

Consenso latinoamericano basado en la evidencia sobre el diagnóstico y manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento*

Jorge M. Tamayo,¹ Juan I. Rosales-Barrera,² Sergio J. Villaseñor-Bayardo,³ Carlos Rojas-Malpica,^{4*}

Información y acontecimientos

JUSTIFICACIÓN DEL CONSENSO

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad costosa y prevalente que suele asociarse con altas tasas de discapacidad funcional. La meta para el tratamiento del TDM debe ser lograr y mantener la remisión o el control completo de los síntomas depresivos por medio de la elección de un tratamiento antidepressivo efectivo. En ocasiones, a pesar de un tratamiento ceñido a la evidencia y de un número creciente de agentes antidepressivos disponibles para tratar la depresión, los pacientes no logran una respuesta favorable al tratamiento. Varios autores y organizaciones han creado modelos que pretenden definir las etapas de la depresión resistente/refractaria a tratamiento (DRT) en orden creciente de resistencia/refractariedad. En un artículo publicado en este número de **Salud Mental** se hace una descripción detallada de los modelos de diagnóstico en DRT más utilizados en la actualidad.¹

Pero, más allá de la complejidad diagnóstica de las DRT, se deben considerar también las diversas alternativas disponibles desde el punto de vista terapéutico que favorecen la publicación continua de artículos sobre el tema. Los resultados de esas publicaciones favorecen un incremento en la calidad de la atención, pero también constituyen una cantidad abrumadora de información difícil de asimilar para la mayoría de los clínicos. Y como la necesidad de éstos de mantenerse al día es constante e imperiosa, en procura de mejores y oportunas intervenciones diagnósticas y terapéuticas para sus pacientes, surge la necesidad de desarrollar estrategias que permitan no sólo una selección adecuada del material disponible, sino también la estandarización de prácticas clínicas efectivas. Una

alternativa reconocida por su validez estadística es el meta-análisis, el cual permite el análisis conjunto de los datos de varias publicaciones, aunque no siempre enfocado en las necesidades cotidianas del médico tratante. Otra alternativa involucra las guías prácticas diseñadas a partir de un consenso de expertos y que algunas veces se basan en la evidencia como es el caso de las guías británicas del Instituto Nacional de Experiencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés).

En la práctica médica suelen promoverse diferentes procedimientos ante una misma situación clínica. En ciertos casos esta variabilidad es aceptable, por ejemplo cuando la evidencia científica existente no es concluyente, cuando existe una limitación de recursos o cuando existen distintas opciones basadas en la evidencia. En otros casos, por el contrario, esta variabilidad se basa en supuestos o experiencias personales que impiden brindar a los pacientes opciones terapéuticas que pudieran ser las más apropiadas para sus necesidades. La estrategia del consenso basado en la evidencia ha ido ganando popularidad en los últimos años al demostrar ser una herramienta útil en la articulación de diferentes hallazgos y puntos de vista.

En el caso de la depresión refractaria/resistente al tratamiento (DRT) no existe en la actualidad una estandarización satisfactoria que abarque en forma consensuada el diagnóstico y los criterios de intervención, y la misma es prácticamente inexistente en Latinoamérica. Por esta razón se propuso la realización de un consenso basado en la mejor evidencia científica disponible apoyado por un grupo de expertos en DRT e importantes miembros de reconocidas sociedades psiquiátricas de Latinoamérica.

* En representación del grupo de trabajo del Consenso Latinoamericano en DRT: Julio Acha, Martha P. Ontiveros-Urbe, Enrique Chávez-León, Felipe Vázquez-Estupiñán, Rafael Castro-Román, César Bañuelos-Arzac, Ricardo Secín, Eduardo Corona-Tabares, Eduardo A. Madrigal-de León, Fernando López-Munguía, Jaqueline Zúñiga-Solana, Juan L. Vázquez-Hernández, Magdalena Ocampo-Regla, Paulina Reyes-Silva, Ricardo Virgen-Montelongo, Roberto Miranda-Camacho, Sergio M. Sarmiento, Yolanda Pica-Ruiz.

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

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

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

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

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

DESARROLLO Y METODOLOGÍA DEL CONSENSO

Consensuar, de acuerdo con el Diccionario de la Lengua Española, significa «adoptar una decisión de común acuerdo entre dos o más partes». Los consensos han sido utilizados desde la antigüedad, por medio de grupos de individuos con la suficiente experiencia y conocimientos para influir en la toma de decisiones tanto en el ámbito social como profesional. Sin embargo, incluso dentro de estos grupos, puede ser difícil llegar a acuerdos o decisiones comunes debido a la diferencia de opiniones de los miembros, la fuerza de las pruebas aportadas o, incluso, por los intereses particulares. Para reducir el riesgo de sesgo, una de las técnicas más útiles es el consenso basado en la evidencia. Así, los expertos evalúan las circunstancias clínicas y prácticas específicas para las recomendaciones basadas en la evidencia e incorporan sus propios valores y los del paciente (figura 1), de tal manera que los resultados pueden ser relevantes para contribuir a disminuir la variabilidad y mejorar la efectividad de la práctica clínica en un entorno en particular.^{2,3}

Con el fin de crear una base bibliográfica para el Consenso Latinoamericano en DRT, Tamayo et al.⁴ llevaron a cabo una revisión exhaustiva de la literatura médica la cual fue complementada con las publicaciones que sobre el tema aparecieron luego del Consenso. Esta amplia base bibliográfica fue contrastada con los aportes basados en la experiencia clínica de los expertos reunidos.

El grupo de trabajo no descuidó los aspectos referentes a la cultura latinoamericana y señaló que algunos procesos sociales generan tensiones colectivas que al interactuar con predisposiciones innatas contribuyen a la aparición de diversas morbilidades. La violencia, el problema geopolítico representado por el narcotráfico, la aculturación y las desigualdades sociales influyen en la distribución de la morbilidad, de la misma manera que la cultura ejerce un

efecto patoplástico en la expresión de muchas patologías y trastornos mentales. Algunos de los denominados «síndromes ligados a la cultura» no pueden ser entendidos desde una óptica que ignore lo antropológico, de la misma manera que no es posible desconocer las prácticas culturales para abordar la sintomatología del TDM. Además, la expresión de la culpa, la tristeza y los síntomas somáticos varían de una cultura a otra.⁵ En ese sentido, el Consenso Latinoamericano en DRT insta a tener en cuenta lo ideográfico, es decir, aquellos aspectos particulares con los que el enfermo y su comunidad asumen las características propias de la enfermedad.

El grupo de expertos estuvo constituido por reconocidos especialistas de la Psiquiatría en Latinoamérica provenientes de países como México, Venezuela, Perú y Colombia. Estos expertos son integrantes de prestigiosas sociedades científicas tales como la Asociación Psiquiátrica Mexicana (APM), el Grupo Latinoamericano de Estudios Transculturales, A.C. (GLADET), la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría (SMNyP) y la Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica (SMPB).

Previo a la realización del consenso, cada uno de los participantes recibió información con evidencia científica acerca del tema y una serie de preguntas que abarcaban los aspectos esenciales para el desarrollo del mismo. El grupo se reunió durante los días 6, 7 y 8 de febrero del 2009 en Bahías de Huatulco, Oaxaca, en la República Mexicana. Luego de varias presentaciones formales, el grupo de expertos se subdividió en subgrupos para realizar el análisis y discusión del material. Finalmente, los hallazgos fueron discutidos en la sesión plenaria y tenidos en cuenta en la elaboración del presente artículo. Las discusiones sostenidas fueron videograbadas y luego transcritas.

ACUERDOS LOGRADOS EN EL CONSENSO LATINOAMERICANO SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DRT

Considerando la evidencia publicada en la literatura científica y recogida en las revisiones publicadas en este mismo número de la revista **Salud Mental**^{1,4} junto con las realidades de nuestra región,⁵ se lograron varios acuerdos relacionados con el diagnóstico apropiado de las DRT y con su manejo a corto y largo plazo. Estos acuerdos se detallan a continuación y se basan en los Niveles Basados en la Evidencia Médica (NBEM) del Oxford Centre⁶ presentados en el cuadro 1.

Definiciones de las depresiones refractarias/resistentes al tratamiento (DRT)

Para el grupo de consenso, el objetivo primordial en el tratamiento de los pacientes con TDM es alcanzar la remisión

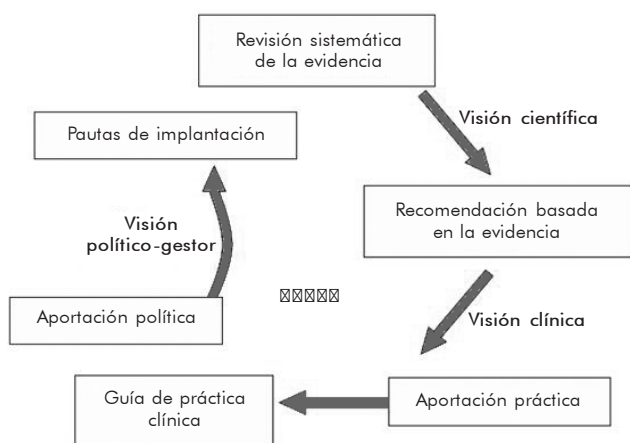


Figura 1. El ciclo de las guías de práctica clínica: evidencia, valores e interpretación.²

Cuadro 1. Niveles de medicina basada en la evidencia del Oxford Centre (adaptada)⁶

Nivel	Terapia/prevenición, etiología/eventos adversos	Diagnóstico
1a	RS (con homogeneidad*) de ECAs	RS (con homogeneidad*) estudios de diagnóstico de Nivel 1; NDC« con estudios 1b de diferentes centros clínicos
1b	1 sólo ECA (con intervalo de confianza estrecho)	Validación** de estudio de cohorte con buenos«« estándares de referencia; o NDC« evaluado en un solo centro clínico
1c	Todo o nada [§]	SpPins y SnNouts absolutos««
2a	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	RS (con homogeneidad*) de estudios diagnósticos de Nivel >2
2b	Estudio de cohorte individual (incluyendo ECAs de baja calidad; p.ej., <80% de seguimiento)	Estudio de cohortes exploratorio** con buenos«« estándares de referencia; NDC« después de derivación, o validado en muestras divididas ^{§§§} únicamente
2c	Investigación de «Desempeño»; estudios ecológicos	
3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles	RS (con homogeneidad*) de 3b y estudios mejores
3b	Estudio único de casos y controles	Estudio no consecutivo; o sin estándares de referencia debidamente aplicados
4	Series de casos (y estudios de casos y controles y de cohorte de pobre calidad ^{§§})	Estudio de casos y controles, sin o con pobres estándares de referencia
5	Opinión de experto sin valoración crítica, o basado en fisiología, banco de investigación o «principios básicos»	Opinión de experto sin valoración crítica, o basado en fisiología, banco de investigación o «principios básicos»

Abreviaturas: ECA, estudio controlado aleatorizado; NDC, normas de decisión clínica; RS, revisión sistemática

* Por homogeneidad sugieren una revisión sistemática libre de heterogeneidad o variaciones en las direcciones o grados de los resultados de los estudios individuales. No todas las revisiones sistemáticas con heterogeneidad estadísticamente significativa exhiben variaciones preocupantes y no todas las variaciones preocupantes deben ser estadísticamente significativas. Los estudios que exhiban heterogeneidades preocupantes deben ser marcados con «-» al final del nivel designado.

« Normas de decisión clínica. Son algoritmos o sistemas de puntuación que llevan a la estimación de un pronóstico o de una categoría diagnóstica.

§ Cuando todos los pacientes mueren antes de que el tratamiento esté disponible, pero con algunos supervivientes al estar disponible; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el tratamiento esté disponible pero ninguno lo hizo al estar disponible.

§§ Un estudio de cohortes o de casos y controles de pobre calidad es aquél que no permite diferenciar claramente los grupos de comparación y/o no permite medir las exposiciones y resultados de los grupos, no permite identificar o controlar apropiadamente variables conocidas y/o no cuenta con un seguimiento largo o completo de pacientes.

§§§ La validación de una muestra dividida se logra al obtener toda la información en un único tramo y luego se la divide artificialmente en «derivación» y muestras de «validación»

«« Un «SpPin absoluto» es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo domina el diagnóstico. Un «SnNout absoluto» es un hallazgo diagnóstico cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo domina el diagnóstico.

««« Los buenos estándares de referencia son independientes de la prueba y se aplican ciegamente u objetivamente a todos los pacientes. Los pobres estándares de referencia son azarosamente aplicados pero aún independientemente de la prueba. El uso de un estándar de referencia no independiente (donde la 'prueba' es incluida en la 'referencia', o donde la 'evaluación' afecta la 'referencia') sugiere un estudio de nivel 4.

** Los estudios de validación prueban la calidad de una escala de diagnóstico específica basada en una evidencia previa. Un estudio exploratorio recoge información y arrastra los datos (p.ej. usando un análisis de regresión logística) para determinar cuáles factores son 'significativos'.

y el nivel de funcionalidad premórbido (NBEM 1a).¹ Se acepta como umbral de respuesta o mejoría incompleta una disminución del 50% o más respecto al puntaje basal de la HAM-D o la MADRS, y remisión como un puntaje final en la HAM-D de 7 o menos (NBEM 1a).¹ Otro concepto clínico de remisión mencionado en la bibliografía es el que permite que los pacientes tengan menos de dos síntomas pero de forma leve (concepto no compartido por todos los miembros del consenso) (NBEM 5); o bien, que regresen al nivel previo de funcionamiento psicosocial (aceptado por todos los miembros del consenso) (NBEM 2a).¹

La falta de un concepto estandarizado de DRT y de criterios terapéuticos más específicos dificulta la posibilidad de abordar el problema de forma oportuna. Nos referimos a que en muchas ocasiones la decisión de esperar a la respuesta de un tratamiento antes de hacer una modifi-

cación dependerá de la propia experiencia del clínico, la gravedad de la enfermedad y las circunstancias del paciente y su colaboración para tomar más de un medicamento. Si bien el sistema de clasificación de las DRT de Thase y Rush no es el único propuesto hasta el día de hoy, y contiene varios aspectos ya descritos que le restan precisión, el grupo de expertos consideró que, salvo el nivel I que hace referencia a un primer intento fallido con un antidepresivo, los niveles II, III, IV y V de ese sistema han sido tradicionalmente usados en Latinoamérica para referirse a pacientes con DRT. Por lo tanto, se propone que se considere como DRT a una condición caracterizada por la ausencia de remisión a dos esquemas de tratamiento con dos antidepresivos diferentes usando dosis máximas terapéuticas (NBEM 1b).¹ La literatura médica sugiere diferentes periodos de tiempo para el logro de la remisión y que van

Cuadro 2. Criterios sugeridos para el diagnóstico de DRT (Consenso Latinoamericano)

-
- A. El paciente tiene un diagnóstico de trastorno depresivo mayor unipolar.
- B. El paciente ha recibido dos esquemas de tratamiento con dos antidepresivos de distintas familias durante al menos seis semanas cada uno y en dosis similares o por encima de las máximas recomendadas por la evidencia científica, y con adecuado apego al tratamiento.
- C. Los esquemas de tratamiento mencionados en el criterio B no han conseguido la remisión o la respuesta terapéutica ha sido parcial. El grado de respuesta se puede definir con base en:
1. Las escalas clinimétricas como la HAM-D o la MADRS;
 2. La opinión del paciente sobre su nivel de funcionamiento y calidad de vida, o
 3. El juicio clínico acompañado o no de escalas que midan funcionalidad.
- D. Se ha descartado la presencia de un trastorno bipolar, un trastorno esquizoafectivo o de un trastorno de la personalidad y la sintomatología depresiva no se debe a una condición médica general ni es inducida por medicamentos o sustancias.
-

de seis a 12 semanas con adecuado nivel de adherencia (NBEM 1a).¹ El grupo de consenso estuvo dividido respecto a considerar tres o hasta seis meses como un período máximo adecuado para lograr la remisión siempre y cuando el paciente exhiba respuesta parcial progresiva al tratamiento (NBEM 2b). Finalmente, una serie de criterios fundamentales que permiten esclarecer el diagnóstico de una DRT son sometidos a consideración y aprobados (cuadro 2).

Se presentó una interesante discusión respecto a cuál es el término apropiado para describir a pacientes que no alcanzan la remisión con el tratamiento. Conceptos publicados previamente en la bibliografía iberoamericana como «depresión resistente al tratamiento» y «depresión refractaria al tratamiento» han sido usados frecuentemente como sinónimos. Consultando al Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, se encontraron las siguientes definiciones:

- *Refractario(ria)*: Del latín *refractarius*; obstinado, pertinaz. Dicho de un material: Que resiste la acción del fuego sin alterarse.
- *Resistente*: Que resiste o es capaz de resistir.
- *Resistir*: Del latín *resistere*. Tolerar, aguantar o sufrir.

En la literatura médica anglosajona los conceptos «*resistant*» y «*refractory*», son manejados también como sinónimos. Por ejemplo, en un artículo Thase y Rush hacen referencia a su esquema de cinco niveles para definir gravedad progresiva de la depresión *resistente* al tratamiento, pero luego señalan que los pacientes en los niveles 3, 4 y 5 son considerados como *refractarios* al tratamiento.⁷

Los conceptos de resistencia o de refractariedad provienen posiblemente de las descripciones de pérdida de eficacia de la antibioterapia en una o varias poblaciones. ¿Son realmente las bacterias resistentes al antibiótico

o son refractarias al antibiótico? En este caso las bacterias como tal son resistentes al antibiótico, porque les permite fabricar una serie de proteínas que anulan o inactivan ese antibiótico, creando resistencia. Pero, hasta hoy, no se ha sabido de mecanismos neuronales que se activen para generar una resistencia al antidepresivo en las primeras semanas de administración como si lo haría una bacteria con el antibiótico. El término refractariedad, al hacer referencia a algo que se resiste a cambiar, podría ser más apropiado porque las alteraciones neurobiológicas propias de la depresión son en sí mismas las responsables de esa falta de respuesta. En otras palabras, las áreas cerebrales involucradas en la depresión no están desarrollando mecanismos adicionales para prevenir la actividad del antidepresivo y más bien su nivel de alteración es tal que el antidepresivo no encuentra los sustratos biológicos para ejercer su efecto sobre las proteínas que son su blanco terapéutico. Esto no debe confundirse con el fenómeno de taquifilaxia en el que el efecto terapéutico se pierde con el transcurso de los meses o los años y que en ningún caso forma parte de las definiciones de DRT. En todo caso, el grupo de consenso consideró que el uso de los términos sigue siendo discutible y es por ello que se ha decidido utilizar los dos adjetivos simultáneamente: «resistente/refractaria».

Por último, se recalcó la necesidad de descartar todos aquellos casos de pseudo-refractariedad en los que se debería practicar una reevaluación diagnóstica. La comorbilidad con enfermedades no psiquiátricas, que puede ser esclarecida por medio de pruebas de laboratorio, debe ser tomada en cuenta al igual que la comorbilidad psiquiátrica (NBEM 2a). También habría que hacer un diagnóstico diferencial con la depresión crónica (con más de dos años de evolución).¹ En este caso particular, el DSM IV-TR considera el criterio de tiempo mayor a dos años pero sin precisar si los mismos son bajo tratamiento o sin él.⁸ Si fuese sin tratamiento se referiría a un concepto meramente clínico, pero si es con tratamiento probablemente se referiría a una DRT (NBEM 1b).⁹

En cuanto al manejo de la DRT, el grupo de consenso elaboró un algoritmo con base en la evidencia científica y en cada uno de los puntos considerados a continuación (figura 2).

Optimización

Ante un paciente deprimido algunos miembros del consenso consideran como primera opción a los ISRS (NBEM5), mientras otros consideran que los antidepresivos duales deben ser considerados también como tratamientos de primera elección en la depresión mayor (NBEM 5). Se acordó que los antidepresivos de segunda generación (ISRS y duales) son los más seguros y accesibles en la actualidad respecto a los antidepresivos de primera generación (ATC e IMAO) (NBEM 1a).⁴

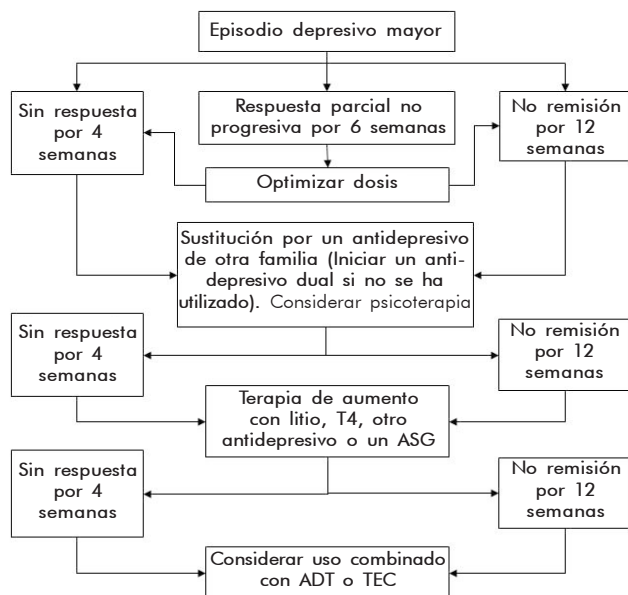


Figura 2. Algoritmo sugerido por el Consenso Latinoamericano para el manejo de las DRT. (Abreviaturas: ADT, antidepresivo tricíclico; ASG, antipsicótico de segunda generación; TEC, terapia electro-convulsiva).

En caso de pobre respuesta o ausencia de remisión el primer paso debe ser la optimización del tratamiento por medio de la elevación de las dosis hasta niveles de tolerabilidad adecuados y por un tiempo adecuado a partir del momento de la optimización (NBEM 1a).⁴ En el caso de Latinoamérica, es necesario determinar la dosis máxima de los antidepresivos con los que se cuenta. Se han realizado al respecto pocos estudios en población hispanoamericana («hispanos/latinos» de acuerdo a la calificación anual en EU) pero sugieren que las dosis deben ser similares a las observadas en otras poblaciones (p.ej. caucásicos) si se quieren lograr altas tasas de remisión (NBEM 2a).^{10,11} Esto contradice observaciones clínicas tempranas que sugerían una mayor respuesta de los «latinos» a dosis bajas de los antidepresivos en comparación con los caucásicos.¹²

Teniendo en cuenta que la optimización como un aumento de la dosis del primer antidepresivo introduce nuevos cambios a nivel neurobioquímico, se deben esperar otra vez entre cuatro a seis semanas para evaluar si ese incremento de la dosis fue eficaz (NBEM 2a),⁴ o si por el contrario se debe considerar el cambio a otro antidepresivo. Las dosis mínimas o máximas sugeridas para cada antidepresivo se basan en las aprobaciones regulatorias de cada medicamento y en el Consenso Internacional para Trastorno Depresivo Mayor¹³ (cuadro 3).

Cambio de tratamiento

El cambio de tratamiento en pacientes con depresión mayor se recomienda si la impresión clínica o el puntaje de

las escalas utilizadas para valorar la gravedad de la depresión muestran mínimos cambios y por un tiempo no mayor de cuatro a 12 semanas luego de la optimización del medicamento seleccionado (NBEM 2b). El grupo de consenso, basado en algunas publicaciones, sugiere que el cambio sea efectuado cuando hayan transcurrido dos a cuatro semanas sin respuesta alguna luego de la optimización, o bien, 12 semanas sin remisión luego de la optimización (NBEM 2b).⁴

El cambio puede efectuarse a otro antidepresivo de la misma clase o de una clase diferente (NBEM 1b). Sin embargo, algunos estudios parecen indicar que la estrategia de cambio a una clase diferente podría ser más eficaz (NBEM 2b).⁴

Adición/potenciación

Cuando la respuesta es subóptima o no hay remisión luego de cambiar de un antidepresivo a otro, la estrategia que recomienda el consenso en DRT es la de la adición de otro fármaco (NBEM 1a). Muchos de estos fármacos no exhiben un marcado efecto antidepresivo cuando se administran en monoterapia pero pueden aumentar la potencia del antidepresivo al que se adicionan. El grupo de consenso recomienda la utilización de medicamentos como el litio

Cuadro 3. Dosis de optimización de los medicamentos antidepresivos¹³

Nombre	Dosis/día óptima	Dosis/día máxima
<i>Antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos</i>		
• Clorimipramina	100 mg	250 mg
• Amitriptilina	100 mg	300 mg
• Maprotilina	100 mg	225 mg
• Desipramina	100 mg	300 mg
• Nortriptilina	75 mg	200 mg
• Imipramina	100 mg	300 mg
• Doxepina	75 mg	300 mg
<i>Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs)</i>		
• Fenzilina	45 mg	90 mg
• Tranilcipromina	30 mg	60 mg
<i>Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs)</i>		
• Fluoxetina	20 mg	40–80 mg
• Fluvoxamina	100 mg	300 mg
• Paroxetina	20 mg	60 mg
• Sertralina	50–100 mg	200 mg
• Citalopram	20 mg	60 mg
• Escitalopram	10 mg	30 mg
<i>Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRNSs)</i>		
• Venlafaxina	75–150 mg	375 mg
• Duloxetina	60 mg	120 mg
• Milnacipram	100 mg	200 mg
<i>Otros antidepresivos</i>		
• Trazodona	75–200 mg	600 mg
• Bupropión	300 mg	450 mg
• Mirtazapina	15–30 mg	45 mg
• Agomelatina	25 mg	50 mg
• Amoxapina	100 mg	400 mg

(NBEM 2b), la T3 (triyodotironina) (NBEM 2b) o los antipsicóticos de segunda generación (ASG) como primera línea de elección (NBEM 1a).⁴ Al respecto, el grupo de consenso considera que los estudios de la combinación olanzapina + fluoxetina son los únicos que utilizan definiciones estandarizadas de DRT, mientras que las combinaciones de antidepresivos más otros ASG utilizan criterios y definiciones arbitrarias tales como «respuesta inadecuada a los antidepresivos» que hacen difícil la comparación de los resultados.

La combinación de dos o más antidepresivos también debe ser tomada en cuenta, especialmente la de ISRS + mirtazapina (NBEM 2b), duales más mirtazapina (NBEM 2b) y bupropión más ISRS (NBEM 2b).⁴ El uso de otros compuestos sin actividad antidepresiva primaria como los psicoestimulantes, anticonvulsivantes y la bupiriona serían alternativas válidas, aunque menos respaldadas, al igual que otros compuestos como la S-adenosil-metionina (SAME), pindolol, pramipexole y modafinilo (NBEM 3 a 4). Estudios preliminares con ketamina y riluzole (moduladores glutamatérgicos), algunos en pacientes con depresión bipolar refractaria, muestran resultados prometedores y podrían ser tenidos en cuenta en casos excepcionales bajo estrecha vigilancia de seguridad (NBEM 4).⁴

La adición de psicoterapia debe ser considerada en las primeras etapas de la DRT. Sin embargo, los pocos estudios disponibles en pacientes con TCC no muestran resultados significativamente superiores a otras estrategias y el tiempo de inicio de respuesta parece ser mayor (NBEM 2b).⁴

Terapias de estimulación cerebral

La TEC cuenta con amplio apoyo en la bibliografía para ser utilizada en pacientes con DRT luego de múltiples intentos con estrategias de optimización, adición o combinación sin resultados satisfactorios (NBEM 2b).⁴ Sin embargo, el grupo de consenso reconoce que los costos, la escasa o nula disponibilidad en varias regiones latinoamericanas, junto con el estigma que aún rodea a la TEC entre el público, la convierten en una técnica poco utilizada en proporción a otras intervenciones, principalmente farmacológicas. Incluso se hizo el cuestionamiento sobre si antes de proceder a administrar fármacos para la potenciación, no sería mejor indicar directamente la TEC en un afán por prevenir el deterioro funcional del paciente y el creciente sufrimiento. No hubo acuerdo al respecto.

Respecto a otras intervenciones no farmacológicas, el grupo de consenso coincide en la poca evidencia disponible con la estimulación del nervio vago (ENV), especialmente con un estudio doble-cego negativo (NBEM 2b a 4). La estimulación magnética transcraneana (EMT) requiere aún mayor evidencia para demostrar su eficacia en la DRT (NBEM 3a) y, finalmente, la estimulación cerebral profunda (ECP) de áreas como el núcleo *accumbens* y el cíngulo

subgenudo promete ser una alternativa válida en pacientes con DRT requiriéndose aún más estudios, especialmente enfocados a su seguridad (NBEM 4).⁴

CONCLUSIONES

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

Este Consenso Latinoamericano en DRT parte de una revisión de los ensayos controlados aleatorizados y de meta-análisis con el fin de iniciar una discusión acerca del impacto de la investigación actual en la práctica clínica de la región, que debería traducirse, en definitiva, en mejorías duraderas de los resultados y en el pronóstico de los pacientes. Luego de la optimización de las dosis o el cambio de antidepresivos, el grupo de consenso concluye que, en nuestro medio, entre las estrategias de aumento, el uso de litio, hormona tiroidea, un antidepresivo adicional y los ASG son las alternativas de primera línea por su disponibilidad y familiaridad para los clínicos. En general, la evidencia sugiere que se pueden lograr tasas de remisión entre el 25% y el 50% con las terapias de aumento, aunque con algunas diferencias entre los medicamentos recomendados. El uso del litio y de la hormona tiroidea, por ejemplo, si bien cuenta con niveles de evidencia aceptables, está basado en estudios de muestras pequeñas, con diseños objetables y en pacientes menos refractarios que los que suelen incluirse en los estudios actuales.⁴ De todas las estrategias para aumentar la respuesta a los antidepresivos de nueva generación, la evidencia apoya con más frecuencia al uso de los ASG, aunque ni la rentabilidad ni el beneficio a largo plazo de esta estrategia han sido bien establecidos.

Por otro lado, los estudios producidos en la región en pacientes con DRT son escasos y se basan en el reporte de casos la mayoría de las veces. Las revisiones producidas en la región, por otro lado, no siempre tienen en cuenta la realidad de nuestro entorno.¹⁴ Aunque este grupo de consenso tuvo que basarse en la información encontrada en la bibliografía mundial, procuró tener en cuenta los escenarios que rodean a cada decisión clínica cuando se trata de pacientes con DRT. Es por esto que no se apoyan las propuestas de hacer dos o tres décadas en las que se invitaba a prescribir dosis más bajas en los pacientes latinoamericanos con depresión. También se sugiere cautela a la hora de recomendar intervenciones en desarrollo que aún no cuen-

tan con adecuada evidencia y experiencia en los países de la región. No se incluyen como opciones medicamentos como los IMAO que han sido descontinuados de casi todos los países latinoamericanos o la ENV, que si bien es practicada en algunos centros de la región, no cuenta con el aval de todas las entidades regulatorias ni con la aprobación de los que día a día se ocupan de los pacientes con depresión mayor.

El grupo de consenso abordó los aspectos referentes a la cultura latinoamericana y señaló que los procesos culturales generan tensiones colectivas capaces de interactuar con predisposiciones innatas que llevan a la aparición de ciertas condiciones psiquiátricas como el TDM. La expresión de la culpa, la tristeza y los síntomas somáticos varían de una cultura a otra, y lo que para algunos es una respuesta inadecuada al antidepressivo, y por lo tanto merecedor del rótulo de DRT, para otros son expresiones culturales normales que no deben ser entendidas como síntomas residuales y mucho menos como signos de resistencia/refractariedad.

REFERENCIAS

1. Tamayo JM, Rosales-Barrera JI, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental* 2011;34:247-255.
2. Browman G, Gómez de la Cámara A, Haynes B et al. Herramientas para la práctica de la medicina basada en la evidencia (y II). Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia: de abajo-arriba. *Med Clin (Barc)* 2001;116:267-270.
3. Asua J. Entre el consenso y la evidencia científica. *Gac Sanit* 2005;19:65-70.
4. Tamayo JM, Rosales-Barrera JI, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Revisión de la literatura sobre el manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental* 2011;34:257-266.
5. Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C, Albarrán AJ, González-Saray AG. Un enfoque transcultural de la depresión. En: *Manual de trastornos mentales*. Rivero-Almanzor LE, Zárate-Hidalgo L (eds). México D.F.: Asociación Psiquiátrica Mexicana; 2005; pp. 123-129.
6. Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of Evidence. March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Consultada el 28 de enero del 2011.
7. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Supl 13):23-29.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Cuarta edición. Texto revisado, Washington D.C.: 2000.
9. Souery D, Amsterdam J, De Montigny C et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
10. Sánchez-Lacay JA, Lewis-Fernández R, Goetz D et al. Open trial of nefazodone among Hispanics with major depression: efficacy, tolerability, and adherence issues. *Depress Anxiety* 2001;13:118-124.
11. Lewis-Fernández R, Blanco C, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and efficacy in US Hispanic and majority Caucasian patients. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1379-1390.
12. Marcos LR, Cancro R. Pharmacotherapy of Hispanic depressed patients: clinical observations. *Am J Psychother* 1982;36:505-512.
13. Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg DJ et al. International consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(supl E1):e08.
14. BIREME/PAHO/WHO. Base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud - LILACS: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=i&form=F> (última búsqueda, marzo 2011).

Artículo sin conflicto de intereses