

ABORDAJES FARMACOLÓGICOS DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Abordajes farmacológicos de la depresión resistente al tratamiento

Ji Hyun Baek, MD

Andrew A. Nierenberg, MD

Maurizio Fava, MD

Puntos clave

Contexto

- La depresión resistente al tratamiento (DRT) hace referencia a una respuesta inadecuada al menos a un antidepresivo administrado en dosis y duración adecuadas.

Historia

- A pesar de los recientes avances en el tratamiento de la depresión, solo el 30-40% de los pacientes alcanzan la remisión después del tratamiento inicial.

Retos para la investigación y la clínica

- La respuesta inadecuada generalmente significa que no se logra la remisión. Sin embargo, también se ha enfatizado la importancia de la recuperación funcional con el tratamiento.
- Los métodos de estadificación que incluyan el tipo y número de intentos terapéuticos fallidos con antidepresivos podrían ayudar a los médicos e investigadores a planear estrategias terapéuticas.
- Se pueden aplicar diversas estrategias para la DRT, entre las que se encuentran el cambio de antidepresivos, la combinación de dos antidepresivos diferentes, la potenciación con otros fármacos y llevar a cabo abordajes no farmacológicos. Sin embargo, no se ha establecido un abordaje estandarizado de la DRT debido principalmente a la falta de investigaciones exhaustivas.
- Los biomarcadores para identificar los factores predictivos de la DRT pueden ayudar a los médicos a establecer un plan de tratamiento adecuado.

Apuntes prácticos

- Muchos pacientes con DRT están mal tratados o diagnosticados. Los médicos necesitan reevaluar de forma sistemática el diagnóstico principal de depresión, así como buscar enfermedades médicas y psiquiátricas asociadas.
- Cambiar de antidepresivos, combinar dos antidepresivos y aplicar estrategias de potenciación son los abordajes más frecuentemente utilizados.
- Es necesario evaluar de forma más rigurosa la definición, los estudios clínicos y los biomarcadores de la DRT.

Perspectiva general

La depresión resistente al tratamiento (DRT) hace referencia a una respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo correcto. La DRT es frecuente en la práctica clínica. En el estudio Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), únicamente el 36,8% de los pacientes con un trastorno de depresión mayor (TDM), que fueron inicialmente tratados con citalopram, alcanzaron la remisión.¹ Un metaanálisis reciente revisó 91 estudios controlados aleatorizados (ECA) de la monoterapia con antidepresivos y demostró una tasa de remisión media del 44%.²

La DRT conlleva un funcionamiento psicosocial más empobrecido,^{3,4} y aumenta el riesgo de suicidio,⁵ lo que aumenta la carga de enfermedad del TDM. Los casos de DRT tienden a ser muy recidivantes, y hasta en el 80% de los pacientes requieren múltiples tratamientos. Los resultados clínicos de los pacientes que consiguen alcanzar la remisión suelen ser peores que aquellos que la alcanzan en un primer episodio.⁶

Definición de depresión resistente al tratamiento

Aunque parece simple, las definiciones de «respuesta inadecuada» y «tratamiento antidepresivo adecuado» siguen siendo controvertidas.

La respuesta inadecuada normalmente significa un fracaso en alcanzar la remisión; los pacientes que mejoran pero no alcanzan la remisión con el tratamiento inicial es más probable que presenten una recidiva. En los estudios clínicos, la remisión se define generalmente mediante puntuaciones en las escalas de gravedad de los síntomas depresivos (p. ej., una Hamilton Depression Rating Scale-17 \leq 7). Varios investigadores han señalado que la recuperación funcional también debe tenerse en cuenta a la hora de definir una respuesta adecuada.⁷

Se considera «tratamiento antidepresivo adecuado» al menos un intento con un antidepresivo con eficacia demostrada en el TDM (en duración y dosis adecuadas). Sin embargo, es difícil definir esta duración y dosis adecuadas. Una dosis adecuada es tanto la dosis mínima que producirá el efecto esperado como la dosis máxima que el paciente puede tolerar para alcanzar el efecto deseado. Normalmente, se considera que la duración adecuada de un antidepresivo es lo suficientemente larga como para producir un efecto terapéutico mantenido.⁸ En los estudios clínicos, se ha utilizado un período de 4 a 6 semanas como umbral de duración adecuada, pero algunos investigadores sugieren utilizar un período más largo, de hasta 8-12 semanas.⁹ En el STAR*D, muchos pacientes que inicialmente no alcanzaron la remisión o la respuesta clínica finalmente la alcanzaron en 14 semanas.¹⁰

Modelos de estadificación de la depresión resistente al tratamiento

Otra característica importante de la DRT es el número de intentos terapéuticos fallidos. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los estudios clínicos usan como definición de la DRT la falta de remisión con al menos un antidepresivo. En otras palabras, aquellos con DRT pueden presentar numerosos intentos terapéuticos fallidos con antidepresivos. Aunque no existe un método claro para definir la gravedad de la DRT, generalmente se piensa que a

medida que aumenta el número de intentos fallidos, la probabilidad de remisión disminuye. En el STAR*D, el 30,6% de los pacientes alcanzaron la remisión en el nivel 2 y alrededor del 13% de los sujetos la lograron en el nivel 3.¹

Se han indicado varios modelos de estadificación, entre los que se encuentran el número de falta de respuesta a estrategias terapéuticas adecuadas y los tipos de antidepresivos utilizados.^{8,11} Sin embargo, varios factores no han sido estudiados en su totalidad. En los modelos de estadificación, se piensa que la falta de respuesta a dos fármacos de diferentes clases es más difícil de tratar que la falta de respuesta a dos fármacos de la misma clase. Además, existe una jerarquía implícita en los tratamientos antidepresivos, en la que los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) son considerados superiores a los antidepresivos tricíclicos (ATC) y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y los ATC, más eficaces que los ISRS en algunas poblaciones. Estos dos conceptos nunca han sido evaluados de forma completa.⁸ Un estudio reciente no mostró diferencias significativas en las tasas de remisión entre pacientes tratados con venlafaxina frente a los tratados con sertralina que no habían respondido a otros ISRS.¹² De manera similar, un metaanálisis de antidepresivos y un estudio cruzado con imipramina¹³ y sertralina¹⁴ no mostró que fueran superiores a los ATC.

Características clínicas asociadas a depresión resistente al tratamiento

Varias condiciones clínicas (p. ej., consumo de drogas y otras sustancias, y trastornos de ansiedad asociados) se han relacionado con la DRT.^{10,15} Otros trastornos de la personalidad asociados, subtipos de la depresión (incluidas la depresión atípica, la depresión melancólica y la depresión crónica) también han sido asociados con una peor respuesta a los antidepresivos; sin embargo, los estudios han mostrado resultados dispares.¹⁵ Los trastornos de la personalidad asociados también se han relacionado con resultados más pobres, pero no todos los estudios apoyan estos hallazgos.⁸ Las enfermedades médicas concomitantes también contribuyen a una peor respuesta a los antidepresivos.

Abordaje clínico de la depresión resistente al tratamiento

La seudorresistencia hace referencia a la falta de respuesta asociada a un tratamiento incorrecto.¹⁶ Cuando los pacientes con TDM muestran una respuesta inadecuada (es decir, no alcanzan la remisión) con un tratamiento antidepresivo adecuado, los médicos deben considerar la posibilidad de una seudorresistencia.

El diagnóstico incorrecto de los trastornos del estado de ánimo es un problema relativamente frecuente en la práctica clínica. Esto puede implicar un sesgo de memoria asociado con evaluaciones retrospectivas. Cuando no se produce la remisión, se recomienda que los médicos vuelvan a realizar la evaluación diagnóstica mediante una entrevista clínica estructurada. Las enfermedades psiquiátricas asociadas también deberían ser minuciosamente evaluadas.

También es importante evaluar si un paciente realmente recibe un «tratamiento antidepresivo adecuado». Los médicos deben evaluar si el antidepresivo se pautó en una dosis y duración adecuadas, y si el paciente realmente tomó la medicación según lo prescrito. Las

enfermedades médicas concomitantes (incluidos el hipotiroidismo, la fibromialgia y las enfermedades neurológicas) también pueden alterar la respuesta al tratamiento. Llevar a cabo un análisis sanguíneo de rutina y una exploración física puede proporcionar otras pistas. Además, la medicación coadministrada puede afectar el metabolismo de los antidepresivos (por inducción de enzimas del citocromo P450). En algunos casos, un paciente puede ser un metabolizador rápido de un fármaco y alcanzar una menor concentración sanguínea de dicho fármaco.

Estrategias comunes de tratamiento de la depresión resistente al tratamiento

Una vez que se ha confirmado la DRT, será necesario un tratamiento más riguroso. Se han evaluado varias estrategias, aunque no se ha establecido la mejor secuencia de tratamiento. En general, el cambio de antidepresivos, la combinación de dos antidepresivos y el uso de estrategias de potenciación con otros fármacos son las más razonables para la DRT. Sin embargo, no se ha determinado el método adecuado. Un análisis retrospectivo del STAR*D no mostró diferencias significativas (en cuanto a la tasa de remisión, la tasa de respuesta, el tiempo para alcanzar la remisión y el tiempo de respuesta) entre las estrategias de cambio de antidepresivo frente a la potenciación.¹⁷

Cambio de antidepresivo

Una de las estrategias más frecuentes es cambiar de antidepresivos; sin embargo, no se ha probado la superioridad del cambio a una clase diferente (p. ej., de un ISRS a un inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN]) o del cambio dentro de la misma clase. En el STAR*D, los cambios de tratamiento en el nivel 2 (es decir, aquellos que alcanzaron resultados inadecuados o presentaron intolerancia al citalopram) supusieron el uso de la sertralina, la venlafaxina o el bupropión de liberación lenta (LL). No se observaron diferencias significativas en cuanto a las tasas de remisión (24,8% para la venlafaxina de LL, 21,3% para el bupropión de LL y 18,1% para la sertralina).¹ Además, el estudio ARGOS no encontró diferencias significativas (en cuanto a las tasas de remisión) entre la venlafaxina de LL y otros antidepresivos de segunda generación (en su mayoría ISRS) (59,3% para la venlafaxina de LL, 51,5% para otros antidepresivos).¹⁸ Por el contrario, dos de cuatro ECA demostraron que cambiar de un ISRS a la venlafaxina era superior al cambio a un segundo ISRS.¹⁹ Un ECA que comparó la eficacia de la mirtazapina, la venlafaxina y la paroxetina después del fracaso de dos intentos terapéuticos con antidepresivos no encontró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión.²⁰ Un metaanálisis de cuatro estudios clínicos encontró solo moderados, aunque estadísticamente significativos, aumentos en la tasa de remisión después de cambiar a un antidepresivo diferente de un ISRS en pacientes con depresión resistente a un ISRS.²¹

Combinación de dos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción

La combinación de dos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción es un abordaje atractivo del tratamiento de la DRT. La combinación de un ISRS o un IRSN con un inhibidor

de la recaptación de noradrenalina y dopamina (bupropión) o un antagonista de la serotonina y noradrenalina (mirtazapina o mianserina) es una combinación de uso frecuente, con efectos sinérgicos esperados por sus propiedades farmacodinámicas.

Un estudio doble ciego controlado con placebo encontró beneficios significativos al usar la mirtazapina para aumentar la respuesta después de la falta de respuesta a un antidepresivo. Blier et al.²² realizaron un ECA con mirtazapina en combinación con fluoxetina, venlafaxina o bupropión en comparación con la monoterapia con fluoxetina y encontraron que las terapias combinadas se asociaron con aproximadamente el doble de la tasa de remisión frente a la monoterapia con fluoxetina. Por el contrario, en estudios simple ciego no se encontraron diferencias significativas en las tasas de remisión con escitalopram más placebo respecto al tratamiento con bupropión LL más el escitalopram o la venlafaxina LL más la mirtazapina.¹⁹ Cuando se usan tratamientos combinados, los médicos deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Podría producirse un síndrome serotoninérgico o efectos asociados con niveles aumentados del fármaco (debidos a la inhibición de enzimas del citocromo P450, p. ej., inhibición de CYP2D6 por la fluoxetina o la paroxetina).

Potenciación

Litio

El litio es uno de los fármacos de potenciación más frecuentemente utilizados en la DRT. Generalmente, se recomienda una dosis mínima diaria de 900 mg. La eficacia de la potenciación de la respuesta con el litio (con un ATC o un ISRS) ha sido demostrada en estudios aleatorizados doble ciego y controlados con placebo. En un metaanálisis, se encontró que la potenciación con el litio era significativamente más eficaz que con placebo (cociente de posibilidades [CP] = 3,1; intervalo de confianza [IC] al 95% = 1,8-5,4).²³

Triyodotironina (T₃)

Un metaanálisis de la potenciación con T₃ del efecto de los ATC (ocho estudios clínicos, n= 292)²⁴ demostró que la potenciación con T₃ casi duplicó la tasa de respuesta. Existen escasos datos sobre el efecto de la potenciación de la respuesta de los ISRS con T₃. Un reciente ECA doble ciego²⁵ comparó los efectos de la T₃ más la sertralina frente a la sertralina más placebo al iniciar el tratamiento del TDM. No se observaron diferencias significativas en las tasas de remisión, las tasas de respuesta o el tiempo de respuesta entre dos grupos. En el estudio STAR*D, la potenciación con T₃ y litio se utilizó en pacientes que no lograron la remisión después de dos intentos terapéuticos. Aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa (la tasa de remisión con la T₃ fue del 24,7%, y con el litio, del 15,9%), el uso de la T₃ mostró una mejor tolerancia y cumplimiento terapéutico. Aunque la potenciación con la T₃ parece segura, hay escasa evidencia científica que permita recomendar su uso complementario a largo plazo. Se necesitan más estudios controlados para determinar la eficacia de la T₃ como medicación complementaria.²⁶

Antipsicóticos atípicos

Recientemente, el uso de antipsicóticos atípicos como fármacos complementarios ha ido en aumento. Un metaanálisis de Nelson y Papakostas²⁷ sobre el uso complementario de la olanzapina, la quetiapina, el aripiprazol y la risperidona (16 estudios clínicos, n = 3.480) demostró que el uso complementario de antipsicóticos atípicos fue significativamente más eficaz que el uso de placebo (remisión: CP = 2; IC al 95% = 2,68-5,72). Las combinaciones del aripiprazol, la quetiapina y la olanzapina-fluoxetina son adecuadas para su uso en la DRT en EE. UU. La eficacia de los antipsicóticos atípicos más nuevos, es decir, la ciprasidona, la paliperidona, la asenapina y la iloperidona, no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados.

Los antipsicóticos atípicos pueden producir efectos adversos, incluidos síntomas extrapiramidales, discinesia tardía y el síndrome metabólico. Las tasas de abandono del tratamiento debido a estos efectos adversos también son altas. Podría ser razonable el uso de los nuevos antipsicóticos atípicos con menores problemas metabólicos, aunque se dispone de escasas evidencias científicas para su uso.

Buspirona

La buspirona es un agonista parcial del receptor 1A de la serotonina. En el estudio STAR*D, el uso complementario de la buspirona demostró una tasa de remisión similar a la del bupropión LL complementario en pacientes no respondedores al citalopram (30,1 frente al 29,7%). Aunque existen datos positivos en estudios abiertos, dos estudios aleatorizados controlados con placebo no han logrado encontrar un beneficio significativo de la buspirona.²⁸

L-metilfolato

El folato es un cofactor esencial que interviene en las reacciones de metilación, que son fundamentales en la síntesis de la monoamina y la regulación de la homocisteína. El metabolismo alterado del folato se ha asociado durante mucho tiempo con trastornos del estado de ánimo. La L-metilfolato es una forma biológicamente activa del folato en la dieta. En un estudio reciente, Papakostas et al.²⁹ evaluaron el uso de la L-metilfolato como una estrategia de potenciación de la respuesta inadecuada de los ISRS. En dos estudios, la tasa de respuesta fue del 32,3 frente al 14,6% en el grupo con placebo. Dado que la L-metilfolato es un producto nutracéutico, es seguro y tiene pocos (leves) efectos adversos, teniendo en cuenta su seguridad y tolerancia, puede ser un candidato prometedor como un fármaco potenciador para la DRT.

S-adenosil-L-metionina

La S-adenosil-L-metionina (SAME) es el principal donante del grupo metilo en la síntesis de neurotransmisores. Junto con el ácido fólico, la SAME también ha recibido atención como un tratamiento alternativo complementario prometedor en el manejo de la depresión. En un estudio clínico aleatorizado doble ciego de 6 semanas con la SAME complementaria en pacientes no respondedores a ISRS, las tasas de remisión fueron significativamente más altas en pacientes tratados con la SAME que con placebo (25,8 frente al 11,7%).³⁰ Es también más seguro y tiene pocos efectos adversos.

Nuevos fármacos

Nuevos fármacos con mecanismos de acción no relacionados con la hipótesis clásica de los receptores de la monoamina vinculada a la depresión pueden resultar prometedores en el tratamiento de la DRT.¹⁹ La ketamina, un antagonista del receptor NMDA, ha demostrado rápidos efectos antidepresivos. Recientemente, varios estudios abiertos^{31,32} con la administración intravenosa repetida de ketamina han mostrado resultados prometedores. Se cree que la inflamación está asociada con la respuesta al tratamiento de la depresión. En este contexto, los fármacos antiinflamatorios pueden ser eficaces. Se han estudiado el efecto del ácido acetilsalicílico, el celecoxib, el infliximab, la N-acetilcisteína; sin embargo, no se ha alcanzado una respuesta definitiva sobre sus beneficios.¹⁹

Intervenciones no farmacológicas

La psicoterapia complementaria puede ser útil en la DRT. En el estudio STAR*D, la terapia cognitiva se incluyó en el nivel 2. No se observó una diferencia significativa en las tasas de remisión entre el grupo que recibió terapia cognitiva y el grupo tratado solo con medicación. Un estudio aleatorizado que evaluó los efectos de la terapia cognitivo-conductual (TCC) en mujeres con DRT (n = 469), añadiendo la TCC a la atención habitual, aumentó significativamente la respuesta al tratamiento en comparación con la atención habitual a los 6 meses (46 frente al 22%). Sin embargo, no se ha evaluado la eficacia de otros tipos de psicoterapia en la DRT.

La estimulación cerebral se centra en la alteración directa o indirecta de la función cerebral por métodos eléctricos o magnéticos. La terapia electroconvulsiva (TEC), el método de estimulación cerebral más antiguo, se ha considerado durante mucho tiempo un tratamiento eficaz de la depresión grave.³³ El deterioro cognitivo es su efecto secundario más frecuente. La estimulación del nervio vago (ENV) estimula el nervio vago izquierdo repetidamente utilizando un pequeño pulso eléctrico mediante un neuroestimulador implantado en el cuello de los pacientes. En un estudio abierto con pacientes afectados de un TDM crónico que no habían respondido a más de cuatro intentos terapéuticos adecuados con antidepresivos, la tasa de respuesta a la ENV fue de aproximadamente el 30%. Recientemente, se ha aprobado como tratamiento complementario de la DRT en EE. UU. Los efectos secundarios (como la alteración de la voz, la disnea y la cervicalgia) de la ENV son generalmente leves. Sin embargo, es necesario un procedimiento invasivo, y la mayoría de los estudios realizados hasta el momento tienen unas muestras de tamaños relativamente pequeños. La estimulación cerebral profunda (ECP) se desarrolló inicialmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El tratamiento con ECP estimula una región cerebral concreta a través de electrodos que se implantan permanentemente. Se dirige frecuentemente a la sustancia blanca de la región cingulada subcallosa, el caudado ventral, el estriado ventral y la región cingulada subcallosa. Varios pequeños estudios abiertos han demostrado resultados prometedores.³⁴ En la DRT grave, también ha sido evaluada la psicocirugía. La tractotomía subcaudada, la cingulotomía anterior, la leucotomía límbica y la capsulotomía anterior son los métodos utilizados más frecuentemente. Se ha establecido su eficacia, pero su uso sigue siendo limitado.

Retos para la investigación

Como se mencionó anteriormente, es necesaria una definición precisa de la DRT. También es necesario llevar a cabo modelos de estadificación para identificar el estadio de la DRT.

No se ha demostrado la eficacia de varias estrategias de combinación de antidepresivos a través de ECA controlados con placebo. Pueden ser prometedores los nuevos antidepresivos con nuevos mecanismos de acción. Las estrategias innovadoras de tratamiento deben ser evaluadas a través de más estudios clínicos controlados y multicéntricos.

Los factores predictivos para identificar qué pacientes tienen más probabilidades de responder adecuadamente al tratamiento siguen siendo dudosos. Los biomarcadores pueden ayudar a predecir las respuestas a ciertos tratamientos. Varios estudios han indicado que el factor neurotrópico derivado del encéfalo (BDNF), los marcadores inflamatorios y alteraciones en la red por defecto pueden ser posibles biomarcadores de la respuesta antidepresiva, pero faltan respuestas definitivas.

Conclusiones

La DRT es frecuente, aunque su definición sea inexacta. Debido a que algunos casos de DRT podrían ser casos de pseudoresistencia o falta de respuesta debida a un tratamiento inadecuado, los médicos deben volver a realizar evaluaciones diagnósticas y comprobar el cumplimiento terapéutico de los pacientes cuando no se alcanza la remisión. No están bien establecidas las estrategias correctas del tratamiento de la DRT. Con el fin de desarrollar directrices de tratamiento eficaces para la DRT, deben realizarse evaluaciones más rigurosas mediante estudios clínicos de colaboración, multicéntricos y controlados con diferentes fármacos prometedores. Será importante la identificación de los mecanismos de acción y la predicción de los factores de la falta de respuesta a los antidepresivos. Están justificados otros estudios sobre biomarcadores de la DRT.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Rush AJ, Trivedi MH, 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.
2. Sinyor M, Schaffer A, Smart KA, et al. Sponsorship, antidepressant dose, and outcome in major depressive disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:e277–e287.
3. Ansseau M, Demyttenaere K, Heyrman J, et al. Objective: remission of depression in primary care The Oreon Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:169–176.
4. 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.

5. Kiloh LG, Andrews G, Neilson M. The long-term outcome of depressive illness. *Br J Psychiatry*. 1988;153:752–757.
6. Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, et al. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23:36–42.
7. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*. 2006;163:148–150.
8. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53:649–659.
9. Donovan SJ, Quitkin FM, Stewart JW, et al. Duration of antidepressant trials: clinical and research implications. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14:64–66.
10. 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.
11. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl. 13):23–29.
12. Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23:113–119.
13. Mace S, Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1:917–933.
14. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:233–239.
15. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1062–1070.
16. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl.):39–47: discussion 48–50.
17. Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, et al. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:114–119.

18. Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety*. 2005;22:68–76.
19. Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, et al. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychother Psychosom*. 2014;83:70–88.
20. Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:357–364.
21. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008;63:699–704.
22. Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167:281–288.
23. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:935–940.
24. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:842–848.
25. Garlow SJ, Dunlop BW, Ninan PT, et al. The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2012;46:1406–1413.
26. Rosenthal LJ, Goldner WS, O'Reardon JP. T3 augmentation in major depressive disorder: safety considerations. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1035–1040.
27. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166:980–991.
28. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71:43–64.
29. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1267–1274.

30. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, et al. S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2010;167:942–948.
31. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17:331–336.
32. Shiroma PR, Johns B, Kuskowski M, et al. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *J Affect Disord*. 2014;155:123–129.
33. Kellner CH, Greenberg RM, Murrough JW, et al. ECT in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1238–1244.
34. Gaynes BN, Lux LJ, Lloyd SW, et al. Nonpharmacologic interventions for treatment-resistant depression in adults. Rockville MD 2011.

(Stern, 20171024, pp. 505.e7-509)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.