



11241

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL

"ESTUDIO CLINICO-DEMOGRAFICO DE PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA, CON
TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE A
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA
P R E S E N T A
RICARDO IVAN NANNI ALVARADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA
DEPTO. DE PSICOLOGIA MEDICA,
PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Yo. Do.

DR. ALEJANDRO DIAZ MARTINEZ



MEXICO, D. F., SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

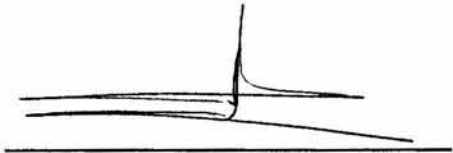
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Se autoriza y aprueba la presente Tesis realizada por el Dr. Ricardo Iván Nanni Alvarado en el Instituto Nacional de Psiquiatría, siendo el día 27 de febrero del año 2004.



Dr. Héctor Senties Castellá

Asesor Metodológico



Dra. Danelia Mendieta Cabrera

Asesor Teórico



Dr. Carlos Berlanga Cisneros

Cotutor



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTADÍSTICA DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

INDICE

I.- ANTECEDENTES

- 1.- Aspectos epidemiológicos y definiciones operacionales
- 2.- Comorbilidad psiquiátrica y médica
- 3.- Algoritmo de tratamiento y estrategias de potenciación

II.- JUSTIFICACIÓN

III.- OBJETIVOS

- 1.- Objetivo general
- 2.- Objetivos específicos

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

V.- MATERIAL Y METODO

- 1.- Pacientes
- 2.- Variables de estudio
- 3.- Validez y confiabilidad de los instrumentos
- 4.- Procedimiento
- 5.- Análisis estadístico

VI.- RESULTADOS

VII.- DISCUSIÓN

VIII.-REFERENCIAS

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1.-	Variables y tipo de variables del estudio
Cuadro 2.-	Confiabilidad de los instrumentos
Cuadro 3.-	Sexo de los pacientes
Cuadro 4.-	Religión de los pacientes
Cuadro 5.-	Estado Civil de los pacientes
Cuadro 6.-	Ocupación de los pacientes
Cuadro 7.-	Distribución por diagnóstico psiquiátrico de los 11 pacientes
Cuadro 8.-	Resultados laboratoriales y de gabinete de los pacientes
Cuadro 9.-	Evaluaciones clinimétricas quincenales realizadas a los pacientes
Cuadro 10.-	Diferencias entre las evaluaciones basales y finales de las mediciones clinimétricas
Cuadro 11.-	Especificaciones del tratamiento recibido a lo largo de la vida
Cuadro 12.-	Tipo de tratamiento antidepresivo recibido durante el estudio
Cuadro 13.-	Especificación de pacientes respondedores durante el estudio
Cuadro 14.-	Monoterapia y Tratamiento Combinado recibido durante el estudio
Cuadro 15.-	Antidepresivos prescritos durante el estudio

I.- ANTECEDENTES

La depresión es uno de los trastornos más comunes dentro del ejercicio de la psiquiatría. A pesar de estar asociada a una significativa morbilidad, tiene relativamente un mejor pronóstico comparándolo contra otros trastornos mentales (26).

En población estadounidense la prevalencia a lo largo de la vida del trastorno depresivo mayor (TDM) es de 2 a 25 % y por género es de 10 a 25 % en mujeres y de 5 a 12 % en hombres. La prevalencia a lo largo de la vida de trastorno depresivo mayor recurrente con periodos de recuperación interepisódica, añadido a un trastorno distímico es aproximadamente de 3 % de personas con trastorno depresivo mayor; pero de aproximadamente 25 % de personas con trastorno depresivo mayor sin periodos de recuperación interepisódica más trastorno distímico. La prevalencia de por vida del trastorno distímico es aproximadamente del 6 % (27).

Estudios clínicos de pacientes anglosajones que han experimentado trastornos afectivos han encontrado que entre 9 y 31% están

deprimidos en forma crónica (44). De igual forma, diversos estudios epidemiológicos han encontrado índices de prevalencia de por vida en depresión crónica en un rango de 3 a 5%, aunque la depresión crónica podría ser más común en personas de mayor edad (19).

La calidad de vida ha sido reconocida en años recientes como un área importante en lo concerniente a los cuidados de salud (47). La medicina no solamente tiene por objeto la conservación y el restablecimiento de la salud (11), además proporcionar “compasión y respeto a la dignidad humana” y “actuar solamente en interés del paciente” (4). El pronóstico de la depresión a largo plazo fue abordado por el estudio de seguimiento de Zürich, dentro del cual se consideraron términos de calidad de vida y aspectos clínicos. Este estudio prospectivo se realizó a través de un periodo de 25 años en 406 pacientes, observándose que un 75-80% presentaron recurrencias en comparación con la población control. Un 15% de éstos pacientes crearon cronicidad, es decir, episodios de más de 2 años de duración y entre un 10 a 15% cometieron suicidio (1). Autores como Ferrel y cols. (9) consideran a la calidad de vida como una sensación personal de bienestar que abarca una perspectiva multidimensional que

generalmente incluye las siguientes dimensiones o dominios: físico, psicológico, social y espiritual.

En cuanto al peso que tiene la enfermedad, medida en discapacidad y pérdida de días hábiles, la depresión ocupa el 11% del total de enfermedades en general, estudiadas en el "Global Burden of Disease Study" del año 1992 y ocupa el 30% dentro de las enfermedades psiquiátricas (13).

La falta de adherencia al tratamiento es un problema común que contribuye a la falta de respuesta al mismo, ocasionada ya sea por baja colaboración en la relación médico-paciente, por deficiente psicoeducación o por efectos secundarios.

Algunas de las variantes del trastorno depresivo incluyen (29):

- 1) Trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos, que responde preferentemente a terapia electro convulsiva (TEC) ó a la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico.
- 2) Trastorno bipolar en fase depresiva, que responde generalmente a la combinación de estabilizadores del ánimo.
- 3) Depresión caracterizada por síntomas neurovegetativos
- 4) Trastorno depresivo mayor con síntomas ansiosos predominantes, que responde a diferentes agentes (29).

El trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento se sustenta en diversos criterios, dentro de los cuales ampliaremos los conceptos siguientes (48):

- Remisión: Es cuando se logra retornar a un estado "normal" o sea libre de síntomas depresivos. Si se utiliza la escala de depresión de Hamilton (17 reactivos) se reporta un punto de corte menor de 7 para definir remisión (48).

Prueba adecuada: Una prueba adecuada de medicación antidepressiva se considera adecuada cuando ésta dura por lo menos 4 semanas. Y en términos de dosis, si el paciente tolera la medicación se debe tratar dar la dosis máxima posible dentro del rango recomendado (38).

Tomando en consideración el Formato de historia de tratamiento antidepressivo de Harvard (HATH) el tiempo mínimo de duración del tratamiento debe ser de por lo menos 6 semanas (33).

- Respuesta a tratamiento antidepressivo: La mayoría de estudios farmacológicos definen respuesta a tratamiento antidepressivo como una disminución de 50 % o más en las escalas de depresión usualmente utilizadas (Escala de depresión de Hamilton. e

Inventario de depresión de Beck) después de la administración de un antidepresivo a dosis y tiempo adecuado (38).

- No respuesta a tratamiento antidepresivo: Puede ser definido como no lograr una mínima respuesta parcial o sea no lograr un decremento en la puntuación de menos de 25 en la Escala de depresión de Hamilton, después de administración de un antidepresivo a dosis y tiempo adecuado (38).
- Respuesta parcial: Esta categoría es definida como menor de 50 pero mayor de 25 % de decremento de la puntuación basal en la Escala de depresión de Hamilton y una Escala de Impresión Clínica Global que reporta mínima mejoría después de la administración de un antidepresivo a dosis y tiempo adecuado (38).
- Recuperación: Recuperación de un episodio de depresión se define como un periodo de 8 semanas de no cumplir criterios para trastorno depresivo mayor según el Manual diagnóstico de enfermedades mentales (DSM IV) (38).
- Recaídas y recurrencias: Pacientes con depresión mayor tienden a tener múltiples episodios, estos episodios que repiten dentro de 6 meses de respuesta aguda son llamados recaídas, mientras que aquellos que ocurren después de 6 meses son llamados

recurrencias. Teóricamente las recaídas son consideradas un retorno al episodio original y las recurrencias representan un nuevo episodio (38).

Las condiciones médicas de comorbilidad también pueden dificultar el análisis de los síntomas depresivos, lo cual podría dar como resultado una falla al reconocer la depresión y podría contribuir a un tratamiento antidepresivo inadecuado que está asociado con la cronicidad (41).

Thase, ha observado que un 60 a 70% de los pacientes, responderán a un solo fármaco utilizado de primera instancia y que sólo un 5 a 10% serán resistentes a múltiples intervenciones (49). Así mismo, clasificó la no respuesta antidepresiva en base al sistema de clasificación de estado de resistencia al tratamiento antidepresivo como detallo a continuación:

* Etapa 0:

Inadecuada prueba farmacológica.

* Etapa 1:

No respuesta a una prueba farmacológica de una medicación.

* Etapa 2:

Falla a responder a dos diferentes pruebas farmacológicas adecuadas de monoterapia de diferentes clases.

* Etapa 3:

Etapa 2 más falla a responder a una estrategia de potenciación.

* Etapa 4:

Etapa 3 más falla a responder a una segunda estrategia de potenciación.

* Etapa 5:

Etapa 4 más falla a responder a terapia electroconvulsiva (50).

Varios factores han sido asociados con depresión resistente a tratamiento, pudiendo coexistir en los ejes 1, 2 ó 3 como *co-morbilidad psiquiátrica*:

- Trastorno de ansiedad
- Trastorno obsesivo-compulsivo y
- Trastorno dismórfico corporal.

Como co-morbilidad médica:

- Trastornos neuroendocrinos como hipotiroidismo, enfermedad de Cushing ó Addison.

Fármacos:

- Glucocorticoides que pueden producir depresión, manía ó delirio.
- Antihipertensivos que pueden producir depresión.

Otros factores asociados pueden ser:

-Género (femenino)

-Historia familiar (un antecedente familiar de depresión resistente a tratamiento va a sugerir mal pronóstico para el paciente)

-Edad de inicio (depresión en mayores de 60 años, está asociada a resistencia a fármacos)

-Severidad de la enfermedad (pacientes con depresión resistente a tratamiento van a requerir más hospitalizaciones)

-Cronicidad (un 20 % de pacientes con trastorno depresivo mayor pueden desarrollar cronicidad (20).

Posternak y Zimmerman (51) reportaron a 74 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente, que fueron atendidos entre los años de 1996 a 1999, utilizando el modelo de medicina basada en evidencias, mostrando sus resultados algunas limitaciones metodológicas (por serie de casos reducida, algunos habían recibido psicoterapia, grupos heterogéneos en los cuales no se consideraron antecedentes), por lo cual quedó constatado que el tratamiento de la depresión resistente continúa siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial (51).

La utilización de algoritmos basada en el modelo de medicina basada en evidencias, proporciona información acerca de opciones de tratamiento. El proyecto de algoritmo de tratamiento de Texas, aborda aspectos de detección temprana y de tratamientos oportunos y específicos, con énfasis en los síntomas residuales; esto a través de la utilización de la monoterapia o de la potenciación para tratamientos resistentes (25).

El proyecto de algoritmo de Texas para el tratamiento de la depresión no psicótica, se basa en 7 estadios:

* Estadio 1:

Se utiliza un Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) como la fluoxetina (agente de 1ª. elección) estando contraindicada si hubiese antecedentes de interacciones con ese fármaco. El rango de dosis es de 10 a 80 mg/d.

* Estadio 2:

Utilizar un fármaco caro como citalopram, paroxetina o sertralina por 4 a 6 semanas. Habrá que documentar en el expediente la justificación de su empleo.

* Estadío 3:

Emplear 2 antidepresivos ISRS o bien uno de cada clase de antidepresivos (ISRS, IMAOS= *inhibidores de la aminooxidasa* y Tricíclicos) como nefazodona, bupropión, mirtazapina.

* Estadío 4:

Potenciar con litio, placebo o con hormonas tiroideas T3 o T4 o bien buspirona; junto con el antidepresivo anteriormente empleado o uno nuevo.

* Estadío 5:

Combinación de fármacos:

ISRS + bupropión o nefazodona o mirtazapina o tricíclicos o trazodona o bien venlafaxina + mirtazapina.

* Estadío 6:

Combinación de fármacos (diferentes a los del estadío 5).

ISRS + bupropión o nefazodona o mirtazapina o tricíclico o trazodona;

venlafaxina + mirtazapina.

* Estadío 7:

Terapia electroconvulsiva.

Probar en combinación con lamotrigina o antipsicóticos atípicos.

En todos los estadios se debe agregar terapia individual o grupal (5). Evidencias empíricas han proporcionado las bases acerca del tiempo promedio para observar mejoría, el cual va de 4 a 6 semanas, sin embargo, para la fluoxetina se amplía hasta 8 semanas (43).

Lonnqvist y Partonen (35) en 1996 realizaron un ensayo clínico controlado para determinar la eficacia de la fluoxetina versus el moclobemide en dos grupos de pacientes seguidos durante seis semanas no encontrándose diferencias significativas en su respuesta clínica considerándolo este periodo como suficiente para valorar su eficacia.

Simon y cols. (46) realizaron un ensayo clínico controlado para comparar la eficiencia de la desipramina, fluoxetina o imipramina en pacientes con depresión mayor tratados únicamente con monoterapia. Se incluyeron 536 pacientes los cuales fueron asignados de manera aleatoria a uno de los tres grupos: 181 al de desipramina, 173 al de fluoxetina y 182 al de imipramina. El 72 % de los pacientes fue del sexo femenino. Se evaluó a los pacientes al primer, tercer y sexto mes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mejoría clínica en los tres grupos.

Existe evidencia de que una segunda intervención de monoterapia será efectiva entre un 40-50%, sobre todo si se utiliza un fármaco distinto al inicialmente empleado. Y un 25% remanente de pacientes será candidato para una ó más estrategias de potenciación (10).

En una revisión de 15 años (hasta junio del 2001) realizada por Lam y cols. (21) publicada en 2002 se analizaron 27 estudios (5 controlados y 22 con tratamientos abiertos) con un total de 667 pacientes con criterios de trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento manejados con combinación de fármacos de los cuales el 62 % respondió al tratamiento. Sin embargo en dichos resultados se evidenciaron serias limitaciones metodológicas porque no se especificaron las definiciones de resistencia a tratamiento, dosis de los medicamentos y no se reportó efectos adversos medicamentosos (21).

Dam y cols. (6) en 1998 realizaron un estudio para determinar la eficacia en depresión mayor de una combinación de fluoxetina administrada por la mañana más mianserina administrada por la noche versus fluoxetina administrada por la mañana más placebo administrado por la noche. Se incluyeron 34 pacientes los cuales fueron valorados de 1994 a 1996. Dieciséis pacientes recibieron fluoxetina más mianserina y 18 recibieron fluoxetina más placebo. Los

pacientes fueron evaluados con los siguientes índices: la Escala de depresión de Hamilton y el Cuestionario de calidad de vida en depresión. Durante este estudio los autores calcularon la consistencia interna del índice Escala de calidad de vida en depresión el cual mostró un alpha de Cronbach de 0.95. El 69 % de los pacientes que recibieron fluoxetina más mianserina y 61 % de los que recibieron fluoxetina más placebo terminaron la evaluación a seis semanas. La combinación fluoxetina más mianserina fue superior a la combinación fluoxetina más placebo con un promedio en la Escala de depresión de Hamilton a las 6 semanas de 17.5 vs 27 respectivamente pero no hubo diferencias significativas ($p=0.006$).

Wheatley y cols. (53) en 1998 realizaron un ensayo clínico controlado para determinar eficacia y tolerabilidad de la mirtazapina en comparación con la fluoxetina. Se incluyeron a 133 pacientes con trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios del DSM III-R y una puntuación igual o mayor de 21 puntos en la Escala de depresión de Hamilton. Los pacientes fueron evaluados el primer y segundo día para entrar al estudio. Del día tres al siete a los pacientes se les dio placebo siendo el paciente ciego a la maniobra. El octavo día se asignó aleatoriamente a los pacientes al grupo de fluoxetina o

mirtazapina. La dosis de los medicamentos fue flexible de acuerdo a los efectos colaterales, la dosis de mirtazapina fue de 15 a 60 mg/d y de fluoxetina de 20 a 40 mg/d. Los pacientes fueron evaluados los días 7,14,28 y 48 del estudio. Se emplearon los siguientes índices: Escala de depresión de Hamilton, Impresión clínica global y Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott la versión corta. De los 133 pacientes incluidos, 66 fueron asignados al grupo de mirtazapina y 67 al de fluoxetina. Ambos grupos fueron pareados en la basal con respecto a características sociodemográficas y promedio en la Escala de depresión de Hamilton. Setenta y cuatro por ciento de pacientes del grupo de mirtazapina y 69 % del de fluoxetina completaron el estudio. Se encontró que la magnitud del cambio fue mayor para el grupo tratado con mirtazapina en comparación en el de fluoxetina en la Escala de depresión de Hamilton. Ambos tratamientos mostraron una mejoría en la calidad de vida de los sujetos y no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, encontrando una diferencia estimada del tratamiento final mirtazapina vs fluoxetina de 2.14 con un intervalo de confianza de 95 % de -2.30 a 6.58 $p=3.48$.

Newhouse y cols. (31) en el 2000 realizaron un ensayo clínico controlado para comparar la sertralina con la fluoxetina en pacientes ancianos deprimidos. Se incluyeron 236 pacientes mayores de 60 años que cumplieran con los criterios del DSM III-R para depresión mayor y que tuvieran una puntuación igual o mayor a 18 en la Escala de depresión de Hamilton. Fueron asignados de manera aleatoria a los 2 grupos de tratamiento quedando 117 en el grupo de sertralina y 119 en el de fluoxetina. Los pacientes fueron evaluados semanalmente a lo largo de 12 semanas. Se aplicaron los siguientes instrumentos: Escala de depresión de Hamilton, Escala de depresión de Montgomery-Asberg, Impresión clínica global, Inventario de depresión de Beck y el Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott. El 73 % de pacientes del grupo de sertralina y el 71 % de fluoxetina mostraron una reducción igual o mayor al 50 % en la Escala de depresión de Hamilton y no hubo diferencias significativas.

Feighner y cols. (8) en 1985 realizaron un estudio en 16 pacientes con criterios para trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento (4 con trastorno depresivo único, 9 con depresión recurrente y 3 bipolares en episodio depresivo) los cuales en promedio habían tenido 8 hospitalizaciones y su padecimiento databa de 7 años. Fueron

tratados 5 pacientes únicamente con IMAOS (fenelzina, tranilcipromina, pargilina o isocarboxazida), 3 con combinación de IMAOS y Tricíclicos (IMAOS y amitriptilina, amoxapina, protriptilina, trimipramina o nortriptilina) y 8 combinados de IMAOS, tricíclicos y psicoestimulantes (IMAOS, tricíclicos y metilfenidato o dextroanfetamina). Encontraron mayor respuesta en los dos últimos grupos en relación al primero. En los dos últimos grupos no hallaron diferencias significativas. Recomiendan seguir los criterios de: a) Sólo tratar con combinación de fármacos a los que tengan únicamente una respuesta parcial a la monoterapia; b) Cuando haya necesidad de combinar IMAOS con psicoestimulantes, hacerlo iniciando por los IMAOS; c) Si es necesario combinar IMAOS, psicoestimulantes y tricíclicos hacerlo comenzando con tricíclicos por 4 o 5 días, después IMAOS por 4 o 5 días y finalmente agregar el psicoestimulante (8).

Schmaus y cols. (42) en 1987 reportaron un estudio de tratamiento combinado de IMAOS y tricíclicos o tetracíclicos en 94 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento dándoles un seguimiento de 21 meses y 9 días. Los fármacos empleados fueron: en 37 pacientes tranilcipromina y amitriptilina, en 20 tranilcipromina e imipramina; en 14 pacientes tranilcipromina y dibenzepina; en 8

pacientes con tranilcipromina y mianserina, en 6 pacientes con tranilcipromibna y nomifensina y los 9 pacientes restantes tranilcipromina con doxepina, clorimipramina, lofepramina o con maprotilina. Reportándose que el porcentaje mayor de respuesta fue en el grupo de tranilcipromina y amitriptilina con un 68 % de pacientes con una muy buena respuesta a dicha combinación y que los efectos colaterales medicamentosos no eran significativamente mayores a los de dar el tratamiento de monoterapia (42).

Berlanga y Ortega (3) en 1995 reportaron un estudio de seguimiento de tres años de un grupo de 12 pacientes con depresión resistente que fueron tratados combinadamente con IMAO y tricíclico (Isocarboxazida y Amitriptilina). En 4 pacientes los primeros 6 meses el tratamiento fue combinado y posteriormente sólo con amitriptilina. En 6 pacientes se requirió de ambos fármacos. En dos pacientes se discontinuó su tratamiento. No se observaron diferencias clínicas significativas entre ambos grupos, excepto que hubo necesidad de mantener tratamiento combinado en los pacientes que tenían antecedente de cuadros depresivos previos. El estudio no sugiere que haya características clínicas predictivas sino que en algunos pacientes

el tratamiento combinado puede convertirlos de no respondedores a respondedores al tratamiento antidepresivo (3).

Lydiard (24) en 1985 efectúa una revisión detallada acerca de los factores que influyen para diagnosticar equivocadamente a un paciente como no respondedor a tratamiento y entre estos comenta el no recibir una terapéutica adecuada, dosis bajas, variabilidad farmacocinética entre cada paciente, interacción medicamentosa, insuficiente duración del tratamiento o mal apego al mismo. Resalta la importancia que tiene el tener un control estrecho de los niveles terapéuticos de los antidepresivos, indicando que disminuyen los mismos al emplear alcohol, anticomiciales, barbitúricos, humo del tabaco, glutamina y anticonceptivos orales y que se incrementan los niveles al emplear fenotiazinas, butirofenonas y metilfenidato. Recalca que el tener un monitoreo estrecho de los niveles de los tricíclicos reduce estancias hospitalarias, evita utilizar innecesariamente terapia electroconvulsiva y disminuye costos farmacológicos (24).

Roose y cols (37). en 1986 en una revisión de pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento encontró que factores clínicos, demográficos y fenomenológicos influyen en el mantenimiento de dicha condición: existe diferencia significativa en la

existencia de ansiedad premórbida en los no respondedores (sobre todo a la amitriptilina). En los no respondedores a tricíclicos existen más antecedentes de cuadros depresivos previos que en los respondedores. Enfatiza que los no respondedores sin comorbilidad física o psiquiátrica por lo regular responden hasta en un 41 % a los tricíclicos (37).

Nierenberg y cols (32). en el 2003 reportaron un estudio con 92 pacientes con depresión resistente a tratamiento a los cuales se les trató con nortriptilina por 6 semanas y manteniendo niveles séricos de 100 ng/mL. De éstos 92 pacientes, el 67.4 % había tomado mínimo dos antidepresivos antes de tomar nortriptilina. Reportaron como resultados que aproximadamente el 40 % de los pacientes respondió al tratamiento (N=39) y de éstos, 12 % (N=11) remitió el cuadro depresivo. No encontraron diferencias significativas clínicas ni demográficas entre los respondedores y los no respondedores (32).

Dentro de la potenciación de fármacos se incluyen (30):

-Litio

-Hormonas tiroideas

-Estimulantes

-Estrógenos

-Anticonvulsivantes

-Combinaciones de antidepresivos

-Terapia electroconvulsiva

-Estimulación magnética transcraneal.

Algunas terapias alternativas abarcan:

Fototerapia, privación del sueño y psicoterapia (30).

Para potenciación de estrategias terapéuticas de depresión resistente, la adición utiliza uno o más agentes que actúen sobre distintos sistemas de neurotransmisores. Dentro de las posibilidades actuales de "cockteles" farmacológicos, se pueden utilizar:

a) ISRS + ATC

b) ISRS + Bupropión

c) ATC + IMAO

d) ISRS + IRN (ej citalopram + reboxetina)

e) Fenelzina + L-triptofano + Litio (cocktail Newcastle)

f) Nefazodona + pindolol + L-triptófano (cocktail serotoninérgico de Dalhouse)

g) TEC + Pindolol

ISRS = Inhibidor de la recaptura de serotonina

ATC = Antidepresivos tricíclicos

IMAO= Inhibidor de la monoamino oxidasa

IRN = Inhibidor de la recaptura de noradrenalina

TEC = Terapia electroconvulsiva (34).

La Terapia electroconvulsiva (TEC), ha mostrado ser efectiva en un 50 a 70% de los pacientes deprimidos, disminuyendo este porcentaje en pacientes con depresión resistente. Por ahora aún es necesario establecer la eficacia de proporcionarlo mono ó bilateral, así como su aplicación de mantenimiento y en combinación con estrategias farmacológicas (39).

La Estimulación magnética transcraneal (EMT) fue introducida en 1985 por Barker (2) como una técnica no invasiva para lograr estimular el sistema nervioso central. En 1997 George y cols (12). iniciaron la aplicación de estimulación transcraneal de áreas prefrontales en pacientes con depresión de difícil manejo (12). Grunhaus (15) en el año 2000 realizó un estudio comparando los efectos de la terapia electroconvulsiva (TEC) y de estimulación magnética transcraneal (EMT) sobre pacientes con depresión con síntomas psicóticos, encontrando que la TEC es significativamente más efectiva que la EMT (15). En el año 2003, el mismo Dr. Grunhaus (16) reportó un estudio controlado comparativo de los efectos de TEC o EMT en 40

pacientes con depresión resistente sin síntomas psicóticos a los cuales se les trató únicamente con alguna de estas técnicas (sin fármacos) durante 4 semanas. El 58 % de los pacientes (23 de los 40) respondieron al tratamiento de la siguiente manera: en el grupo de TEC, 12 respondieron (decremento del 50 % en el puntaje de la escala de depresión de Hamilton) y 8 no respondieron; en el grupo de EMT, 11 sí respondieron y 9 no respondieron. Concluyéndose que existe una respuesta similar de TEC o EMT en pacientes con depresión resistente sin síntomas psicóticos (16).

II.- JUSTIFICACION

Considerando aspectos epidemiológicos del trastorno depresivo mayor (alta prevalencia e incidencia en el periodo vital 17 % y que la morbilidad es comparable a angina de pecho y enfermedad arterial coronaria avanzada (18), así como que la prevalencia en población urbana de la Cd. de México, en hogares con población etaria de los 18 a 65 años es de 7.8 % guardando una relación mujer/hombre de 2.5/1), aspectos clínicos (los pacientes hospitalizados por trastorno depresivo mayor tienen un 15 % de probabilidades de cometer suicidio así como una tasa de recurrencia mayor de 50 % de volver a presentar otro episodio depresivo) y aspectos de funcionamiento global de un individuo deprimido (la incapacidad que produce la depresión es mayor a la de la hipertensión arterial, diabetes mellitus, artritis, afecciones pulmonares (52); por lo que, dentro del concepto de AVISA *años de vida saludables*, el trastorno depresivo mayor ocupa como enfermedad, el 5º lugar a nivel nacional, siendo sólo superado por: lesiones accidentales, enfermedades cardiovasculares, cirrosis hepática y la diabetes mellitus; además dentro de la pérdida de

AVISA en los trastornos psiquiátricos en nuestro país del total de patología en hombres de 10.82 x 1,000, el 0.58 % corresponde a depresión y a mujeres corresponde a un 1.68 % de 7.22 x 1,000 y finalmente, dentro de la pérdida de AVISA en México por depresión, en el año de 1998 fue de 4.2 y en el año 2020 se tiene proyectado sea de 5.7 años) (36), quedando manifiesto que debido a las repercusiones observadas en el deterioro funcional (laboral, social y familiar) así como déficit ocupacional, incidencia de suicidio, curso crónico de la enfermedad y la carga social; la depresión debe ser estudiada, evitando al máximo su cronicidad y por supuesto su resistencia a tratamiento por lo cual el presente estudio implica una descripción detallada clínica-demográfica de los pacientes que cursan con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento, cuya trascendencia influirá en el curso y pronóstico del padecimiento, así como también para proponer posibles medidas preventivas tomando en consideración la información que obtengamos y analicemos.

III.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínico-demográficas de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico que acuden al Instituto Nacional de Psiquiatría.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir características demográficas de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico
- Evaluar las características clínicas de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico (severidad, tiempo de evolución, edad durante el episodio actual, comorbilidad, tratamiento actual, valoración por exámenes laboratoriales y de gabinete)
- Evaluar antecedentes de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico (número de episodios previos, número de hospitalizaciones, tratamientos previos, consumo de sustancias, antecedentes heredo-familiares).

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico del Instituto Nacional de Psiquiatría ?

V.- MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO :

El estudio tiene un diseño descriptivo. (Feinstein AR) (8).

1) PACIENTES:

Se incluyeron a 11 pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" diagnosticados con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento, a los cuales se les aplicaron los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

*** CRITERIOS DE INCLUSION**

- 1) Sexo femenino o masculino
- 2) Edad entre 18 y 60 años
- 3) Diagnóstico según el DSM IV de trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar I o II en fase depresiva
- 4) Ser resistente a tratamiento antidepresivo por lo menos a 2 pruebas farmacológicas a dosis y tiempo suficiente.

*** CRITERIOS DE EXCLUSION**

- 1) Enfermedad médica descompensada que requiera manejo prioritario
- 2) Trastorno de la personalidad antisocial y límite como principal diagnóstico
- 3) Trastornos afectivos tipo depresivo secundario a causa médica
- 4) Comorbilidad con algún diagnóstico en eje I como diagnóstico principal
- 5) No adherencia al tratamiento farmacológico
- 6) No aceptar tratamiento farmacológico

2) VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables estudiadas fueron las características clínicas y demográficas de los pacientes con depresión resistente a tratamiento.

CUADRO 1. VARIABLES Y TIPO DE VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	INSTRUMENTO
A) Demográficas		
Edad	Dimensional	Hoja concentr. de datos
Sexo	Categórica y Dicotómica	Hoja concentr. de datos
Religión	Categórica	Hoja concentr. de datos
Ocupación	Categórica	Hoja concentr. de datos
Edo. Civil	Categórica	Hoja concentr. de datos
B) Clínicas		
Diagnóstico	Categórica	Hoja de criterios p/ TDM DSM IV Hoja de concentr. datos
Comorbilidad	Categórica	Hoja concentr. de datos
Antecedentes Familiares Patológicos	Categórica Dicotómica	Hoja de concentración de datos
Estudios de Lab y Gabinete	Categórica Dicotómica	Hoja de reporte de estudios realizados
Fármacos actuales (Tx)	Categórica	Escala de Tx Antidepresivo Episodio Actual
Dx anteriormente recibidos	Categórica	Escala de Historia de Tx Antidepresivo a lo largo de la vida
C) Clinimétricas		
Severidad de la Depresión	Ordinal	Escala de depresión de Hamilton (Ham-D) Inventario de Beck (Beck)
Calidad de Vida	Ordinal	Escala Global de Calidad de Vida (CV Global) Escala de Calidad de Vida Actual de DUNBAR (CVDUN-AC) Escala de Calidad de Vida Ideal de DUNBAR (CV-DUN-ID)
Impresión clínica del paciente deprimido	Ordinal	Escala de Impresión Clínica Global (ICG)
Efectos colaterales de los fármacos	Ordinal	Escala de Efectos Colaterales de los Medicamentos (UKU)
Fármacos actuales	Categórica	Escala de Historia de Tx Antidepresivo Episodio Actual
Tx anteriormente recibidos	Categórica	Escala de Historia de Tx Antidepresivo a lo largo de la vida
Diagnóstico	Categórica	Escala MINI

INSTRUMENTOS DE MEDICION :

*** ESCALAS DE EVALUACION**

- 1) Escala de Depresión de Hamilton
- 2) Inventario de Depresión de Beck
- 3) Escala Global de Calidad de Vida
- 4) Escala de Calidad de Vida de Dunbar
- 5) Impresión Clínica Global
- 6) Escala de Efectos Colaterales UKU
- 7) Escala de Historia de Tratamiento Antidepresivo Actual
- 8) Escala de Historia de Tratamiento Antidepresivo a lo largo de la Vida
- 9) Escala MINI

(Las Escalas 2, 3 y 4 son autoaplicables).

3) VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LAS ESCALAS UTILIZADAS

Escala de Depresión de Hamilton :

Es una escala que consta de 21 reactivos, la cual es aplicada por el observador. Es utilizada para medir la severidad de la depresión, no es un instrumento diagnóstico. Sirve para medir los cambios a través del tiempo y la respuesta al tratamiento.

La validez de construcción se realizó por medio de análisis factorial en un estudio de Mowbray en 1972 (28). En lo que se refiere a la confiabilidad se reportó una prueba - re prueba de 0.82 (14). La consistencia interna se obtuvo al calcular el coeficiente alfa de Cronbach que fue de 0.73 (17).

Inventario de Depresión de Beck

Es una escala autoaplicable para evaluar severidad de la depresión y consta de 21 reactivos. Sartorius y cols. (40) realizaron una revisión sobre los estudios de validez y confiabilidad del BDI. En esta revisión quedó demostrada la validez de esta escala. Reportaron una confiabilidad prueba-re prueba de 0.70 y una consistencia interna con un coeficiente alfa de Cronbach de 0.86.

Escala de Calidad de Vida de Dunbar

Es una escala multidimensional autoaplicable que consta de dos subescalas: a) Calidad de vida actual (estado actual) y b) Calidad de vida ideal (estado ideal). Cada una de ellas con 23 reactivos, los cuales se pueden agrupar en 8 dimensiones: bienestar psicológico, bienestar físico, ánimo, locus de control, relaciones sociales, empleo y actividades e intereses. Cada reactivo consta de una escala tipo ordinal, representada por 10 puntos y en un extremo lo positivo y en el otro negativo. La validez y la confiabilidad se evaluó en un estudio con 129 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y depresión mayor.. La confiabilidad fue determinada mediante la prueba-reprueba (coeficiente de correlación de Spearman). Se realizó al aplicar la escala de calidad de vida al día 1 y día 2. Los coeficientes de correlación fueron de 0.83-0.66. La consistencia interna fue evaluada con el coeficiente alpha de Cronbach. El resultado fue : 0.90-0.94 (47).

CUADRO 2. CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS

INDICE CLINIMÉTRICO	PRUEBA - REPRUEBA	CONSISTENCIA INTERNA (a)
Escala de Depresión de Hamilton	0.82	0.73
Inventario de depresión de Beck	0.70	0.86
Escala de calidad de vida de Dunbar	0.86-0.66 (b)	0.90 – 0.94

a. = Coeficiente alpha de Cronbach

b. = Coeficiente de correlación de Spearman

Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)

Es una entrevista estructurada diagnóstica breve diseñada por clínicos de Estados Unidos y Francia que incluye 17 trastornos psiquiátricos del DSM IV y CIE-10. Se aplica en aproximadamente 15 minutos y puede ser aplicada por personal no especializado. Para cada trastorno, 1 o 2 preguntas se vuelven a repetir para validar. Se valora severidad a través de síntomas cardinales y no síntoma por síntoma (22). Fue diseñada en base a un enfoque clínico y epidemiológico que realice un tamizaje rápido. Existe una variedad de entrevistas a partir del MINI como: MINI screen, MINI plus y el MINI kid. La validación interevaluador y el test-retest del MINI se realizó con la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM III-R; la Entrevista Completa Diagnóstica Internacional (CIDI) y de la opinión de profesionales en el

área. Se valoraron a 346 pacientes (296 psiquiátricos y 50 no psiquiátricos) con MINI y el CIDI como "standard de oro". El coeficiente de kappa para sensibilidad y especificidad fue muy bueno en todos los diagnósticos, excepto en Trastorno de Ansiedad Generalizada (kappa=0.36), Agorafobia (sensibilidad=0.59) y Bulimia (kappa=0.53) (45).

Escala UKU de efectos colaterales de los Medicamentos

Fue utilizada por primera vez en 1981 y fue modificada para la versión 1986, la cual comprende 3 partes: 1ª) Una categoría con un total de 48 puntos de síntomas agrupados por apartados (psiquiátricos, neurológicos, autonómicos y otros); 2ª) Una evaluación graduada de los efectos colaterales durante los últimos tres días y 3ª) Un apartado de consecuencias de los efectos colaterales. Cada uno de los 48 síntomas son cuantificados en escala de 4 puntos; siendo 0=no presentes, 1=presentes en grado leve, 2=presentes en grado moderado y 3=presentes en grado severo. La validación interevaluador se realizó en 50 hospitales psiquiátricos de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia con un total de 2,391 pacientes. El análisis estadístico se realizó con un programa computado de χ^2 (65.88 puntos) y 15 gl (grados de libertad) y p menor de 0.001 (23).

4) PROCEDIMIENTO

- Los pacientes fueron captados en el servicio de preconsulta de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría.
- Se valoraron tomando en consideración los criterios de inclusión / exclusión.
- A los pacientes Incluidos, se les solicitaron exámenes laboratoriales y estudios de gabinete (como perfil básico, perfil tiroideo, mapeo cerebral, electroencefalograma, resonancia magnética y niveles séricos de antidepresivos tricíclicos, litio, valproato o carbamacepina).
- De forma inicial se realizó la aplicación de escalas por parte del evaluador (escala de historia de tratamiento antidepresivo actual, escala de historia de tratamiento antidepresivo a lo largo de la vida, minientrevista neuropsiquiátrica internacional MINI, escala de depresión de Hamilton, impresión clínica global y escala de efectos colaterales UKU), posteriormente de forma quincenal se continuó aplicando las escalas tanto por parte de un evaluador (escala de depresión de Hamilton, Impresión clínica global, escala de efectos colaterales UKU) así como por parte del paciente (escalas

autoaplicables de inventario de depresión de Beck, escala global de calidad de vida y escala de calidad de vida de Dunbar). Este seguimiento fue por dos meses (evaluación basal y posteriormente en las semanas dos, cuatro y seis).

- Se calificaron las Escalas y se concentró información en una hoja de datos para su posterior análisis estadístico.
- Se valoraron los resultados de los estudios de gabinete y de los exámenes laboratoriales.
- Se realizó un análisis integral de los factores demográficos, clínicos, y de antecedentes reportados por los pacientes estudiados.

4) ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó promedio, desviaciones standard y prueba t.

VI.- RESULTADOS

En este estudio se incluyeron a 11 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento. Los 11 pacientes concluyeron el estudio.

El 54 % de los pacientes eran del sexo masculino (cuadro 3).
El promedio de edad de los pacientes fue de 43.3 \pm 11.8 años

CUADRO 3. SEXO DE LOS PACIENTES

<u>SEXO</u>	<u>PACIENTES (n=11)</u>
Femenino	5 (45.4%)
Masculino	6 (54.6%)

En cuanto a la religión el 45.4 % fueron católicos (cuadro 4).

CUADRO 4. RELIGIÓN DE LOS PACIENTES

<u>RELIGIÓN</u>	<u>PACIENTES (n=11)</u>
Católica	5 (45.4%)
Espiritualista	1 (9.0%)
Ninguna	5 (45.4%)

En cuanto al estado civil de los pacientes el 27.2 % correspondió tanto al rubro de pacientes casados como a los pacientes solteros (cuadro 5).

CUADRO 5. ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES

ESTADO CIVIL	PACIENTES (n=11)
Casado	3 (27.2%)
Unión libre	1 (9.0%)
Soltero	3 (27.2%)
Separado	2 (18.1%)
Divorciado	2(18.1%)

Con respecto a la ocupación de los pacientes el 54.5 % de los pacientes se encontraban laborando y recibiendo una remuneración en su empleo (cuadro 6).

CUADRO 6. OCUPACIÓN DE LOS PACIENTES

OCUPACIÓN	PACIENTES (n=11)
Hogar	2 (18.1%)
Empleado	6 (54.5%)
Desempleado	3 (27.2%)

En lo que respecta al diagnóstico psiquiátrico el 90.9 % de los pacientes cursaban con trastorno depresivo mayor unipolar (cuadro 7). Referente a comorbilidad psiquiátrica el 81.8 % de los pacientes contaban con dos diagnósticos, siendo el más frecuente aparte del trastorno depresivo mayor el de trastorno de ansiedad generalizada en un 46.1 % (cuadro 7). El 63.6 % de los pacientes cursaban con comorbilidad médica, representando de este total un 22 % la hipertensión arterial sistémica (cuadro 7).

CUADRO 7. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO DE LOS 11 PACIENTES CON DEPRESIÓN RESISTENTE

PRIMER DIAGNÓSTICO	n	%
Trastorno Depresivo Mayor	10	90.9
Trast. Bipolar Tipo I Fase Depresiva	1	9.0
TOTAL	11	100%

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA	n	%
Con 2 diagnósticos	9	81.8
Con 3 diagnósticos	3	27.2
Con 5 diagnósticos	1	9.0
Desglosando:		
Trast. de Ansiedad Generalizada	6	46.1
Crisis de Angustia	2	15.3
Dependencia a Alcohol	2	15.3
Dependencia a Cocaína	1	7.6
Duelo complicado	1	7.6
Distimia de inicio temprano	1	7.6

COMORBILIDAD MÉDICA	7	63.6%
Desglosando:	n	%
Enfermedad de Parkinson	1	11
Hipoacusia	1	11
Hernia hiatal	1	11
Hipertensión arterial sistémica	2	22
Cocleopatía	1	11
Gastritis	1	11
Obesidad	1	11
Hipercolesterolemia	1	11
Colitis	1	11

El total excede al 100% ya que varios pacientes tienen más de 1 diagnóstico.

Se reportaron resultados anormales de laboratorio y de gabinete en un 54.6 % en cuanto a cifras de química sanguínea y a electroencefalograma, respectivamente. Así como un 45.4 % de resultados anormales en cuanto al examen general de orina, perfil tiroideo y mapeo cerebral. El resultado de resonancia magnética craneal fue anormal en un 36.4 % de los casos (cuadro 8). Cabe mencionar que de los 11 pacientes únicamente 4 contaban con exámenes de niveles sanguíneos de fármacos antidepresivos, siendo éstos en su totalidad todos reportados con niveles abajo del rango terapéutico.

CUADRO 8. RESULTADOS LABORATORIALES Y DE GABINETE DE LOS PACIENTES

EXAMEN	ANORMALES (n=11)
BH	2 (18.2%)
QS	6 (54.6%)
EGO	5 (45.4%)
PT	5 (45.4%)
BEAM	5 (45.4%)
ECG	6 (54.6%)
RM	4 (36.4%)

BH= Biometría hemática
 QS= Química sanguínea
 EGO= Examen general de orina
 PT= Perfil tiroideo
 BEAM= Mapeo cerebral
 ECG= Electroencefalograma
 RM= Resonancia Magnética Craneal

Clinimétricamente a través del seguimiento quincenal a seis semanas se observó una disminución en el puntaje de la escala de depresión Hamilton, en el inventario de Beck, en la escala de calidad de vida de Dunbar en su apartado de vida ideal así como en la escala de efectos colaterales UKU (cuadro 9). Se registró incremento en las escalas global de calidad de vida y en la de calidad de vida de Dunbar en su apartado de vida actual así como en la escala de impresión clínica global (cuadro 9).

**CUADRO 9. EVALUACIONES CLINIMÉTRICAS QUINCENALES
QUE SE REALIZARON A LOS PACIENTES CON DEPRESIÓN
RESISTENTE**

ESCALAS	SEMANA 0 X ± ds	SEMANA 2 X ± ds	SEMANA 4 X ± ds	SEMANA 6 X ± ds
Ham-D	25.4 ± 6.1	25.0 ± 5.5	23.4 ± 2.9	22.9 ± 4.4
Beck	27.0 ± 9.8	21.6 ± 11.0	20.5 ± 13.1	20.1 ± 12.8
CV Global	26.9 ± 22.4	61.3 ± 29.8	60.6 ± 31.9	66.7 ± 33
CVDUN-AC	93.9 ± 26.9	146.1 ± 32	146.1 ± 46.4	152.7 ± 46.2
CVDUN-ID	194.6 ± 33.4	110.9 ± 18.2	110.9 ± 19.5	114.0 ± 15.1
UKU	23.8 ± 8.8	18.2 ± 4.9	17.5 ± 5.9	16.2 ± 5.1
ICG	4.4 ± 0.8	24.2 ± 1.9	23.2 ± 1.5	25.9 ± 1.6

Al comparar las evaluaciones basales y finales de las mediciones clinimétricas, corroboramos la disminución en el puntaje de la escala de depresión de Hamilton, en el inventario de Beck, en la escala de calidad de vida de Dunbar en su apartado de vida ideal así como en la escala de efectos colaterales UKU (cuadro 10). Así mismo, se constató el incremento en las escalas global de calidad de vida y en la de calidad de vida de Dunbar en su apartado de vida actual así como en la escala de impresión clínica global (cuadro 10). Es importante señalar que al utilizar prueba t pareada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la evaluación basal y final de todos los instrumentos reportados excepto en la escala de impresión clínica global (ICG). (cuadro 10).

**CUADRO 10. DIFERENCIAS ENTRE LAS EVALUACIONES
BASEALES Y FINALES DE LAS MEDICIONES CLINIMÉTRICAS**

ESCALAS	SEMANA 0 X ± ds	SEMANA 6 X ± ds	t=	p=
Ham-D	25.4 ± 6.1	22.9 ± 4.4	0.009	Ns
Beck	27.0 ± 9.8	21.6 ± 12.8	0.372	Ns
CV Global	26.9 ± 22.4	66.7 ± 33	0.169	Ns
CVDUN-AC	93.9 ± 26.9	152.7 ± 46.2	0.496	Ns
CVDUN-ID	194.6 ± 33.4	114.0 ± 15.1	0.046	Ns
UKU	23.8 ± 8.8	16.2 ± 5.1	0.003	Ns
ICG	4.4 ± 0.8	25.9 ± 1.6	5.267	Ns

t pareada

Se recabó información acerca del tratamiento antidepressivo recibido a lo largo de la vida, encontrándose que en promedio todos los pacientes habían tomado 9.63 fármacos antidepressivos y que esto había sido por un tiempo mayor de 8 semanas cada uno y con dosis equivalentes a igual o más de 150 mg/d de imipramina o de 40 mg/d de fluoxetina (cuadro 11). Así mismo que en promedio todos los pacientes habían tomado 2.81 fármacos benzodiazepínicos y que un 54.54 % de los pacientes habían tomado en promedio 2.33 neurolépticos a lo largo de la vida (cuadro 11). Cinco de los 11 pacientes, es decir un 45.45 % habían recibido en promedio 24 sesiones de terapia electroconvulsiva y que 2 pacientes de los 11 estudiados, o sea un 18.18 % habían recibido un promedio de 20 sesiones de estimulación magnética transcraneal (cuadro 11).

**CUADRO 11. ESPECIFICACIONES DEL TX ANTIDEPRESIVO
RECIBIDO A LO LARGO DE LA VIDA**

Paci ntes	Promedio de Fármacos Antidepresivos (Tx Global)	BZD X (n= 11)	NLP X n=6	Sesiones TEC X (n=5)	Sesiones EMT X (n=2)
n = 11	9.63	2.81	2.33	24	20

Tiempo mínimo recomendado = 8 semanas

Dosis mínima recomendada= 150 mg/ día de imipramina ó 40 mg/día de fluoxetina ó su equivalente

BZD = Benzodicepinas

NLP = Antipsicóticos

TEC = Terapia Electroconvulsiva

EMT = Estimulación Magnética Transcraneal

De igual forma, al evaluar el tipo de tratamiento antidepresivo recibido únicamente durante el estudio actual se valoró que en promedio todos los pacientes habían tomado 2.27 fármacos antidepresivos por más de 8 semanas y a dosis equivalentes a igual o más de 150 mg/d de imipramina o de 40 mg/d de fluoxetina (cuadro 12). Nueve de los 11 pacientes, o sea un 81.81 % tomaban en promedio una benzodicepina y que 3 de los 11 pacientes, es decir un 27.27 % tomaban en promedio 1 neuroléptico. En cuanto a sesiones de terapia electroconvulsiva únicamente 1 paciente (9.09 % de los 11 pacientes) la había recibido habiéndosele aplicado 10 sesiones (cuadro 12).

Finalmente 3 (27.27%) de los 11 pacientes cumplían con criterios para Respondedores al tratamiento antidepresivo ya que su escala final de depresión de Hamilton había descendido más del 50 % en comparación con la medición basal de la escala de depresión de Hamilton (cuadros 12 y 13).

CUADRO 12. TIPO DE TX ANTIDEPRESIVO RECIBIDO DURANTE EL ESTUDIO

Pacientes	Promedio de Fármacos Antidepresivos (Tx Actual) (n=11)	BZD X (n=9)	NLP X (n=3)	Sesiones TEC X (n=1)	Promedio Respondedores X (n=3)
n = 11	2.27	1.0	1.0	10	27.27

Tiempo mínimo recomendado = 8 semanas

Dosis mínima recomendada= 150 mg/ día de imipramina ó 40 mg/día de fluoxetina ó su equivalente

BZD = Benzodiazepinas

NLP = Antipsicóticos

TEC = Terapia Electroconvulsiva

Respondedores= Disminución de 50 % o más del puntaje basal de Escala de depresión de Hamilton

Enfatizando en cuanto a los pacientes respondedores al tratamiento antidepresivo, únicamente fueron tres pacientes de la muestra total, es decir un 27.27 % los que obtuvieron disminución de más del 50 % de la medición final de la escala de depresión de Hamilton con respecto a la medición basal (cuadro 13). El resto de los pacientes persistieron con mediciones finales igual o mayores en la escala de depresión de Hamilton e inclusive hubo un paciente que incrementó importantemente su puntuación en dicha escala (cuadro 13).

**CUADRO 13. ESPECIFICACION DE PACIENTES
RESPONDADORES DURANTE EL ESTUDIO**

Paciente	Hamilton Basal (sem.0)	Hamilton Final (sem.6)	Porcentaje de Respuesta (%)	Respondedores
1	25	12	52.0	Si
2	23	17	26.1	No
3	20	14	30.0	No
4	26	23	11.6	No
5	24	16	33.4	No
6	14	23	-64.2	No
7	24	22	8.4	No
8	36	14	61.2	Si
9	35	12	65.7	Si
10	26	23	11.6	No
11	27	19	26.4	No

Respondedores= Disminución de 50 % o más del puntaje basal de Escala de depresión de Hamilton

Durante el estudio la mayoría de los pacientes, es decir un 72.7 % estuvo siendo tratado con tratamiento combinado (cuadro 14).

CUADRO 14. MONOTERAPIA Y TX COMBINADO RECIBIDO DURANTE EL ESTUDIO

MONOTERAPIA	TX COMBINADO
3 (27.2%)	8 (72.7%)

Desglosando los fármacos antidepresivos prescritos durante el estudio se observó que la mayoría de los pacientes, es decir 7 pacientes del estudio (63.6 %), fueron tratados de forma combinada con fármacos antidepresivos que pertenecen al grupo de los tricíclicos (dentro de éstos los más empleados fueron la imipramina, la amitriptilina y la clorimipramina cada uno con un 18.18 %), del grupo de los que tienen mecanismos múltiples de acción como sobre noradrenalina, serotonina y dopamina (dentro de éstos el más utilizado fue la mirtazapina con un 27.27 % seguida de la reboxetina con un 18.18 %) y los potenciadores (los mayormente prescritos son el metilfenidato y la levotiroxina con un 27.27 % cada uno) (cuadro 15). El siguiente grupo farmacológico más empleado fue el de los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina) representando un 45.4 % y el mayormente prescrito fue la paroxetina con un 18.18 % (cuadro 15). Existen otros fármacos menos empleados como son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOS) y otros como estabilizadores del estado del ánimo o anticomiciales (cuadro 15). Un paciente fue además tratado con terapia electroconvulsiva (cuadro 15). Cabe hacer mención que el total de fármacos prescritos excede al 100% ya que los pacientes tomaban más de 1 tratamiento antidepresivo.

CUADRO 15. ANTIDEPRESIVOS PRESCRITOS DURANTE EL ESTUDIO

TIPO DE TX ANTIDEPRESIVO	NUMERO DE PACIENTES QUE TOMAN EL FARMACO	% DE PACIENTES QUE TOMAN EL FARMACO
a) IMAOS	1	9.09
Segilina	1	9.09
b) ISRS	5	45.45
Fluvoxamina	1	9.09
Fluoxetina	1	9.09
Paroxetina	2	18.18
Escitalopram	1	9.09
c) Tricíclicos	7	63.63
Maprotilina	1	9.09
Amitriptilina	2	18.18
Clorimipramina	2	18.18
Imipramina	2	18.18
d) Otros Antidepresivos	7	63.63
Reboxetina	2	18.18
Mirtazapina	3	27.27
Anfebutamona	1	9.09
Venlafaxina	1	9.09
e) Potenciadores	7	63.63
Litio	1	9.09
Metilfenidato	3	27.27
Levotiroxina	3	27.27
f) Otros	3	27.27
Carbamazepina	1	9.09
Valproato	2	18.18
g) TEC	1	9.09

- El total excede al 100% ya que los pacientes tomaban más de 1 Tx antidepresivo
- IMAOS = Inhibidor de la monoaminoxidasa
- ISRS = Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
- Otros antidepresivos = Incluye inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina, de dopamina y de serotonina (mecanismos múltiples de acción)
- TEC = Terapia electroconvulsiva

VII.- DISCUSION

La definición de resistencia a tratamiento es un constructo que por su complejidad ha sido muy difícil de conceptualizar y evaluar. Cuando se trata de la medición de la resistencia en términos de tiempo y de dosis la situación se vuelve más compleja ya que diversos autores reportan estudios controlados en la mayoría de las ocasiones sin contar con definiciones operacionales bien definidas. En una revisión de 15 años (hasta junio del 2001) realizada por Lam y cols. (21) publicada en 2002 se analizaron 27 estudios (5 controlados y 22 con tratamientos abiertos) con un total de 667 pacientes con criterios de trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento manejados con combinación de fármacos de los cuales el 62 % respondió al tratamiento. Sin embargo en dichos resultados se evidenciaron serias limitaciones metodológicas porque no se especificaron las definiciones de resistencia a tratamiento, dosis de los medicamentos y no se reportó efectos adversos medicamentosos (21). Roose y cols. (37) en 1986 en una revisión de pacientes con trastorno depresivo mayor resistente

a tratamiento encontró que factores clínicos, demográficos y fenomenológicos influyen en el mantenimiento de dicha condición: existe diferencia significativa en la existencia de ansiedad premórbida en los no respondedores (sobretudo a la amitriptilina). En los no respondedores a tricíclicos existen más antecedentes de cuadros depresivos previos que en los respondedores. Enfatiza que los no respondedores sin comorbilidad física o psiquiátrica por lo regular responden hasta en un 41 % a los tricíclicos (37). Considerando lo anterior surge la necesidad de definir si en nuestra población de pacientes con depresión resistente que acuden al Instituto Nacional de Psiquiatría existen factores clínicos y demográficos que puedan estar influyendo o condicionando tal estado y a la vez valorar si tienen estos factores algún valor predictivo para tal condición. Este estudio pues, tiene como objetivo general el describir las características clínico-demográficas de los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico que acuden al Instituto Nacional de Psiquiatría. Se incluyeron a 11 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento. Los 11 pacientes concluyeron el estudio. El 54 % de los pacientes eran del sexo

masculino y el promedio de edad de los pacientes fue de 43.3 ± 11.8 años.

En la literatura mundial se han descrito múltiples factores que influyen en la instalación de una depresión resistente, así Kornstein (20) hace referencia a factores que han sido asociados con depresión resistente a tratamiento, pudiendo coexistir en los ejes 1, 2 ó 3 como co-morbilidad psiquiátrica: Trastorno de ansiedad, Trastorno obsesivo-compulsivo y Trastorno dismórfico corporal. Y como co-morbilidad médica: Trastornos neuroendocrinos como hipotiroidismo, enfermedad de Cushing ó Addison. En nuestro estudio observamos que el 46.1 % de los pacientes tenían comorbilidad con trastornos de ansiedad y un 15.3 % con crisis de angustia. En lo que respecta a comorbilidad médica el 63.7 % de los pacientes contaban con patología física siendo la más común la hipertensión arterial sistémica (22%) y no encontramos pacientes con patología neuroendócrina. Kornstein (20) y Kivela (19) enfocan otros factores asociados como: Género (femenino), Historia familiar (antecedente familiar de depresión resistente a tratamiento va a sugerir mal pronóstico para el paciente), al respecto encontramos en nuestro estudio que el 54.6 % correspondían al sexo masculino (lo contrario a lo descrito en la

literatura) y que efectivamente el 100 % de los pacientes del estudio contaban con antecedentes familiares psiquiátricos; de éstos un 27.3 % de los pacientes tenían el antecedente familiar de depresión resistente, lo cual sugiere la presencia de un componente de susceptibilidad de origen genético.

Feighner (7) en 1985 realizó un estudio en 16 pacientes con criterios para trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento (4 con trastorno depresivo único, 9 con depresión recurrente y 3 bipolares en episodio depresivo) los cuales en promedio habían tenido 8 hospitalizaciones y su padecimiento databa de 7 años. Fueron tratados 5 pacientes únicamente con IMAOS (fenelzina, tranilcipromina, pargilina o isocarboxazida), 3 con combinación de IMAOS y Tricíclicos (IMAOS y amitriptilina, amoxapina, protiptilina, trimipramina o nortriptilina) y 8 combinados de IMAOS, tricíclicos y psicoestimulantes (IMAOS, tricíclicos y metilfenidato o dextroanfetamina). Encontraron mayor respuesta en los dos últimos grupos en relación al primero (7). En relación a la respuesta al tratamiento en nuestro estudio los fármacos mayormente empleados son del grupo de antidepresivos con múltiples mecanismos de acción (como los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina, de

noradrenalina y de dopamina) así como el grupo de los tricíclicos, correspondiendo ambos grupos al 63.63 % de los pacientes. También se emplearon ampliamente potenciadores como metilfenhidato y levotiroxina en un 27.27 %, para cada fármaco.

Schmaus (42) en 1987 reportó un estudio de tratamiento combinado de IMAOS y tricíclicos o tetracíclicos en 94 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento dándoles un seguimiento de 21 meses y 9 días (42). Berlanga y Ortega (3) en 1995 reportaron un estudio de seguimiento de tres años de un grupo de 12 pacientes con depresión resistente que fueron tratados combinadamente con IMAO y tricíclico (Isocarboxazida y Amitriptilina). En 4 pacientes los primeros 6 meses el tratamiento fue combinado y posteriormente sólo con amitriptilina. El estudio no sugiere que haya características clínicas predictivas sino que en algunos pacientes el tratamiento combinado puede convertirlos de no respondedores a respondedores al tratamiento antidepresivo (3). En nuestro estudio hallamos que los únicos tres pacientes respondedores a tratamiento tomaban tratamiento combinado (tricíclicos e inhibidores selectivos de recaptura de serotonina) concordando con la literatura mundial (21,7,42,24,37,32). Lydiard (24) en 1985 efectúa una revisión

detallada acerca de los factores que influyen para diagnosticar equivocadamente a un paciente como no respondedor a tratamiento y entre estos comenta el no recibir una terapéutica adecuada, dosis bajas, variabilidad farmacocinética entre cada paciente, interacción medicamentosa, insuficiente duración del tratamiento o mal apego al mismo. Resalta la importancia que tiene el tener un control estrecho de los niveles terapéuticos de los antidepresivos, indicando que disminuyen los mismos al emplear alcohol, anticomiciales, barbitúricos, humo del tabaco, glutamina y anticonceptivos orales y que se incrementan los niveles al emplear fenotiazinas, butirofenonas y metilfenidato. Recalca que el tener un monitoreo estrecho de los niveles de los tricíclicos reduce estancias hospitalarias, evita utilizar innecesariamente terapia electroconvulsiva y disminuye costos farmacológicos (24). En el estudio encontramos que de los 11 pacientes solo 3 (27.7 %) tenían exámenes laboratoriales de niveles de fármacos antidepresivos los cuales estaban por debajo del rango terapéutico y que de estos tres pacientes ninguno durante el estudio fue respondedor. Para definir los criterios de respondedores no se tomó en consideración el formato de historia de tratamiento antidepresivo de Harvard (HATH) (33), en el que el tiempo mínimo de

duración del tratamiento debe ser de por lo menos 6 semanas, utilizando en su lugar, el de 8 semanas (38) y las dosis mínimas de 150 mg/d de imipramina, 40 mg/d de fluoxetina o su equivalente (38).

Definimos la respuesta al tratamiento antidepresivo como una disminución del 50 % o más en las escalas de depresión usualmente utilizadas (Escala de depresión de Hamilton e Inventario de depresión de Beck) después de la administración de un antidepresivo a dosis y tiempo adecuado (38).

En términos generales nuestras suposiciones se cumplieron:

- 1) Existían antecedentes heredofamiliares psiquiátricos en la mayoría de los casos.
- 2) Las evaluaciones clinimétricas basales y finales no tendrían diferencias significativas entre sí.
- 3) A pocos pacientes tratados con fármacos antidepresivos se les solicitaban niveles terapéuticos y a los que los tenían eran con bajos rangos terapéuticos.
- 4) Existe comorbilidad tanto psiquiátrica como médica en los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento.
- 5) La mayoría de los pacientes tendrían tratamiento combinado y la minoría con monoterapia.
- 6) La mayoría de los resultados de exámenes laboratoriales y de gabinete de los pacientes con depresión resistente a tratamiento se reportarían como anormales.
- 7) No encontraríamos

diferencias significativas entre los pacientes, respecto a aspectos demográficos como género, ocupación, religión y estado civil.

Creemos que estos resultados pueden ser utilizados como base para futuros estudios realizados en población mexicana con depresión resistente a tratamiento.

VIII.- REFERENCIAS

- 1) Angst AM, Bergeron R. Recovery from depression: risk or reality? *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 93:413-419.
- 2) Barker A, Jalinous R, Freeton I. Non-invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet.* 1985; 1:1106-1107.
- 3) Berlanga C, Ortega-Soto HA. A 3-year follow-up of a group of treatment-resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination. *J Affect Disord.* 1995; 34(3):187-92.
- 4) Código Internacional de Etica Médica. *Bol Oficina Sanitaria Panamericana.* 1990; 108:619-650.
- 5) Crismon ML, Fava M, Zanardi R. The texas medication algorithm project (TMAP: ... medication treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60:142-156.
- 6) Dam J, Ryde J, Svejso N, Lauge B, Bech P. Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiat.* 1998; 31:48-54.

- 7) Feighner JP, Herstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA and direct stimulant therapy treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 1985; 46(6):206-209.
- 8) Feinstein AR. *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*. W.B. Saunders Company. 1995: 53-67.
- 9) Ferrel BR, Hassey D, Dow K, Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. *Quality of Life Research*. 1995; 4:523-531.
- 10) Garbutt R, Wasserman E, Squire LR. Lithium potentiation of tricyclic antidepressants following lack of T3 potentiation. *Am J Psychiatry*. 1986; 143:1038-1039.
- 11) García P, Gross R. *Pequeño Larousse ilustrado*. México. Ediciones Larouse, 1993.
- 12) George MS, Wasserman EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL. Mood improvement following daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossed over trial. *Am J Psychiatry*. 1997; 154:1752-1756.
- 13) Greden X, McConnell KA, Reboussin DM. The burden of disease for Treatment –Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (suppl 16):26-31
- 14) Grundy CT, Lunnen KM, Lambert MJ, Ashton JE, Tovey DR. The Hamilton rating scale for depression: one scale or many?. *Clinical psychology: science and practice*. 1994; 1:197-205.

- 15)Grunhaus L, Dannon P, Schreiber S, Dolberg O, Amiaz R, Ziv R. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of non-delusional MDD: An open study. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:314-324.
- 16)Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon P. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53:324-331.
- 17)Hamilton M. A rating scale for depression. *J neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56-62.
- 18)Keller MD, Ketter TA, Basser P, Walter H. Alivio de los síntomas de ansiedad en los resultados del tratamiento de depresión. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(supl 6):22-29.
- 19)Kivela RE, Speer A, Reppela J, Figueras S. Disthymic disorder in the aged in the community. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1989; 24:77-83.
- 20)Kornstein MD, Loo T, Mitchell P. Clinical features of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (suppl 16): 18-25.
- 21)Lam RW, Wan DC, Cohen N, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(8):685-693.

- 22) Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Janavs J, Dunbar GC. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997; 12:224-231.
- 23) Lingjaerde K, Cohen J, Shrout PE, Spitzer F. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1987; 76:1-100.
- 24) Lydiard RB. Tricyclic-resistant depression: Treatment resistance or inadequate treatment? *J Clin Psychiatry*. 1985; 46(10) 412-417.
- 25) Madhukar V, Sackeim HA, Pridmore S. Usin treatment algorithms for the effective management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (suppl 18):25-29.
- 26) Manschreck TR, Rossini PM, Rossi S, Menkes DL. Reducing disability in mood disorders and schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*. 1992; 43:179-180.
- 27) Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Ed. Masson S. A. Barcelona. 1995; 8:74-89.
- 28) Mowbray RM. The Hamilton rating scale for depression: a factor analysis. *Psychological Medicine*. 1972; 2:272-280.
- 29) Nelson F, Padberg F, Pascual-Leone A. Overcoming Treatment Resistance in Depression. *J Clin Psychiatry*. 1998; 16:59-68.
- 30) Nelson F, Pridmore. Treatment Resistance in Depression. *J Clin Psychiatry*. 1998; 16: 76-81.

- 31)Newhouse PA, Krishnan RR, Doraiswamy M, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed Elderly Outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:559-568.
- 32)Nierenberg AA Papakostas GI, Petersen T, Kelly KE, Iacoviello BM, Worthington JJ, Tedlow J, Alpert JE, Fava M. Nortriptyline for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(1): 35-39.
- 33)Nierenberg AA, Fava M, Tedlow J, Kelly KE. Methodologic considerations for the study of treatment-resistant depression. *Amsterdam JD*. 1991; 1-12.
- 34)O'Reardon P, Gerson A, Dannon P. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychiatric Annals*. 1998; 28:633-640.
- 35)Partonen T, Lonnqvist J. Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord*. 1996; 41:93-99.
- 36)Rodríguez RA, García-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Ibarra O. Aspectos epidemiológicos acerca de la depresión. *Gaceta Médica*. 2002; 11:76-91.
- 37)Roose SP, Glassman AH, Walsh B, Woodring S. Tricyclic nonresponders: phenomenology and treatment. *Am J Psychiatry*. 1986; 143(3): 345-348.
- 38)Sackeim M, Figiel GS, Epstein CH, Dannon P. The definition and Meaning of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (suppl 16):10-31.
- 39)Sackeim M, Dannon P, Schonfeldt-Lecuona C, Herwing U. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacology*. 1990; 10:96-104.

- 40) Sartorius N, Ban TA. Assessment of depression. WHO. Berlin Heidelberg New York Tokyo. 1986.
- 41) Scott J. Chronic Depression. *British Journal of Psychiatry*. 1988; 153: 287-297.
- 42) Schmauss M, Kapfhammer P, Meyr P, Hoff P. Combined MAO-inhibitor and tri-(tetra) cyclic antidepressant treatment in therapy resistant depression. *Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*. 1988; 12:523-532.
- 43) Schweizer J, Bohning DE, Pecheney AP, Dannels WR, George MS. GAT constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *J Clin Psychiatry*. 1990; 51:8-11.
- 44) S  ller P, Lisanby SH, Speer AM, Oliver NC, Li X. Long term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. *JAMA*. 1984; 252:788-792.
- 45) Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan H, Amorim P, Janavs J, Weillwer E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59:22-33.
- 46) Simon GE, Vonkorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W, Wagner EH. Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressant. *JAMA*. 1996; 275:1897-1902.

- 47)Stoker MJ, Dunbar GC, Beaumont G. The SmithKline Beecham quality of life scale: a validation and reliability study in patients with affective disorder. *Quality of life Research*. 1992; 1:385-395.
- 48)Thase ME, Rush AJ. Treatment-Resistant Depression. *Psychopharmacology*. 1995; 92:1081-1097.
- 49)Thase ME. Characteristics of treatment-resistant depression. In: Zohar eds. *Treating resistant depression*. New York: PMA Publishing. 1987; 23-45.
- 50)Thase ME. When at firsts you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponder. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(suppl 13):23-29.
- 51)Thase ME. Strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 (suppl 13): 43-54.
- 52)Wells KB, Capplonch I, Berman R, Sanacora G. El funcionamiento y bienestar de los pacientes deprimidos. Hallazgos del estudio de resultados médicos. *JAMA*. 1989; 262:914-919.
- 53)Wheatley DP, Van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CME. Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59:306-312.