



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPEUTICA

**Dr. Aquilino Polaino-Lorente
Catedrático de Psicopatología
Universidad Complutense de Madrid**

INTRODUCCION

La introducción del concepto de predictor, está modificando de forma sustantiva el actual quehacer investigador de la depresión, al menos si se le compara con lo que era habitual según los parámetros tradicionales de la medicina clásica. En efecto, en ésta el diagnóstico, la etiología, el pronóstico y el tratamiento constituían categorías cerradas y herméticas, aunque bastante bien articuladas entre sí. En aquel contexto, el pronóstico tenía un cierto halo futuroológico, es decir, se trataba de que el clínico predijera lo que habría de suceder en el futuro, respecto de la evolución natural de la enfermedad.

En la actualidad, sin embargo, los predictores terapéuticos están a caballo entre el pronóstico (evolución natural de la enfermedad) y el tratamiento (modificación del curso clínico natural, en función de la eficacia que cabe esperar de estas intervenciones), y más vinculados a este último que a aquél.

Dicho de otra forma: un predictor se presenta hoy como un indicador estable, fiable y consistente de la respuesta que, en el futuro próximo, el paciente emitirá ante la administración de un determinado fármaco. Son, pues, indicadores del curso natural de la enfermedad, una vez que se ha intervenido en ésta. Sin embargo, los problemas se alzan hoy retadores, respecto a la estabilidad, fiabilidad y consistencia de esos predictores, tres rasgos

que deben concitarse de forma irrenunciable para que un indicador terapéutico se transforme y consolide como un predictor de respuesta a los fármacos.

En este punto hay que señalar que los predictores de eficacia terapéutica en el tratamiento de las DR son todavía, por el momento, un tanto blandos, ambiguos y *light*. No obstante, es tanta la eficacia que de ellos se espera que forzosamente ha de reconocerse su indiscutible relevancia al servicio del avance que ha de experimentar la clínica psiquiátrica en un futuro inmediato (Polaino-Lorente, 1987).

En realidad, es difícil que se pueda disponer de los predictores hasta no conocer más rigurosamente cuáles son los signos que a nivel psicofisiológico identifican con certeza las depresiones resistentes.

No cabe duda de que disponer de predictores terapéuticos es lo que desde hace años —acaso demasiados— está esperando el clínico. De aquí, la urgencia de disponer de ellos pues, de lo contrario, el psiquiatra clínico habrá de continuar agudizando su espíritu observador a fin de poder inferir en la sintomatología psicopatológica —que siempre es más grosera, tosca y falible que cualquier otro indicador psicofisiológico—, ante qué tipo de depresión se encuentra y si ésta será resistente o responder a la administración de un determinado antidepressivo o una coprescripción de ellos (Polaino-Lorente, 1989).

En el estado actual de las neurociencias, se dispone de muchas hipótesis bioquímicas acerca de la depresión que —en la medida que aumenta la investigación y se disponen de más datos—, enseguida suelen arrumbarse, mientras son sustituidas por otras que, a su vez, tratan de fundamentarse en los últimos resultados experimentales obtenidos. Sería un contrasentido imperdonable rechazar estas hipótesis, apelando a su limitado alcance explicativo, además de a la versatilidad de los criterios con que son sustituidas unas por otras. Estas hipótesis no debieran ser menospreciadas, aunque sí valoradas con cautela, por cuanto que a través de ellas se disponen en la actualidad de un variado y potente arsenal de sustancias antidepresivas que, de uno u otro modo, ayudan a que el psiquiatra sea más eficaz en el tratamiento del paciente depresivo. Aunque es preciso no detenerse en los logros obtenidos, aun cuando éstos sean elocuentes. Al clínico avezado en el tratamiento de las depresiones hay que pedirle una mayor especificidad en los tratamientos farmacológicos que emplea para combatir la depresión. Pero tal especificidad no será posible, si los investigadores básicos en el ámbito de las neurociencias no consiguen dilucidar tanto los neurotransmisores como los neuromoduladores que parecen estar en la base etiopatogénica de estos trastornos. Hace falta, además, arbitrar procedimientos de exploración, aunque

sean sutiles y sofisticados para que —sin ser intrusivos— contribuyan al apresamiento de unos indicadores fiables al servicio del diagnóstico. Sólo entonces se estará en condiciones de disponer de predictores que realmente lo sean. A título de orientación y de avance prospectivo, trataremos en este capítulo del estado y del curso en que se encuentran las investigaciones actuales, en lo relativo a dilucidar algunos de los posibles indicadores psicobiológicos respecto de la depresión resistente.

Si en la actualidad se dispusiera de estos indicadores, muy posiblemente se podría establecer predictores más rigurosos de respuesta terapéutica, y de forma simultánea se individualarían mejor los diversos tipos de trastornos depresivos —respondedores o no—, en función del perfil previamente establecido por aquéllos. *At last, but not least*, podría conocerse cómo se modifican estos indicadores psicobiológicos, en función del tratamiento farmacológico administrado, con lo que el conocimiento de la articulación entre indicadores psicobiológicos, predictores de respuesta terapéutica y respuestas terapéuticas, acabaría por tratar de cerrar pequeños subsistemas —entidades nosológicas depresivas— que vertebrarían la construcción de un edificio psicopatológicamente más sólido. Sólo de darse estas circunstancias se podría intervenir con una más poderosa eficacia farmacológica en los trastornos afectivos, en los que

cada antidepresivo o asociación de antidepresivos estaría específicamente indicada para cada diferente tipo de depresión. He aquí lo positivo y lo negativo de estos predictores. En este capítulo se tratará de alguno de estos predictores que se agruparán en tres bloques, en función de cuál sea su naturaleza: psicobiológicos, clínicos y psicopsicobiológicos.

PREDICTORES PSICOBIOLOGICOS

Los predictores de naturaleza psicobiológica, que trataremos en este capítulo, abarcan un amplio espectro de indicadores que están llamados a desempeñar en el futuro —y ya en el presente— una valiosa ayuda en la elección de las medidas terapéuticas por las que se opte en el ámbito de las enfermedades depresivas, aunque sin que dispongan, por el momento, de la consistencia y fijeza de los marcadores biológicos.

En realidad la aproximación neurofisiológica supone una innovación metodológica muy enriquecedora. Hasta hace poco, cuando el estado de la tecnología hacía imposible el desarrollo de esta dimensión neurofisiológica, el acercamiento al estudio de la depresión se hacía desde dos frentes diferentes y entre sí poco relacionados. La alternativa podría formularse así: *perspectivismo versus profundización*. Es

decir, o se optaba por multiplicar los puntos de vista desde los que considerar el problema (*perspectivismo*: y así surgió, por ejemplo, la aproximación cognitiva) o se optaba por profundizar una determinada perspectiva (*profundización*), y así surgieron los criterios diagnósticos psicobiológicos. La aproximación neurofisiológica, en cambio, supone la emergencia de un punto de vista más elevado, o si se prefiere, más básico, la *transdisciplinaridad*, sin que con ello se renuncie ni al *perspectivismo* ni a la *profundización*.

Frente a las aproximaciones anteriores, las variables neurofisiológicas resultan mucho más estables que las variables conductuales y/o mentales. Sin embargo, por muy estables que nos parezcan las variables neurofisiológicas, ni son estabilizadoras, ni están estabilizadas. Su estabilidad, a qué dudar, nos proporciona una aproximación más rigurosa a lo que en verdad sucede en el organismo; pero es una estabilidad al fin precaria, compleja, una estabilidad-resultado, consecuencia de un equilibrio de tensiones, funcionalmente inestable y siempre amenazado. A pesar de esta estable inestabilidad su aportación está llamada a ser más rica que las anteriores, por cuanto que aquéllas eran o muy *periferalistas* o muy *subjetivistas*, dejando cada una de ellas fuera de foco la *caja negra*, en donde en realidad surgen y/o se resuelven los problemas. Como, por otra parte, sus aportacio-

nes no son excluyentes (sino más bien inclusivas), es muy probable que al desvelar lo que sucede en la caja negra y transponerlo en el marco de referencias configurado por las coordenadas clínica, bioquímica, conductual y subjetiva, logre al fin explicar el problema. Aunque las afirmaciones anteriores en modo alguno significan que la estabilidad de las variables neurofisiológicas hayan resuelto el enigma de la depresión. Antes, al contrario, al emplear procedimientos muy sofisticados, junto con los datos que aportan, crean nuevos y complejos problemas metodológicos, de muy difícil solución. Examinaremos algunos de ellos a continuación:

PRUEBAS FUNCIONALES Y DETERMINACIONES PLASMATICAS. Las intercorrelaciones de las concentraciones de los tres principales metabolitos de la noradrenalina en el líquido cefalorraquídeo (HVA, 5-HIAA y MHPG), parecen comportarse de un modo diferente en los pacientes depresivos respondedores y no respondedores a las terapias farmacológicas convencionales (Hsiao y cols., 1987). En los pacientes respondedores estas intercorrelaciones a que se acaba de aludir son más bien elevadas y análogas a las encontradas en personas no depresivas. Por el contrario, en los pacientes depresivos no respondedores estas intercorrelaciones son muy bajas (Osman y Potter, 1993; Polaino-Lorente, 1993).

Tanto el nivel libre como conjugado de MHPG en plasma, antes y durante el tratamiento con clomipramina, no parecen modificarse en los pacientes depresivos monopolares con melancolía, sean o respondedores a la acción de este fármaco (Mine y cols., 1993).

Liebert y Newbury (1991) aplicaron el test de supresión de la dexametasona y el test de estimulación de la hormona liberadora de tiotropina a una muestra de 67 pacientes no respondedores a antidepresivos tricíclicos. Aunque el 77% de ellos obtuvieron una buena respuesta terapéutica con IMAO o con litio e IMAO, no obstante, ninguna de estas dos pruebas sirvió para discriminar a los pacientes respondedores de los no respondedores al tratamiento (Polaino-Lorente, 1984). Por ello los denominados marcadores biológicos de la depresión (MHPG, 5-HIAA, TSD, test de la dexametasona, pruebas TRH-TSH, triptófano libre, HVA, etc.) no debieran ser considerados como auténticos predictores, dada su insuficiente especificidad predictiva. No obstante, son de cierta utilidad en el control y seguimiento de los pacientes depresivos no respondedores a la medicación (Polaino-Lorente, 1984).

POTENCIALES EVOCADOS. La aplicación de los potenciales evocados al estudio de la depresión tuvo hasta hace poco tiempo una intencionalidad decididamente diagnóstica.

Se encontró una correlación positiva entre la magnitud de los potenciales evocados y la intensidad de la estimulación somatosensorial. En los sujetos distímicos (depresión neurótica) no pudo encontrarse diferencias en los resultados hallados respecto del grupo control. En los pacientes con depresiones psicóticas se obtuvo una amplitud de la respuesta superior a la de las personas no depresivas; el crecimiento de la amplitud era mucho más rápido en estos pacientes que en los sujetos del grupo control, en la medida que se aumentaba la intensidad estimular. Estos datos, sin embargo, sólo han sido parcialmente replicados, en distintas oportunidades y no siempre han resultado confirmados. Aquí el comportamiento de los pacientes depresivos varía en función del subtipo de depresión que padezcan.

El estudio de los potenciales evocados permite diferenciar las depresiones bipolares de las monopolares. En las primeras, al incrementar la intensidad del estímulo, se incrementa la amplitud de la respuesta evocada; en las segundas sucede lo contrario. En las depresiones severas no pudo hallarse ninguna peculiaridad que sirviera para diferenciarlas de los sujetos normales, tanto en la latencia como en la amplitud de la respuesta evocada, lo que cuestiona los datos disponibles comunicados hasta este momento. Tanto en las depresiones psicóticas como en las depresiones muy severas no psicóticas se obtuvieron po-

tenciales evocados auditivos y visuales de menor intensidad que en los sujetos del grupo control, homologados con los pacientes, sujeto a sujeto, en edad, sexo y nivel socioeconómico. La aparente contradicción de estos resultados pudiera explicarse apelando al hecho de que muchos de estos pacientes estaban durante las pruebas siendo tratados con psicofármacos. En cualquier caso, hoy se admite que en los sujetos depresivos las respuestas evocadas son menos intensas que en los sujetos normales. Algunos autores han propuesto como justificación de este hecho la siguiente explicación: el cerebro de los pacientes deprimidos emplearía más tiempo en recuperar su capacidad de estabilidad que el de las personas no depresivas. A este fin se ha estudiado el comportamiento de la estabilidad cortical de estos pacientes, presentándoles estímulos casi apareados con un intervalo entre ellos variable (de entre 2,5 y 200-mseg), y se han analizado los potenciales evocados para determinar cuál es el ciclo de recuperación de la estabilidad cortical. Los datos disponibles no permiten, por el momento, la comprobación de la anterior hipótesis, puesto que el ciclo de recuperación cortical varía en función de los componentes de las respuestas evocadas, habiéndose comunicado una más pronta recuperación en el segundo componente de las respuestas visual evocada, simultáneamente que la aparente normalidad y falta de diferen-

ciación entre sujetos depresivos y no depresivos en estas respuestas (Polaino-Lorente, 1984).

Mayor relevancia tienen los resultados comunicados en fecha reciente respecto a la topografía de los potenciales evocados somatosensoriales en pacientes depresivos neuróticos y psicóticos. Se estudiaron las diferencias de las respuestas evocadas visuales, auditivas y somatosensoriales. Sólo estas últimas permitieron diferenciar las depresiones psicóticas de las neuróticas. La distribución topográfica del potencial evocado somatosensorial (PES) fue máxima en las regiones posteriores cerebrales de los pacientes con depresión psicótica (P90, N130 y P290), mientras que la respuesta evocada en los pacientes depresivos neuróticos fue máxima en las regiones cerebrales anteriores (P185). La distribución topográfica del PES permitió diferenciar a los pacientes depresivos psicóticos de los pacientes esquizofrénicos (N20, N60, N130 y P185). La latencia del PES en la región izquierda (P90) aparece significativamente antes en los pacientes con depresiones no psicóticas (90,08 mseg), que en los que sufren depresiones psicóticas (90,4 mseg). La latencia del potencial evocado auditivo (N110) es significativamente más corta en los sujetos del grupo control (99,2 mseg) que en los pacientes con depresión psicótica (115,6 mseg).

Aunque las diferencias entre los pacientes depresivos neuróticos y psi-

cóticos no sean muy explícitas, la distribución topográfica de los PES permite establecer una cierta discriminación entre pacientes afectados por una u otra alteración psicopatológica (Polaino-Lorente, 1984).

ESTUDIOS POLISOMNOGRAFICOS.

La latencia del sueño REM puede tomarse como un predictor de la respuesta al tratamiento. Los pacientes cuya latencia es relativamente normal (de alrededor de 70 minutos) suelen ser resistentes al tratamiento; en ellos inciden de forma muy importante los factores psicosociales. Por el contrario, los pacientes en los que no cambia el patrón de sueño, después de dos noches de tratamiento con amitriptilina, no suelen responder al empleo de este antidepresivo. En cambio, entre los pacientes que tienen acortada la latencia de sueño REM (alrededor de 20 minutos) no suelen responder al tratamiento farmacológico y sí responden a la terapia electroconvulsiva (TEC). En este último caso suele tratarse de depresiones psicóticas muy graves (Gastó, Vallejo y Menchón, 1993). El análisis de las características del sueño ha probado que en los depresivos esta actividad se inicia más tardíamente, decrece el total de horas de sueño, aparecen frecuentes activaciones durante su curso y se interrumpe muy pronto por la mañana y/o durante la noche. En los depresivos la duración del sueño es menor que en los sujetos normales (5,5 horas frente a 7,2

horas), a la vez que se incrementa la movilidad del paciente durante el sueño, como se ha comprobado midiendo mecánicamente la movilidad de la cama, no existiendo contradicción entre los autoinformes de los enfermos y el registro observacional de la enfermera. Sin embargo, el porcentaje del sueño REM en depresivos y no depresivos se mantiene constante. Este dato ha sido negado, sin embargo, por otros autores, quienes encontraron una disminución del 25% en esta fase del sueño en los depresivos. La administración de TEC, parece disminuir la fase del sueño REM en los depresivos, a la vez que aumenta el tiempo total del sueño. También se ha comprobado que cuando en los pacientes depresivos se reduce el tiempo de sueño REM, mejora su sintomatología clínica y se acorta el tiempo que tardan en dormirse. Más recientemente, se ha estudiado de forma sistemática el comportamiento de los sujetos depresivos en la fase de sueño REM, encontrando que la latencia REM es definida como el período transcurrido desde el comienzo de la fase 2 del sueño a los tres primeros minutos del período REM caracterizado por movimientos oculares. Otra variable estudiada es la densidad REM (número de movimientos oculares por minuto durante el sueño REM), que aparece aumentada en la depresión, hasta el punto de existir una correlación altamente significativa entre la densidad REM total y la severidad del cuadro depresivo

($p < 0,002$). Sin embargo, no se ha encontrado correlación significativa entre la reducción de la latencia REM y el grado de severidad de la depresión.

Según parece, la densidad y la latencia del sueño REM no permite diferenciar las depresiones psicóticas de las no psicóticas. Tampoco se ha podido establecer una correlación significativa entre densidad REM y latencia REM en los sujetos depresivos, mientras sí que la hay en los sujetos no depresivos. Es curioso notar que la densidad REM en los depresivos es casi dos veces mayor que en los sujetos normales (en especial en el primer y tercer período del sueño REM; siendo baja esa densidad en el segundo período de sueño REM). Por el contrario, la densidad REM varía, contrariamente a lo que sucede en la latencia, cuando en las depresiones bipolares se pasa de la fase depresiva a la fase maníaca. De ahí que se sostenga la hipótesis de que los cambios en la densidad REM se reflejan en un estado de ánimo peculiar que preanuncia un inminente cambio de fase (de la depresiva a la maníaca), lo que demostraría que los pacientes con depresión bipolar padecen una disociación circadiana que o no es padecida o no se manifiesta en los adolescentes depresivos, bien porque el tipo de depresión que padecen no es una depresión bipolar.

La alta densidad REM en los pacientes depresivos persiste después de la remisión de la enfermedad y

después de que el tratamiento con amitriptilina ha logrado normalizar la latencia REM. La supresión de la densidad REM con amitriptilina no predice que se haya logrado el efecto antidepresivo, cosa que sí sucede cuando esta misma sustancia suprime la latencia REM, lo que demostraría que estos dos fenómenos son diferentes.

El comportamiento de los síntomas cognitivos en las DR tras la privación del sueño puede constituir, en algunos pacientes, un cierto predictor de respuesta terapéutica (Williams y cols. 1994). No obstante, la respuesta inicial del paciente a la privación de sueño no es suficiente, pues como han demostrado Gill y cols. (1993) es necesario esperar a respuestas más tardías, en especial en los pacientes depresivos unipolares para tomarlo o no como un predictor de respuesta. La generalización de estos resultados, no obstante, no debiera llevarse a cabo hasta disponer de más estudios contrastados en que se verifiquen los hallazgos encontrados por estos autores (Polaino-Lorente, 1984).

EL FLUJO SANGUINEO CEREBRAL.

Morinobu y cols. (1993) han estudiado el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR), empleando la técnica de inhalación Xe-133, encontrando diferencias significativas entre depresivos resistentes y depresivos respondedores. En concreto, los pacientes con depresión unipolar resistente presentan unos

valores más bajos de flujo sanguíneo que los encontrados en personas no depresivas. Estos resultados se manifiestan sobre todo en la corteza parietal izquierda y frontal superior izquierda, lo que permite sostener la hipótesis de que ciertas depresiones resistentes están asociadas a una hipoactividad prolongada de la corteza parietal izquierda y de la corteza frontal izquierda o, más exactamente, de la corteza prefrontal anterolateral dorsal izquierda.

PREDICTORES SINTOMATOLOGICOS, CLINICOS Y NOSOLOGICOS

Entre los predictores psicobiológicos que deben tenerse en cuenta respecto del empobrecimiento de las respuestas terapéutica o de la identificación de pacientes no respondedores, Horing y Amsterdam (1994), sostienen que deben considerarse en cada paciente la presencia/ausencia de los siguientes factores: comorbilidad de otras enfermedades orgánicas, trastornos metabólicos y endocrinos, trastornos inmunológicos, neoplasias y trastornos neurológicos. Algunos autores consideran que cuando en un paciente acontece la comorbilidad o una intolerancia medicamentosa, a pesar de que su respuesta al tratamiento sea insatisfactoria, no debería ser catalogado, en principio, como DR, puesto que puede ob-

tenerse en ellos una buena respuesta cuando se tratan las otras enfermedades subyacentes, además de administrárseles los psicofármacos oportunos (Polaino-Lorente, 1992).

Aunque son muy numerosos los datos sintomatológicos, clínicos y nosológicos de que hoy se dispone respecto a las depresiones resistentes, en las líneas que siguen nos limitaremos a reseñar aquellos que, disponiendo de un cierto fundamento en la literatura científica actualmente disponible, son también más útiles al clínico.

Sintetizamos a continuación aquellos asertos que, a título orientativo, son suscritos por numerosos autores (Polaino-Lorente, 1992):

1. Que las depresiones neuróticas (aquellas que se asocian a trastornos de personalidad e índices elevados de neuroticismo) responden peor al tratamiento farmacológico que las depresiones endógenas.

2. Que las depresiones atípicas responden peor a los tricíclicos que a los IMAO (Vallejo, 1990).

3. Que los pacientes con depresión cuyo perfil sintomático está constituido, principalmente, por delirios somáticos, insomnio del despertar, inhibición psicomotora, tristeza y sentimientos de culpa responden mejor a la terapia electroconvulsiva (TEC), que a los fármacos antidepressivos.

4. Que las DR que cursan con pérdida de peso, anorexia, trastornos psicomotores e insomnio, y cuyo comienzo es insidioso y lento, respon-

den mejor al tratamiento con tricíclicos.

5. Que cuanto mayor/menor sea el grado de severidad de la depresión tanto mejor suelen responder al tratamiento farmacológico (Paykel y cols., 1988).

6. Que las DR en las que son relevantes la ansiedad, labilidad emocional, despersonalización y manifestaciones histéricas y/o hipocondríacas suelen responder mejor a la administración de TEC.

7. Que las DR que cursan con agitación, delirios, ansiedad y crisis recidivantes tienen tendencia a responder mal a la administración de tricíclicos.

8. Que las DR suelen ser más frecuentes entre personas de más de 60 años y de menos de 30 años de edad, probablemente porque en ellos inciden de forma más intensa factores psicosociales negativos y porque acaso el perfil sintomatológico depresivo en estas edades es mucho más atípico. Esa misma predicción es más evidente en aquellos pacientes con un escaso soporte social, conflictos conyugales y un nivel socioeconómico bajo, además de la presencia de acontecimientos vitales estresantes (*life events*).

9. Que las pacientes con DR a los tricíclicos suelen responder mejor a la administración de IMAO.

10. Que los pacientes con DR cuya sintomatología cognitiva depresiva es muy grave y no se modifican durante la primera semana de tratamiento, suelen responder peor al empleo de psicofármacos.

11. Que las depresiones acompañadas de una mayor comorbilidad (en especial, enfermedades crónicas y patología del tiroides) suelen responder mal a los fármacos anti-depresivos.

12. Que las depresiones en que la sintomatología agitada es muy manifiesta suelen responder mal al empleo de tricíclicos.

PREDICTORES PSICOSOCIALES

En la actualidad apenas si disponemos de predictores psicosociales de los trastornos depresivos, que sean fiables y hayan sido establecidos de forma rigurosa.

No obstante, en las líneas que siguen enumeraremos aquellos predictores que en la literatura científica, actualmente disponible, se describen como más relevantes, hasta el punto que pueden constituir un buen marco de referencia que, sin duda alguna, puede resultar orientativo para el clínico (Polaino-Lorente, 1985).

1. En las mujeres con DR, y antes de que aparezca la enfermedad, se ha encontrado un empobrecimiento de sus relaciones interpersonales, una disminución de su capacidad laboral y un aumento de su dependencia afectiva.

2. En los pacientes que sufren un episodio depresivo agudo puede hacerse una cierta predicción acerca de su recuperación, en función de cómo sea el funcionamiento gene-

ral de su familia. Cuanto mejor sea el funcionamiento familiar, más rápidamente será su recuperación (Keitner y cols., 1990).

3. La morbilidad depresiva en los pacientes ancianos es tanto mayor cuanto menor es su soporte social (Blazer, 1980).

4. En las mujeres depresivas, el soporte social correlaciona con la respuesta al tratamiento farmacológico: cuanto menor sea aquél, más fácilmente serán resistentes a la administración de fármacos (Gastó 1984).

5. La prontitud de la respuesta terapéutica correlaciona en ambos sexos con el soporte social de que dispongan. Cuanto más alto sea éste, más rápida será aquélla (Vallejo y cols., 1991).

6. La presencia de factores psicosociales negativos parece predecir peor en la mujer que en el hombre, el curso y la evolución de la depresión.

7. El disponer de un mayor o menor repertorio de conductas asertivas no puede considerarse como un predictor riguroso del padecimiento de futuras depresiones, pero, probablemente, tiene un mayor alcance predictivo en lo que se refiere a la evolución de la enfermedad, aparición de recaídas y futura recuperación de las relaciones interpersonales (Sánchez y Lewinsohn, 1980).

8. Los trastornos cognitivos y las atribuciones depresivas pueden tener un relativo valor predictivo de la vulnerabilidad a las recaídas y

de la evolución crónica (Williams y cols., 1990).

9. Cuando las distorsiones cognitivas aparecen sólo en el curso de la enfermedad suelen responder mejor a tratamientos biológicos. En cambio, si el estilo cognitivo y las distorsiones atribucionales son crónicas e independientes de los trastornos del humor, es aconsejable entonces el empleo de terapia cognitiva, asociada o no a tratamientos farmacológicos (Williams y cols., 1990).

10. La pérdida o separación parental temprana (antes de los 11 años) no debe considerarse como un predictor de depresión, a no ser que se asocien otros factores de vulnerabilidad o algunos acontecimientos vitales estresantes (Andrews y cols., 1990).

11. Una puntuación elevada en la dimensión de neuroticismo, medida a través de cualquier escala, puede considerarse como una variable predictiva de cronicidad depresiva (Hirschfeld y cols., 1986).

12. La infidelidad de los padres, el divorcio, y la separación pueden considerarse como factores de riesgo de neuroticismo en la mujer depresiva y tienen capacidad de ensombrecer la respuesta al tratamiento con antidepresivos (Matussek y Wiegand, 1985).

13. Los acontecimientos vitales estresantes inevitables triplican la incidencia de depresión, mientras que un bajo soporte social sólo duplica la incidencia de depresión (Gastó y cols., 1993).

PREDICTORES ORIENTATIVOS, PENDIENTES DE CONFIRMACION EMPIRICA

A continuación se reseñan algunos datos, cuyo fin es meramente indicativo para el clínico. Estos datos, comunicados de forma incidental por numerosos autores, hoy carecen de validez predictiva —por el tamaño de la muestra, versatilidades diagnósticas y terapéuticas, o ausencia de verificaciones/refutaciones posteriores que permitan su generalización y cumplimiento—, pero pueden alumbrar la posibilidad de nuevos y más eficaces tratamientos en el futuro y que, desde luego, pueden contribuir a que el clínico sea más eficaz y fiable en su elección y prescripción terapéuticas, así como también pueden abrir nuevas líneas de investigación en el tratamiento de las DR. No obstante, aquí se informa de ellos sin más pretensión que la que nos autoriza lo que son: indicadores blandos de los que se ha informado en la reciente literatura científica. Y, por consiguiente, mera información incidental al servicio del clínico. Independientemente de la importancia que estas aportaciones puedan tener para la clínica, es conveniente aconsejar precaución al aplicar tratamientos cuyos resultados no han sido verificados todavía por estudios controlados.

ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS

Son muy variadas las asociaciones farmacológicas y las coprescripcio-

nes usadas en la actualidad en la clínica para hacer frente a las DR. A continuación se ofrecen algunos datos aparecidos en la reciente literatura científica.

La asociación de fenelcina e imipramina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de depresiones resistentes. El 67% de 46 pacientes previamente resistentes al tratamiento con imipramina respondió cuando a aquélla se asoció la fenelcina. El 41% de 22 pacientes previamente no respondedores a la fenelcina respondió de forma estadísticamente significativa, cuando aquélla se asoció a la imipramina. Los autores sugieren que la fenelcina está indicada en los pacientes depresivos resistentes a la imipramina, hecho que podría ser considerado como un predictor de respuesta terapéutica (McGrath, Stewart, Nunes y cols., 1993).

Algunos pacientes con DR a la imipramina pueden optimizar su respuesta terapéutica si se asocia con fluvoxamina, posiblemente porque se genera una mayor inhibición en la recaptación de serotonina (Maskall y cols., 1993).

Algunos pacientes con DR que no responden a la administración conjunta nortriptilina y desipramina, pueden optimizar su respuesta terapéutica si a las sustancias anteriores se añade fluoxetina. Según parece, esta última molécula aumenta el nivel plasmático de las dos sustancias anteriores, al inhibir en el hígado el sistema enzimático P450 (Cavanaugh, 1990).

La asociación de bupirona a inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina o fluvoxamina) suscitó una excelente respuesta terapéutica en 17 de 25 pacientes afectos de depresión mayor resistente (Joffe y Schuller, 1993).

En una reciente investigación de Burton (1993) en pacientes sometidos a la administración de amitriptilina e imipramina, placebo o sertralina, para tratar de investigar qué síntomas predecían mejor la respuesta al tratamiento, el resultado que se obtuvo fue negativo, y no se pudo concluir por el momento que ningún síntoma (evaluado con la escala de Hamilton), o grupo sintomatológico, predijera cuál iba a ser la respuesta al tratamiento. Cuando la respuesta a los antidepresivos tricíclicos no es satisfactoria, lo habitual es potenciar su efecto con la adición de triyodotironina, carbonato de litio o carbamacepina. Otros autores suelen asociarlos a antidepresivos no convencionales o de segunda generación. Este modo de proceder genera, en ocasiones, buenos resultados, pero metodológicamente constituye apenas un burdo intento de ensayo y error más que de un proceder que esté fundamentado en resultados sólidos de una investigación rigurosa.

El tratamiento de las DR con mianserina en combinación con otros antidepresivos se ha mostrado también eficaz (Castillo Pérez y Cañete Crespillo, 1989). Los autores proponen dos modelos diferentes para justificar estos resultados. En unos

casos la asociación de antidepresivos a la mianserina potenciarían el efecto clínico de ésta última por una acción sinérgica o aditiva; en otros casos, cuando la estructura química y el mecanismo de acción del otro antidepresivo es muy diferente al de la mianserina, la optimización de los resultados terapéuticos obtenidos habría que atribuirlos tanto a la ampliación de la cobertura por cada uno de ellos como al equilibrio final resultante por su acción combinada, efectos debidos a la aplicación del espectro terapéutico y a la complementariedad entre ellos.

La asociación de mianserina y desipramina genera buenos resultados en pacientes no respondedores a la administración de sólo antidepresivos tricíclicos (Medhus, Heskestad y Tjemsland, 1994).

La asociación de mianserina e imipramina en la rata genera una regulación negativa mucho más rápida en los betaadrenorreceptores cerebrales que la que se manifiesta con el tratamiento de sólo imipramina. Esta sería la explicación que justifica porqué el tratamiento combinado de mianserina e isocarboxácida mejora más rápidamente—entre 2 o 10 días— los síntomas depresivos (Klysner y Geisler, 1993). La imipramina administrada en asociación con la mianserina genera una respuesta terapéutica más rápida en pacientes afectos con depresiones severas o paranoides que cuando se administra sólo la imipramina. Esta asociación es,

al parecer, más eficaz en pacientes de la tercera edad (Clemmensen, Klysner y cols., 1988).

La asociación de mianserina y tranilcipromina (IMAO) consiguió mejorar al 76% una muestra de 29 y 7 pacientes con depresión mayor y trastorno distímico, respectivamente, afectos también de trastornos de personalidad (Graham, 1988). Las DR no respondedoras a los TC (tricíclicos) pueden responder bien a la administración de IMAO. Algunos clínicos se resisten a emplearlos, por considerar a los IMAO como fármacos potencialmente peligrosos y con demasiados efectos secundarios, lo que exigiría tener una mayor precaución en su prescripción.

La tranilcipromina ha generado excelentes efectos en algunos pacientes no respondedores a los TC, cuando se emplea a dosis altas, entre 90 y 180 mg/día. Amsterdam y Berwisch (1989) encontraron una excelente respuesta en 4 de 7 pacientes con DR tratados con dosis altas de tranilcipromina (de 90 a 100 mg/día). La respuesta obtenida en ellos no parece depender del número de fracasos terapéuticos anteriores, duración del actual episodio o grado de severidad de la enfermedad. Los efectos indeseables fueron tolerables y no se registraron reacciones indeseables a la tiramina. A pesar de estos resultados, algunos autores han comunicado que estos pacientes desarrollan tolerancia e incluso adicción a estas sustancias, lo que coincide con los 17 casos des-

critos en la literatura desde 1960 (Briggs, Jefferson, Koenecke, 1990). Lo que parece desaconsejable es la asociación de IMAO y tricíclicos, en especial de clomipramina y tranilcipromina. Esta última asociación está siempre contraindicada y entraña un importante peligro, por lo que no debiera emplearse en ningún paciente (Amsterdam, 1993). Para obtener un mayor control terapéutico del efecto de los IMAO deberían hacerse determinaciones de las concentraciones plasmáticas de estas sustancias, así como evaluar en el paciente el porcentaje de los cambios generados en la inhibición de la enzima MAO durante su empleo.

La administración de los nuevos IMAO-A, como la brofaromina o la moclobemida en pacientes con depresión mayor resistente parece generar mejores resultados que el empleo de los IMAO clásicos, a la vez que tienen menos efectos secundarios, son mejor tolerados y más seguro su uso (Nolen, Hoencamp, Bouvy y Haffmans, 1993). Sobre esta última cuestión no todos los autores están de acuerdo. Fahy (1993) observó en 11 pacientes (de una muestra de 15), tratados con moclobemida, agresividad, insomnio, agitación e imposibilidad de descansar; en otro grupo de 5 pacientes se presentaron trastornos delirantes.

Nolen, Haffmans y Bouvy (1993) estudiaron la eficacia terapéutica diferencial entre la administración de brofaromina y tranilcipromina

en una muestra de 39 pacientes con depresión mayor resistente a TC. Aunque en lo relativo a la eficacia apenas encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo, los efectos indeseables (hipotensión y desvanecimientos) fueron más acentuados en los enfermos tratados con tranilcipromina. En ambos aumentó la latencia de sueño REM y disminuyó la fase 4 de sueño; en el segundo grupo el sueño REM fue completamente abolido.

Hoencamp, Haffmans, Dijken y Hoogduin (1994) han estudiado recientemente la eficacia terapéutica diferencial de la asociación de maprotilina y litio frente a la brofaromina en pacientes depresivos ambulatorios resistentes al tratamiento con sólo maprotilina. Entre ambos grupos no se registraron diferencias significativas en lo que se refiere a eficacia terapéutica. Sin embargo, la brofaromina fue mejor tolerada y sus efectos anticolinérgicos, así como las disfunciones tiroideas secundarias, fueron menos frecuentes que en el grupo de pacientes tratados con maprotilina y litio.

La asociación de fluoxetina o IMAO está contraindicada, dado que la interacción entre estas dos sustancias puede dar origen a un cuadro muy grave. Feighner, Boyer, Tyler y Neborsky (1990) han comunicado que el empleo de la asociación fluoxetina e IMAO, sea simultánea o sucesivamente, en pacientes con DR genera una alta incidencia de efectos adversos, en especial el sín-

drome serotoninérgico, caracterizado por hipomanía, confusión mental, hipertensión, mioclonos, temblor y diarrea.

La asociación del litio a los antidepresivos tricíclicos para potenciar sus respectivos efectos tiene ya una larga tradición. Brochier, Pascalis y Loo (1993) estiman que el 50% de los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico mejora cuando se asocia el litio a los antidepresivos tricíclicos que se estaban administrando. Sin embargo, se desconocen por el momento los mecanismos bioquímicos subyacentes a la potenciación sinérgica de los antidepresivos por el litio, y no se dispone en la actualidad de ninguna explicación acerca de cuál será el mecanismo bioquímico subyacente a esta acción terapéutica. Fontaine, Oniveros y Vezina (1991) han comunicado que de 60 pacientes no respondedores, después de 6 semanas, al tratamiento con desipramina o fluoxetina, 17 de ellos respondieron positivamente a la administración de cada uno de estos fármacos cuando se les añadió litio. Los autores postulan la hipótesis serotoninérgica para explicar sus resultados.

En 20 pacientes con depresión mayor y melancolía resistentes al tratamiento con desipramina durante 6 semanas, 13 obtuvieron una significativa mejoría al añadirles litio; 5 de ellos mejoraron en la primera semana y 8 después. En este caso, los autores explican sus resultados apelando a la hipótesis unificada de

la serotonina/noradrenalina para las depresiones resistentes (Dallal, Fontaine, Ontiveros y Elie, 1990). Dinan (1993) informa que 11 pacientes con depresión mayor, resistentes al tratamiento con sertralina, respondieron a la medicación cuando se les añadió litio. De ellos, seis recibieron 400 mg de carbonato de litio y cinco 800 mg, ambos grupos sólo por la noche. Siete respondieron antes de una semana de tratamiento. Su nivel de respuesta en ningún caso estuvo correlacionada con el nivel plasmático de carbonato de litio, y respondieron positivamente todos los pacientes con un nivel más bajo de 0,3 mEq/l y sin sufrir ningún efecto secundario significativo.

En un ensayo doble ciego, 50 pacientes afectos de depresión mayor unipolar no psicótica y resistentes al tratamiento con imipramina o desimipramina fueron tratados asociándolas a L-tironina, litio o placebo durante dos semanas y de forma simultánea se evaluó su evolución sintomatológica con la escala de Hamilton. Ambos grupos respondieron significativamente mejor que el grupo tratado con placebo (Joffe, Singer, Levitt y MacDoland, 1993).

McCance y cols. (1992) emplearon el test de prolactina a la respuesta intravenosa de 1-triptófano para evaluar el papel de la serotonina, como mecanismo de acción del litio en depresiones mayores resistentes. Una muestra de 26 pacientes fue estudiada mediante este test

después de dos semanas de placebo, después de administrarles durante cuatro semanas antidepresivos y después de asociar litio al tratamiento durante una semana. El grupo en el que se administró litio aumentó significativamente la respuesta de prolactina, respecto de las otras dos evaluaciones, lo que confirma la hipótesis de los mecanismos serotoninérgicos respecto de la acción del litio.

Ghadirian (1990) trató a dos mujeres depresivas con antidepresivos tricíclicos serotoninérgicos y noradrenérgicos. A una de ellas se le añadió tranilcipromina y litio; a la otra fenelcina (IMAO) y, seis semanas más tarde, litio. En ambos casos la mejoría comenzó a los dos o tres días de asociar litio e IMAO. Esto sugiere una cierta verificación de la hipótesis serotoninérgica, ya que tanto el litio como los IMAO potencian los efectos serotoninérgicos.

Rivet y Bougerol (1990) consideran que el tratamiento más eficaz de la DR es la combinación de litio con antidepresivos. A la misma conclusión llegan Austin, Zouza y Goodwyn (1991), mediante un análisis cuantitativo en el que se evaluaron estadísticamente los efectos indeseables y las recaídas, que se redujeron entre el 56 y el 95% tras la administración de litio. De aquí que, en una revisión sobre el empleo de esta sustancia realizada por Mallakh (1990) se afirme que el litio continúa siendo la sustancia disponible más útil para el trata-

miento de los trastornos bipolares y, asociado a los antidepresivos, para el tratamiento de la depresión unipolar resistente. También se ha empleado con éxito en medicina interna para la prevención de las cefaleas y para mejorar la neutropenia inducida por quimioterapia. Fontaine, Ontiveros, Elie y Vezina (1991) compararon los resultados obtenidos en 60 pacientes con depresión mayor y melancolía, no respondedores al tratamiento con desimipramina o fluoxetina, durante seis semanas. Diecisiete pacientes de ambos grupos respondieron cuando se añadió litio a desimipramina o a la fluoxetina.

En una investigación de Nieremberg y cols. (1990), llevada a cabo en 66 pacientes con DR, encontraron que el 48% de ellos respondió positivamente al asociar litio. Los autores realizaron un estudio longitudinal de estos pacientes, y encontraron que, después de 19 meses de suprimir el tratamiento, aquellos que inicialmente habían respondido mejor continuaban sin síntomas clínicos. Este estudio de seguimiento se prolongó hasta 37 meses postratamiento, y resultó un mejor pronóstico para aquellos pacientes con DR que respondieron rápidamente tras la administración de litio. Ontiveros, Fontaine y Elie (1991) informan que 60 pacientes con depresión mayor y melancolía resistentes a la desipramina o fluoxetina, mejoraron tras la administración de litio. La respuesta fue más rápida —en la primera sema-

na—en los pacientes tratados con litio y fluoxetina. Sin embargo, tras seis meses de seguimiento, en ninguno de los pacientes tratados con desipramina pudo constatar una recaída, frente a los 6 pacientes que recayeron en el grupo tratado con litio y fluoxetina.

Como demostraron Mork, Klysner Geisler (1990) en ratas tratadas con imipramina y litio, encontraron una disminución en la actividad de la adenilciclasa betaadrenérgica, hecho al que atribuyen el efecto terapéutico del litio.

Poper, McElroy y Nixon (1988) trataron cinco depresivos no respondedores a la fluoxetina. Todos los pacientes respondieron cuando a la fluoxetina se le añadió litio.

La combinación de litio y bupropion en el tratamiento de las DR fue eficaz en 7 pacientes no respondedores (Apter y Woolfolk, 1990).

La asociación de litio y carbamacepina fue eficaz en el 53% de una muestra de 15 pacientes con DR. Esta asociación medicamentosa, además de segura y bien tolerada, es capaz de suscitar una eficaz y pronta respuesta (Kramlinger y Post, 1989).

Goodwin (1992) tras revisar los estudios de mortalidad en pacientes depresivos a causa del suicidio (un 2% de ellos comete suicidio en un intervalo de dos años), comunica que la terapia con litio ha mostrado una importante reducción de la tasa de suicidio en pacientes depresivos ingresados en clínicas especializadas en este tipo de tratamiento.

La asociación de carbamacepina y antidepresivos tricíclicos parece ser eficaz en el tratamiento de las DR a tricíclicos. Varney, Garvey, Cook, Campbell y Roberts (1993) obtuvieron excelentes resultados en 9 de 13 pacientes depresivos resistentes a los tricíclicos, cuando se asociaron éstos a la carbamacepina. A parecidos resultados llegan Cullen y cols. (1991), quienes trataron a 16 pacientes melancólicos no respondedores a antidepresivos estándar. Tanto los pacientes depresivos psicóticos como no psicóticos respondieron a la administración de carbamacepina. Sin embargo, la alta proporción de efectos indeseables encontrados, probablemente debido a que todos los pacientes eran ancianos, podría limitar el empleo de esta sustancia en este grupo de edad.

Varney y cols. informan de haber encontrado un posible predictor terapéutico en los pacientes respondedores a la carbamacepina. De hecho, la única variable cognitiva que mejoró en estos pacientes durante el tratamiento fue el resultado obtenido en una prueba neuropsicológica consistente en la escucha dicótica de palabras. Esto hace suponer a los autores que el subgrupo de pacientes DR respondedores a la asociación con carbamacepina pudieran ser identificados previamente a través de la evaluación de esta prueba neuropsicológica.

La asociación de estimulantes y antidepresivos ha sido empleada también en el tratamiento de las DR. La

literatura científica disponible sobre esta coprescripción es, no obstante, más bien escasa. Fawcett, Kravitz, Zajecka y Schaff (1991) obtuvieron una relativa buena respuesta en 25 de 32 pacientes con DR, tras la combinación de IMAO y un estimulante del sistema nervioso central (pemolina o dextroanfetamina). Sin embargo, para suscitar la respuesta terapéutica eficaz en algunos de ellos hubo que administrar también litio y otros tricíclicos. Aunque los efectos indeseables no fueron muy numerosos, no obstante, en 6 pacientes se observaron manifestaciones de manía o hipomanía. Dados los anteriores resultados parece lógico que, por una natural prudencia, su empleo no se haya prodigado excesivamente. La combinación de fluoxetina y D-anfetamina resultó eficaz en una paciente depresiva resistente al tratamiento con imipramina (Linet, 1989). Por su parte, Gupta, Ghaly y Dewan (1992) informaron de la buena respuesta a la asociación de fluoxetina y D-anfetamina, en una paciente con DR de 35 años de edad.

En la actualidad se está ensayando el empleo de nuevos fármacos antidepressivos y nuevas asociaciones de antidepressivos. Dieciocho pacientes afectos de depresión mayor resistente fueron tratados con flexinosan (un agonista del receptor 5-HT_{1A}), y mejoró significativamente tras su administración, aunque con una considerable variabilidad en las respuestas indivi-

dualmente observadas. Entre los efectos indeseables hallados en estos pacientes, se encuentran las náuseas, el vértigo y el dolor de cabeza (Grof, Joffe, Kennedy, Persad y cols., 1993).

El pergolide (un agonista de la dopamina) ha sido empleado en el tratamiento de 20 pacientes afectos de depresión unipolar y bipolar resistentes. El pergolide se empleó en tratamiento combinado con IMAO y antidepressivos tricíclicos. Once de los 20 pacientes respondieron de forma significativa. La ansiedad y las náuseas aparecieron como efectos indeseables en dos y cuatro pacientes, respectivamente.

La combinación de fluvoxamina e imipramina parece incrementar el nivel plasmático de imipramina, lo que justificaría su empleo en el tratamiento de las DR. Del mismo modo la administración de otros inhibidores de la recaptación de serotonina junto a tricíclicos, eleva la concentración plasmática de estos últimos (Maskall y Lam, 1993).

El empleo de inositol, un precursor importante de la síntesis del segundo mensajero, mejoró significativamente la sintomatología depresiva (una reducción de, al menos 12 puntos en la escala de Hamilton) en 9 de 11 pacientes con DR. Aunque la síntesis de esta enzima parece estar alterada en los pacientes esquizofrénicos, la administración de inositol (6 g/día, durante 30 días) no obtuvo ningún resultado (Levine, Gonzalves, Babur y cols., 1993).

En una reciente revisión de la bi-

biografía disponible, que abarca desde 1970 a 1992, respecto a la disfunción tiroidea en las DR, Howland (1993), manifiesta que entre el 29 y el 100% de los pacientes con DR padecían un hipotiroidismo subclínico en contraste con una prevalencia estimada entre el 8 y el 17% en pacientes depresivos no resistentes.

El autor postula que en los pacientes con DR la fisiopatología hipotiroidea que padecen esté probablemente mediada por una alteración en la función betaadrenérgica. De aquí que se haya caracterizado como un subtipo biológico de DR al hipotiroidismo con ella asociado. La evaluación de la trivodotironina y tiroxina en pacientes con DR arroja una tasa metabólica relativamente normal; no sucede así con la TSH que en unos pacientes está elevada y en otros demasiado baja. De donde se postula que los pacientes con DR pueden responder a la administración de hormona tiroidea (Gewirtz y cols., 1988).

Sin embargo, el test de supresión de la dexametasona (TSD) y el test de estimulación con la hormona liberadora de tirotropina (TRHST) no parece discriminar a los depresivos respondedores de los no respondedores, en un tratamiento combinado con IMAO y litio (Lieber y Newbury, 1991).

ASOCIACION DE FARMACOS Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA. En los pacientes con DR suele asociarse la terapia electroconvulsiva

(TEC) a la administración de fármacos, obteniéndose una buena respuesta en el 50% de los casos. No obstante, los resultados observados son menos eficaces —aproximadamente un 30% menos— que cuando la TEC se emplea en pacientes sin DR. Es interesante advertir que entre los pacientes que responden a la TEC, son mucho más frecuentes las recaídas (Prudic, Sackeim y Rifas, 1994). Otro dato de particular interés es que la administración de TEC parece modificar la sensibilidad del paciente a la administración de los mismos antidepresivos que se le estaban administrando y a los que anteriormente no respondía (Shapira, Kindler y Lerer, 1988).

Kosov y Mosolov (1993) han comunicado que la TEC parece ser más eficaz en aquellos pacientes con DR en los que la sintomatología delirante y ansiosa es más relevante, mientras que los resultados no son tan satisfactorios en aquellos sujetos con depresión psicótica o esquizofrenia circular, en los que hay una presencia significativa de sintomatología obsesiva, hipocondríaca y anestésica.

Los resultados comunicados por Dassa, Kaladjian, Azorin y Giudicelli (1993) aconsejan asociar clozapina a antidepresivos y TEC, en aquellos pacientes con depresión psicótica no respondedores a la asociación de antidepresivos y TEC. La estimulación magnética transcraneal se ha empleado también como un tratamiento alternativo en

el tratamiento de los pacientes con DR. Sin embargo, sus efectos son muy poco satisfactorios, sobre todo si se comparan con los obtenidos tras la administración de TEC en pacientes con depresión psicótica resistente (Hoflich, Kasper, Hufnagel y cols., 1993).

BIBLIOGRAFIA

- Amsterdam, JD: Depresión refractaria. Jims. Barcelona, 1993.
- Amsterdam, J; Berwisch, N: High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. *Pharmacopsychiatry*, 22, 1, 21-25, 1989.
- Andrews, G; Neilson, M; Hunt, C; et al.: Diagnosis personality and the long-term outcome of depression. *British Journal of Psychiatry*, 157, 13-18, 1990.
- Apter, J; Woolfolk, R: Lithium augmentation of bupropion in refractory depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 2, 1, 7-10, 1990.
- Austin, M; Souza, F; Goodwin, G: Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *British Journal of Psychiatry*, 159, 510-514, 1991.
- Blazer, D: Impact of Late-Life Depression on the Social Network. *Am J Psychiatry*, 140, 162-166, 1980.
- Briggs, N; Jefferson, J; Koenecke, F: Tranylcypromine addiction: A case report and review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 10, 426-429, 1990.
- Brochier, T; Pascalis, J; Loo, H: Le lithium dans le traitement des dépressions résistantes/ Lithium in refractory depression. *Encephale*, 19, 5, 553-564, 1993.
- Burton, S: Symptoms as predictors of response in depression. *Journal of Psychopharmacology*, 7, 1, 135-138, 1993.
- Castillo Pérez, P; Cañete Crespillo, J: Tratamiento de las depresiones refractarias con mianserina en combinación con otros antidepressivos. *Anales de Psiquiatría*, 5, 3, 123-133, 1989.
- Cavanaugh, S: Drug-drug interactions of fluoxetine with tricyclics. *Journal Psychosomatics*, 31, 3, 273-276, 1990.
- Clemmensen, L; Klysner, R; Lauritzen, L; Loldrup, D; Lunde, M; Schaumburg, E; Waarst, S; Bech, P: Combination Treatment with imipramin and mianserin. *Nord. Psykiatr. Tidsskr*, 42, 529-531, 1988.
- Cullen, M; Mitchell, P; Brodaty, H; Boyce, P; Parker, G; Hickie, J; Wilhelm, K: Carbamazepine for treatment-resistant melancholia, 52, 11, 472-476, 1991.
- Dallal, A; Fontaine, R; Ontiveros, A; Elie, R: Lithium carbonate augmentation of desipramine in refractory depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 35, 7, 608-611, 1990.
- Dassa, D; Kaladjian, A; Azorin, J; Guidicelli, S: Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *British Journal of Psychiatry*, 163, 822-824, 1993.
- Dinan, T: Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: A preliminary dose-response study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 4, 300-301, 1993.
- Fahy, T: Side effects of moclobemide in depressed patients refractory to other treatments. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 10, 1, 24-27, 1993.
- Fawcett, J; Kravitz, H; Zajecka, J; Schaff, M: CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 2, 127-132, 1991.
- Feighner, J; Boyer, W; Tyler, D; Neborsky, R: Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 51, 6, 222-225, 1990.
- Fontaine, R; Ontiveros, A; Vezina, M: Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression. *Biological Psychiatry*, 29, 9, 946-948, 1991.
- Gastó, C: Depresiones crónicas: análisis sintomático y factores de riesgo. Centre de Publicacions Universitat de Barcelona. Barcelona, 1984.
- Gastó, C; Vallejo, J; Menchón, J: Depresiones crónicas. Ed. Doyma. Barcelona, 1993.
- Gewirtz, G; Malaspina, D; Hatterer, J; Feureisen, S. y cols: Occult thyroid dysfunction in patients with refractory depression. *American Journal of Psychiatry*, 145, 8, 1012-1014, 1988.
- Ghadirian, A: Lithium-tricyclic antidepressant versus lithium-MAOI combination treatment in refractory depression. *Lithium*, 1, 2, 128-130, 1990.
- Gill, D; Ketter, T; Post, R: Antidepressant response to sleep deprivation as a function of time into depressive episode in rapidly cycling bipolar patients. *Acta Psychiatry Scand*, 87, 102-109, 1993.
- Goodwin, G: The effects of treatment on mortality in affective illness. *Journal of Psychopharmacology*, 6, 2, 312-317, 1992.

- Graham, P: Combined tranlycypromine/Mianserin as a treatment for depression *Medical Digest. Psiquiatria*, 6, 2, 12, 1988.
- Grof, P; Joffe, R; Kennedy, S; Persad, E. y cols: An open study of oral flesinoxan, a 5-HT-sub(1A) receptor agonist, in treatment-resistant depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 8, 3, 167-172, 1993.
- Gupta, S; Ghaly, N; Dewan, M: Augmenting fluoxetine with dextroamphetamine to treat refractory depression. *Hospital and Community Psychiatry*, 43, 3, 281-283, 1992.
- Hirschfeld, RMA; Klerman, GL; Andreasen, NC; Clayton, PJ; Keller, MB: Psychosocial predictors of chronicity in depressed patients. *British Journal of Psychiatry*, 148, 648-654, 1986.
- Hoencamp, E; Haffmans, P; Dijken, W; Hoogduin, C. et al: Brofaromine versus lithium addition to maprotiline: A double-blind study in maprotiline refractory depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 30, 3, 219-227, 1994.
- Hoflich, G; Kasper, S; Hufnagel, A; Ruhmann, S. y cols: Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: A report of two cases. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 8, 5, 361-365, 1993.
- Hornig, R; Amsterdand, J: Clinical and biological correlates of treatment-resistant depression: An overview. *Psychiatric Annals*, 24, 5, 220-227, 1994.
- Howland, R: Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 2, 47-54, 1993.
- Hsiao, J; Agren, H; Bartko, J; Rudorfer, M; Linoila, M; Potter, W: Monoamine neurotransmitter interactions and the prediction of antidepressant response. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44, 1078-1083, 1987.
- Joffe, RT; Singer, W; Levitt, AJ; y MacDonald, C: A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressant in unipolar refractory depression. *Archives of General Psychiatry*, 50 (5), 387-393, 1993.
- Joffe, RT; Schuller, DR: An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54 (7), 289-271, 1993.
- Keitner, G; Miller, I; Epstein, I; Bishop, D: Family process and the Course of Depressive illness. En: Keitner, G. ed. *Depression and Families Impact and Treatment*. American Psychiatric Press. Washington, 2-29, 1990.
- Klysner, R; Geisler, A: Regulación negativa rápida de los adrenoceptores β cerebrales con un tratamiento combinado de imipramina y mianserina. En: *Depresión Refractaria*. (J. Amsterdam. Ed.) Jims. Barcelona, 1993.
- Kosov, N; Mosolov, S: Comparative effectiveness of detoxicating hemisorption and electric shock therapy for patients with endogenous depression resistant to tricyclic antidepressants. *Journal of Russian and East European Psychiatry*, 26, 3, 16-25, 1993.
- Kramlinger, K; Post, R: The addition of lithium to carbamazepine: Antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 9, 794-800, 1989.
- Levine, J; Gonzalves, M; Babur, I; Stier, S. y cols: Inositol 6g daily may be effective in depression but not in schizophrenia. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 8, 1, 49-53, 1993.
- Lieber, A; Newbuvy, N: Diagnosis, treatment, and outcome in refractory depression. Annual Meeting of the American Academy of Clinical Psychiatrists (1990. Boston, Massachusetts). *Annals of Clinical Psychiatry*, 3, 2, 119-124, 1991.
- Linet, L: Treatment of a refractory depression with a combination of fluoxetine and D-amphetamine. *American Journal of Psychiatry*, 146, 6, 803-804, 1989.
- Mallakh, R: Lithium. *Conn. Med*, 54, 3, 115-126, 1990.
- Maskall, D; Lam, R: Increased plasma concentration of imipramine following augmentation with fluvoxamine. *American Journal of Psychiatry*, 150, 10, 1566, 1993.
- Maskall, D; Lam, R: Increased plasma concentration of imipramine following augmentation with fluvoxamine. *American Journal of Psychiatry*, 150, 10, 1566, 1993.
- Matussek, P; Wiegand, M: Partnership problems as causes of endogenous and neurotic depressions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71, 95-104, 1985.
- McGrath, PJ; Stewart, JW; Nunes, EV; Ocepek, WK; et al.: A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *American Journal of Psychiatry*, 150 (1), 118-123, 1993.
- McCance, K; Price, L; Charney, D; Heninger, G: Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression. *Psychopharmacology*, 108, 1-2, 93-97, 1992.
- Medhus, A; Heskestad, S; Tjemsland, L: Mianserin Added to Tricyclic Antidepressants in Depressed Patients Not Responding to a Tricyclic Antidepressant Alone-A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 46, 5, 355-358, 1994.
- Mine, K; Okada, M; Mishima, N; Fujiwara, M. et al: Plasma-free and sulfoconjugated MHPG in

- mayor depressive disorders: Differences between responders to treatment and nonresponders. *Journal Biological-Psychiatry*, 34, 9, 654-660, 1993.
- Mork, A; Klysner, R; Geisler, A: Effects of treatment with lithium-imipramine combination on components of adenylate cyclase in the cerebral cortex of the rat. *Neuropharmacology*, 29 (3), 261-267, 1990.
- Morinobu, S; Sagawa, K; Kawakatsu, S; Totsuka, S; Komatani, A; Yamaguchi, K: Flujo sanguíneo cerebral regional en la depresión refractaria. En: *Depresión Refractaria*. Amsterdam, Jims. Barcelona, 71-76, 1993.
- Nieremberg, A; Price, L; Charney, D; Heninger, G: After lithium augmentation: A retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *Journal of Affective Disorders*, 18, 3, 167-175, 1990.
- Nolen, W; Haffmans, P; Bouvy, P; Duivenvoorden, H: Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression: A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, 28, 3, 189-197, 1993.
- Nolen, W; Hoencamp, E; Bouvy, P; Haffmans, P: Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in resistant major depression. *Clinical Neuropharmacology*, 16, 2, S69-S76 b11, 1993.
- Ontiveros, A; Fontaine, R; Elie, R: Refractory depression: The addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83, 3, 188-192, 1991.
- Osman, O; Potter, W: Potenciación de la dopamina en el tratamiento de la depresión refractaria. En: *Depresión refractaria*. Amsterdam, J: Ed. Ciba-Geigy. Jims. Barcelona, pp. 45-57, 1993.
- Paykel, E; Hollvman, J; Freeling, P; Sedgwick, P: Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression. A general practice placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 14, 83-95, 1988.
- Polaino-Lorente, A: *Psicología Patológica*. UNED, 9ª ed. Madrid, 1993.
- Polaino-Lorente, A: Evolución sintomatológica mediante evaluación con el BDI de diversas muestras de pacientes depresivos, sometidos a estrategias terapéuticas farmacológicas y de terapia cognitiva. *Psicopatología*, 12, 1, 8-14, 1992.
- Polaino-Lorente, A: Tratamiento de la depresión. en VV.AA.: *No te rindas ante la depresión*. Rialp. Madrid, 1989.
- Polaino-Lorente, A (Dir.): *Las depresiones infantiles*. Morata. Madrid, 1987.
- Polaino-Lorente, A: Factores socioculturales depresógenos y psicopatología de la depresión. *Formazione Psiquiatrica*, IV, 1, 89-135, 1985.
- Polaino-Lorente, A: Psicopatología de la depresión: parámetros neurofisiológicos y terapias cognitivas», en: Mayor, J. (Ed): *Actividad humana y procesos cognitivos*. (Homenaje a J.L. Píñillos). Ed. Alhambra Universidad. Madrid, 341-366, 1984.
- Poper, H; McElroy, S; Nixon, R: Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *American Journal of Psychiatry*, 145, 10, 1292-1294, 1988.
- Prudic, J; Sackeim, H; Rifas, S: Medication resistance, response to ECT, and prevention of relapse. *Psychiatric Annals*, 24, 5, 228-231, 1994.
- Rivet, B; Bougerol, T: Comment traiter les dépressions résistantes? / The treatment of resistant depressions. *Psychologie Medicale*, 22, 13, 1341-1344, 1990.
- Sánchez, V; Lewinsohn, P: Assertive behavior and depression. *Consulting and Clinical Psychology*, 48, 119-120, 1980.
- Shapira, B; Kindler, S; Lerer, B: Medication outcome in ECT-resistant depression. *Convulsive Therapy*, 4, 3, 192-198, 1988.
- Vallejo, J; Gastó, C; Catalán, R et al: Predictors of antidepressant treatment outcome in melancholia. *Journal of Affective Disorders*, 21, 151-162, 1991.
- Vallejo, J: Índices predictores de respuesta a los antidepressivos en los trastornos depresivos. *Farmacología del SNC*, 4 (1), 4-11, 1990.
- Varney, N; Garvey, M; Cook, B; Campbell, D; Roberts, R: Identification of treatment-resistant depressives who respond favorably to carbamazepine. *Ann of Clin Psych*, 5, 2, 117-122, 1993.
- Williams, C; Yeomans, J; Coughlan, A: Sleep Deprivation as a Diagnostic Instrument. *British Journal of Psychiatry*, 164, 554-556, 1994.
- Williams, J; Healy, D; Teasdale, I; White, W; Paykel, E: Dysfunctional attitudes and vulnerability to persistent depression. *Psychology Medical*, 20, 375-381, 1990.