

---

# Tratamiento de la Depresión Resistente

Víctor Navarro

Programa de Trastornos Afectivos Unipolares

Hospital Clínic, Barcelona

---

Mi opinión es que el concepto de depresión mayor, tal y como se define en el DSM, es de poca utilidad clínica

En consecuencia, el concepto de depresión resistente, derivado del concepto de depresión mayor del DSM, creo que tampoco es demasiado útil para la práctica clínica

Creo que tal y como se está realizando la investigación sobre depresión mayor y depresión mayor resistente, más que facilitar el aumento del conocimiento, se está facilitando el aumento de la confusión (ingente cúmulo de datos de relevancia discutible y de difícil encaje en la clínica)

	HRDS inicial	HRDS final
Pacte. 1	25	25
Pacte. 2	25	20
Pacte. 3	25	20
Pacte. 4	25	5
Pacte. 5	25	5
Pacte. 6	25	3
	<i>Media=25</i>	<i>Media=13</i>

En **psiquiatría/psicología**, como ha habido una reducción media de 12 puntos en la HRDS decimos que el tratamiento es eficaz

	Hb inicial (g/dL)	Hb final (g/dL)
Pacte. 1	9	14
Pacte. 2	9	15
Pacte. 3	9	16
Pacte. 4	9	8
Pacte. 5	9	9
Pacte. 6	9	9
	<i>Media=9</i>	<i>Media=11.5</i>

En **MDI/hematología**, a pesar de la reducción media, dirían que son dos muestras diferentes de pacientes (anémicos, pero diferentes)

¿No sería bueno que psiquiatras/psicólogos tuviéramos más en cuenta que trabajamos con síndromes y no con enfermedades?



Creo que la depresión mayor es un síndrome, como lo son el síndrome anémico o el síndrome febril



Creo que para avanzar en el conocimiento, deberíamos subclasificar mejor los “síndromes” depresivo mayor; este hecho es clave para avanzar en investigación y en clínica

	HRDS inicial	HRDS final
Pacte. 1	25	25
Pacte. 2	25	20
Pacte. 3	25	20
Pacte. 4	25	5
Pacte. 5	25	5
Pacte. 6	25	3
	<i>Media=25</i>	<i>Media=13</i>

- Probablemente, los pacientes 1, 2 y 3 sufren una patología diferente al 4, 5 y 6.
- Los seis pacientes tienen un síndrome depresivo mayor, pero pueden no tener nada más en común (como la anemia por mal absorción y la anemia por patología medular)



¿NO SERÍA MEJOR INTENTAR ANALIZARLOS POR SEPARADO?

	HRDS inicial	HRDS final
Pacte. 1 (no enlentecido)	25	25
Pacte. 2 (no enlentecido)	25	20
Pacte. 3 (no enlentecido)	25	20
Pacte. 4 (inhibición intensa)	25	5
Pacte. 5 (inhibición intensa)	25	5
Pacte. 6 (inhibición intensa)	25	3
	<i>Media=25</i>	<i>Media=13</i>

No avanzaríamos más si, a modo de ejemplo, los subclasificáramos en dos “síndromes” depresivo mayor: con enlentecimiento psicomotor (100% de remisión) y sin enlentecimiento psicomotor (0% de remisión)

- Además de ser un síndrome, es increíblemente heterogéneo
- Diagnóstico en base a DSM:
  - Episodio depresivo: tiene que haber un mínimo de cinco criterios de nueve posibles y como mínimo estar presente el criterio 1 o el 2.
  - Hay [115920](#) combinaciones posibles (es decir, el DSM acepta 115920 fenotipos de síndrome depresivo mayor)
    - Puedes tener el mismo diagnóstico sin un solo síntoma en común:
      - El paciente A presenta los criterios 1, 3 (aumento de apetito), 4, 5 y 6
      - El paciente B presenta los criterios 2, 3 (reducción de apetito), 7, 8, 9
    - Síntomas y signos opuestos en un mismo criterio:
      - Criterio 3: aumento o reducción de apetito o peso
      - Criterio 4: insomnio o hipersomnia

---

115920 fenotipos. ¿Por qué los analizamos conjuntamente?  
¿Por qué nos creemos que es una misma enfermedad?



Depresión resistente: ¿es posible que de este amplio número de síndromes depresivo mayor unos tengan una elevada tasa de remisión y otros una baja tasa de remisión?



¿Porqué no intentamos clasificar la depresión mayor de una forma más útil para la práctica clínica?



---

Research report

Association between symptomatic profile and remission following antidepressant treatment in unipolar major depression

Journal of Affective Disorders 150 (2013) 209–215

**Observation items**

Anguish/ restlessness	In contrast to cognitive anxiety, anguish/restlessness/agitation does not improve during the interview despite the doctor's attempts to convey hope. That is, anguish/restlessness is impervious to attempts to reassure. This item does not assess cognitive anxiety, irritability or impulsive behaviours.	0. Absent 1. Mild or at the limit of normality 2. Moderate 3. Severe
Reduced emotional reactivity	Reduced emotional response to emotional environmental situations, both positive and negative; that is, this item assesses the possible loss or reduction of capacity to cheer up when talking about or in dealing with something nice but also assesses the capacity to get discouraged or feel more stressed when discussing or faced with sad or disturbing issues. This item does not assess aspects such as apathy, lack of motivation, course of thinking or sadness.	0. Absent 1. Mild or at the limit of normality 2. Moderate 3. Severe
Reduced attention	Reduction in capacity to maintain attention or concentration on the questions we ask and the explanations that we offer. This item does not assess aspects such as apathy, motivation, subjective complaints of loss of memory or concentration or course of thinking.	0. Absent 1. Mild or at the limit of normality 2. Moderate 3. Severe
Reduced motor response	Facial and body (hand, arms, torso, head) movements reduced, lacking or slower. This item does not assess apathy, lack of interest or rigidity.	0. Absent 1. Mild or at the limit of normality 2. Moderate 3. Severe

**Question items**

Feeling of worthlessness	<i>How much do you trust your opinions/judgment?</i> It needs to clarify whether they have: <ul style="list-style-type: none"> <li>● loss of confidence in their personal judgment, or</li> <li>● maintain confidence in their judgment; nevertheless, in some cases, they could think that adverse environmental or physical circumstances make it difficult to show their capabilities (i.e., they think that if environmental circumstances or their physical health changed, their performance would be right or almost right).</li> </ul> This item does not assess apathy, abulia or hopelessness thinking.	0. As much as always 1. Somewhat less than usual 2. Less than usual 3. Much less than usual
Mood	<i>What best describes your mood?</i> It needs to clarify whether: <ul style="list-style-type: none"> <li>● their mood is characterized by sadness/anger/disappointment; in this case, patient usually states that mood disturbance is due to unfavourable context or to physical health problems, and feels powerless in that context or physical health problem; in this case, patient can concentrate, think and, argue about this unfavourable context, although they sometimes refer inability to concentrate in other issues; or,</li> <li>● their mood is characterized by fear/muddled thinking/mental blockage; in this case, they usually refer that mood disturbance cannot be justified, at least not exclusively, for what happens around them, and refer, with fear, their inability to focus the attention in nothing and trouble thinking, concentrating, and making decisions; moreover, the patients agree that their mood is a sense or feeling not comparable with the usual feeling of sadness.</li> </ul> This item does not assess past characteristics of their mood; perhaps, sadness/anger/disappointment characterized their mood some weeks or months ago, but at present moment, mood can be better defined as fear/muddled thinking/mental blockage, even without having modified the context or physical health. This item does not evaluate the outdated concept of exogenous versus endogenous either.	0. High predominance of sadness/ anger/disappointment 1. Slight predominance of sadness/ anger/disappointment 2. Slight predominance of fear/ muddled thinking/mental blockage 3. High predominance of fear/muddled thinking/mental blockage

## Predictive Assessment of Remission for Unipolar Depression (PARUD)

- Ítems sugeridos a partir de nuestra experiencia personal (y la bibliografía los ha sugerido en mayor o menor medida)
- 4 ítems se evalúan a partir de la observación del paciente y 2 ítems se evalúan a partir de preguntas directas al paciente
- Creemos que hay aspectos claves de la psicopatología que no pueden capturarse en 10 minutos de visita
- Es una propuesta; en absoluto sugerimos que estos sean los ítems definitivos

Ítems por observación	
Angustia/inquietud	A diferencia de la ansiedad cognitiva, la angustia/inquietud/agitación no mejora a lo largo de la entrevista a pesar de los intentos del médico por transmitir esperanza; es decir, la angustia/inquietud es impermeable a los intentos de tranquilizar. Este ítem no evalúa la ansiedad cognitiva, la irritabilidad o la presencia de conductas impulsivas.
Reactividad del humor reducida	Reducción de la respuesta emocional frente a situaciones ambientales emocionales, sean positivas o negativas; es decir, este ítem evalúa la posible pérdida o reducción de capacidad de alegrarse frente a situaciones o comentarios agradables, pero también evalúa la capacidad de sentirse más desanimado o más estresado frente a situaciones o comentarios tristes o desagradables. Este ítem no evalúa aspectos como la apatía, la falta de motivación, el curso del pensamiento o la tristeza.
Capacidad atencional reducida	Reducción de la capacidad para mantener la atención o la concentración en las preguntas que le realizamos y las explicaciones que le ofrecemos. Este ítem no evalúa aspectos como la apatía, la falta de motivación, las quejas subjetivas de pérdida de memoria o de concentración o el curso del pensamiento.
Respuesta motora reducida	Los movimientos faciales y corporales (manos, brazos, tronco, cabeza) están reducidos o lentificados. Este ítem no evalúa la apatía o falta de interés.

Ítems por observación	
Angustia/inquietud	1. Ausente 2. En el límite de la normalidad 3. Moderada 4. Grave
Reactividad del humor reducida	1. Ausente 2. En el límite de la normalidad 3. Moderada 4. Grave
Capacidad atencional reducida	1. Ausente 2. En el límite de la normalidad 3. Moderada 4. Grave
Respuesta motora reducida	1. Ausente 2. En el límite de la normalidad 3. Moderada 4. Grave

Ítems mediante pregunta	
Autovaloración personal	<p>¿Cuánto confía en sus opiniones/criterio personal? Es importante aclarar si presenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pérdida de confianza en su criterio personal, o</li> <li>2. mantenimiento del nivel de confianza habitual en su criterio personal; no obstante, en algunos casos, pueden considerar que son las circunstancias ambientales o físicas adversas las que dificultan que pueda mostrar sus capacidades (es decir, considera que si mejoraran las circunstancias ambientales o su salud, su rendimiento sería el adecuado o casi el adecuado).</li> </ol> <p>Este ítem no evalúa aspectos como la apatía, la abulia o las ideas de desesperanza.</p>
Estado de ánimo	<p>¿Qué describe mejor su estado de ánimo? Es importante aclarar si:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. su estado de ánimo se caracteriza por tristeza/rabia/decepción; en este caso, el paciente suele considerar que la alteración del estado de ánimo es secundaria a situaciones contextuales adversas o a problemas de salud y se siente impotente en ese contexto o con ese problema de salud, o</li> <li>2. su estado de ánimo se caracteriza por miedo/aturdimiento; en este caso el paciente suele considerar que la alteración del estado de ánimo no puede justificarse, al menos exclusivamente, por lo que sucede a su alrededor y refiere, con temor o sorpresa, su incapacidad para controlar sus pensamientos y su atención.</li> </ol> <p>Este ítem no evalúa las características previas de su estado de ánimo; tal vez, la tristeza/rabia/decepción caracterizó su estado de ánimo hace algunas semanas o meses, pero en la actualidad, su estado de ánimo queda mejor caracterizado como miedo/aturdimiento, incluso sin que se hayan producido modificaciones en las circunstancias que le rodean o en su salud. Por tanto este ítem no evalúa el concepto de exógeno versus endógeno.</p>

Ítems mediante pregunta	
Autovaloración personal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Como siempre</li> <li>2. Algo menos de lo habitual</li> <li>3. Menos de lo habitual</li> <li>4. Mucho menos de lo habitual</li> </ol>
Estado de ánimo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Claro predominio de tristeza/rabia/decepción</li> <li>2. Ligero predominio de tristeza/rabia/decepción</li> <li>3. Ligero predominio de miedo/aturdimiento</li> <li>4. Claro predominio de, miedo/aturdimiento</li> </ol>

<b>Ítems por observación</b>	
Angustia/inquietud	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausente</li> <li>2. Leve o en el límite de la normalidad</li> <li>3. Moderada</li> <li>4. Grave</li> </ol>
Reactividad del humor reducida	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausente</li> <li>2. Leve o en el límite de la normalidad</li> <li>3. Moderada</li> <li>4. Grave</li> </ol>
Capacidad atencional reducida	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausente</li> <li>2. Leve o en el límite de la normalidad</li> <li>3. Moderada</li> <li>4. Grave</li> </ol>
Respuesta motora reducida	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausente</li> <li>2. Leve o en el límite de la normalidad</li> <li>3. Moderada</li> <li>4. Grave</li> </ol>
<b>Ítems mediante pregunta</b>	
Autovaloración personal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Como siempre</li> <li>2. Algo menos de lo habitual</li> <li>3. Menos de lo habitual</li> <li>4. Mucho menos de lo habitual</li> </ol>
Estado de ánimo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Claro predominio de tristeza/rabia/decepción</li> <li>2. Ligero predominio de tristeza/rabia/decepción</li> <li>3. Ligero predominio de miedo/aturdimiento</li> <li>4. Claro predominio de miedo/aturdimiento</li> </ol>

## Síntomas que no consideramos relevantes ni para el diagnóstico ni para la probabilidad de remisión

- Tristeza
- Apatía
- Insomnio (el de 3ª fase, sí)
- Ideas de suicidio
- Ideas de desesperanza
- Síntomas físicos
- Come menos (pérdida de ilusión/disfrute por la comida, sí)

**Table 3**

Treatment options prescribed and outcome in each subgroup sample.

	<b>Baseline PARUD=0–6 n=70</b>	<b>Baseline PARUD=7–12 n=26</b>	<b>Baseline PARUD=13–18 n=22</b>
<b>First treatment option</b>	SSRI Remission, <i>n</i> =7 No remission, <i>n</i> =63	Venlafaxine ER Remission, <i>n</i> =18 No remission, <i>n</i> =8	TCA ( <i>N</i> =19) Remission, <i>n</i> =15 No remission, <i>n</i> =4 ECT ( <i>N</i> =3) Remission, <i>n</i> =3 No remission, <i>n</i> =0
<b>Second treatment option</b>	Venlafaxine ER Remission, <i>n</i> =4 No remission, <i>n</i> =59	TCA Remission, <i>n</i> =4 No remission, <i>n</i> =4	ECT=4 Remission, <i>n</i> =4 No remission, <i>n</i> =0
<b>Third treatment option</b>	TCA Remission, <i>n</i> =3 No remission and no ECT Indication, <i>n</i> =56	ECT Remission, <i>n</i> =1 No remission after ECT, <i>n</i> =1 No remission and no ECT indication, <i>n</i> =2	
<b>Supplementary drugs (%):</b>			
<b>Hypnotics</b>	14.3	38.5	72.7
<b>Anxiolytics</b>	40.0	76.9	81.8
<b>Antipsychotics</b>	2.9	15.4	36.4
<b>Remitters (%):</b>			
<b>SSRI</b>	10.0	0.0	0.0
<b>Venlafaxine ER</b>	5.7	69.2	0.0
<b>TCA</b>	4.3	15.4	68.2
<b>ECT</b>	0.0	3.8	31.8
<b>No remitters (%)</b>	80.0	11.5	0.0

SSRI, selective serotonin release inhibitor; ER, extended-release; TCA, tricyclic antidepressant; ECT, electroconvulsive therapy.

- 17-ítem HRDS basal = 26.24(7.18)
- No evaluamos respuesta



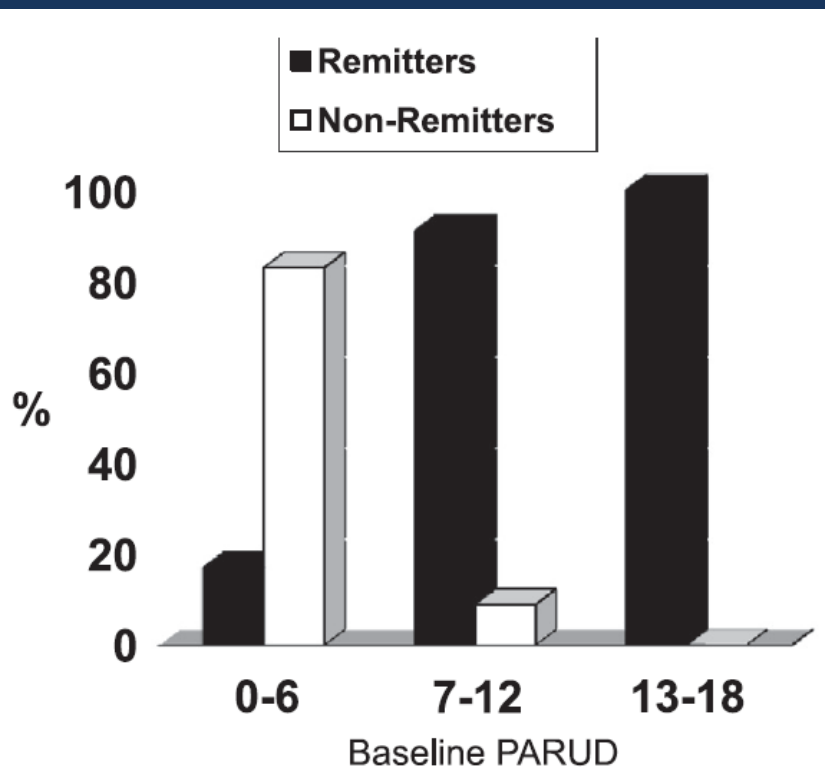


Fig. 1. Baseline PARUD and remitters/non-remitters.

- PARUD >6.
  - Remisión prácticamente del 100% con tratamiento biológico (TEC o antidepresivos en monoterapia)
  - Nuestra experiencia personal es que estos pacientes no remiten con tratamiento psicológico
- PARUD ≤ 6.
  - Remisión muy infrecuente mediante tratamiento biológicos estándares

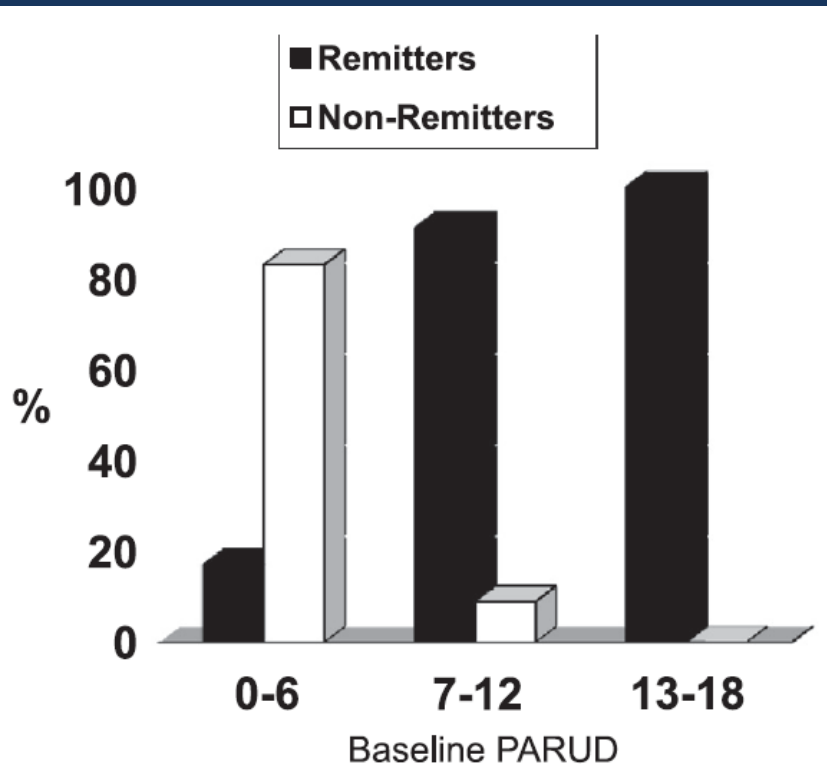


Fig. 1. Baseline PARUD and remitters/non-remitters.

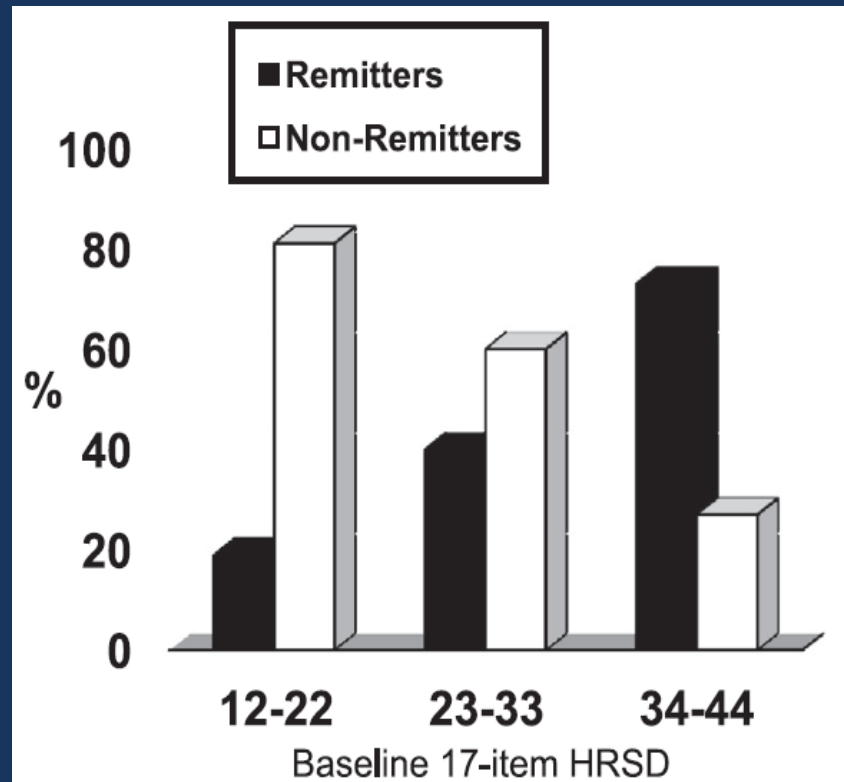


Fig. 2. Baseline 17-item HRSD and remitters/non-remitters.

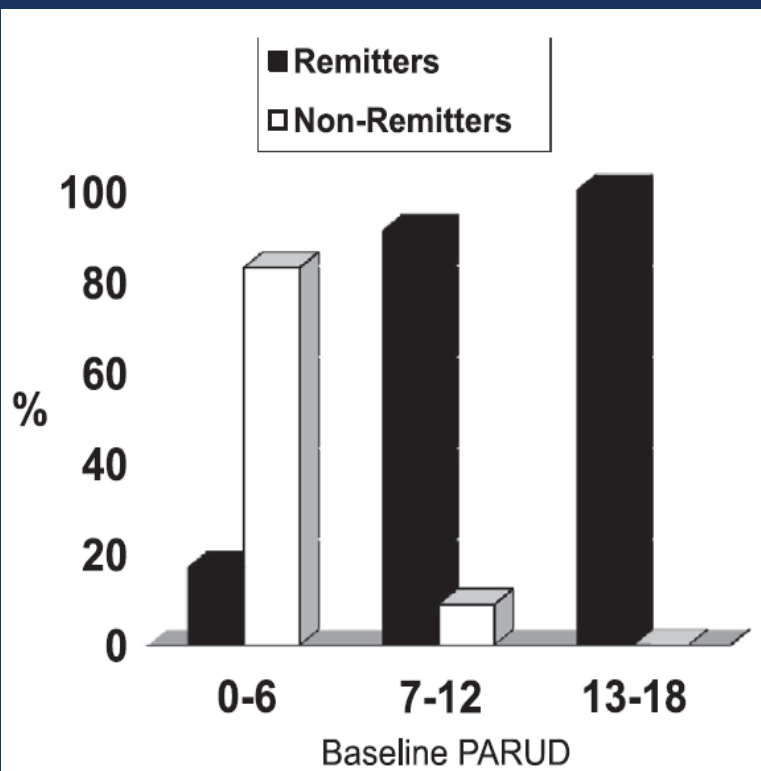


Fig. 1. Baseline PARUD and remitters/non-remitters.

- ¿Cómo tratar a los pacientes PARUD  $\leq 6$ ?
  - No lo sé, pero no responder a un conjunto de drogas no tiene porqué justificar cualquier intento de tratamiento
  - No justifica obligatoriamente cualquier opción farmacológica (combinaciones, por ejemplo)
  - No justifica obligatoriamente cualquier opción de tratamiento psicológico (se tiene que intentar demostrar)
  - No justifica obligatoriamente aceptar “a ciegas” los ensayos clínicos

Ensayo clínico	Práctica clínica ambulatoria (n=128)		Práctica clínica hospitalaria (n=25)	
18-65 años	>65 años: 37%	82	>65 años: 60%	15
Ausencia de ideas de suicidio	36% ideas de suicidio	65	95% ideas de suicidio	1
No más de un fracaso terapéutico previo	38% más de un tto. previo	28	85% más de un tto. previo	0
Sin tratamientos psicotropos concomitantes	87% ttos. concomitantes	8	100% ttos. concomitantes	0
		6%		0%

Es decir, los ensayos clínicos (y, por extensión, los metanálisis y las guías clínicas), aunque necesarios, ¡tienen en cuenta sólo el 6% de los pacientes ambulatorios y descartan todos los hospitalizados!



Por tanto, cuidado en utilizarlos como argumento para la práctica clínica

## Puntos clave de la exposición

- El concepto de *depresión resistente* es un giro de tuerca más al ya discutible concepto de depresión mayor entendida como enfermedad
- Creo que es más útil plantear la depresión mayor como un síndrome detrás del cual puede haber etiologías diferentes y respuesta diferentes a los tratamientos
- Hemos intentado proponer una subclasificación del *síndrome depresivo mayor* que nos puede ayudar a saber de antemano qué paciente va a mejorar (con fármacos) y qué paciente, probablemente, no va a mejorar

## Puntos clave de la exposición

- En el paciente con PARUD muy reducida, no podemos esperar una remisión clínica. Por el contrario, en el paciente con PARUD elevada, casi podemos asegurar la remisión clínica. La HDRS no nos permite hacer esta evaluación pronóstico.
- Consideramos que es necesario seguir trabajando en esta dirección y huir del de los ensayos clínicos e investigaciones que omiten la heterogeneidad del concepto de depresión del DSM
- Por supuesto, no sé tratar la depresión resistente

---

Gracias por su atención

Víctor Navarro

Programa de Trastornos Afectivos Unipolares  
Hospital Clínic, Barcelona

## 5. Conclusions

The results of this study appear to indicate that certain psychopathological characteristics of the acute major depressive episode may be of great use in setting up subgroups of patients based on expected outcome following protocolised pharmacological/electroconvulsive treatment. In the absence of biological diagnostic variables, the description of clinical variables with the capacity to predict and classify therapeutic response opens the door to the formation of more homogenous diagnostic subgroups with consequent repercussions for research and day-to-day clinical practice (for instance, in the planning of individualised therapeutic programmes).