

# REVISIÓN COMPARADA DE LOS CONSENSOS ACTUALES SOBRE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO

Luis Herbst

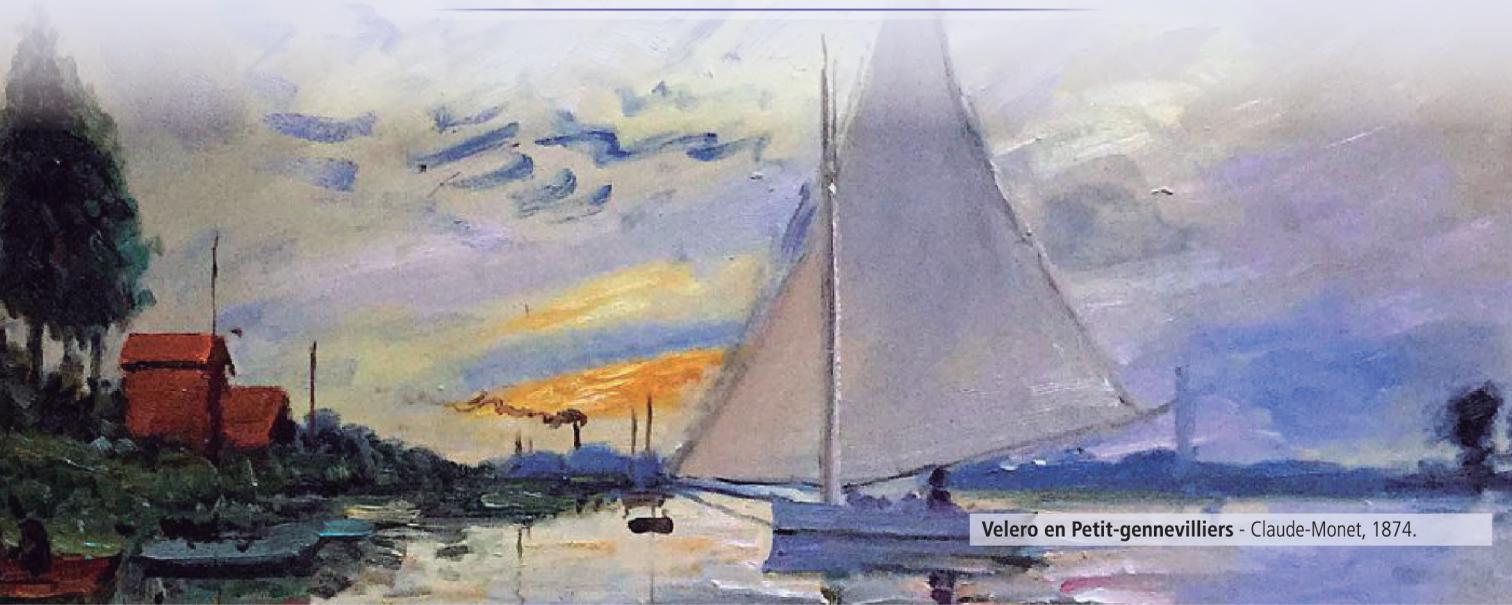


**Baliarda**

# Insertec

Sertralina 25 / 50 / 100 mg

*Una activa reinserción a la vida*



Velero en Petit-gennevilliers - Claude-Monet, 1874.

*Eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad en Trastorno Depresivo Mayor.*

*Elimina la reexperimentación de los acontecimientos traumáticos.*

*Recupera la actividad social del paciente con Ataque de Pánico.*

*Disminuye las evitaciones y el temor a las actuaciones públicas.*

*Eficacia demostrada en el Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM).*

*Bajo riesgo de interacciones medicamentosas o acumulación.*

## INDICACIONES

### ADULTOS:

Tratamiento de la Depresión.  
Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC).  
Tratamiento del Trastorno de Angustia (Pánico) con o sin agorafobia.  
Tratamiento del Trastorno por Estrés Postraumático.  
Trastorno Disfórico Premenstrual.  
Tratamiento de la Fobia Social.

### NIÑOS Y ADOLESCENTES (6 a 17 años):

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC).



## FÓRMULA

**Insertec 25:** cada comprimido contiene Sertralina 25 mg.

 30 comprimidos.

**Insertec 50:** cada comprimido ranurado contiene Sertralina 50 mg.

 30 y 60 comprimidos ranurados.

**Insertec 100:** cada comprimido ranurado contiene Sertralina 100 mg.

 30 y 60 comprimidos ranurados.



### Información completa para prescribir

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.  
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



**Baliarda**  
Vida con salud  
www.baliarda.com.ar

# CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
EPIDEMIOLOGÍA DE LA DRT: LA MAGNITUD DEL PROBLEMA	3
DEFINICIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	4
A. DEFINICIÓN DE DEPRESIÓN MAYOR UNIPOLAR	
B. DEFINICIÓN CLÍNICA DE DEPRESIÓN UNIPOLAR RESISTENTE AL TRATAMIENTO (DRT)	
C. EL COMPONENTE DE FRACASO DEL TRATAMIENTO Y CAMBIOS DE FÁRMACOS COMO COMPONENTE DE LA DEFINICIÓN	
FARMACOTERAPIA Y OTROS ABORDAJES TERAPÉUTICOS	7
A. NOMENCLATURA Y GLOSARIO DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO	
B. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN UNIPOLAR RESISTENTE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	
C. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO (DRT)	
D. PSICOTERAPIA	
E. ESTIMULACIÓN CEREBRAL EN LA DRT	
F. NUEVAS PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN	
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

# REVISIÓN COMPARADA DE LOS CONSENSOS ACTUALES SOBRE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO

**Luis Herbst**

Médico Psiquiatra

Ex Médico del Servicio de Consultorios Externos  
del Hospital “José T Borda”, CABA.

Ex Vicepresidente del Capítulo de Psicofarmacología  
de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

# REVISIÓN COMPARADA DE LOS CONSENSOS ACTUALES SOBRE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO

Luis Herbst

## Introducción

El objetivo de esta revisión es comparar las conclusiones de los consensos sobre Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) publicados en el período 2018-2022 y proveer una actualización sobre Depresión unipolar resistente que provean el estado de conocimiento a la fecha sobre los diferentes abordajes terapéuticos en DRT y abran la posibilidad de profundizar en aquellos que sean de interés del lector.

Para realizar esta revisión se realizaron diversas búsquedas bibliográficas en PubMed con un perfil de búsqueda amplio: *Treatment AND resistant AND depression OR TRD AND Consensus*, con una limitante de años 2018-2022. Se incluyen los estudios publicados a la fecha de la búsqueda que abarcó hasta fin de octubre de 2022. Se incluyen también estudios con datos epidemiológicos sobre DRT.

Lo puntos que se van a comparar son: epidemiología; definiciones clínicas y diagnóstico; farmacoterapia y otros abordajes terapéuticos.

## 1. Epidemiología de la DRT: la magnitud del problema

Hablar de epidemiología es, entre otras cosas, intentar entender la magnitud poblacional de un problema clínico. El Consenso Argentino sobre Tratamiento de la depresión resistente (DRT-CArg) publicado en 2020 (Corrales et al., 2020) plantea que “El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es considerado una de las princi-

pales causas de discapacidad a nivel mundial: según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta a más de 264 millones de personas (WHO, 2017). Se lo considera dentro del grupo de los trastornos del estado de ánimo, aunque presenta, además de sus características, manifestaciones afectivas, alteraciones en el funcionamiento físico, intelectual (cognitivo), ocupacional y social”. La DRT es un tipo de presentación clínica de la depresión unipolar. Es frecuente, dado que el 20% de los sujetos con depresión mayor pueden evidenciar estas características. La prevalencia a 12 meses de la depresión mayor es del 6% y de 15% a 18% a lo largo de la vida, esto significa que uno de cada cinco de estos pacientes podría presentar DRT. Stagnaro y colaboradores en un estudio epidemiológico del 2017, realizado en pacientes de atención primaria en Argentina, obtuvieron como resultado una prevalencia de la depresión mayor unipolar (DMU), a doce meses, de 3.8%, posteriormente Cia y colaboradores, en un estudio en población general, presentan datos de DMU en el que su prevalencia a lo largo de la vida fue del 8.7%, de estos pacientes uno de cada cinco podría presentar características resistentes o refractarias.

Otros estudios epidemiológicos, como el metaanálisis de Ferrari y col. (2013), plantean que la incidencia puntual (en el corte) del TDM es de 5.9 % (4.7–7.5) en mujeres, 3.8% (3.2–4.5) en hombres y, en ambos sexos, 4.7% (3.7–5.5); a 12 meses la prevalencia es de 7.2% (6.0–8.9) en mujeres, en hombres, 3.9% (3.0–5.1) y en ambos sexos es de 3.7 % (2.7–5.0), aunque los valores se incrementaban significativamente

cuando se ampliaba el rango de los diagnósticos incluidos al TDM.

Con mayor frecuencia la aparición del primer episodio de depresión mayor se extiende desde mediados de la adolescencia hasta mediados de la cuarta década de la vida, el 40% de los pacientes experimenta su primer episodio de depresión antes de los 20 años, si bien la edad promedio de inicio es a mediados de la década de los 20 a los 30 años (mediana de 25 años) (Kessler, 2005). A lo largo de toda la vida, la depresión es casi dos veces más común en mujeres que en hombres y en ambos sexos se produce un pico de prevalencia en la segunda y tercera décadas de la vida, con un pico posterior, más modesto, en la quinta y sexta décadas. El Consenso Canadiense (Rybak et al., 2021) (DRT-CAN) plantea, en relación a la epidemiología que los trastornos depresivos: “constituyen una de las enfermedades discapacitantes más comunes en todo el mundo con una prevalencia estimada de 264 millones en todo el mundo (Global Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018)”. En la población canadiense, la depresión tiene una prevalencia a lo largo de la vida del 9,9% con un coste económico estimado de 12.000 millones de dólares al año (Tanner et al., 2020). “Entre aquellos que reciben tratamiento de primera línea para la depresión, aproximadamente el 50 % no logra la remisión y cerca de dos tercios requieren de varias pruebas de tratamiento secuencial para lograr la remisión (Ferrari et al., 2013); la resistencia al tratamiento es una posibilidad frecuente” (Rybak, 2021). Esta carga de enfermedad confiere una mayor morbilidad y mortalidad, disminuye la calidad de vida, perjudica el desarrollo laboral, social y familiar, y se traduce en mayores costos en el sistema de salud.

Tanto para los pacientes que viven con depresión que no remite, a pesar de múltiples ensayos de tratamiento, como para los médicos que brindan tratamiento, se necesita consenso sobre la definición y los protocolos de tratamiento para la DRT (Rybak, 2021). Es importante aclarar que la forma clínica depresión bipolar resistente al tratamiento no es objeto de estudio en esta revisión.

## 2. Definiciones clínicas y diagnóstico

### a. Definición de depresión mayor unipolar

Un trastorno depresivo mayor (TDM) está caracterizado por la presencia de al menos cinco de los siguientes síntomas que ocurren independientemente de una enfermedad médica no psiquiátrica, el duelo normal, el alcohol o las drogas:

- Estado de ánimo deprimido anormal,
- Pérdida anormal de interés y placer,
- Alteración del apetito o del peso,
- Alteración del sueño,
- Alteración de la actividad (agitación o enlentecimiento); fatiga anormal o pérdida de energía,
- Auto-reproche anormal o culpa inapropiada,
- Poca concentración o indecisión,
- Pensamientos morbosos de muerte o suicidio.

Al menos un síntoma debe ser un estado de ánimo anormalmente depresivo o pérdida de interés y placer, que persiste la mayor parte de casi todos los días, durante al menos dos semanas y que afecta significativamente la función y la vida diaria. Cuando hay menos de cinco síntomas, el trastorno se denomina depresión menor.

### b. Definición clínica de depresión unipolar resistente al tratamiento (DRT)

No existe una definición estándar para la resistencia al tratamiento. Puede definirse como: una respuesta insatisfactoria a dos ensayos adecuados de dos clases diferentes de antidepresivos en dosis óptimas durante un tiempo suficiente (Thase & Rush, 1997; Souery, 1999). Algunos consideran la resistencia al tratamiento sólo después de ensayos de varias clases diferentes de antidepresivos (Judd, 2000) o incluso terapia electroconvulsiva (Fink, 2001, 2004). No existen criterios estrictos para medir las mejoras clínicamente significativas y la cantidad y el tipo de intervenciones farmacoterapéuticas de tratamientos que un paciente debe experimentar antes de ser diagnosticado como padeciendo una depresión refractaria.

Múltiples factores están involucrados en la resistencia al tratamiento. Varios indicadores de gravedad, como mayor duración del episodio depresivo, riesgo de suicidio moderado-alto, comorbilidad ansiosa, alto número de hospitalizaciones, los factores de la edad y las dosis más altas de antidepresivos pueden explicar la falta de respuesta a múltiples intervenciones terapéuticas (Vera et al., 2016).

Anderson ha planteado que la definición estándar de DRT plantea varias preguntas (Anderson, 2018). Cuestiona la justificación de especificar dos antidepresivos y el significado de un “ensayo adecuado”. También se pregunta si los medicamentos secuenciales de la misma o diferente clase de antidepresivos deben tratarse de la misma manera. Anderson también busca la validación de incorporar terapias psicológicas y medicinas alternativas en el régimen de tratamiento actual de DRT. Piensa que el cumplimiento o no del tratamiento, la intolerancia, la respuesta parcial y la falta de respuesta en episodios pasados de depresión también son importantes, pero no se especifican en los criterios de DRT (Anderson, 2018). La resistencia psicológica a veces no se distingue de la resistencia biológica. En las últimas décadas, la evaluación de la DRT ha mejorado pero, debido a la falta de consenso, continúa el debate clínico y nosológico (Fornaro et al., 2010).

Existe una escasa evidencia acerca de la definición de DRT en los diferentes manuales y su comparación es metodológicamente difícil. El diagnóstico de DRT entonces se basa en una observación y valoración cuidadosa de la evolución clínica del paciente, de las diferentes moléculas utilizadas, de las impresiones clínicas de severidad de los cuadros que presentan los pacientes, de las eventuales mejorías o no mejorías en los tratamientos que se registren a partir de la información suministrada por el paciente o por alguien de su entorno que pueda dar cuenta de esos datos (Rybak et al., 2021).

El concepto de DRT captura la realidad clínica, ya que refleja una gran población clínica con un resultado clínico común. No es un concep-

to nuevo ya que el término ha sido utilizado por la comunidad de salud mental desde la década de 1970. Históricamente, ha sobrevivido durante más de 4 décadas y periódicamente ha atraído más atención cada vez que surge un nuevo tratamiento potencialmente efectivo.

Sin embargo, como con cualquier concepto, si bien la noción de DRT captura una realidad clínica, no se ajusta perfectamente a la variabilidad clínica de los casos de la vida real. Cada uno de los dos componentes principales del concepto, respuesta y tratamiento, tiene limitaciones inherentes cuando se trata de respuestas individuales. Por ejemplo, la línea entre la respuesta y la falta de respuesta se ve borrosa por los casos de respuesta parcial, casos totalmente refractarios y aquellos con conjuntos de síntomas muy diferentes y heterogeneidad dimensional de resistencia al tratamiento. La respuesta al tratamiento a menudo puede ser difícil de evaluar debido a la variabilidad de las opciones de tratamiento, la coincidencia entre el tratamiento y los conjuntos de síntomas, o la presencia de condiciones comórbidas y factores psicosociales.

A pesar de la imprecisión del concepto de DRT, los expertos del DRT-CAN reiteran su utilidad tanto para la práctica clínica como para la investigación. Entre los autores del consenso canadiense se realizó una encuesta. En la primera ronda de la encuesta, el 92% de los participantes consideró que DRT es un concepto significativo y el 85% de los encuestados utiliza una definición de DRT en su práctica clínica. Todos los encuestados, que fue el 100% de los participantes en el consenso, indicaron que se necesitaba una definición operativa de DRT que ayude a los médicos a tomar conciencia de la persistencia de la depresión en casos individuales y a prever posibles desafíos de tratamiento y considerar intervenciones más efectivas.

El DRT-CArg en coincidencia con otros consensos señala que aquellos pacientes con DMU que reciben, o han recibido, un tratamiento adecuado, aproximadamente un tercio experimentará una recuperación o remisión completa. Del 60%-70% restante, un 20% presentará ausencia de respuesta o una respuesta parcial escasa, el 50% restante responderá con algún grado de

respuesta parcial. Los pacientes cuyo trastorno depresivo no responde a los tratamientos, o solo responde parcialmente, son pacientes que van a presentar mayor dificultad en su tratamiento en el curso longitudinal de la enfermedad. Esta última presentación clínica de la depresión mayor unipolar es la denominada como depresión resistente al tratamiento (DRT) (Corrales et al., 2020). El DMU-Carg plantea “DRT es un fenómeno clínico complejo que podría reflejar una variedad de subtipos depresivos no respondedores o con comorbilidad psiquiátrica o enfermedades médicas no psiquiátricas coexistentes. Es una de las formas clínicas de los trastornos depresivos más difíciles de tratar” (Corrales, 2020).

Para el Consenso Argentino la definición de DRT debe comenzar con la definición de los objetivos terapéuticos para el tratamiento de la DMU. *En los casos en los cuales no se pueden cumplir, o alcanzar, los objetivos terapéuticos previamente definidos para un tratamiento, y solo recién en ese estadio, podemos hablar de resistencia al tratamiento* (Corrales, 2020).

En términos generales, el objetivo mínimo a alcanzar en el tratamiento de la DMU es lograr un estado clínico completamente recuperado -remisión- del paciente afectado y el máximo objetivo debe ser que no experimente sintomatología clínicamente significativa residual (Bartova et al., 2019).

Dado que en las definiciones de DRT uno de los conceptos centrales es el de “falla de intervenciones terapéuticas psicofarmacológicas” sería importante definir entonces que es, a que se considera y como se evalúa una falla en una o varias intervenciones terapéuticas. ¿A qué variable clínica le debemos dar importancia? ¿Cómo medimos esa variable clínica? No hay consenso en este punto. Las tres categorías principales de medidas de resultado: medidas específicas para la depresión, medidas generales del estado psiquiátrico y escalas funcionales, tienen disponibles versiones informadas por el paciente y administradas por el médico. No hay consenso sobre cuál usar específicamente.

La clasificación pivotea en la falta de respuesta al tratamiento, no en un perfil clínico específico y no hay acuerdo entre los autores acerca del nú-

mero de tratamientos fallidos que se necesitan para considerar que un paciente padece DRT. La severidad es la no respuesta, que puede estar acompañada de altos o medios puntajes en escalas de severidad clínica, o sea puede haber una depresión moderada, medida con escalas de severidad, pero grave por medidas de resistencia al tratamiento.

En relación al tiempo de exposición para considerar fallido un tratamiento, se han identificado autores que consideran resistencia con un solo tratamiento fallido y autores que definen la DRT cuando se han constatado tres o más tratamientos fallidos. En cada estudio se encuentra claramente definido el tiempo que cada autor considera que una intervención farmacológica se puede considerar fallida; si bien no hay un criterio global se considera entre 4 a 12 semanas, según el autor. Solo el 50% de los estudios ofrecen una clara definición de no respuesta. No todos los estudios plantean qué consideran una dosis adecuada. Tampoco todos los estudios describen las características clínicas del episodio actual.

No existe consenso sobre la mejor definición de DRT. Sin embargo, la mayoría de las revisiones sistemáticas y algoritmos directrices o declaraciones de consenso informaron que las definiciones comúnmente utilizadas se basaron en:

- El tratamiento de pacientes cuya depresión no respondió; es decir, que no obtuvieron una disminución de la gravedad depresiva de al menos la mitad de la basal.
- El paciente no entró en remisión completa (remisión completa: recuperación medida por un puntaje en un instrumento de gravedad depresiva por debajo de un umbral).

*Esto no sucedió después de dos o más intentos de tratamiento con un psicofármaco administrado a una dosis y duración adecuadas* (Bartova et al., 2019; Corrales et al., 2020; Kennedy, 2016; NICE, 2022; Bartova et al., 2019).

Sobre la base de la revisión sistemática más reciente, no existe una definición acordada para DRT (GRADE-alto) (Gaynes et al., 2018; Rybak et al., 2021). *Aunque los expertos a menudo es-*

tán de acuerdo con el requisito de dos fracasos del tratamiento, no están de acuerdo con la definición de la dosis, la duración o las medidas de resultado. Las definiciones no incorporan regularmente fallas con respecto a los agentes usados para estrategias de potenciación de antidepresivos (Vacarino & Kennedy, 2020). Además de las diferencias en los criterios, ninguna de las definiciones de DRT se ha examinado sistemáticamente en cuanto a confiabilidad y utilidad de valor predictivo (GRADE-alto; Gaynes et al., 2018; Souery et al., 2006). *Al revisar los informes de STAR\*D, se puede ver, claramente, que el punto crucial en el que aumentó notablemente el riesgo de resistencia al tratamiento fue después de dos tratamientos fallidos* (Rush et al., 2006).

¿Qué es falta de respuesta? Las revisiones recientes generalmente definen la falta de respuesta como “falta de disminución en la gravedad depresiva de al menos un 50%” (GRADE-alto) (Gaynes et al., 2018). *El informe del Grupo Europeo para el Estudio de la Depresión Resistente identifica la resistencia como una reducción de los síntomas de menos del 50%* (Bartova et al., 2019). Aunque los informes no coinciden de manera uniforme en una definición de dosis y duración adecuadas, la duración mínima citada suele ser de 4 semanas (Gaynes et al., 2018) y el rango de 4 a 12 semanas. (Corrales et al., 2020; Kennedy, 2016; NICE, 2022, Bartova et al., 2019).

### c. El componente de fracaso del tratamiento y cambios de fármacos como componente de la definición

El componente de fracaso del tratamiento de la definición de TRD reveló una diversidad de opiniones entre los expertos basadas en datos contradictorios sobre la efectividad de cambiar los antidepresivos y los beneficios de usar antidepresivos de diferentes grupos en el manejo de TRD. Existe evidencia mixta con respecto a las ventajas de prescribir medicamentos de la misma clase o de diferentes clases y, por lo tanto, este estudio deliberadamente diversos estudios no exploran esto (Bschor et al., 2018; Carvalho et al., 2014) (ver Tabla 1).

## 3. Farmacoterapia y otros abordajes terapéuticos

### a. Nomenclatura y Glosario del tratamiento de la Depresión Resistente al tratamiento

En el CA-Erg se define la nomenclatura de la siguiente manera:

El concepto de *Respuesta Parcial* implica que, luego de un periodo adecuado de exposición de la Depresión Mayor (DM) a un tratamiento, se ha podido observar una reducción en la intensidad de los síntomas de base de una magnitud insuficiente como para considerar que se está obteniendo respuesta a dicho tratamiento.

El concepto de *Respuesta*: implica un punto en la evolución de un sujeto en el que, luego de un periodo adecuado de exposición a un tratamiento, se ha podido observar un grado clínicamente significativo de reducción de los síntomas de base, que generalmente se acompaña de una mejora (no completa) en el estado de ánimo, la función diaria y/o el dolor/angustia del sujeto en tratamiento.

El concepto de *Remisión Parcial*: refiere a un periodo de tiempo durante el cual se observa una mejoría sintomática de magnitud suficiente como para determinar que el sujeto ya no se encuentra en episodio (según criterios DSM 5), pero insuficiente como para considerar que el mismo está libre de síntomas.

El concepto de “*Remisión Completa*”: refiere a un periodo de tiempo en el que los signos y síntomas depresivos tienen que estar ausentes o casi ausentes. Para definir *Remisión Completa* no deben observarse síntomas anímicos subsindrómicos.

*Recuperación* implica que: tras un determinado periodo de tiempo continuo en *Remisión Completa* el sujeto ha logrado una disminución significativa del riesgo de sufrir un agravamiento sintomático en el futuro cercano. Una consecuencia directa de la incorporación del concepto de *Recuperación* fue establecer que la emergencia de un nuevo episodio durante ese periodo debida ser considerado un nuevo episodio (*Recidiva*) y no un reagravamiento o reactivación del episodio previo (*Recaída*) y, por ende, la utilidad

### Tabla 1. Evaluación del tratamiento - depresión refractaria. Reevaluar el tratamiento actual.

¿Se ha administrado un tratamiento adecuado? Recordar que la dosis subóptima y la falta de adherencia conducen a la pseudoresistencia.

Revisar el diagnóstico diferencial: ¿puede ser un trastorno bipolar subclínico?

Valorar síntomas psicóticos.

Excluir trastorno esquizoafectivo y trastornos no afectivos.

Respuesta parcial o no respuesta: reevaluar la historia personal.

Explorar la dinámica interpersonal y familiar. Excluir el trastorno bipolar leve.

Investigar condiciones físicas comórbidas (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, parkinsonismo, malignidad, anemia, infecciones virales, deficiencias vitamínicas y deficiencias dietéticas, etc.).

Identificar condiciones psiquiátricas comórbidas:

Abuso de sustancias, dependencia-alcohol.

Trastornos de ansiedad.

Trastornos de la alimentación.

Trastornos de la personalidad.

Trastornos postraumáticos.

Evaluar el riesgo de suicidio.

Evaluar la presencia de personalidad premórbida.

Uso concurrente de drogas no psiquiátricas (p.ej. metildopa, betabloqueantes, reserpina, esteroides, inmunosupresores, anticolinérgicos, sedantes, etc.).

Factores orgánicos.

Explorar los factores de mantenimiento e investigar el cumplimiento.

Las rutinas diarias variables y los hábitos de viaje afectan la dosificación: examinar si las expectativas del equipo son realistas, por ejemplo, escala de tiempo para la mejoría.

Evaluar la motivación del paciente.

clínica de este parámetro, en su versión original, era indicarle al clínico un momento en donde podía considerarse tanto el retiro gradual como la disminución de la intensidad del tratamiento en curso (Corrales, 2020).

#### b. Tratamiento de la Depresión unipolar resistente

Las bases terapéuticas siguen los lineamientos tradicionales de la farmacoterapia. Kennedy et al., 2016 plantean los siguientes lineamientos para el tratamiento de la DMU:

- Detallada Evaluación Clínica, que incluya: valoración de suicidalidad, bipolaridad, comorbilidades, medicaciones concomitantes y sintomatología específica e inespecífica de la DMU;

- Evaluación de Opciones de Tratamientos Farmacológicos y No Farmacológicos basados en la evidencia existente;
- Incorporar la preferencia del paciente si es posible al momento de decidir el Tratamiento Farmacológico;
- Considerar, previo al tratamiento informar a paciente y su familia de: fármaco, dosis a indicar, duración, como reconocer respuesta y efectos adversos del antidepresivo que se va a prescribir;
- Si no se ha realizado aún, solicitar estudios de laboratorio que incluyan lípidos, función hepática y electrocardiograma;

- Reevaluación del paciente en un período de tiempo no mayor de dos semanas tras el inicio de tratamiento con el fin de valorar seguridad, tolerabilidad y mejoría. Posteriormente las evaluaciones pueden ser cada dos o cuatro semanas.
- El seguimiento del paciente debe incorporar la utilización de escalas para valorar pronóstico y toma de decisiones en función de las guías clínicas.

### Recomendaciones, tratamiento inicial de la depresión mayor unipolar

- Primer nivel de evidencia y primer nivel de recomendación en DMU (Kennedy et al., 2016). Agomelatina, Bupropión, Citalopram, Desvenlafaxina, Duloxetina, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Mianserina, Milnacipram, Mirtazapina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina, Vortioxetina,
- Primer nivel de evidencia, segundo nivel de recomendación en DMU. Amitriptilina, Clomipramina, Levomilnacipram, Moclobemida, Quetiapina, Selegilina, Trazodone, Vilazodona.

### c. Tratamiento de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)

Teniendo en cuenta la definición, las características clínicas y la respuesta terapéutica de la DRT, como señala de DRT-CArg, los cambios y combinaciones de diferentes tipos de agentes son la regla, no la excepción (Corrales et al., 2020).

Las estrategias farmacológicas ante la repetida falta de respuesta en un paciente con depresión son diversas; es por ello que una fuente importante en la elección del tratamiento de este tipo de cuadros clínicos debería ser la evidencia asociada a la experiencia, tanto personal como de otros colegas, la que toma un lugar preponderante en la toma de decisiones de una presentación clínica compleja.

Frente a la falta de respuesta al tratamiento, luego del primer AD prescripto, las opciones terapéuticas son: 1) Cambio a otro AD; 2) Combinación de AD y 3) Potenciación con fármacos no antidepresivos.

### Cambio a otro AD

A la hora de decidir el cambio de AD, se sugiere elegir uno que actúe a partir de mecanismos diferentes a los que previamente se utilizaron. *Si bien la evidencia no es concluyente en relación a que los dos intentos de tratamiento, previos al diagnóstico de DRT, deben hacerse con antidepresivos de familias diferentes en la práctica habitual luego de la falta repuesta del primer tratamiento antidepresivo cambiar por un segundo fármaco, de otra familia, es lo habitual.*

Se recomienda que la sustitución de un AD por otro se realice en forma gradual, con el esquema de cambio cruzado (*Cross tapering*), es decir, disminuyendo el AD que se desea reemplazar, al mismo tiempo que se instala progresivamente el nuevo fármaco elegido, esta estrategia es para prevenir síntomas por discontinuación de antidepresivos.

Si bien no han sido numerosos los ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia de los AD tricíclicos en pacientes con depresión resistente, el cambio a AD tricíclicos en pacientes con DRT podría ser beneficioso (Consenso Arg DRT).

La utilización de Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO) serían una herramienta de tercera línea, ya sea en monoterapia o en combinación, en fase aguda como o mantenimiento.

### Combinación de AD

La utilización simultánea de dos AD es frecuente en la clínica, la evidencia es escasa, no concluyente y, en general, con tendencia a no mostrar significativa diferencia entre placebo y combinaciones de AD.

Evidencia científica existente respecto a las combinaciones de AD más seguras en cuanto a efectividad y tolerancia, son (Corrales et al., 2020; Kennedy, 2016; NICE, 2022; Bartova et al., 2019):

- IRSS o IRSNA con un Inhibidor Específico de los Autorreceptores Serotoninérgicos y Noradrenérgicos Presinápticos (NaSSAs) como mirtazapina.
- A un Antagonista e Inhibidor de la Recaptación Serotoninérgica (SARIs) como trazodona.
- La adición de mirtazapina a un IRSS (fluoxetina, sertralina) o a un IRSNA (venlafaxina) mejoraría el efecto AD.

- La adición de un agente dopaminérgico como bupropión mostraría eficacia y buena tolerancia en la combinación con un IRSS (sertralina, fluoxetina, escitalopram), un IRSNA (venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina) o un NaSSAs (mirtazapina). A la agomelatina es posible usarla en combinación, es un AD que ha demostrado ser más efectiva en combinación con: escitalopram, venlafaxina y clomipramina (Gobbi, 2018).

Para pacientes altamente resistentes (cuatro o más esquemas previos) se puede considerar la utilización de IMAO (la evidencia es mayor con los inhibidores no reversibles como tranilcipromina o fenelzina) en combinación con tricíclicos y en este caso solo podrían utilizarse dos: amitriptilina o nortriptilina. Al respecto, es necesario aclarar que al iniciar el tratamiento se recomienda comenzar el tricíclico primero o bien al mismo tiempo que los IMAO (Chávez, 2017). Las principales limitaciones a su utilización serían la demora en el inicio de acción que tienen estos agentes, la posibilidad de efectos adversos potencialmente graves, la restricción dietética y la necesidad de un *wash out* de al menos 14 días antes de la utilización de este tipo de AD (Gobbi, 2018).

Como conclusión de este apartado (DRTCarg; Corrales et al., 2020):

- La mayoría de los pacientes que buscan farmacoterapia para MDD comienzan inicialmente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina como tratamientos de primera línea para MDD.
- Las clases más antiguas de farmacoterapia antidepresiva se reservan para ensayos de medicamentos una vez que se han agotado las opciones de ISRS/IRSN.
- Es importante destacar que hay pocas pruebas concretas de que cambiar a medicamentos de la misma clase de antidepresivos sea una estrategia eficaz para el MDD.
- Cambiar las clases de medicamentos después de la falta de respuesta a la clase inicial de farmacoterapia antidepresiva aumenta significativamente las tasas de respuesta. Los autores que estudiaron (Thase et al., 1997) el cambio de medicamentos ISRS/IRSN a antidepresivos tricíclicos (ATC), específicamente imipramina, informaron tasas de respuesta del 44% al 73% en total de los resistentes. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) incluyen medicamentos como la tranilcipromina, la fenelzina y la moclobemida. Estos son inhibidores de las enzimas MAO-A y B y son antidepresivos muy efectivos. La mayoría de los estudios que examinaron la eficacia del cambio a un IMAO se realizaron mediante el cambio de un TCA y demostraron tasas de respuesta de hasta el 60%. Un paso de STAR\*D (Rush et al., 2006) comparó la tranilcipromina con una combinación de mirtazapina y venlafaxina en un grupo de pacientes que no habían respondido a tres ensayos con medicamentos. Desafortunadamente, no se encontró una diferencia significativa en la respuesta entre los dos grupos, con solo un 6,9% de remisión en el grupo de tranilcipromina, que también sufrió una peor tolerancia a los IMAO.

A modo de síntesis, se detallan las combinaciones de AD con cierta evidencia y más utilizadas en la práctica clínica cotidiana en pacientes con DRT (Modificado y adaptado de DRTCarg, CANMAT, NICE, GSRD) (Corrales et al., 2020; Kennedy, 2016; NICE, 2022; Bartova et al., 2019):

- Sertralina + venlafaxina XR (combinación con *target* clínico adecuado para un cuadro depresivo ansioso-inhibido, dosis de sertralina no mayores de 100 mg/día y dosis no mayores a 150 mg/día de venlafaxina);
- Sertralina + vortioxetina (combinación con *target* clínico para cuadros depresivo ansioso-inhibido, dosis de sertralina no mayores a 100 mg/d y de vortioxetina no mayores a 15 mg/d);
- Sertralina + nortriptilina (*target* clínico adecuado para cuadro depresivo ansioso-inhibido, acción ansiolítica de sertralina + acción activadora de nortriptilina, dosis de sertralina no mayores de 150 mg/d y de nortriptilina no mayores a 80 mg/d);
- Sertralina + agomelatina (combinación con *target* clínico selectivo, sertralina con mayor acción ansiolítica y agomelatina con acción

reguladora del ciclo del sueño y a nivel anhedonia por aumento dopaminérgico y noradrenérgico indirecto, dosis no mayores de 150 mg/d de sertralina y no más de 25 mg/d de agomelatina, necesidad de control de enzimas hepáticas frecuente;

- Sertralina + bupropión (combinación con *target* clínico adecuado para cuadro depresivo ansioso, el bupropión mejoraría los efectos adversos atribuibles a sertralina, dosis de sertralina no mayores a 150 mg/d y de bupropión no mayores a 300 mg/d, control de valores de tensión arterial máxima);
- Sertralina + mirtazapina (*target* clínico adecuado para depresión ansiosa, incremento en el efecto del IRSS, dosis de sertralina no mayores de 150 mg/d + dosis de mirtazapina no mayores a 30 mg/d);
- Venlafaxina + mirtazapina (véase más arriba) *target* en depresión inhibido-ansiosa, potenciación en el efecto noradrenérgico del IRSNA, dosis de venlafaxina, recomendable hasta 150 mg/d y dosis de mirtazapina hasta 45 mg/d); venlafaxina + agomelatina *target* en depresión inhibido-ansiosa, combinación de elección cuando el síntoma predominante es la anhedonia, dosis de venlafaxina, sugerida, hasta 225 mg/d y agomelatina hasta 25 mg/d, control frecuente de enzimas hepáticas;
- Tranilcipromina + amitriptilina o nortriptilina (véase más arriba), comenzar con tricíclico primero o con ambos fármacos a la vez y en dosis bajas, titulables progresivamente, alertar al paciente en la detección de síntomas tempranos de tipo serotoninérgico reforzar que el paciente respete restricción de alimentos con IMAO;
- Duloxetina + sertralina, la duloxetina puede aumentar la concentración de sertralina, entrenar al paciente en la detección temprana de síntomas de tipo serotoninérgico, *target* para depresión ansioso-inhibida, dosis de duloxetina no mayores a 60 mg/d + dosis de sertralina no mayores a 100 mg/d;

- Sertralina + trazodona, combinación efectiva y segura en depresión ansiosa, dosis de sertralina no mayores a 200 mg/d + dosis de trazodona no mayores a 100 mg/d; vortioxetina + agomelatina, combinación efectiva en depresión con ansiedad e inhibición, dosis de vortioxetina no mayores a 20 mg/d + dosis de agomelatina no mayores a 25 mg/d, control frecuente de enzimas hepáticas (Corrales et al., 2020; Kennedy, 2016; NICE, 2022; Bartova et al., 2019).

### Potenciación con fármacos no antidepresivos

La terapia de potenciación, o coadyuvante, incluye el agregado de un segundo medicamento, que generalmente no se considera un antidepresivo por sí solo, a una opción farmacoterapéutica antidepresiva de primera línea. Inicialmente puntualizamos, en detalle, en las tres principales estrategias de potenciación con fuerte evidencia frente a la potenciación con placebo: litio, T3 y antipsicóticos de segunda generación.

#### ■ Litio

El litio es una sal natural que se usó por primera vez en el tratamiento psiquiátrico en la década de 1960 (Zall, 1968). La mejor evidencia para potenciar la farmacoterapia antidepresiva con litio proviene de estudios con antidepresivos tricíclicos (TCA). Existe menos evidencia para potenciar los antidepresivos actuales de primera línea o sea antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Un estudio demostró el beneficio de potenciar el citalopram con litio, lo que resultó en una tasa de respuesta del 60% en 24 pacientes, en comparación con una tasa de respuesta del 14% en el grupo de placebo. El ensayo STAR\*D informó una remisión del 16% en el grupo de pacientes que tomaban citalopram potenciado con litio. Sin embargo, en este estudio a gran escala, los niveles de litio se mantuvieron bastante bajos, lo que puede haber contribuido a la baja tasa de respuesta. *Biological Psychiatry* recomienda el litio como una estrategia de aumento eficaz en DMU resistente (Nelson, 2014). De hecho, un meta-análisis más reciente compiló datos convincentes de que el litio es tan efectivo como los antipsicóticos de

segunda generación, más comúnmente recetados para la potenciación (Nelson, 2014). A pesar de esta evidencia, y de la posible eficacia naturaleza antisuicida del litio continúa siendo baja su prescripción.

#### ■ **Hormona Tiroidea**

Se sabe que niveles adecuados de hormona tiroidea T3 tienen un efecto significativo en el estado de ánimo. La triyodotironina (T3) suele ser la forma de hormona tiroidea prescrita para complementar la farmacoterapia de la DA (Aronson, 1996). Esto contrasta con el tratamiento del hipotiroidismo, ya que la T3 es la forma hormonal que puede tener actividad en el SNC. Al igual que con el litio, los estudios iniciales de T3 se realizaron para potenciar la farmacoterapia con antidepresivos tricíclicos (ATC) (Prange, 1968). En el metaanálisis al que se hace referencia aquí, la potenciación de ATC con T3 tenía un número necesario a tratar adecuado. En la potenciación de los ISRS, de forma abierta los estudios se han mostrado prometedores resultados. Sin embargo, en el ensayo STAR\*D, no se descubrió una superioridad estadísticamente significativa sobre la potenciación con litio (Nieremberg, 1990) con una tasa de remisión de la potenciación T3 del 24,7%. Sin embargo, es importante destacar que la T3 generalmente se tolera mejor que el litio y requiere una monitorización clínica significativamente menor.

#### ■ **Antipsicóticos de segunda generación**

A diferencia del litio y la T3, los antipsicóticos de segunda generación (SGA) se han investigado como terapias complementarias en combinación específicamente con las estrategias actuales de tratamiento de primera línea (es decir, ISRS e IRSN). Los consensos y guías: DRT-Carg, CANMAT, NICE y GSRD recomiendan con distinto nivel su uso. Dado que los SGA son medicamentos desarrollados relativamente recientemente, ha sido de interés de las compañías farmacéuticas investigar si estos medicamentos pueden ser útiles para tratar enfermedades afectivas y, por lo tanto, aprobarse para abarcar una clase adicional de trastornos por fuera de la dimensión de las psicosis. Esto ha resultado en

varios estudios aleatorizados controlados con placebo a gran escala. Se sabe que los SGA tienen algún efecto sobre los receptores de serotonina y, por lo tanto, pueden ser efectivos en combinación con ISRS/IRSN para tratar la TRD. En concreto, la quetiapina, el aripiprazol, la olanzapina y la risperidona, el brexpiprazol tienen buena evidencia en el aumento de las DA por TRD (Corrales et al., 2020; Kennedy, 2016; NICE, 2022; Bartova et al., 2019). La quetiapina en una dosis de 300 mg por día demostró hasta un 48% de respuesta y un 24,5% de remisión en combinación con ISRS y desde entonces ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento adyuvante del TDM (Bauer, 2009). La olanzapina se examinó específicamente en combinación con fluoxetina, con el combinación que demuestra una respuesta del 60% en una muestra de 28 pacientes con TRD (Brunner, 2014).

#### d. **Psicoterapia**

Los enfoques psicoterapéuticos se pueden emprender en combinación con tratamientos somáticos o farmacológicos, o solos una vez que se han intentado varias otras intervenciones. Parece haber una comorbilidad significativa de los trastornos de personalidad con DMU, que luego conduce a rendimientos decrecientes de los tratamientos farmacológicos de primera línea (Markowitz, 2022). Como tal, la psicoterapia puede emplearse para abordar un diagnóstico de comorbilidad. Una revisión Cochrane reciente examinó 6 estudios de intervenciones psicológicas para TRD (Ijaz, 2018) que incluyen terapia conductual dialéctica, terapia conductual cognitiva, terapia interpersonal y psicoterapia dinámica intensiva a corto plazo. En combinación con la atención habitual, la psicoterapia en general contribuyó a una mejora en los síntomas depresivos, especialmente cuando la psicoterapia empleada fue el sistema de análisis cognitivo conductual de la psicoterapia, la terapia cognitivo conductual, la terapia interpersonal o la terapia cognitiva basada en la atención plena (Markowitz, 2022). Curiosamente, la terapia cognitiva conductual la terapia pareció tener buenos

efectos en los rangos de “medio” y “largo plazo” (12 y 46 meses, respectivamente) después de la fase de tratamiento agudo en términos de puntuaciones de depresión más bajas.

### e. Estimulación cerebral en la DRT

Existen múltiples modalidades de terapias de estimulación cerebral o somática que se han investigado y aplicado en el tratamiento de TRD, no son de primera línea, pero se recurre a ellas una vez que varios ensayos de farmacoterapia y/o terapias psicosociales han resultado ineficaces.

#### Terapia electroconvulsiva

La TEC es la mejor opción terapéutica establecida para la DRT, su mecanismo de acción neurofisiológico aún debe dilucidarse (Milev, 2016). La TEC se administra como una serie de pulsos eléctricos de alta frecuencia en el hemisferio derecho no dominante y el vértice (es decir, TEC unilateral) o bitemporalmente (ECT bilateral). En la ECT, la estimulación eléctrica repetitiva sobre la corteza da como resultado un arrastre de la descarga de células piramidales con la subsiguiente generalización de la actividad cortical y la producción de una convulsión tónico-clónica generalizada, que por lo general termina espontáneamente en 30 a 60 s (Milev, 2016).

En el tratamiento de DRT, la TEC se aplica de 2 a 3 veces por semana y los ciclos agudos pueden oscilar entre 6 y 18 sesiones en total. Las conclusiones de informe del *Consortium for Research in ECT* (CORE) (Fink, 2014) reveló que más de la mitad de los sujetos mostraron una mejora en la primera semana. Otros estudios han informado que más del 50% de los pacientes, que no han respondido a uno o más ensayos de medicamentos antidepresivos adecuados, responden a la TEC (Fink, 2014). Los metaanálisis han demostrado que la TEC es superior a la TEC simulada, el placebo o los medicamentos antidepresivos (Pagnin, 2004).

Desafortunadamente, la TEC ha sufrido un gran estigma a la vista del público y con la restricción de acceso debido a la disponibilidad y el riesgo de efectos secundarios, como tantos otros tratamientos, de la memoria, este estigma ha dado

lugar a que la TEC se administre a una proporción excepcionalmente pequeña de personas con DMU. De hecho, una investigación reciente de las bases de datos de seguros de salud estadounidenses identificó que solo el 0,25% de casi 1 millón de pacientes con un trastorno del estado de ánimo recibieron TEC (Wilkinson, 2018). Esta gran baja utilización de la TEC persiste, a pesar del progreso significativo en la reducción del perfil de efectos secundarios cognitivos y alteraciones en el método de TEC, incluida la titulación del umbral de convulsiones, la inclusión de agentes anestésicos altamente tolerables y mejoras en la atención peri-procedimiento. En 2001, sin embargo, la Asociación Estadounidense de Psiquiatría publicó pautas que aconsejan que la TEC debe usarse con más frecuencia que solo en escenarios de “último recurso” en pacientes resistentes a medicamentos graves o donde la condición psiquiátrica es “potencialmente mortal”.

La TEC sigue siendo la opción más eficaz para tratar la DRT, especialmente en situaciones de alta suicidalidad, o sea, en las que la vida del paciente puede estar en riesgo. Inicialmente se pensó que la TEC era la más eficaz en lo que antes se denominaba “depresión melancólica”, pero la evidencia ha demostrado que un episodio depresivo con síntomas catatónicos o psicóticos tiene una mayor probabilidad de responder a un ciclo de TEC (Milev, 2016).

Hay varias formas diferentes de ECT que tienen diferentes tasas de respuesta y perfiles de efectos secundarios en DRT. La TEC de pulso estándar bitemporal es la forma más utilizada, con una tasa de respuesta de hasta el 75%. Si bien la tasa de respuesta de la TEC ultra breve unilateral derecha es ligeramente inferior, sigue siendo muy eficaz. Un informe del CORE Group (Fink, 2004) encontró que el 65% de los pacientes que se sometieron a TEC bilateral 3 veces por semana alcanzaron la remisión al décimo tratamiento. En toda la muestra, el 75% de los pacientes lograron la remisión al final del curso, lo que refuerza la impresionante tasa de eficacia de la TEC.

#### Estimulación magnética transcraneal repetitiva

La rTMS es una forma de estimulación cerebral desarrollada relativamente recientemente dirigida a DRT, entre otros diagnósticos psiquiátricos.

Los pulsos enfocados de una bobina electromagnética se descargan repetidamente sobre el cuero cabelludo para estimular las neuronas corticales y alterar la excitabilidad neuronal sin que se produzca una convulsión. La estimulación se aplica de forma no invasiva en el cuero cabelludo y, por lo general, se dirige sobre la corteza prefrontal dorsolateral mediante una bobina magnética de mano. rTMS ha sido aprobado como tratamiento para TRD por Health Canada (2002), la FDA de EE. UU. (2008) y agencias equivalentes en la Unión Europea, Australia e Israel. La eficacia de la rTMS se ha establecido en varias docenas de ensayos controlados y aleatorizados, de miles de pacientes durante los últimos 20 años y se ha afirmado en varios metaanálisis de gran tamaño.

La rTMS se probó inicialmente en voluntarios sanos, que demostraron mejoras moderadas en el estado de ánimo después de la aplicación sobre la corteza izquierda. Curiosamente, en los estudios iniciales que aplicaron tratamiento a pacientes con DMU, la rTMS se aplicó sobre el vértice, no sobre la corteza dorso lateral. En dos pacientes con DMU, Hoflich et al. solo encontraron pequeñas mejoras en el estado de ánimo, aunque esto probablemente se debió a una frecuencia muy baja de estimulación (0,3 Hz) sobre el vértice y una cantidad relativamente pequeña de estímulos. Usando TMS focal de alta frecuencia, en estos estudios se (Milev, 2016) encontraron efectos sorprendentemente beneficiosos de la rTMS en la corteza prefrontal izquierda en cuatro de seis pacientes con DRT en uno de estos pacientes, los efectos beneficiosos de la rTMS se asociaron con la normalización del hipometabolismo prefrontal, como lo demuestra la tomografía por emisión de positrones.

Los primeros ensayos clínicos grandes para rTMS en DMU se publicaron en 2007 y posteriormente en 2010. Este segundo estudio produjo una tasa de remisión del 14,1% en el estudio ciego y una tasa de remisión de aproximadamente el 30% en el seguimiento abierto. Es importante destacar que la tasa de retención fue del 88% en general en el ensayo controlado aleatorizado (RCT) y los efectos adversos menores no fueron diferentes en los brazos del ensayo activos y simulados. La tasa de remisión probablemente fue

baja ya que los pacientes tenían menos trenes de estímulo y menos días de tratamiento (Miles, 2016). En 2014, se informaron tasas de respuesta del 29,3% en 1371 pacientes con TRD, casi el doble de las tasas de respuesta del 16,8%, observadas con medicamentos antidepresivos más allá del tercer ensayo secuencial.

### **Estimulación Theta-Burst**

La estimulación theta-burst (TBS): es una forma recientemente desarrollada de rTMS que parece apuntar a inducir la plasticidad cortical que la rTMS convencional al aproximarse a la frecuencia theta endógena emitida por el cerebro. Se administran ráfagas de 3 estímulos en una frecuencia de 50 Hz, 5 veces por segundo. El TBS se puede administrar en un patrón intermitente (2 s de estímulo y luego 8 s de descanso para un tren de 10 s) o continuo. El TBS intermitente (iTBS) se administra en este tren de 10 s durante 190 s (poco más de 3 minutos), que consta de un total de 600 pulsos. Varios ensayos pequeños inicialmente indicaron que iTBS tenía el potencial de ser efectivo en DRT. Estos estudios impulsaron un ECA de no inferioridad a gran escala que comparaba directamente iTBS con rTMS convencional de 10 Hz. En este ensayo, 414 pacientes fueron asignados aleatoriamente a ya sea rTMS de 10 Hz o iTBS y se encontró que la eficacia de iTBS no era inferior a la rTMS convencional. Es importante destacar que la tolerabilidad fue alta en ambos brazos y las puntuaciones de dolor/malestar fueron similares en cada brazo de tratamiento. Este ensayo, el ensayo de estimulación cerebral más grande hasta la fecha, llevó a la FDA a aprobar iTBS como un tratamiento novedoso para TRD.

Protocolos acelerados de rTMS: Dado que la rTMS diaria se tolera bastante bien, pero requiere varios días o semanas de tratamiento para inducir la respuesta, se han propuesto nuevos protocolos de múltiples sesiones de tratamiento por día, especialmente en pacientes con DRT que requieren una respuesta urgente, como aquellos con ideación suicida severa. Se han propuesto programas de tratamiento acelerados para los paradigmas de tratamiento de rTMS y TBS convencionales.

## Terapia de convulsiones magnéticas

En la terapia de convulsiones magnéticas (MST, por sus siglas en inglés), un poderoso imán descargado repetidamente induce una actividad sincrónica focal en la región cortical objetivo que luego se propaga, lo que resulta en una convulsión generalizada en un procedimiento similar a la TEC (Milev, 2016). Se descarga focalmente sobre la corteza prefrontal y la evidencia muestra significativamente menos efectos secundarios cognitivos con MST (Voineskos, 2018). Como el campo magnético pasa libremente a través del cuero cabelludo y el cráneo para descargar las neuronas corticales, no hay derivación de energía hacia las estructuras subcorticales, y así se salvan los centros de memoria del cerebro. Al igual que con la TEC, se necesitan varios tratamientos para lograr una mejora significativa de los síntomas del estado de ánimo. Aún no se han informado algunos ensayos clínicos sobre la eficacia de la MST en comparación con otras opciones terapéuticas para la TRD, pero los publicados demuestran de manera consistente un claro efecto antidepressivo con menos efectos secundarios cognitivos o de memoria (Voineskos, 2018).

## Estimulación cerebral profunda

En la estimulación cerebral profunda (ECP) se coloca un implante neuroquirúrgico permanente en el cerebro, con un objetivo específico para activar o silenciar un área. El implante está conectado a un generador de impulsos en la pared torácica que se controla externamente para estimular repetidamente el área objetivo. Se han investigado varias regiones como objetivos en la DRT, a saber, el núcleo accumbens, la cápsula ventral y el cuerpo estriado, y la corteza cingulada subgenual (CCS). En estudios pequeños, cada área ha demostrado ser prometedora, y el estudio de dosis alta única dirigido al SCC informó una tasa de respuesta del 92% a los 2 años posteriores a la implantación en una muestra de TRD. Estudios anteriores de DBS aplicados al SCC informan tasas de respuesta variables durante varios meses que parecen mejorar con el tiempo, oscilando entre el 29% y el 75% (Milev, 2016).

## Estimulación del nervio vago

Se propone la estimulación del nervio vago (VNS) para modular la actividad cerebral a través de la estimulación del décimo par craneal, el nervio vago. Se cree que la estimulación de este nervio craneal impacta sobre varias redes del cerebro para tratar enfermedades psiquiátricas. Todos los sistemas VNS han requerido implantación quirúrgica hasta hace poco tiempo, con el desarrollo de sistemas transcutáneos, que aún no están aprobados por la FDA para TRD (Voineskos, 2018). El sistema VNS implantado consiste en un generador de impulsos, insertado debajo de la piel del tórax. Luego se conecta a un electrodo adherido al nervio vago izquierdo en el cuello; juntos, este sistema envía señales eléctricas pulsadas al nervio vago. Un dispositivo separado programa los parámetros de estimulación del generador de impulsos y el dispositivo implantado se puede desactivar temporalmente sujetando un imán sobre el generador de impulsos. La FDA aprobó la VNS como terapia adyuvante a largo plazo para la TRD, específicamente en pacientes que no han respondido a 4 o más medicamentos diferentes. Curiosamente, parece haber una distribución bimodal con respecto al momento de la respuesta. Una parte de los pacientes con ENV responde de forma “aguda”, mientras que, para otros, los efectos principales parecen surgir después de aproximadamente 3 meses de tratamiento.

En resumen, existen varias modalidades de estimulación cerebral que han demostrado su eficacia en DRT. Un gran metaanálisis de estimulación cerebral no quirúrgica en DRT informó sobre estudios de diferentes colocaciones de electrodos en TEC, varios tipos de rTMS y estimulación de corriente continua transcraneal (tDCS). Más de 6000 pacientes se sometieron a uno de estos tratamientos de estimulación cerebral, a pesar de que muchos de los ensayos tienen un tamaño de muestra pequeño. Como era de esperar, la evidencia se prestó a la TEC, la rTMS izquierda de alta frecuencia y la derecha de baja frecuencia, con menos evidencia para las formas de estimulación cerebral desarrolladas más recientemente. Al igual que con la mayoría de los estudios sobre estimulación cerebral, la mayor parte de la evidencia que respalda la eficacia

de estos tratamientos se evaluó mediante puntajes de depresión al final del curso agudo del tratamiento, y se informaron pocas estrategias para describir la continuación del tratamiento o la prevención de la recaída. En general, la TEC tiene la mejor evidencia en la literatura para entrar en una fase de mantenimiento o continuación de la terapia, con el 84% de las personas que han remitido con TEC recayendo dentro de los 6 meses si no siguió ningún tratamiento adicional (TEC o farmacoterapia). En el estudio PRIDE, 71 pacientes fueron aleatorizados a un brazo farmacoterapéutico o una combinación de TEC de continuación con farmacoterapia, con tasas de recaída del 20,3% y 13,1%, respectivamente, a los 6 meses. Existe cierta evidencia emergente de un curso de mantenimiento de la rTMS después de un tratamiento agudo efectivo, aunque esto se ha limitado en gran medida a estudios abiertos (Ferrari, 2013; Voineskos, 2020). Se necesitan con urgencia datos claros y a gran escala sobre la mejor manera de prevenir la recaída con la rTMS en el campo.

## f. Nuevas propuestas de investigación

### **Ketamina**

La ketamina es un antagonista de N-metil-D-aspartato (NDMA) ampliamente investigado como una posible opción terapéutica para TRD y se considera un antidepresivo de acción rápida (RAAD). La evidencia más reciente indica que los efectos antidepresivos de la ketamina se deben, al menos en parte, a la acción sobre los receptores del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) posteriormente a los efectos iniciales del NMDAR. Aunque inicialmente se investigó como una sustancia psicomimética, el efecto antidepresivo de la ketamina se reconoció rápidamente después de una infusión intravenosa de dosis baja (Corrales, 2020). Curiosamente, no se pensó que los efectos antidepresivos se debieran a la intoxicación, pero se observaron alrededor de 3 horas después de que se interrumpió la infusión IV y parecieron continuar durante varios días. Esta respuesta rápida se vio reforzada por varios estudios aleatorizados, ciegos y abiertos, e incluyó una reducción significativa de la ideación suicida en pacientes con TRD. En promedio, los efectos

de la ketamina parecen aparecer rápidamente y duran aproximadamente 5 a 7 días con un efecto de tratamiento preferencial en individuos con ansiedad comórbida o una “depresión ansiosa”. Más recientemente, se ha desarrollado una forma intranasal de esketamina (un enantiómero de ketamina), que ha mostrado buenos efectos con el tratamiento continuo, un antidepresivo oral ahora ha sido aprobado por la FDA para uso restringido en TRD (Corrales, 2020).

### **Psilocibina**

La psilocibina es el compuesto psicodélico aislado de los hongos alucinógenos. El cuerpo lo metaboliza en psilocina, que es un agonista parcial del receptor de serotonina. La mayoría de la investigación sobre este compuesto se ha limitado a ensayos pequeños, abiertos o piloto de pacientes con DRT. En un grupo de 12 pacientes con DRT, un estudio de viabilidad de dosis altas de psilocibina demostró tasas de respuesta del 58% hasta 3 meses después de 2 dosis de psilocibina, una dosis baja inicial para evaluar la seguridad y una dosis alta posterior (25 mg) una semana más tarde, a pesar de que los efectos psicodélicos duraron aproximadamente 6 horas. En este estudio, la sustancia se toleró relativamente bien, aunque con frecuencia se experimentó ansiedad transitoria, así como taquicardia leve. Es un espacio de investigación altamente promisorio.

### **Antiinflamatorios**

Se piensa cada vez más que la inflamación juega un papel en la DRT, ya que la proteína C reactiva y las citoquinas elevadas parecen estar elevadas en pacientes con DMU y específicamente DRT. Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2) fueron inicialmente el foco de atención -investigación inflamatoria en DRT y se investigaron como opciones de aumento para la farmacoterapia antidepresiva tradicional. El antagonista de TNF, infliximab, se ha investigado específicamente en pacientes con DRT con niveles elevados de PCR en plasma, en comparación con pacientes con DRT sin marcadores inflamatorios periféricos elevados. Los síntomas

depresivos de los pacientes con niveles elevados de PCR respondieron preferentemente a las infusiones de infliximab y sus niveles de PCR disminuyeron después del tratamiento de manera correspondiente, mientras que los pacientes sin marcadores inflamatorios elevados no parecen caer en la categoría de respondedor. El neuro esteroide brexanolona, una formación intravenosa de alopregnanolona que actúa mejorando la inhibición GABAérgica, fue aprobado por la FDA este año para el tratamiento de la depresión posparto. Al mejorar alostéricamente la función del receptor GABA-A, la actividad antidepresiva de la alopregnanolona se atribuye a un aumento inhibición (Meltzer-Brody, 2018). Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que la terapia antiinflamatoria puede tener un papel novedoso en el tratamiento de pacientes con TRD, pero en gran medida solo en aquellos que muestran marcadores de inflamación.

### **Nuevos compuestos terapéuticos y antidepresivos de acción rápida**

A medida que nuevas investigaciones sobre DMU y específicamente DRT dan como resultado la clarificación de la fisiopatología del trastorno, ha comenzado a surgir el desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos. Estos incluyen, pero no se limitan a, moduladores de otros neurotransmisores centrales, como moduladores opioides, moduladores colinérgicos y moduladores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). De particular interés como medicamentos son los RAAD, de los cuales la ketamina es la más aceptada. Ahora se están desarrollando nuevos compuestos o se están re-examinando compuestos existentes bajo esta luz. En los últimos años, la atención se ha centrado en el sistema opioide endógeno como uno de interés en la DRT, en particular cuando se presenta comorbilidad con síntomas de ansiedad, como sucede con relativa frecuencia, con un impacto negativo en la respuesta al tratamiento (Richards, 2016). Los nuevos compuestos dirigidos al receptor opioide delta se han mostrado prometedores en pequeños ensayos iniciales de desarrollo de fármacos. Los medicamentos existentes, como la

buprenorfina, se han combinado con otros compuestos para dirigirse mejor a los receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$  con la esperanza de lograr una respuesta antidepresiva. Estos nuevos compuestos combinados se consideraron tolerables y no dieron lugar a la abstinencia o la tolerancia a los opioides e indujeron un efecto antidepresivo moderado (Richards, 2016) mostrando la mayor promesa como terapia complementaria. La evidencia de estados hipercolinérgicos en DMU también ha guiado la investigación hacia el desarrollo y examen de compuestos anticolinérgicos, como la reutilización de escopolamina, un medicamento antimuscarínico. En una muestra de pacientes con DMU (Furey, 2006), una infusión intravenosa inicial de escopolamina resultó en una reducción significativa de los síntomas de depresión y ansiedad en unos pocos días, en comparación con el placebo. El sistema GABA ha sido de particular interés en el campo de la investigación de TRD ya que ha efectos secundarios en los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico y hay evidencia de niveles reducidos de GABA en pacientes con EDM, Un modulador positivo del receptor GABA-A alostérico recientemente desarrollado, SAGE-217 (Gunduz-Bruce, 2019), se investigó en un ensayo multicéntrico de 89 pacientes con MDD para su efectos antidepresivos potencialmente agudos. En el día 15 de la administración del medicamento, de los 45 pacientes en el brazo de fármaco activo, el 79% cumplió con los criterios de respuesta (>50% de reducción en las puntuaciones de la escala de calificación de Hamilton para la depresión), mientras que el 41% cumplió con los criterios de respuesta en el brazo de placebo. Todas estas terapias novedosas se muestran prometedoras en el tratamiento eficaz de DRT y justifican una mayor investigación y comparación con las terapias DRT eficaces existentes (Gunduz-Bruce, 2019).

### **Conclusiones**

Hay disponible una variedad relativamente amplia de opciones de tratamiento para la DRT unipolar, mientras que la evidencia es muy escasa para la DRT bipolar. La DRT se asocia a malos resultados clínicos, funcionales y sociales. Actualmente se están investigando varias opciones terapéuticas novedosas como alternativas

prometedoras, dirigidas al sistema de neurotransmisores fuera de la hipótesis estándar de las monoaminas. La potenciación o combinación con litio o antipsicóticos atípicos aparece como una opción válida para ambas condiciones, y lo mismo ocurre con la terapia electroconvulsiva. ketamina y esketamina son opciones que ya están instaladas dentro de nuestra caja de herramientas. Los psicodélicos están mostrando resultados prometedores, pero están en investigación aún. Otras estrategias no farmacológicas como la estimulación cerebral profunda pueden ser alternativas prometedoras para el futuro. Se recomienda el uso de terapia cognitiva conductual para DRT unipolar, pero no hay evidencia que apoye su uso en DRT bipolar.

Desde la perspectiva clínica: Dos pasos clave son fundamentales para avanzar en la investigación clínica de DRT: a) Desarrollar una definición consensuada de DRT que aborde la mejor manera de especificar el número de tratamientos anteriores fallidos y la dosis y la duración; y b) identificar un paquete básico de medidas de resultado que se pueda aplicar de manera estandarizada.

## Referencias bibliográficas

- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Sep;53(9):842-8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830090090013>
- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):540-9. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04629>  
Epub 2009 Apr 7. PMID: 19358791.
- Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, Schosser A, Kasper S. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry*. 2019 Jul;20(6):427-448. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>  
Epub 2019 Jul 25. PMID: 31340696.
- Brunner E, Tohen M, Osuntokun O, Landry J, Thase ME. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination vs fluoxetine monotherapy following successful combination therapy of treatment-resistant major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Oct; 39(11):2549-59. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.101>  
Epub 2014 May 7. PMID: 24801768; PMCID: PMC4207330.
- Cía AH, Stagnaro JC, Aguilar Gaxiola S, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset of mental disorders in adults from the Argentinean Study of Mental Health Epidemiology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018 Apr; 53(4):341-350.
- Corrales A., Cetkovich-Bakmas M., Corral R., García Bonetto G., Herbst L., Lupo C., Morra C, Mosca D, Strejilevich S, Vilapriño JJ., Vilapriño M., Vázquez G. . Consenso argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 2020, 31(153): 1-40
- GBD 2018 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)  
Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. PMID: 30415748; PMCID: PMC6252083.
- Stagnaro JC, Cía A, Vázquez N, Vommaro V, Nemirovsky M, Serfaty E, Sustas SE, Medina Mora ME, Benjet C, Aguilar-Gaxiola S, Kessler R. Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. *Vertex, Rev Arg Psiquiatr*. 2018, 29(142): 275-299.
- Stagnaro JC, Cía AH, Aguilar Gaxiola S, et al. Twelve-month prevalence rates of mental disorders and service use in the Argentinean Study of Mental Health Epidemiology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018 Feb; 53(2):121- 129.
- Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten B, Vos T, Whiteford HA. (2013). Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological Med*, 43: 471-81.
- Fink M. What was learned: studies by the consortium for research in ECT (CORE) 1997-2011. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jun;129(6):417-26. <https://doi.org/10.1111/acps.12251>  
Epub 2014 Feb 12. PMID: 24571807.
- Franco-Chaves JA, Mateus CF, Luckenbaugh DA, Martinez PE, Mallinger AG, Zarate CA. (2013) Combining a dopamine agonist and selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Journal of Affective Disorders*. 149: 319-25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.003>

- Fried EI, Nesse RM (2015) Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR\*D study. *Journal of Affective Disorders*, 172, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.010>
- Greenberg RM, Kellner CH. Electroconvulsive therapy: a selected review. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Apr;13(4):268-81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.4.268> PMID: 15845752.
- Gobbi G, Ghabrash MF, Nuñez N, Tabaka J, Di Sante J, Saint-Laurent M, Vida S, Kolivakis T, Low N, Cervantes P, Booij L, Comai S, 2018. Antidepressant Combination Versus Antidepressants Plus Second-Generation Antipsychotic Augmentation in Treatment-Resistant Unipolar Depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 33 (1), 34-43. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000196>
- Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, Rothschild AJ, Riesenberger R, Sankoh AJ, Li H, Lasser R, Zorumski CF, Rubinow DR, Paul SM, Jonas J, Doherty JJ, Kanes SJ. Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Sep 5;381(10):903-911. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815981> PMID: 31483961.
- Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 14;5(5):CD010558 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010558.pub2> PMID: 29761488; PMCID: PMC6494651.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry* 2016, 61(9): 542-584.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, Sareen J, Song WY, Kennedy SH, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):510-23. <https://doi.org/10.1177/0706743716659416> Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486151; PMCID: PMC4994789.
- Markowitz JC, Wright JH, Peeters F, Thase ME, Kocsis JH, Sudak DM. The Neglected Role of Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2022 Feb;179(2):90-93. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21050535> PMID: 35105164.
- Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Li H, Sankoh AJ, Clemson C, Schacterle A, Jonas J, Kanes S. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1058-1070. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31551-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31551-4) Epub 2018 Aug 31. Erratum in: *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1116. PMID: 30177236.
- Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):561-75. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033> Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486154; PMCID: PMC4994792.
- Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019 Mar 27;364:l1079. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1079> PMID: 30917990; PMCID: PMC6435996.
- Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second-generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014 Oct;168:269-75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.053> Epub 2014 Jun 2. PMID: 25069082.
- NICE 2022. Depression in adults: treatment and management. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng222/22\\_June\\_2022](http://www.nice.org.uk/guidance/ng222/22_June_2022)
- Nierenberg AA, Price LH, Charney DS, Heninger GR. After lithium augmentation: a retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *J Affect Disord*. 1990 Mar;18(3):167-75 [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(90\)90033-5](https://doi.org/10.1016/0165-0327(90)90033-5) PMID: 2139061.

Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*. 2004 Mar;20(1):13-20.

<https://doi.org/10.1097/00124509-200403000-00004>

PMID: 15087991.

Prange AJ Jr, French FS, McCurdy RL, Van Wyk JJ, Lipton MA. Drug responses in hyperthyroid children suggesting an endogenous false transmitter. *Clin Pharmacol Ther*. 1968 Mar-Apr;9(2):195-203.

<https://doi.org/10.1002/cpt196892195> PMID: 4867870.

Richards EM, Mathews DC, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Machado-Vieira R, Niciu MJ, Duncan WC, Nolan NM, Franco-Chaves JA, Hudzik T, Maciag C, Li S, Cross A, Smith MA, Zarate CA Jr. A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Mar;233(6):1119-30. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4195-4> Epub 2016 Jan 4. PMID: 26728893; PMCID: PMC5103283.

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *The American journal of psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>

Thase, M.E., Friedman, E. S., Biggs, M. M., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Luther, J. F., et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(5): 739-52.

Thase ME, Rush AJ (1997). When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (Suppl 13): 23–29.

Vera I, Sanz-Fuentenebro J, Urretavizcaya M, Verdura E, Soria V, Martínez-Amorós E, Bernardo M. Electroconvulsive Therapy Practice in Spain: A National Survey. *J ECT*. 2016 Mar; 32(1):55-61.

<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000270>

PMID: 26332499.

Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jan 21;16:221-234.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S198774> PMID: 32021216; PMCID: PMC6982454.

Wilkinson ST, Agbese E, Leslie DL, Rosenheck RA. Identifying Recipients of Electroconvulsive Therapy: Data from Privately Insured Americans. *Psychiatr Serv*. 2018 May 1;69(5):542-548.

<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700364> Epub 2018 Feb 1. PMID: 29385954; PMCID: PMC6248332.

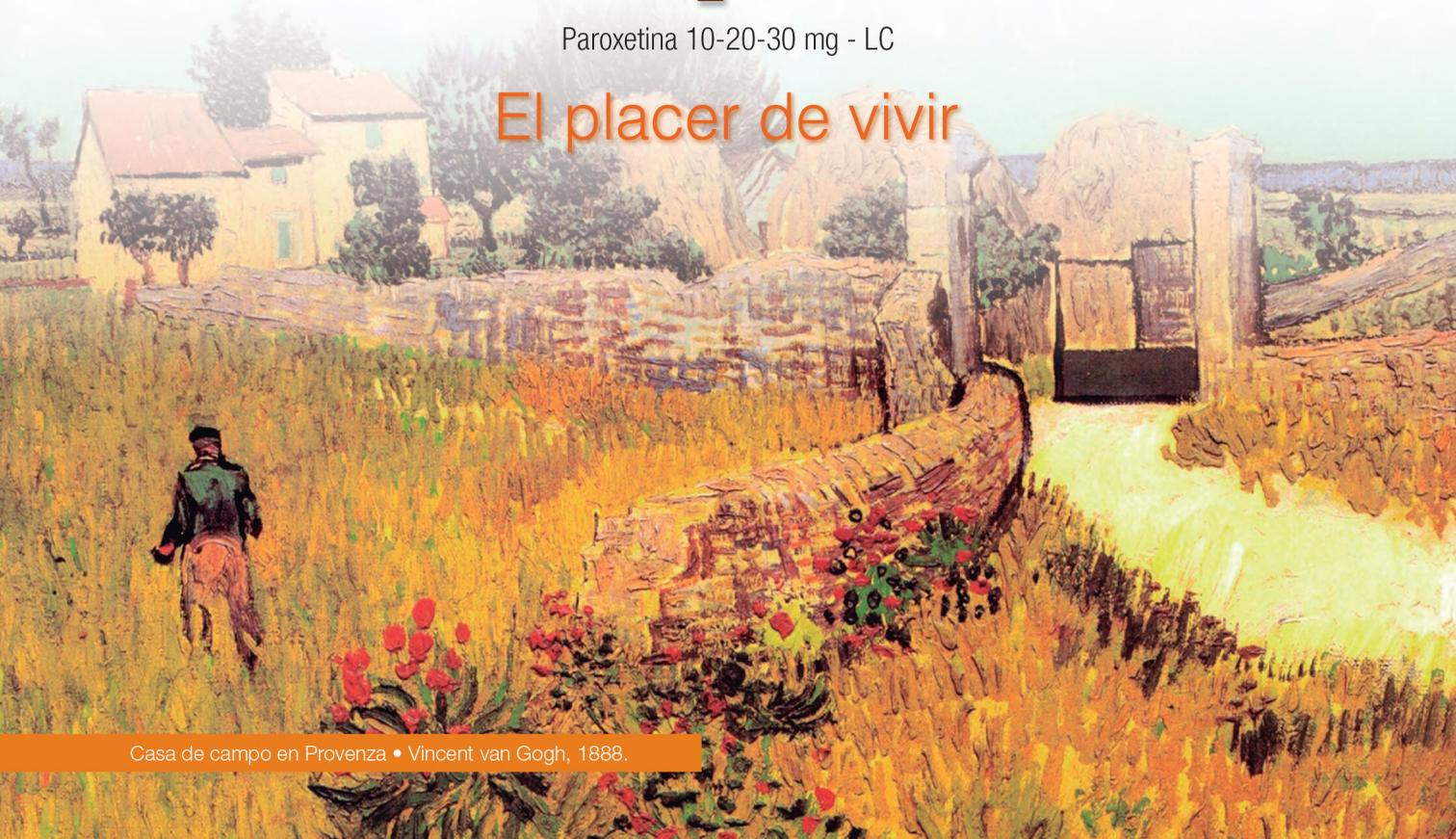
Zall H, Therman PG, Myers JM. Lithium carbonate: a clinical study. *Am J Psychiatry*. 1968 Oct;125(4):549-55.

<https://doi.org/10.1176/ajp.125.4.549> PMID: 5711819.

# Meplar

Paroxetina 10-20-30 mg - LC

El placer de vivir



Casa de campo en Provenza • Vincent van Gogh, 1888.

- Elevada tasa de respuesta antidepressiva y adherencia terapéutica.
- Eficacia demostrada en los trastornos depresivos y en los diferentes trastornos de ansiedad.
- Cómoda posología.
- Óptima tolerabilidad.

MEPLAR 10



x 30 comp.  
ranurados

MEPLAR 20



x 10 y 30  
comp. ranurados

MEPLAR 30



x 30 comp.  
ranurados

MEPLAR LC 12,5



x 30 comp.  
gast. lib. cont.

MEPLAR LC 25



x 30 comp.  
gast. lib. cont.



**Información completa para prescribir**  
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.  
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



IOMA



Programa de ayuda  
al paciente



**Baliarda**  
Vida con salud  
[www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)

ATD

LÍNEA ANTIDEPRESIVOS



**Meplar**

PAROXETINA

**Insertec**

SERTRALINA

**Optiser**

ESCITALOPRAM

**Venlifax XR**

VENLAFAXINA

**Drosix**

DESVENLAFAXINA



Información completa para prescribir  
Material para uso exclusivo del Profesional facultado  
para prescribir o dispensar medicamentos.  
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores  
y/o el público en general.



IOMA



pap  
Programa de ayuda  
al paciente



MEDICAMENTOS  
DE PRIMER NIVEL



**Baliarda**

Vida con salud

[www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)