



# SÍNTOMAS NO RESUELTOS Y/O RESPUESTA PARCIAL DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM)

## MÓDULO IV

Dra. Joanna Jiménez Pavón  
Médico especialista en psiquiatría

Para uso exclusivo del profesional de la salud.





© Saned 2022

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

**Sanidad y Ediciones, S.L.**

[gruposaned@gruposaned.com](mailto:gruposaned@gruposaned.com)

Poeta Joan Maragall, 60, 1a. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2o, 2a. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

Roberto Gayol, 1219, 1er. piso C, Col. del Valle, Alcaldía Benito Juárez, CDMX, C.P. 03104, México.

# SÍNTOMAS NO RESUELTOS Y/O RESPUESTA PARCIAL DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM)

## MÓDULO IV

Dra. Joanna Jiménez Pavón  
Médico especialista en psiquiatría

- |            |  |          |
|------------|--|----------|
| <b>4.1</b> | <b>Los síntomas residuales persistentes durante los periodos de remisión y los episodios depresivos posteriores</b>  | <b>4</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Deterioros funcionales persistentes a pesar de la remisión o recuperación sintomática. Definiciones operacionales de depresión resistente a tratamiento</b> | <b>5</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Impacto clínico de una respuesta inadecuada</b>   | <b>6</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Clasificación de estados depresivos con más probabilidades de respuestas inadecuadas</b>  | <b>7</b> |

## 4.1 Los síntomas residuales persistentes durante los periodos de remisión y los episodios depresivos posteriores

El tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) consiste principalmente en diferentes formas y combinaciones de psicoterapia y medicación antidepresiva. En general, los tratamientos con fármacos antidepresivos han evidenciado una eficacia moderada en diversos ensayos controlados.

Al analizar la eficacia del tratamiento, el estudio de referencia más comúnmente citado es el STAR\*D (por sus siglas en inglés *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) el cual habla de la frecuencia con la que la falta de respuesta a tratamiento antidepresivo se presenta. En este ensayo clínico, multicéntrico (23 centros psiquiátricos y 18 de primer nivel), se incluyó a 4.021 sujetos con depresión mayor sin respuesta al primer tratamiento antidepresivo, con un reporte final de una falta de respuesta antidepresiva de 33% de los pacientes a pesar de haber seguido las 4 etapas de tratamiento intensivo basado en la evidencia.<sup>1</sup>

Otros estudios muestran una tendencia similar reportando que del 30 al 40% de los pacientes con TDM no responden a la primera línea de antidepresivo aunque sea administrado en una adecuada dosis y duración;<sup>2</sup> de este porcentaje el 30% no responderá a pesar de recibir múltiples intervenciones (Cain, 2007). Otro fenómeno preocupante evidenciado en los ensayos clínicos es que del 60 al 70% de los pacientes en remisión clínica experimentarán síntomas residuales,<sup>1</sup> lo cual está frecuentemente asociado con disfunción ocupacional y psicosocial así como recaídas tempranas y alta recurrencia a nuevos episodios depresivos que requieran tratamiento de manera crónica.<sup>2-4</sup>

Entre los síntomas residuales más comunes aun en pacientes con remisión clínica tenemos al insomnio, fatiga, disminución en la concentración, alteraciones en el apetito, alteraciones

psicomotrices, anhedonia, apatía, embotamiento afectivo y malestares gástricos. Estos además se han relacionado significativamente con la recuperación funcional en el trabajo, en lo social y en el área familiar aumentando la cantidad de días “no productivos” en cada una de las áreas analizadas.<sup>5</sup>

## **4.2** Deterioros funcionales persistentes a pesar de la remisión o recuperación sintomática. Definiciones operacionales de depresión resistente a tratamiento

A pesar de que el tratamiento del TDM tiene eficacia moderada con una tasa de respuesta al primer ensayo antidepresivo de entre un 40 a un 60%, en el famoso estudio clínico con antidepresivos STAR\*D del 30 al 50% de los pacientes fallaron en alcanzar remisión al primer ensayo con un antidepresivo a dosis adecuada y un 15% al segundo ensayo antidepresivo, estos pacientes persisten en los ensayos longitudinales posteriores con síntomas depresivos clínicos al menos por 2 años.<sup>1</sup>

A este grupo particular de pacientes donde el tratamiento parece no ser efectivo para alcanzar la remisión clínica se les asignó la categoría de pacientes con depresión resistente a tratamiento (DRT) estimando su prevalencia entre un 6.6 a un 30% dependiendo la definición operacional utilizada.<sup>6</sup>

Con respecto a la literatura científica, el consenso sobre la definición operacional de la DRT es limitado; más de 10 definiciones han sido propuestas desde el año 2007 hasta el año 2018 y varían en el número de ensayos terapéuticos adecuados pero fallidos que se requieren para cumplir criterios diagnósticos de resistencia al tratamiento.<sup>7-9</sup>



La definición categórica más consistente y utilizada en México define operacionalmente a la DRT como: falla a 2 o más ensayos antidepresivos adecuados en tiempo y dosis en un paciente con diagnóstico de trastorno depresivo mayor por DSM-IV TR o DSM-5 cuyo episodio actual (único o recurrente) presenta sintomatología clínica activa definida como un puntaje en la escala de depresión de Hamilton (HAM-D 17) mayor o igual a 7 o con escala de Montgomery-Asberg mayor o igual a 7 puntos.<sup>10</sup>

### Seudorresistencia al tratamiento

El término seudorresistencia al tratamiento se ha utilizado en referencia a la falta de respuesta a tratamiento *inadecuado*, en términos de duración o dosis del antidepresivo utilizado. Esto involucra falta de apego al mismo por parte del paciente, ya sea por falta de psicoeducación, estigma, cuestiones económicas o efectos secundarios que no le permitan alcanzar una dosis efectiva, así como un diagnóstico inadecuado, por ejemplo, cuando se trata de una depresión bipolar o cuando contamos con comorbilidades médicas y psiquiátricas que impiden la adecuada recuperación del paciente como, por ejemplo, trastornos graves de abuso de sustancias o trastornos neurocognitivos.

## 4.3 Impacto clínico de una respuesta inadecuada

El impacto clínico de cursar con una respuesta inadecuada a tratamiento abarca aspectos de morbimortalidad al igual que de funcionalidad. Las personas con DRT tienen hasta dos veces más riesgo de ser hospitalizados por cualquier causa y aumenta seis veces más el costo medio de su tratamiento cuando se le compara con los pacientes sin DRT.<sup>11</sup> El riesgo suicida muestra tasas extremadamente altas en población que presenta resistencia a tratamiento, el 30% de quienes cumplen criterios para DRT cursarán con al menos un intento suicida a lo largo de la vida.<sup>12</sup>

En un estudio multicéntrico de 1,410 pacientes con TDM, la imposibilidad de lograr una respuesta al tratamiento se correlacionó con un mayores intentos suicidas con una letalidad leve o moderada.<sup>13</sup> Hablando de expectativa de vida, al analizar la mortalidad por cualquier causa se ha visto aumentada entre un 29 a un 35% en personas que cumplieron criterios para DRT en muestras tanto de Estados Unidos como de Suecia.<sup>4</sup> Por si fuera poco el costo anual calculado a nivel global de la DRT se estimó en \$150,000,000 de dólares, correspondiendo al 15% del billón de dólares que implicó el costo anual global del TDM en 2016.<sup>14</sup> En México el costo anual promedio por caso en 2013 fue de \$2,456.00 dólares,<sup>15</sup> sin contar los costos de mantener una productividad social perdida año con año.

## **4.4** Clasificación de estados depresivos con más probabilidades de respuestas inadecuadas

Entre otros factores relacionados con el riesgo de cursar con respuesta inadecuada al tratamiento tenemos los siguientes: presentar síntomas residuales desde el primer episodio depresivo a pesar de respuesta clínica, presentar TDM a edades tempranas (menos de 21 años), mayor carga genética en primer y segundo grado para TDM, haber cursado con más de un episodio depresivo en el pasado, contar con comorbilidades psiquiátricas como abuso de sustancias y trastorno de la personalidad así como comorbilidades médicas crónicas.<sup>16</sup>

Dada la importancia evidencia de tratar de manera completa la TDM desde el primer episodio tenemos que puntualizar que las tasas de abandono terapéutico por cualquier motivo suelen ser desde hasta el 35%,<sup>14-16</sup> la principal estrategia para evitar ensayos antidepresivos fallidos es escoger el primer tratamiento antidepresivo de manera personalizada dependiendo de los síntomas principales y las comorbilidades preexistentes médicas y psiquiátricas así como brindar una adecuada psicoeducación a los pacientes con TDM.

Cuando se analiza los síntomas en TDM que cuentan con más probabilidad de cursar con una respuesta inadecuada al tratamiento, la literatura coincide en que la presencia de síntomas ansiosos predice no solo una peor respuesta a tratamiento, sino también una mayor tendencia suicida,<sup>20,21</sup> mayor deterioro funcional y episodios depresivos más prolongados<sup>22-24</sup> lo cual a su vez podría explicar el mayor riesgo de respuesta inadecuada de la depresión ansiosa. Los trastornos del sueño comórbidos durante el curso de un TDM también se han encontrado asociados con una menor tasa de remisión a 12 meses en comparación con pacientes que no cursaron con dichos trastornos.<sup>25</sup>

En el último metaanálisis de la eficacia y aceptabilidad de 21 antidepresivos se identificó que todos los antidepresivos fueron más efectivos que placebo para tratar la TDM. En la comparativa cabeza-a-cabeza los antidepresivos agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina y vortioxetina fueron más efectivos que otros antidepresivos mientras fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina y trazodona fueron los menos eficaces.

Para la aceptabilidad agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina y vortioxetina fueron más tolerados que otros antidepresivos mientras que amitriptilina, clomipramina, duloxetina y fluvoxamina, reboxetina, trazodona y venlafaxina tuvieron las tasas de abandono más altas.<sup>26</sup> Aun con estas recomendaciones el tratamiento inicial siempre debe de ser personalizado para evitar el abandono y posibles recaídas posteriores.

La detección temprana, el tratamiento oportuno dentro de los 3 a 6 meses posteriores al primer episodio depresivo y la elección del mejor fármaco para el paciente con TDM<sup>27-29</sup> siempre serán las mejores estrategias para mejorar los resultados del tratamiento y evitar respuestas inadecuadas futuras. Es poco probable que un paciente responda si no ha mejorado después de tres o cuatro semanas con una dosis adecuada antidepresiva.<sup>30</sup> En el siguiente cuadro dejamos algunas recomendaciones ante condiciones médicas preexistentes comunes en medicina que espero sean de utilidad.



CONDICIÓN MÉDICA PREEXISTENTE	MANEJO ANTIDEPRESIVO RECOMENDADO	REFERENCIAS
<p><b>Hiponatremia</b></p>	<p>Mirtazapina, mianserina, bupropion, agomelatina, IMAO.</p> <p><b>No recomendados</b> (riesgo de hiponatremia) ISRS, IRSN, ATC).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Egger C et al. A review on hyponatremia associated with SSRIs, reboxetine and venlafaxine. <i>Int J Psychiatry Clin Pract</i> 2006; 10:17–26.</li> <li>2. Liamis G et al. A review of drug-induced hyponatremia. <i>Am J Kidney Dis</i> 2008; 52:144–153.</li> <li>3. Letmaier M et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 2012; 15:739–748.</li> <li>4. Kruger S et al. Duloxetine and hyponatremia: a report of 5 cases. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2007; 27:101–104.</li> <li>5. Gandhi S et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. <i>Am J Kidney Dis</i> 2017;69:87-92.</li> <li>6. Mohan S et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. <i>Am J Med</i> 2013; 126:1127–1137.e1121.</li> <li>7. Selmer C et al. Hyponatremia, all-cause mortality, and risk of cancer diagnoses in the primary care setting: a large population study. <i>Eur J Intern Med</i> 2016; 36:36–43.</li> <li>8. Thomas A et al. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with drug therapy in psychiatric patients. <i>CNS Drugs</i> 1995; 5:357–369.</li> <li>9. Movig KL et al. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2002; 58:143–148.</li> </ol>

CONDICIÓN MÉDICA PREEXISTENTE	MANEJO ANTIDEPRESIVO RECOMENDADO	REFERENCIAS
<p><b>Hiperprolactinemia</b></p>	<p>Agomelatina, bupropion, mirtazapina, IMAO.</p> <p><b>Recomendados con precauciones</b> (algunos estudios observan leves cambios en prolactina): Reboxetina, Vortioxetina, ISRS.</p> <p><b>No recomendados</b> (riesgo de hiperprolactinemia): ATC, IRSN.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ashbury JE et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, prolactin and breast cancer. <i>Front Oncol</i> 2012; 2:177.</li> <li>2. Mondal S et al. A new logical insight and putative mechanism behind fluoxetine-induced amenorrhea, hyperprolactinemia and galactorrhea in a case series. <i>Ther Adv Psychopharmacol</i> 2013; 3:322–334.</li> <li>3. Strzelecki D et al. Hyperprolactinemia and bleeding following use of sertraline but not use of citalopram and paroxetine: a case report. <i>Arch Psychiatry Psychother</i> 2012; 1:45–48.</li> <li>4. Taylor D et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. <i>BMJ</i> 2014; 348: g1888.</li> <li>5. Chu YS et al. Stimulatory and entraining effect of melatonin on tuberoinfundibular dopaminergic neuron activity and inhibition on prolactin secretion. <i>J Pineal Res</i> 2000; 28:219–226.</li> </ol>
<p><b>Diabetes mellitus</b></p>	<p>ISRS, ISRN, Mirtazapina, Agomelatina.</p> <p><b>Recomendados con precauciones:</b> IMAO reversibles (picos hipoglucémicos), Reboxetina, Trazodona, Vortioxetina (sin evidencia suficiente en DM).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anderson RJ et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. <i>Diabetes Care</i> 2001; 24:1069–1078.</li> <li>2. Musselman DL et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. <i>Biol Psychiatry</i> 2003; 54:317–329.</li> <li>3. Knol MJ et al. Antidepressant use before and after initiation of diabetes mellitus treatment. <i>Diabetologia</i> 2009; 52:425–432.</li> </ol>

	<p><b>No recomendados:</b> Nortriptilina, clomipramina, otros ATC, IMAO irreversibles.</p>	<p>4. Katon WJ et al. Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. <i>J Gen Intern Med</i> 2004; 19:1192–1199.</p> <p>5. van Dooren FE et al. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One</i>, 2013; 8: e57058.</p>
<p><b>Obesidad</b></p>	<p>ISRS a excepción de paroxetina, vortioxetina, agomelatina, ISRN.</p> <p><b>Recomendados con precauciones:</b> Moclobemida</p> <p><b>No recomendados</b> (aumento importante del peso): paroxetina, ATC, IMAO, Mirtazapina.</p>	<p>6. Lustman PJ et al. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. <i>J Diabetes Complications</i> 2005; 19:113–122.</p> <p>7. Maheux P et al. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. <i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> 1997; 21:97–102.</p> <p>8. Gulseren L et al. Comparison of fluoxetine and paroxetine in type II diabetes mellitus patients. <i>Arch Med Res</i> 2005; 36:159–165.</p> <p>9. Lustman PJ et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2006; 63:521–529.</p> <p>10. Gray DS et al. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. <i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> 1992; 16 Suppl 4: S67–S72.</p>

CONDICIÓN MÉDICA PREEXISTENTE	MANEJO ANTIDEPRESIVO RECOMENDADO	REFERENCIAS
		<p>11. Knol MJ et al. Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf</i> 2008; 17:577–586.</p> <p>12. Derijks HJ et al. Influence of antidepressant use on glycemic control in patients with diabetes mellitus: an open-label comparative study. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2009; 29:405–408.</p> <p>13. Kivimaki M et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. <i>Diabetes Care</i> 2010; 33:2611–2616.</p> <p>14. Rubin RR et al. Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. <i>Diabetes Care</i> 2010; 33:2549–2551.</p> <p>15. Echeverry D et al. Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Care</i> 2009; 32:2156–2160.</p> <p>16. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2013; 227:467–477.</p>

CONDICIÓN MÉDICA PREEXISTENTE	MANEJO ANTIDEPRESIVO RECOMENDADO	REFERENCIAS
<p><b>Disfunción sexual</b></p>	<p>Agomelatina, Moclobemida, Reboxetina, Bupropion, Vortioxetina.</p> <p><b>Recomendados con precaución:</b> ISRS, Mirtazapina, Trazodona, Vilazodona.</p> <p><b>No recomendados:</b> ATC, IMAO.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>McCabe MP et al. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. <i>J Sex Med</i> 2016; 13:144–152.</li> <li>ZChokka PR et al. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. <i>Ther Adv Psychopharmacol</i> 2018; 8:13–23.</li> <li>Pereira-Miranda E et al. Overweight and obesity associated with higher depression prevalence in adults: a systematic review and meta-analysis. <i>J Am Coll Nutr</i> 2017; 36:223–233.</li> <li>Semenkovich K et al. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. <i>Drugs</i> 2015; 75:577–587.</li> <li>Cohen BE et al. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. <i>Am J Hypertens</i> 2015; 28:1295–1302.</li> <li>Montejo AL et al. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. <i>World Psychiatry</i> 2018; 17:3–11</li> </ol>
<p><b>Riesgo de Sangrado (cualquier tipo) o uso concomitante de anticoagulantes</b></p>	<p>Agomelatina, Mirtazapina, Moclobemida, Bupropion, Nortriptilina, Reboxetina, Mianserina.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mahdanian AA et al. Serotonergic antidepressants and perioperative bleeding risk: a systematic review. <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2014; 13:695–704.</li> <li>Jeong BO et al. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in patients undergoing surgery. <i>Psychosomatics</i> 2014; 55:213–220.</li> </ol>

	<p><b>Recomendados con precauciones:</b> Citalopram, escitalopram, fluvoxamina, vilazodona, vortioxetina, venlafaxina, amitriptilina, Imipramina.</p> <p><b>No recomendados:</b> Sertralina, paroxetina, fluoxetina, duloxetina, clomipramida.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Mrkobrada M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and surgery: to hold or not to hold, that is the question: comment on "Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery". JAMA Intern Med 2013; 173:1082–1083.</li> <li>4. Perahia DG et al. The risk of bleeding with duloxetine treatment in patients who use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): analysis of placebo-controlled trials and post-marketing adverse event reports. Drug Healthc Patient Saf 2013; 5:211–219.</li> <li>5. Na K-S et al. Can we recommend mirtazapine and bupropion for patients at risk for bleeding?: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2018; 225:221–226.</li> </ol>
--	--	---

En los siguientes módulos hablaremos del uso de medicamentos adyuvantes a la estrategia antidepressiva escogida para alcanzar la remisión en la DRT, siendo esta una de las principales elecciones recomendadas ante un paciente que con respuesta inadecuada después de 4 semanas de un ensayo antidepressivo,<sup>31</sup> ya que se ha documentado que el cambio a otro antidepressivo<sup>32</sup> o el aumento de la dosis del antidepressivo son estrategias farmacológicas que pueden no mejorar los resultados de los pacientes para alcanzar la remisión sintomática y prolongar el tiempo del TDM.<sup>33-35</sup>



## BIBLIOGRAFIA

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2021 Dec 22];163(11):1905–17. Available from: [www.star-d.org](http://www.star-d.org)
2. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical Factors Associated With Treatment Resistance in Major Depressive Disorder: Results From a European Multicenter Study. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2007 Jul 16 [cited 2021 Dec 22];68(7):2761. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/clinical-factors-associated-treatment-resistance-major>
3. Psychiatry C, Trevino K, Researcher I, Southwestern T, Southwestern T. Defining treatment-resistant depression : A comprehensive review of the literature Defining treatment-resistant depression : A comprehensive review of the literature. 2014;(August).
4. Madsen KB, Plana-Ripoll O, Musliner KL, Debost JCP, Petersen LV, Munk-Olsen T. Cause-specific life years lost in individuals with treatment-resistant depression: A Danish nationwide register-based cohort study. *J Affect Disord* [Internet]. 2021;280(PA):250–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.042>
5. Xiao L, Feng L, Zhu X quan, Feng Y, Wu W yuan, Ungvari GS, et al. Comparison of residual depressive symptoms and functional impairment between fully and partially remitted patients with major depressive disorder: a multicenter study. *Psychiatry Res*. 2018 Mar 1;261:547–53.
6. Bosco-Lévy P, Grelaud A, Blin P, Astruc B, Falissard B, Llorca PM, et al. Treatment resistant depression incidence and prevalence using the French nationwide claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Dec 22];30(2):169–77. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/full/10.1002/pds.5082>
7. Jorge M. T, Juan I. R-B, Sergio J. V-B, Carlos R-M. Revisión de la literatura médica sobre el manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Ment* [Internet]. 2011;34(3):257–66. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252011000300009&lang=pt](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000300009&lang=pt)
8. Van Belkum SM, Geugies H, Lysen TS, Cleare AJ, Peeters FPML, Penninx BWJH, et al. Validity of the maudsley staging method in predicting treatment-resistant depression outcome using the netherlands study of depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1).

9. Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–12.
10. Becerra Palars C, Jiménez Pavón J, Téllez Zapata J, Ortega Ortiz H, Escamilla Orozco RI. *Vía de Atención Integrada para la mejora de la atención de la depresión resistente al tratamiento en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz*. Primera Ed. Instituto Nacional de Salud Pública, editor. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública;
11. Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG. Cost-of-illness studies of depression. A systematic review. *J Affect Disord*. 2007 Feb;98(1–2):29–43.
12. Bergfeld IO, Mantione M, Figuee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;235(February):362–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.016>
13. Dold M, Bartova L, Fugger G, Kautzky A, Souery D, Mendlewicz J, et al. Major depression and the degree of suicidality: Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(6):539–49.
14. Brunier A. Investing in treatment for depression and anxiety leads to fourfold return [Internet]. 2016. Available from: <https://www.who.int/news/item/13-04-2016-investing-in-treatment-for-depression-and-anxiety-leads-to-fourfold-return>
15. Arredondo A, Díaz-Castro L, Cabello-Rangel H, Arredondo P, Recaman AL. Análises de custos da atenção médica para esquizofrenia e depressão no México no período de 2005-2013. *Cad Saude Publica*. 2018;34(1):1–13.
16. Gaynes B. Assessing the Risk Factors for Difficult-to-Treat Depression and Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016 Jan 27 [cited 2021 Dec 22];77(suppl 1):1451. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/assessing-risk-factors-difficult-treat-depression>
17. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS, Deetz I, Doederlein A, DePeralta D, et al. Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2021 Dec 22];243:116–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241026/>
18. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS, Deetz I, Doederlein A, Deperalta D, et al. Factors that impact treatment decisions: Results from an online survey of individuals with bipolar and unipolar depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2018;20(6).

19. Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ, et al. Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2011 Aug;72(8):1063–71.
20. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Mar 13];165(3):342–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172020/>
21. Nelson JC. Anxious depression and response to treatment. *Am J Psychiatry*. 2008 Mar;165(3):297–9.
22. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Vinberg M, Cha DS, Lee Y, et al. The prevalence and clinical characteristics associated with Diagnostic and Statistical Manual Version-5-defined anxious distress specifier in adults with major depressive disorder: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Mar 13];7(3):153–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347362/>
23. Maneeton N, Suttajit S, Maneeton B, Likhitsathian S, Eurviyanukul K, Udomratn P, et al. Clinical and socio-demographic correlates of anxious distress in Asian outpatients with major depressive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2017 Oct 3;71(7):503–8.
24. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Maruschak NA, Wium-Andersen IK, Vinberg M, et al. Anhedonia and cognitive function in adults with MDD: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *CNS Spectr*. 2016 Oct 1;21(5):362–6.
25. Li SX, Lam SP, Chan JWY, Yu MWM, Wing YK. Residual sleep disturbances in patients remitted from major depressive disorder: a 4-year naturalistic follow-up study. *Sleep* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2022 Mar 13];35(8):1153–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851811/>
26. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10128):1357–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
27. Okuda A, Suzuki T, Kishi T, Yamanouchi Y, Umeda K, Haitoh H, et al. Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 14];64(3):268–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20602727/>

28. Altamura AC, Dell'Osso B, Mundo E, Dell'Osso L. Duration of untreated illness in major depressive disorder: A naturalistic study. *Int J Clin Pract*. 2007 Oct;61(10):1697–700.
29. Hung C, Yu NW, Liu CY, Wu KY, Yang CH. The impact of the duration of an untreated episode on improvement of depression and somatic symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2015 Aug 27 [cited 2022 Mar 14];11:2245–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346571/>
30. Taylor D, Barnes TRE, Young AH, South London and Maudsley NHS Trust. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. :978.
31. Mohamed S, Johnson GR, Chen P, Hicks PB, Davis LL, Yoon J, et al. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment: The VAST-D Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 Jul 11 [cited 2022 Mar 14];318(2):132–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697253/>
32. Fava M. Lessons learned from the va augmentation and switching treatments Forimprovingdepressionoutcomes(VAST-D)study. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017 Jul 11;318(2):126–8.
33. Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL, Whitmyer VG, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, et al. A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008 [cited 2022 Mar 14];69(9):1383–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193339/>
34. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Mar 14];6(7):601–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178367/>
35. Hieronymus F. Which antidepressant doses are optimal? *The Lancet Psychiatry*. 2019 Jul 1;6(7):552–4.



IPP



IPP



IPP



Número de Aviso a la COFEPRIS: 223300202C5263  
Número de Registro Sanitario: 210M2018SSA-IV (Rexulti)  
Número de Registro Sanitario: 211M2014 SSA-IV (Brintellix)  
Número de Registro Sanitario: 282M2002 SSA-IV (Lexapro)

Lundbeck México, S.A. de C.V.: Av. Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México.

Para uso exclusivo del profesional de la salud.