

Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento

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

Actualización por temas

SUMMARY

Major depressive disorder (MDD) is characterized by high rates of medical morbidity, low productivity, low life expectancy, and high rates of suicide. Therefore, the treatment of depressed patients involves, among others, an early diagnosis and treatment of the disease. Although an increasing number of antidepressants to treat MDD are available, approximately half of the patients do not respond, and near of two-thirds do not achieve remission after a first treatment attempt.

For this project, it was conducted a detailed review using several databases such as MEDLINE, PsycINFO, EMBASE, the Cochrane Library, and LILACS from 1949 to March 2011 crossing terms related to the diagnosis and impact of the DRT. Unfortunately, original publications on DRT in Latin America are scarce and the findings and conclusions of this review have been based almost entirely on Anglo-Saxon scientific evidence.

In a similar manner as described by medical microbiology, a major depressive episode (MDE) can be considered refractory when it has not responded to an adequate treatment with an established therapy. What constitutes an inadequate treatment has been the subject of considerable debate, but most experts would probably say it is the failure to achieve remission. The rationale for this approach is that not achieving remission often results in changes in work performance, increased risk of recurrences, chronicity, suicide, and impaired social functioning.

Before considering a patient as TRD, is necessary to confirm the diagnosis of unipolar MDD ruling out other psychiatric disorders such as bipolar disorder, or other non-psychiatric medical diseases. After clarifying the diagnosis, and in the absence of remission, the physician is confronted with a great diversity of definitions and clinical criteria suggested for DRT. This variety of diagnostic alternatives, rather than enrich the portfolio of treatment options for DRT, often leads to serious discrepancies that hinder the effective management of the DRT.

Unfortunately, more than 50 years after the discovery of the first antidepressants and increased knowledge about the neurobiological mechanisms of MDD and their interactions with the environment, for now there are no uniform guidelines on the definition and treatment of patients with DRT. Perhaps, the most accepted definition of DRT in the literature is that in which an inadequate response after one or two courses of antidepressant treatment with dose optimization, appropriate time of administration (usually between 8 and 12 weeks) and high level of adherence and compliance can be assured.

Among the models proposed for the diagnosis of the DRT, Thase and Rush developed a frequently used tool, although with a predictive

value, regarding the outcome of treatment, not systematically evaluated. It is based on five steps or levels that arbitrarily assume that the lack of remission after one single trial with an appropriate treatment is just enough to make a diagnosis of DRT. In addition, certain interventions such as tricyclic antidepressants or monoamine oxidase inhibitors are considered superior to first-line strategies available today.

This review also defines the differential diagnosis of DRT such as pseudo-resistance, chronic depression, bipolar depression and tachyphylaxis, and describes the costs and consequences of DRT with an inadequate intervention.

Key words: Refractory-depression, resistant-depression, pseudo-resistance, chronic depression, bipolar depression, tachyphylaxis.

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor (TDM) se acompaña de altas tasas de morbilidad médica, baja productividad, disminución de la esperanza de vida, altas tasas de suicidio y ha sido considerado como la primera causa de discapacidad laboral en las Américas. Por ello, la atención al paciente deprimido implica, entre otras cosas, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado del padecimiento. Aunque un número creciente de agentes antidepressivos está disponible para tratar la depresión, aproximadamente la mitad de los pacientes no responden y hasta dos tercios no logran la remisión después del tratamiento de primera línea.

Para este proyecto se llevó a cabo una revisión detallada utilizando varias bases de datos como MEDLINE, PsycINFO, EMBASE, the Cochrane Library y LILACS, desde 1949 hasta marzo 2011, cruzando términos por medio de un sistema de búsqueda predefinido que permitió incluir artículos relevantes en relación al diagnóstico e impacto de las DRT. Desafortunadamente, las publicaciones originales en América Latina sobre DRT son escasas y los resultados y conclusiones de esta revisión han debido basarse casi en su totalidad en la producción científica anglosajona.

En forma análoga a lo descrito por la microbiología médica, un episodio depresivo mayor (EDM) puede ser considerado como resistente al tratamiento cuando no ha respondido a un tratamiento adecuado con una terapia establecida. Lo que constituye una respuesta inadecuada ha sido objeto de considerable debate, pero la mayoría de los expertos hoy en día probablemente dirían que es el fracaso en el logro de la remisión. La justificación de este enfoque es que no conseguir la remisión, a pesar del tratamiento sugerido,

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

suele dar lugar a la presencia de síntomas depresivos residuales (como insomnio, fatiga, dolores y ansiedad), que se han asociado de manera consistente con un peor efecto antidepressivo, alteraciones en el rendimiento laboral y un mayor riesgo de recurrencias, cronicidad, suicidio y deterioro del funcionamiento social en comparación con los pacientes cuya depresión está totalmente en remisión.

Cuando se inicia una terapia con antidepressivos, los clínicos deben mantener la prudencia terapéutica para no sobre-estimularla. Los pacientes deben saber que la mayoría de las personas no alcanzan la remisión con rapidez y que los síntomas residuales son comunes. Según la intensidad de los síntomas residuales y otros factores, como la comorbilidad y el número de ensayos antes del fracaso terapéutico, una estrategia tan simple como la continuación del tratamiento con antidepressivos por algunas semanas más puede ser suficiente para alcanzar la remisión. En muchos casos, sin embargo, puede ser necesario el cambio a otro antidepressivo, la adición de otros medicamentos o la combinación con otro antidepressivo. Un artículo publicado en este número de la revista describe en detalle las estrategias terapéuticas para pacientes con depresión refractaria/resistente al tratamiento (DRT) (Tamayo et al., 2011).

Antes de proceder a clasificar un paciente deprimido como refractario/resistente al tratamiento es necesario confirmar el diagnóstico de TDM unipolar, descartando otros trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar u otras enfermedades médicas no psiquiátricas. Luego de la aclaración diagnóstica, y ante la ausencia de remisión, el médico se ve enfrentado a una gran diversidad en las definiciones y criterios clínicos sugeridos para las DRT. Esta variedad de alternativas diagnósticas, antes que enriquecer el portafolio de opciones terapéuticas, suele llevar a serias discrepancias que entorpecen la eficacia de su manejo, especialmente en países como los latinoamericanos donde los consensos basados en las necesidades regionales son escasos.

Desafortunadamente, a más de 50 años del descubrimiento de los primeros antidepressivos y de un mayor conocimiento sobre los mecanismos neurobiológicos del TDM y sus interacciones con el entorno, no existen por ahora directrices uniformes sobre la definición y tratamiento de los pacientes con DRT. En la última década se ha publicado un número creciente de estudios de intervención en pacientes con este diagnóstico pero sin criterios operacionales consensuados y con más de 10 definiciones dispares. Quizá la definición más utilizada en la literatura médica es la de una respuesta insuficiente posterior a uno o dos esquemas de tratamiento antidepressivo que ha sido optimizado en dosis, administrado por un tiempo adecuado (usualmente entre ocho y 12 semanas) y en el que se tiene un nivel de certeza elevado sobre la adherencia y cumplimiento del mismo por parte del paciente.

Las dosis subterapéuticas de los antidepressivos han sido reconocidas como una de las principales causas de la falta de remisión al tratamiento. Con el transcurso del tiempo la recomendación de dosis adecuadas ha aumentado de 150 mg/día a 250-300 mg/día de imipramina o su equivalente. La mayoría de los estudios, o bien no proporcionan la dosis máxima que se necesita para describir un tratamiento previo como un fracaso o un éxito, o sólo se refieren a ellas de forma genérica con frases como «las dosis adecuadas».

Respecto a la duración óptima del tratamiento farmacológico en el TDM, muchos estudios clínicos aleatorizados y controlados

utilizan un límite arbitrario de ocho semanas para la obtención de respuesta y/o remisión. Esto puede sesgar la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes con TDM si se tiene en cuenta que estudios más prolongados (por encima de 10 semanas) pueden dar lugar a la aparición de la remisión clínica en pacientes que serían considerados previamente como resistentes o refractarios.

Otro paso importante hacia la evaluación del nivel de resistencia/refractoriedad en un paciente con TDM se refiere al nivel de adherencia o cumplimiento con la medicación, lo que puede representar hasta un 20% de los diagnósticos de DRT. Sin embargo, pocos estudios han tenido en cuenta esta variable.

Entre los modelos propuestos para el diagnóstico de la DRT, el de Thase y Rush ha sido considerado una herramienta muy útil, pero su valor predictivo con respecto a los resultados del tratamiento todavía no se ha evaluado sistemáticamente y parte de premisas que requieren de mayor sustentación clínica. Está basado en cinco pasos o niveles en los que se asume arbitrariamente que la falta de remisión a un solo ensayo farmacológico adecuado es suficiente para hacer el diagnóstico de DRT. Además, ciertas intervenciones como el uso de antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa se consideran superiores a las estrategias de primera línea disponibles. El *Modelo europeo de etapas para clasificar las DRT* las define, a diferencia del modelo de Thase y Rush, como la falta de respuesta a dos o más ensayos adecuados con antidepressivos diferentes en dosis adecuadas durante un período de seis a ocho semanas. Además, el modelo europeo propone la existencia de una enfermedad llamada «depresión resistente crónica», la cual se define como un episodio de DRT que dura más de un año, a pesar de las intervenciones adecuadas. El problema del modelo europeo sigue siendo que la duración de los «tratamientos adecuados» y la distinción entre las DRT y la depresión crónica resistente fueron establecidas en forma arbitraria. Por último, el *modelo de clasificación de DRT del Hospital General de Massachusetts*, tiene en cuenta tanto el número de ensayos clínicos fallidos previos así como la intensidad y optimización de cada ensayo, pero sin asumir nada respecto a una jerarquía de clases de antidepressivos. Este modelo genera una variable continua que refleja el grado de resistencia/refractoriedad de la depresión, con puntajes más altos para indicar una mayor resistencia/refractoriedad al tratamiento. Sin embargo la fiabilidad de los datos sigue estando limitada por la precisión del recuerdo de los pacientes y la calidad de los registros médicos. Además, las puntuaciones atribuidas a cada enfoque de tratamiento parecen un tanto arbitrarias.

En el texto también se definen los diagnósticos diferenciales de DRT como la pseudo-resistencia, la depresión crónica, la depresión bipolar y los fenómenos de taquifilaxia, y se describen los costos y consecuencias de una DRT con un inadecuado manejo.

En última instancia, y debido a la ausencia de una definición estandarizada del concepto de DRT y de criterios adecuados de respuesta terapéutica, la decisión de esperar para hacer un cambio de antidepressivo, potenciar o combinar antidepressivos con otros medicamentos, dependerá en buena medida de la propia experiencia del clínico, la gravedad de los síntomas y los efectos adversos asociados a los tratamientos.

Palabras clave: Depresión refractaria, depresión resistente, pseudoresistencia, depresión crónica, depresión bipolar, taquifilaxia.

INTRODUCCIÓN

La medicina y todas sus áreas de especialización se caracterizan por una evolución y cambio constantes debidos, en

un amplio porcentaje, a la influencia de nuevas y mejores tecnologías, a la disponibilidad de nuevos y mejores medicamentos y al renovado interés en la relación médico-paciente y en el área de la salud comunitaria, entre otros. Dado

que el especialista en psiquiatría se ve en la necesidad constante de actualizar sus conocimientos con el fin de implementar cada vez más, mejores y oportunas intervenciones diagnósticas y terapéuticas en sus pacientes, surge la necesidad de desarrollar estrategias que permitan no sólo una selección adecuada del material que se nos ofrece sino también la estandarización de prácticas clínicas efectivas.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad cuya cronicidad y discapacidad ocasionan una importante disminución en el funcionamiento del individuo que la padece y conlleva enormes costos a nivel personal, familiar y social. Esto es especialmente cierto para un determinado grupo de pacientes con depresión que no responden adecuadamente al tratamiento implementado: los pacientes con depresión refractaria/resistente al tratamiento (DRT).¹ El TDM ha sido considerado, además, como la primera causa de incapacidad laboral en las Américas.² Por ello, la atención al paciente deprimido implica entre otras cosas el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado del padecimiento. Sin embargo hay que considerar que en ocasiones, a pesar de un tratamiento adecuado, cabe la posibilidad de que el paciente no tenga una respuesta favorable al mismo. Por ello la atención al paciente deprimido implica, entre otras cosas, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado del padecimiento.

Aunque un número creciente de agentes antidepresivos está disponible para tratar la depresión, aproximadamente la mitad de los pacientes no responden y hasta dos tercios no logran la remisión después del tratamiento de primera línea.³ Se considera que existe una remisión cuando se registra una disminución en el puntaje total de la escala de Hamilton para depresión (HAM-D) igual o inferior al umbral de siete puntos al final del tratamiento agudo que suele ser de seis a 12 semanas en la mayoría de los estudios controlados y aleatorizados. La remisión clínica también puede definirse como un estado en el que el paciente no refiere síntoma alguno, o cuando hay dos o menos síntomas leves reportados, o cuando el paciente regresa a su nivel de funcionamiento psicosocial previo.³

MATERIALES Y MÉTODOS

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

Para seleccionar los artículos relevantes para esta revisión se cruzaron términos como «depresión resistente» o «depresión refractaria» («treatment-resistant depresión») con términos como «definición», «clasificación», «modelos», «diagnóstico diferencial», «prevalencia», «curso», «impacto», entre otros.

DEFINICIONES DE LAS DRT

En forma análoga a lo descrito por la microbiología médica, un episodio depresivo mayor (EDM) puede ser considerado como resistente/refractario al tratamiento cuando no ha respondido a un tratamiento adecuado con una terapia establecida.⁴ Qué constituye una respuesta inadecuada ha sido objeto de considerable debate, pero la mayoría de los expertos hoy en día probablemente dirían que es el fracaso en el logro de la remisión.⁵⁻⁷ La justificación de este enfoque es que no conseguir la remisión, a pesar del tratamiento sugerido, suele dar lugar a la presencia de síntomas depresivos residuales (como insomnio, fatiga y ansiedad), que se han asociado de manera consistente con un pobre efecto antidepresivo, mayor riesgo de recurrencias y de deterioro del funcionamiento psicosocial.⁸ Además, en comparación con los pacientes cuya depresión está totalmente en remisión, los pacientes con respuesta incompleta tienen un mayor riesgo de recurrencias,⁹ de cronicidad con una duración cada vez más corta entre los episodios,⁹ de alteraciones en el rendimiento laboral¹⁰ y de suicidio.¹¹

Cuando se inicia una terapia con antidepresivos, los clínicos deben mantener la prudencia terapéutica para no sobrevalorar ninguna terapia. Los pacientes deben saber que la mayoría de las personas no alcanzan la remisión con rapidez y que los síntomas residuales son comunes. Según la intensidad de los síntomas residuales y otros factores, como la comorbilidad y el número de ensayos antes del fracaso terapéutico, una estrategia tan simple como la continuación del tratamiento con antidepresivos por algunas semanas más puede ser suficiente para alcanzar la remisión. En muchos casos, sin embargo, puede ser necesario el cambio a otro antidepresivo, la adición de otros medicamentos o la combinación con otro antidepresivo.

En la última década se ha publicado un número creciente de estudios de intervención en la DRT. Sin embargo, un problema importante ha sido la falta de criterios operacionales consensuados para las DRT pues se pueden encontrar más de 10 definiciones dispares en una búsqueda de la literatura médica especializada.^{12,13} Estas definiciones van desde la falta de respuesta a un proceso adecuado de un antidepresivo por un mínimo de cuatro semanas, a un resultado fallido de al menos un ensayo con terapia electro-convulsiva (TEC). Sin embargo, ninguna de estas definiciones ha sido examinada de manera sistemática. Además, los estudios disponibles han utilizado criterios diferentes a la hora de precisar el número y las características de las intervenciones farmacológicas previas en términos de dosis, titulación y duración.¹³

Una revisión reciente encontró once términos o expresiones diferentes para denominar las depresiones que no remiten al tratamiento: «depresión resistente al tratamiento» (n=17), «depresión resistente a la medicación» (n=10), «depresión resistente» (n=5), «depresión refractaria» (n=4),

«depresión refractaria al tratamiento» (n=3), «depresión resistente a la terapia» (n=2), «depresión resistente a los medicamentos» (n=2), «depresión refractaria a los antidepresivos» (n=1), «depresión resistente a la farmacoterapia» (n=1), «depresión resistente a los antidepresivos» (n=1) y «depresión refractaria a la farmacoterapia» (n=1). La distinción entre «resistente» y «refractaria» parece ser arbitraria, ya que estas construcciones están superpuestas y semánticamente tanto «refractariedad» como «resistencia» son sinónimos y podrían, en principio, ser intercambiables.¹⁴ Una revisión en LILACS, entidad que se especializa en indizar las revistas latinoamericanas y del Caribe del área de la salud, muestra que la mayoría de los autores latinoamericanos prefiere el término «refractario».¹⁵

No se ha logrado tampoco un acuerdo con respecto al número mínimo de ensayos previos con antidepresivos ni al tipo de antidepresivos. En consecuencia, los estudios oscilan entre un tratamiento con antidepresivo previo fallido (n=5) y al menos dos ensayos previos con medicamentos de diferentes clases terapéuticas (n=8). Por otra parte, la mayoría de los ensayos controlados aleatorios sólo tienen en cuenta el EDM actual, sin considerar episodios de refractariedad previos.¹⁴

Las dosis sub-terapéuticas de los antidepresivos se ha reconocido históricamente como una de las principales causas de la falta de remisión al tratamiento y, con el transcurso del tiempo, la recomendación de dosis optimizadas ha aumentado de 150 mg/día a 250-300 mg/día de imipramina o su equivalente.¹⁶ La mayoría de los estudios sobre DRT, o bien no proporcionan la dosis máxima que se necesita para describir un tratamiento previo como un fracaso o éxito (n=22), o sólo se refieren a ellas de forma genérica (n=12), por ejemplo: «las dosis adecuadas». Además, mientras algunos estudios utilizaron los niveles en sangre para determinar la idoneidad del tratamiento con antidepresivos tricíclicos (ATC), otros sólo utilizaron esquemas de dosis «en el rango terapéutico».¹⁴

La duración óptima del tratamiento farmacológico necesario para obtener una respuesta en los pacientes con DRT puede ser considerablemente más larga que las cuatro o seis semanas de duración que suelen usarse en los estudios clínicos aleatorizados y controlados.⁵ Esto representa una dificultad si se tiene en cuenta que estudios más prolongados (por encima de 10 semanas) pueden dar lugar a una respuesta terapéutica en algunos casos considerados previamente como resistentes o refractarios.¹⁷ En la revisión de Berlim y Turecki,¹⁴ la duración mínima del tratamiento de los ensayos controlados aleatorios incluidos va desde ≥ 4 semanas (n=18) a ≥ 8 semanas (n=3), con ocho estudios con una duración de ≥ 6 semanas. Además, un número significativo de estudios (n=18) no presentaron información sobre la duración de los períodos de tratamiento previo. Por último, ninguno de los ensayos controlados aleatorios evaluados precisó si los períodos de titulación

de las dosis de los antidepresivos se consideraban o no como parte de la duración total del estudio.

Además, como será mencionado más adelante, el nivel de adherencia o cumplimiento con la medicación puede comprometer la evaluación del nivel de resistencia/refractariedad.¹³ Por lo tanto, los estudios futuros deberían ser más consistentes en la tarea de determinar el nivel de cumplimiento de los tratamientos antes de emitir cualquier conclusión sobre el nivel de resistencia/refractariedad, teniendo cuidado de no incluir en sus muestras los casos sospechosos de baja adherencia en los intentos de tratamiento antidepresivo previos.

MODELOS DE ETAPAS DE TRATAMIENTO DE LAS DRT

Aunque se han utilizado diferentes criterios para definir las DRT, parece que se está llegando a un consenso general respecto a que la resistencia/refractariedad al tratamiento es clínicamente significativa cuando un episodio de depresión mayor no ha mejorado después de al menos dos intentos adecuados con distintas clases de antidepresivos.^{6,8,17} Sólo dos (4.25%) de los estudios revisados por Berlim y Turecki¹⁴ no incluyen los intentos de tratamiento de EDM previos en sus definiciones de DRT.

Los modelos más utilizados a nivel mundial son:

1. *Thase y Rush*: Este modelo ha sido uno de los más utilizados¹⁸ (cuadro 1), pero su valor predictivo con respecto a los resultados del tratamiento todavía no se ha evaluado sistemáticamente y se han señalado varias imprecisiones metodológicas con respecto a este modelo de clasificación:⁵ 1. No tiene en cuenta la dosis y/o duración de cada intento terapéutico (un ensayo con altas dosis de un antidepresivo durante 12 semanas pueda considerarse análogo a uno con las dosis de antidepresivos estándar durante seis semanas); 2. Asu-

Cuadro 1. Sistema de clasificación de las DRT de Thase y Rush:¹⁸ Niveles de resistencia

Etapa I:	Fracaso de al menos un estudio adecuado de una clase principal de antidepresivo.
Etapa II:	Resistencia/refractariedad en la etapa I, más el fracaso de un antidepresivo de una clase claramente diferente de la utilizada en la etapa I.
Etapa III:	Resistencia/refractariedad en la etapa II, más el fracaso de un ensayo adecuado con un ATC.
Etapa IV:	Resistencia/refractariedad en la etapa III, más el fracaso de un ensayo adecuado con un IMAO.
Etapa V:	Resistencia/refractariedad en la etapa IV, más un fracaso en la aplicación de una sesión de TEC bilateral.

Abreviaturas: ATC, antidepresivo tricíclico; DRT, depresiones refractarias a tratamiento; IMAO, inhibidor de la monoaminooxidasa; TEC, terapia electroconvulsiva.

[]

me una jerarquización implícita de los tratamientos antidepressivos al considerar superiores a los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) sobre los ATC; 3. No tiene en cuenta la importancia de la adición de otros medicamentos o las estrategias de combinación con dos o más antidepressivos (un paciente con EDM que no ha respondido a dos ensayos previos con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina [ISRS] más litio, estimulantes o antipsicóticos de segunda generación [ASG] puede ser considerado menos resistente/refractario que un paciente con EDM que no ha respondido a dos antidepressivos de diferentes clases); 4. Asume además que la falta de respuesta a dos agentes de diferentes clases es más significativa que la falta de respuesta a dos agentes de la misma clase e, indirectamente, que el cambio de antidepressivo en la misma clase es menos eficaz que el cambio a un antidepressivo de un clase diferente.

2. *Modelo europeo de etapas para clasificar las DRT:* De acuerdo a este modelo, las DRT se definen como la falta de respuesta a dos ensayos adecuados con antidepressivos diferentes en dosis adecuadas durante un período de seis a ocho semanas¹⁹ (cuadro 2). Esto contrasta con la clasificación de Thase y Rush, en la que la resistencia/refractariedad se refiere al fracaso de al menos un ensayo adecuado. Además, el modelo europeo propone la existencia de una enfermedad llamada «depresión resistente crónica», la cual se define como un episodio de DRT que dura más de un año, a pesar de las intervenciones adecuadas. El problema del modelo europeo sigue siendo que la duración de los «tratamientos adecuados» y la distinción entre las DRT y la depresión crónica resistente fueron establecidas en forma arbitraria.

Cuadro 2. Sistema de clasificación europea de las DRT¹⁹

A. No respondedor

Sin respuesta a un ensayo adecuado (seis a ocho semanas) con uno de los siguientes tratamientos:

- Antidepressivos tricíclicos
- Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
- Inhibidores de la monoaminoxidasa
- Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (duales)
- Terapia electro-convulsiva
- Otros antidepressivos

B. DRT

Resistencia a dos o más ensayos adecuados con tratamientos antidepressivos. Duración de los ensayos:

- DRT 1: 12-16 semanas
- DRT 2: 18-24 semanas
- DRT 3: 24-32 semanas
- DRT 4: 30-40 semanas
- DRT 5: 36 semanas-un año

C. DRT crónica

Resistencia a varios ensayos con antidepressivos, incluso estrategia de aumento. Duración de los ensayos: al menos 12 meses.

Cuadro 3. Sistema de clasificación de las DRT del Hospital General de Massachusetts (HGM)⁵

1. Sin respuesta a un ensayo adecuado (al menos seis semanas con dosis adecuadas de un antidepressivo) que genera un puntaje general de resistencia/refractariedad (un punto por cada ensayo).
2. Optimización de la dosis, optimización de la duración y aumento/combinación de cada ensayo (basado en un cuestionario del HGM de respuesta al tratamiento antidepressivo), lo que permite incrementar el puntaje total en 0.5 puntos por cada ensayo de optimización o aumento.
3. El uso de terapia electroconvulsiva incrementa el puntaje total en tres puntos.

3. *Modelo de etapas de tratamiento del Hospital General de Massachusetts para la clasificación de las DRT:* El modelo de clasificación del Hospital General de Massachusetts (HGM)⁵ (cuadro 3) tiene en cuenta tanto el número de ensayos clínicos fallidos previos así como la intensidad y optimización de cada ensayo, pero sin asumir nada respecto a una jerarquía de clases de antidepressivos. Este modelo genera una variable continua que refleja el grado de resistencia/refractariedad de la depresión, con puntajes más altos para indicar una mayor resistencia/refractariedad al tratamiento. Sin embargo, la fiabilidad de los datos se ve afectada por la precisión del recuerdo de los pacientes y la calidad de los registros médicos. Además, las puntuaciones atribuidas a cada enfoque de tratamiento parecen un tanto arbitrarias y no está claro, por ejemplo, por qué el número de intentos con antidepressivos aumenta la puntuación global en 0.5 puntos, mientras que la terapia electro-convulsiva lo hace en tres puntos, valores que no parecen haber sido validados empíricamente sino, más bien, elegidos en forma arbitraria.²⁰

Recientemente, Petersen et al.²¹ publicaron el primer esfuerzo para poner a prueba empíricamente el método de clasificación del Hospital General de Massachusetts y el de Thase y Rush. Para ello evaluaron ambos enfoques en la predicción del estado de remisión en una muestra de 115 pacientes ambulatorios con un EDM actual. Sus resultados sugieren, en primera instancia, que ambos modelos están altamente correlacionados, pero con el uso del análisis multivariado el modelo del HGM demostró una capacidad significativamente mayor para predecir el estado de falta de remisión.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DRT

1. *Pseudo-resistencia:* El término pseudo-resistencia²² hace referencia a la falta de respuesta a un tratamiento inadecuado, en términos de duración o de la dosis de los antidepressivos utilizados. Es necesario explorar prime-

ro si cualquier paciente que presente una respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo ha recibido una intervención adecuada durante al menos ocho a 12 semanas, con dosis prescritas en el rango terapéutico y con adecuado nivel de cumplimiento o adherencia.⁵ El uso concomitante de inductores metabólicos (por ejemplo, fármacos que pueden aumentar el metabolismo y la tasa de eliminación del antidepresivo) o la presencia de polimorfismos que conducen a un metabolismo rápido de los medicamentos, pueden estar asociados con una reducción relativa de los niveles sanguíneos de antidepresivos y producir una respuesta insuficiente. En estas circunstancias puede ser de ayuda medir los niveles plasmáticos del antidepresivo.⁵ El problema con los antidepresivos más nuevos es que la relación de las dosis con los niveles sanguíneos no ha sido bien estudiada o no ha sido establecida, ni se ha investigado adecuadamente su papel en las DRT. Por lo tanto es difícil para los médicos saber cuándo alguien no está respondiendo a un tratamiento con antidepresivos específicos debido a factores farmacocinéticos. Sin embargo, la falta de respuesta en ausencia de cualquier efecto secundario puede hacer considerar la posibilidad de un nivel sérico inadecuado. La falta de adherencia o cumplimiento con la medicación, por otro lado, puede dar cuenta de hasta un 20% de los supuestos casos de DRT. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el cumplimiento por parte de los pacientes o lo ha considerado como un componente clave para la evaluación del nivel de resistencia/refractoriedad.¹³

2. *Depresiones crónicas:* Debe hacerse una importante distinción entre los términos DRT y depresión crónica porque con frecuencia se utilizan como sinónimos para describir la falta de respuesta a un número indeterminado de ensayos adecuados. Este tipo de terminología a menudo causa confusión y lleva a la inclusión de una población muy heterogénea dentro de las muestras de DRT. La cronicidad implica un episodio depresivo mayor continuamente sostenido durante al menos dos años en los que no necesariamente se ha utilizado terapia todo el tiempo. Por lo tanto, sólo algunos casos de depresión crónica corresponden a pacientes con DRT, mientras otros son pacientes con cuadros de pseudo-resistencia.²⁰
3. *Depresión bipolar:* Una revisión en pacientes ambulatorios consecutivos ingresados en los últimos 10 años en un hospital de trastornos psiquiátricos, en Canadá, mostró que en el proceso de admisión, el 53% de los pacientes diagnosticados inicialmente como unipolares fueron re-diagnosticados luego con un trastorno bipolar, y hasta el 80% de los pacientes con DRT exhibían síntomas bipolares aislados en algún momento de sus vidas.²³ Según Ghaemi et al.,²⁴ la falta de respuesta a corto plazo es más frecuente en la depresión

bipolar que en la unipolar. Además, la pérdida de respuesta a largo plazo es 3.4 veces más frecuente y la recurrencia depresiva tras el retiro de los medicamentos es 4.7 veces menos frecuente en los pacientes bipolares, en comparación con los unipolares. En el estudio polaco DEP-BI, el porcentaje de pacientes con DRT fue significativamente mayor en pacientes bipolares que en los sujetos unipolares.²⁵ En otro estudio, de un total de 164 pacientes ambulatorios con DRT, 18% fueron considerados bipolares de una forma «definitiva», «muy probable» o «posible» en la entrevista inicial.²⁶ Finalmente, un proyecto multicéntrico de DRT (TRES-DEP), también llevado a cabo en Polonia, mostró que el porcentaje de pacientes con DRT con puntajes positivos para bipolaridad fue significativamente mayor que en el grupo sin DRT (43.9% vs. 30.05%; $p=0.00001$). El modelo de regresión logística múltiple mostró que los factores de riesgo independientes para resistencia/refractoriedad al tratamiento fueron: puntaje de 14 o más en la escala para exploración de espectro bipolar, la HCL-32 (OR=1.61, $p=0.008$), edad de aparición antes de los 20 años (OR=2.30, $p=0.036$), más de tres episodios depresivos previos (OR = 1.52 entre 4 y 10 episodios previos; $p=0.031$ y OR=2.95 para ≥ 11 episodios; $p=0.038$), la falta de remisión (OR=22.07, $p=0.001$) o la remisión parcial (OR=10.4, $p=0.001$).²⁷

4. *Taquifilaxia:* Una forma especial de DRT está representada por la reaparición de los síntomas depresivos durante el tratamiento antidepresivo continuo.²⁸ Las recurrencias durante el tratamiento antidepresivo continuo parecen suceder con tasas de entre 10 y 30%.²⁹ Los resultados de un estudio reciente muestran que la pérdida tardía de la respuesta antidepresiva fue significativamente más común en pacientes bipolares en comparación con los deprimidos unipolares.³⁰

PREVALENCIA Y CURSO DE LAS DRT

A pesar del uso extendido de los antidepresivos, la DRT es un problema clínico común. Aunque las DRT pueden tener graves consecuencias clínicas y sociales, nuestro conocimiento de su curso a largo plazo se basa en un grupo heterogéneo de estudios de calidad limitada.³¹ Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados por depresión mayor no responden satisfactoriamente al primer ensayo con un antidepresivo.¹⁹ Además, una proporción considerable de los casos presentan una evolución insatisfactoria en las observaciones de seguimiento, en las que hasta un 20% de los pacientes manifiestan síntomas activos dos años después de la aparición del primer EDM.⁵ Un meta-análisis de ensayos clínicos reportó una tasa de respuesta parcial en el 12-15% y de respuesta negativa en el 19-34% de los pacientes tratados con antidepresivos.³² Incluso una gran proporción

de individuos (hasta el 15%) seguirán sintiéndose significativamente deprimidos a pesar de diversas intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas intensivas.³³

Sobre la base de un grupo de pacientes moderadamente resistentes/refractarios al tratamiento que no habían respondido a entre dos y seis tratamientos para la depresión, Dunner et al.³⁴ observaron que, al cabo de uno y dos años de seguimiento, la tasa de remisión con un tratamiento naturalista (no determinado por un ensayo clínico) fue de sólo 3.6% y 7.8%, respectivamente.

La presencia de síntomas residuales y el número de fracasos terapéuticos tienen un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con DRT. La tasa de recurrencias entre los que entran a seguimiento con síntomas residuales después del tratamiento antidepresivo solo (aquellos con resistencia/refractariedad sub-sindrómica) fue de 58.6%. Esto es significativamente peor que la tasa de recurrencias de los que siguen en tratamiento tras lograr la remisión completa (47.4%) ($p=0.01$).³¹ Aunque la tasa global de recidivas en pacientes que alcanzan la remisión aumenta con cada paso sucesivo de tratamiento (55.3% después del paso dos, 64.6% después del paso tres y 71.1% después del paso cuatro) ($p=0.0001$), este aumento es aún más pronunciado entre los que se incorporan al seguimiento sin alcanzar la remisión completa (67.7% después del paso dos, 76% después del paso tres y 83.3% después del paso cuatro) ($p=0.0001$). La tendencia lineal para incrementos en recidivas es incluso más grande en los que continúan con síntomas residuales que en los que utilizan combinación de antidepresivos, tengan o no síntomas residuales.³¹

Otros dos estudios confirman una mayor tasa de recaídas (76% versus 25%)³⁵ y de recurrencias (56% versus 42%) entre los que presentan síntomas residuales y aquellos que alcanzan la remisión a corto plazo.³⁶ A largo plazo no hubo diferencia significativa en la tasa de recurrencias entre los dos grupos (74% versus 70%). Sin embargo, aquellos con síntomas residuales fueron más propensos a tener síntomas persistentes (crónicos) durante el seguimiento.³⁶

La búsqueda de predictores, es decir variables socio-demográficas y clínicas válidas y sólidas de la resistencia/refractariedad a un tratamiento antidepresivo, sólo ha mostrado resultados contradictorios. Esto se debe en parte al hecho de que muchos estudios de predictibilidad publicados contaban con tamaños de muestra bastante pequeños. Además, no está claro si los predictores son independientes del tipo de tratamiento. Por ejemplo, la depresión atípica, un subtipo de trastorno depresivo mayor, se ha asociado con una peor respuesta al tratamiento con ATC.³⁷ Las formas crónicas de la depresión, como las que tienen una duración de dos años o más, o la depresión doble (EDM superpuesto a un trastorno distímico), se han asociado también con un peor resultado en algunos estudios.³⁸

Un factor común que contribuye a la aparición de las DRT es la comorbilidad psiquiátrica. El abuso de sustancias,

e incluso el consumo moderado de alcohol, se han asociado con una peor respuesta al tratamiento antidepresivo,³⁹ al igual que los trastornos de ansiedad comórbidos (depresión ansiosa)⁴⁰ y los trastornos de personalidad.¹⁶ También se ha asociado a las DRT la comorbilidad de enfermedades no psiquiátricas (artritis, problemas circulatorios, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, trastornos neurológicos, cáncer de páncreas, trastornos del tejido conectivo, carencias vitamínicas e infecciones virales), varios tipos de medicamentos (inmunosupresores, esteroides y sedantes), la disminución subjetiva del apoyo social, un pobre ajuste social, relaciones interpersonales inadecuadas y los síntomas psicóticos asociados al EDM.^{5,16,20}

IMPACTO DE LAS DRT

La meta para el tratamiento del TDM es lograr y mantener la remisión.⁴¹ Una gran proporción de la carga social y económica causada por la depresión puede ser atribuible a las DRT.^{42,43} Hay varias razones para esto. En primer lugar, las DRT son frecuentes. La aplicación de las definiciones usuales sugieren que las DRT afectan a un 20-30% de las personas con TDM,^{3,44} y esta cifra aumenta hasta un máximo de 60% si las DRT se definen (como probablemente debería ser) como la ausencia de remisión.^{3,42} En segundo lugar, la duración y gravedad del TDM, las cuales son mayores en las DRT, son determinantes importantes de la carga de morbilidad.⁴⁵ En tercer lugar, los pacientes con DRT son más propensos a sufrir de trastornos comórbidos psiquiátricos y no psiquiátricos, a experimentar un deterioro funcional marcado y prolongado y a incurrir en mayores gastos médicos.^{5,6,12,46,47}

Los pacientes con DRT tienen por lo menos dos veces más probabilidades de ser hospitalizados y asisten al menos un 12% más a consulta externa que los pacientes sin ese diagnóstico ($p<0.02$). Los pacientes en el grupo hospitalizado con DRT representan más de seis veces la media total de los gastos médicos de los pacientes sin DRT ($p<0.001$), mientras sus costos totales relacionados con la depresión son 19 veces mayores que los de los pacientes en el grupo de comparación ($p<0.001$). La DRT también se asocia con el uso de 1.4 a tres veces más medicamentos psicotrópicos (incluyendo antidepresivos) ($p<0.001$).^{4,48}

CONCLUSIONES

La carencia de una definición estandarizada del concepto de DRT y de criterios adecuados de respuesta terapéutica, dificultan el manejo de pacientes con TDM que no logran la remisión con uno o más cursos de tratamiento. Todas las clasificaciones sugeridas hasta la fecha para definir las DRT son arbitrarias, parcialmente basadas en la evidencia,

supeditadas a los hallazgos farmacológicos puntuales de la época en que se escriben y con serias incongruencias, lo que dificulta la construcción de un sistema diagnóstico universal y perdurable. Estos sistemas de clasificación, en muchos casos, permiten que la decisión de esperar para hacer un cambio de antidepressivo o asociar otro medicamento, dependa en buena medida de la propia experiencia del clínico, la gravedad de los síntomas y los efectos adversos de los tratamientos seleccionados.

Considerando que el objetivo más importante al tratar un paciente con TDM debe ser la remisión y el retorno a la funcionalidad previa, que las DRT son a veces fruto de manejos inadecuados por parte de los médicos tratantes o del incumplimiento de los pacientes y que las DRT son frecuentes, costosas y con consecuencias devastadoras, la búsqueda de un sistema de clasificación estandarizado y basado en la evidencia, junto con la búsqueda de nuevos medicamentos y la realización de estudios con una metodología más rigurosa, permitirán intervenciones oportunas y efectivas que conduzcan a la reducción de esa devastadora condición.

REFERENCIAS

- Panzarino P Jr. The costs of depression: direct and indirect; treatment versus nontreatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(supl 20):11-14.
- Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-392.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
- Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:963-971.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-659.
- Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66(supl 8):5-12.
- Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom* 2006;75:139-153.
- Rush AJ, Trivedi JH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-1917.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000;157:1501-1504.
- Miller IW, Keitner GL, Schatzberg AF et al. The treatment of chronic depression, pt 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:608-619.
- Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 1997;45:5-18.
- Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Supl 16):10-17.
- Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003;53:640-648.
- Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:696-707.
- 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).
- Souery D, Lipp O, Massat I et al. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. En: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA (eds.). *Treatment-resistant mood disorders*. New York: Cambridge University Press; 2001; pp. 3-29.
- Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:743-753.
- 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.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and ataging of treatment-resistant refractory major depression: A review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007;52:46-54.
- Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:336-341.
- Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: Definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Supl):39-47.
- Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005;84:251-257.
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:163-165.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D et al. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology* 2007;40:153-158.
- Parker GB, Malhi GS, Crawford JG et al. Identifying 'paradigm failures' contributing to treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2005;87:185-191.
- Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M. Risk factors of treatment resistance in major depression: Association with bipolarity. *J Affect Disord* 2010;126:268-271.
- Nierenberg AA, Alpert JE. Depressive breakthrough. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:731-742.
- Fava M, Kaji J. Continuation and maintenance treatments of major depressive disorder. *Psychiatr Ann* 1994;24:281-290.
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's Disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-134.
- Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K et al. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord* 2009;116:4-11.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
- Burrows GD, Norman TR. Treatment-resistant unipolar depression. En: Lader M, Naber D (eds.). *Difficult clinical problems in psychiatry*. London: Martin Dunitz; 1999; pp. 57-73.
- Dunner DL, Rush AJ, Russell JM et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:688-695.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25:1171-1180.
- Kennedy N, Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord* 2004;80:135-144.
- Joyce PR, Mulder RT, Luty SE et al. Patterns and predictors of remission, response and recovery in major depression treated with fluoxetine or nortriptyline. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:384-391.
- Mynors-Wallis L, Gath D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care. *Psychol Med* 1997;27:731-736.

39. Worthington J, Fava M, Agustin C et al. Consumption of alcohol, nicotine, and caffeine among depressed outpatients. Relationship with response to treatment. *Psychosomatics* 1996;37:518-522.
40. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE et al. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997;42:568-576.
41. Rush AJ, Trivedi MH. Treating depression to remission. *Psychiatr Ann* 1995;25:704-705,709.
42. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Supl 16):26-31.
43. Malhi GS, Parker GB, Crawford J et al. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:302-309.
44. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (Supl 6):16-22.
45. Ustün TB, Kessler RC. Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry* 2002;181:181-183.
46. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Supl.16):18-25.
47. Nelsen MR, Dunner DL. Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 1995;29:43-50.
48. Russell JM, Hawkins K, Ozminkowski RJ et al. The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:341-347.

Artículo sin conflicto de intereses