestiona su uso en la depresión refractaria. En cuatro estudios se evidencia que el pindolol puede acelerar el efecto antidepressivo de los ISRS y en estudios posteriores se ha confirmado esta opción. En experimentos clínicos controlados se demuestra que hay una mayor tasa de respuesta cuando se combina inicialmente con ISRS. Dado que hay pocas contraindicaciones para su uso y éste es generalmente bien controlado, la aparición de la acción es rápida; además, es barato; se ha propuesto como una posibilidad en los algoritmos de tratamiento para la depresión[8, 11, 13, 19, 32, 33].

8. **Psicoestimulantes:** los psicoestimulantes pueden usarse en casos de depresión como monoterapia, aunque con disminución de los efectos antidepressivos a largo plazo; como terapia de aumentación en la resistencia a múltiples medicamentos es de mayor utilidad. La adición de pemoline, un simpaticomimético, en la terapia de aumentación de casos de depresión resistente al tratamiento incrementa los niveles de dopamina y noradrenalina. El uso de psicoestimulantes tendría utilidad en pacientes con anergia y apatía al incrementar la energía, el interés y el afecto. El metilfenidato y la dextroanfetamina pueden iniciarse a dosis de 2,5 y 5 mg por día, respectivamente, con un incremento gradual

hasta 60 mg por día en dosis divididas; el pemoline puede iniciarse a dosis de 18,75 mg al día e incrementarse hasta 112,5 mg al día[3, 35, 36].

9. **Hormonas sexuales:** la prevalencia de depresión se incrementa con la edad en los hombres, la cual se puede correlacionar con un decremento del 40% en los niveles de testosterona; la posibilidad de asociación con trastornos afectivos ha sido estudiada en sujetos hipogonadales. Wang reportó mejoría con el uso de testosterona en 51 sujetos hipogonadales deprimidos. En el estudio de 856 pacientes, Barret-Connor sugiere que el tratamiento con testosterona podría mejorar los trastornos afectivos en hombres ancianos que tienen bajos niveles de testosterona[37, 38]. Pope, en un estudio doble ciego aleatorio, empleó en 56 hombres testosterona transdérmica asociada al tratamiento antidepressivo y obtuvo respuesta satisfactoria a la depresión resistente[39].

Los estrógenos ejercen un profundo efecto sobre la conducta por la interacción con los receptores estrogénicos neuronales[2]. Debido a que las mujeres en edades perimenopáusicas tienen un mayor riesgo de depresión, la terapia de remplazo con estrógenos puede tener un efecto potencial en el tratamiento de la depresión durante esta época de la vida[40]. La dihidroepiandrosterona (DHEA) es el corticoesteroide más abundante en

la circulación de los humanos y tiene un papel fisiológico poco claro, además de ser un precursor para la testosterona y los estrógenos. La forma sulfatada (DHEA-s) parece tener un importante papel biológico en la regulación del afecto; un estudio preliminar doble ciego sugiere que una dosis de 90 mg por día puede ayudar en el manejo de la depresión refractaria[2].

10. **Triptófano:** en los estudios controlados, la adición del precursor de la serotonina, L-triptófano, al manejo con IMAO ha logrado mejoría de los síntomas de los pacientes sin depresión resistente, aunque no hay estudios que demuestren su eficacia en pacientes cuyos tratamientos han fallado. Sin embargo, se podría considerar su uso con precaución teniendo en cuenta la toxicidad por la potenciación serotoninérgica en pacientes que reciben litio e IMAO o litio y antidepresivos tricíclicos. No se recomienda su uso con ISRS[13, 41].

11. **Agonistas dopaminérgicos:** los estudios clínicos y preclínicos sugieren que la dopamina puede tener un papel en el desarrollo y el tratamiento de la depresión. La eficacia de la bromocriptina como antidepresivo se demostró en cuatro estudios abiertos con una respuesta del 57% en la depresión resistente. En un estudio doble ciego, Wells y Marken encontraron que la bromocriptina puede ser tan efectiva como la imipramina o la

amitriptilina. El piribidil es un agonista dopaminérgico postsináptico que a altas dosis presenta una respuesta clínica efectiva en 36% de los casos. No hay estudios publicados sobre la eficacia antidepresiva de la amantadina. El pergolide, un agonista dopaminérgico 20 a 30 veces más potente que la bromocriptina, ha sido efectivo como terapia de aumentación en 55% de los pacientes deprimidos en los que falla la respuesta a fluoxetina, tricíclicos, IMAO o trazodona.

Estos medicamentos se pueden iniciar con dosis bajas que se incrementan progresivamente hasta la dosis recomendada para la enfermedad de Parkinson. El pergolide se inicia a 0,05 mg por día y se puede incrementar hasta 0,1 a 0,15 mg, 2 a 3 veces al día, con un máximo de 5 mg al día. La bromocriptina se inicia a 1,25 mg por día y se incrementa cada 2 semanas hasta completar 20 a 30 mg día; aunque algunos pacientes pueden requerir 100 mg. La amantadina se inicia a dosis de 25 a 50 mg por día hasta 200 mg. Se pueden usar por espacio de 3 a 6 semanas, según su eficacia terapéutica, la cual puede ser evidente desde los pocos días de haberse iniciado su administración. No existe información adecuada sobre los riesgos de sucesos adversos serios; pueden presentarse náuseas, vómito e hipotensión ortostática, hasta confusión, alucinaciones y discinesias con altas dosis[19, 35].

12. **Vitaminas y otras sustancias.** *Ácidos grasos omega-3:* se ha generado interés sobre el posible efecto antidepresivo de estas sustancias, especialmente el ácido eicosapentaenoico a dosis diarias de 1 a 2 g. Los datos sugieren que su efecto antidepresivo se ejerce sobre los metabolitos de la serotonina; aunque no hay datos concluyentes, Nemets encontró que 2 g diarios de esta sustancia tenían una respuesta antidepresiva mayor (60%) que el placebo (10%)[2, 13].

Folato y S-adenosín-metionina. Estas dos sustancias hacen parte del ciclo del carbono y actúan en diferentes procesos metabólicos cerebrales; según la literatura, se sugiere que pueden tener efecto antidepresivo. Para Coppen y Bailey, la adición de folato (0,5 mg por día) a la fluoxetina presenta una respuesta significativamente mayor en mujeres, no en hombres, que el uso de fluoxetina y placebo[2, 42]. El uso de S-adenosín-metionina está basado en reportes anecdóticos[2].

13. **Dexametasona:** en la depresión mayor se observa un aumento de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, lo que plantea que la supresión de la actividad de este eje tiene alguna acción antidepresiva (en el subtipo melancólico)[43]. El RUA 486 (antagonista glucocorticoide)[44] y el ketoconazol[3] probablemente estarían indicados únicamente para suprimir el hipercortisolismo per-

sistente, con una respuesta en 30%, aproximadamente. La dexametasona, en dosis altas durante cortos periodos, es superior comparada con el placebo en el tratamiento de la depresión mayor[43].

14. **Opioides:** Stoll y Reuter[45], a partir de tres casos anecdóticos, dos de ellos de depresión refractaria, plantean el uso de la bupremorfina, la oxycodona y la oximorfina[2] en el tratamiento de la depresión, estadio V, aunque su uso debe considerarse como una opción razonable solamente en casos de depresión de muy difícil manejo.

15. **Inositol:** a pesar de los reportes anecdóticos positivos sobre el uso del inositol a dosis de 12 g por día, un reciente estudio controlado doble ciego no soporta su uso[2].

Discusión

Existe dificultad en la formulación de algoritmos de manejo debido a que cada intervención debe ser individualizada y analizada a la luz de las características clínicas del paciente y de los riesgos y beneficios de emplear una u otra medida[11]; además, existe poca información basada en claros indicios para el tratamiento de la depresión resistente[46, 47].

Antes de considerar resistente el manejo farmacológico de la depresión,

debe ampliarse la historia clínica del paciente, aclarando el diagnóstico, descartando psicopatología asociada, cumplimiento terapéutico, dosis y tiempos adecuados. Cuando se decida tomar una opción farmacológica alterna se deben considerar los efectos adversos, los factores económicos y la facilidad del cumplimiento del tratamiento. Existen factores psicosociales, ambientales y culturales que influyen en la resistencia al tratamiento en cuyo caso están indicadas las intervenciones psicoterapéuticas paralelas al tratamiento farmacológico. Se requiere ampliar el conocimiento de los factores neurobiológicos de la enfermedad así como investigaciones para decidir cuál estrategia es la más pertinente, según las características del cuadro depresivo. Las respuestas parciales permiten, igualmente, determinar el tipo de intervención -principalmente llevando el fármaco a su dosis máxima (optimización)- antes de implementar otra estrategia. Entre las causas de una mala respuesta al tratamiento se encuentra el uso inadecuado de los medicamentos; otros de los factores que se deben tener en cuenta cuando no se tiene respuesta a un tratamiento antidepresivo, son las enfermedades asociadas, como el hipotiroidismo, el abuso de sustancias y los trastornos de ansiedad, entre otras.

Las estrategias terapéuticas empleadas en los pacientes resistentes

son los cambios en la medicación y las terapias de aumentación; no se han realizado estudios comparativos entre estas dos estrategias y no hay evidencia clínica de cuál es la primera estrategia que se debe seguir al encontrar resistencia. Los estudios abiertos han demostrado la eficacia del cambio de medicación hasta en 50% de los pacientes[10]. El cambio debe hacerse por un medicamento que tenga un mecanismo de acción diferente al ya utilizado. Como segunda herramienta aparece la combinación de antidepresivos; en esta estrategia se complementa la acción antidepresiva de un medicamento ineficaz o parcialmente efectivo, basándose en la actividad sobre las diferentes vías monoamérgicas.

La tercera herramienta terapéutica es la aumentación, en la cual se utilizan agentes farmacológicos cuya indicación no es propiamente antidepresiva, pero que se ha encontrado que son eficaces en el manejo de la depresión resistente. Entre las sustancias empleadas como terapias de aumentación están el litio, la hormona tiroidea, los anticonvulsivos, los antipsicóticos atípicos, las benzodiazepinas, el pindolol, los psicoestimulantes, las hormonas sexuales, el triptófano, los agonistas dopaminérgicos, las vitaminas, la dexametasona, los opioides y el inositol.

Conclusiones

Existe muy poca información basada en la datos de los estudios sobre cuál estrategia podría ser la más adecuada para tratar la depresión resistente y los pasos a seguir en la implementación de terapias alternas, las cuales deben ser siempre individualizadas a cada paciente.

Bibliografía

1. Perlis RH, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Yeung A, Rosenbaum JF, Fava M. *Clinical and sociodemographic predictors of response to augmentation, or dose increase among depressed outpatients resistant to fluoxetine 20 mg/day*. Acta Psychiatr Scand 2003; 108: 432-8.
2. Fava M. *Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression*. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl. 18): 4-11.
3. Thase ME, Howland RH, Friedman ES. *Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 5-12.
4. Perlis RH, Iosifescu DV, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M. *Effect of medical comorbidity on response to fluoxetine augmentation or dose increase in outpatients with treatment-resistant depression*. Psychosomatics 2004; 45: 224-9.
5. Barbee JG, Jamhour NJ. *Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression*. J Clin Psychiatry 2002; 63: 737-41.
6. Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. *Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression systematic review*. Br J Psychiatry 2002; 181: 284-94.
7. Ellison J, Harney P. *Treatment-resistant depression and the collaborative treatment relationship*. J Psychother Pract Res 2000; 9: 7-17.
8. Nelson JC. *Overcoming treatment resistance in depression*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl.16): 13-9.
9. Thase ME. *What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression?* J Clin Psychiatry 2002; 63: 95-103.
10. Marangell L. *Switching antidepressants for treatment-resistant major depression*. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl. 18): 12-6.
11. Sussman N, Joffe R, Thase ME. *Augmentation of antidepressant medication*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 3-4.
12. Posternak MA, Zimmerman M. *Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients*. J Clin Psychiatry 2001; 62: 135-42.
13. Cowen P. *New drugs, old problems, revisiting... pharmacological of treatment resistant depression*. Advances in Psychiatric Treatment 2005; 11: 19-27.
14. Wan DD, Kundhur D, Solomons K, Yatham LN, Lam RW. *Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report*. J Psychiatry Neurosci 2003; 28: 55-9.
15. Shelton RC. *The use of antidepressants in novel combination therapies*. J Clin Psychiatry 2003; 64(Suppl. 2): 14-8.
16. Nelson JC. *Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic*

- combinations*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 65-8.
17. Dinan TG. *Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study*. Acta Psychiatr Scand 1993; 88: 300-1.
 18. Rouillon F, Gorwood P. *The use of lithium to augment antidepressant medication*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 32-7.
 19. Sussman N, Joffe R. *Antidepressant augmentation: conclusions and recommendations*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 70-2.
 20. Bschor T, Baethge C, Adli M, Lewitzka U, Eichmann U, Bauer M. *Hypothalamic-pituitary-thyroid system activity during lithium augmentation therapy in patients with unipolar major depression*. J Psychiatry Neurosci 2003; 28: 210-6.
 21. Joffe R. *The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 26-9.
 22. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. *Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression*. Am J Psychiatry 2000; 157: 1429-35.
 23. Joffe R. *Refractory depression: treatment strategies, with particular reference to the thyroid axis*. J Psychiatry Neurosci. 1997; 22: 327-31.
 24. Mann JJ. *The medical management of depression*. N Engl J Med 2005; 353: 1819.
 25. Dietrich D, Emrich H. *The use of anticonvulsivants to augment antidepressant medication*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 51-6.
 26. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. *Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder*. J Clin Psychiatry 2004; 65: 217-21.
 27. Barbee J, Conrad E, Jamhour N. *The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder*. J Clin Psychiatry 2004; 65: 975-80.
 28. Sharpley AL, Bhagwagar Z, Hafizi S, Whale WR, Gijsman HJ, Cowen PJ. *Risperidone augmentation decreases rapid eye movement sleep and decreases wake in treatment-resistant depressed patients*. J Clin Psychiatry 2003; 64: 192-6.
 29. Pitchot W, Anseau M. *Addition of olanzapine for treatment-resistant depression*. Am J Psychiatry 2001; 158: 1737-8.
 30. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. *A novel augmentation strategy for treating resistant major depression*. Am J Psychiatry 2001; 158: 131-4.
 31. Sussman N. *Anxiolytic antidepressant augmentation*. J Clin Psychiatry. 1998; 59 (Suppl. 5): 42-7.
 32. Blier P, Bergeron R. *The use of pindolol to potentiate antidepressant medication*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 16-22.
 33. Perry E, Berman R, Sanacora G, Anand A, Lynch-Colonese K, Charney D. *Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial*. J Clin Psychiatry 2004; 65: 238-43.

34. Benazzi F. *Pemoline augmentation for resistant depression*. J Psychiatry Neurosci 1997; 22(1): 71.
35. Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF. *Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies*. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl. 5): 60-3.
36. Benazzi F. *Pemoline augmentation for resistant depression*. J Psychiatry Neurosci 1997; 22: 71.
37. Barret-Connor E, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D. *Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo study*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 573-7.
38. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Korner A, Lammers C, Schmider J, Gotthardt U, Heuser I. *Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression*. Psychosom Med 1999; 61: 292-6.
39. Pope HG, Cohane G, Kanayama BA, Siegel AJ., Hudson J. *Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial*. Am J Psychiatry 2003; 160: 105-11.
40. Rasgon N, Altshuler L, Fairbanks L. *Estrogen-replacement therapy for depression (letter)*. Am J Psychiatry 2001; 158: 1738.
41. Young SN. *Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review*. J Psychiatry Neurosci 1991; 16: 241-6.
42. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M. *Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part I: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression*. J Clin Psychiatry 2004; 65: 1090-5.
43. Dinan TG, Lavelle E, Cooney J, Burnett F, Scott L, Dash A, Thakore J, Berti C. *Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression*. Acta Psychiatr Scand 1997; 95 (1): 58-61.
44. Murphy BE, Filipini D, Ghadirian AM. *Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486*. J Psychiatry Neurosci 1993; 18: 209-13.
45. Stoll A, Rueter S. *Treatment augmentation with opiates in severe and refractory major depression (letter)*. Am J Psychiatry 1999; 156: 2017.
46. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. *Management of treatment-resistant depression: psychotherapeutic perspectives*. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl. 18): 18-24.
47. Nemets B, Sthal Z, Belmaker R. *Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder*. Am J Psychiatry 2002; 159: 477-9.