

# 7. Tratamiento combinado y estrategias en la depresión resistente

## **Preguntas para responder:**

- ¿Cuál es el papel del tratamiento combinado en la depresión mayor del niño y del adolescente?
- ¿Qué estrategias pueden seguirse en la depresión resistente?
- ¿Cuál es la eficacia y las indicaciones de la terapia electroconvulsiva en la depresión mayor del niño y adolescente?

## 7.1. Tratamiento combinado de la depresión mayor

### 7.1.1. El estudio TADS

En 1999, el *National Institute of Mental Health* (NIMH) financió el estudio TADS (*Treatment for Adolescents With Depression Study*), que fue llevado a cabo en 13 centros académicos de los EE.UU. con una muestra de 439 adolescentes entre 12 y 17 años con diagnóstico de depresión mayor (DSM-IV), la mayoría de ellos con una o más comorbilidades<sup>180</sup>. El diseño fue el de un ensayo controlado y aleatorio, con el objetivo principal de evaluar la eficacia a corto y largo plazo (12 y 36 semanas, respectivamente), del tratamiento con fluoxetina, de la terapia cognitivo-conductual o de la combinación de ambos, todos ellos, comparados con placebo<sup>181</sup>.

Tras 12 semanas de tratamiento, se observó que la combinación de fluoxetina y TCC produjo una mejoría clínica significativa en el 71% de los pacientes adolescentes con depresión de moderada a grave, mediante valoración de la escala CDRS-R. Para los otros grupos de tratamiento, los porcentajes de respuesta fueron de un 61% para la fluoxetina, de un 43% para la TCC y de un 34% para el grupo placebo<sup>126</sup>. El tratamiento combinado también obtuvo mejores resultados que el resto de tratamientos en la escala CGI-I (*Clinical Global Impressions-Improvement*), K-SADS-P/L (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version*) y en la valoración del estado funcional (según la escala CGAS, *Children's Global Assessment Scale*), la carga global de la enfermedad (según la escala HoNOSCA,

*Health of the Nation Outcome Scales*), y de la calidad de vida (según la PQLS-Q, *Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*)<sup>182</sup>.

Al inicio del estudio, entre el 27 y el 29% de los pacientes presentaban, según las escalas CDRS-S y SIQ-Jr, ideación suicida, la cual se redujo en todos los grupos de tratamiento, aunque en el de terapia combinada fue el único que lo hizo de forma significativa<sup>126</sup>. En el estudio TADS también se observó que el tratamiento combinado resultó ser especialmente eficaz en adolescentes con un grado de depresión moderada y presencia de distorsiones cognitivas depresógenas, mientras que en niveles más altos de gravedad, añadir TCC a la fluoxetina no supone un beneficio significativo en el tratamiento a corto plazo, así como en niveles bajos de distorsión cognitiva<sup>170</sup>.

Con los resultados obtenidos a corto plazo por el estudio TADS, sus autores recomendaron, al igual que la guía NICE, utilizar la fluoxetina para los casos de depresión moderada-grave, haciendo especial énfasis en la monitorización de los posibles efectos adversos. También se recomendó una mayor accesibilidad a la TCC, fundamentalmente para aquellos adolescentes con historia personal o familiar de suicidio, debido al posible beneficio que supone añadir TCC a la fluoxetina para prevenir la conducta suicida<sup>183</sup>.

A las 36 semanas de tratamiento<sup>127</sup>, se observó una convergencia de los resultados, con una mejoría clínica en los tres grupos de tratamiento, si bien, el tratamiento con fluoxetina sola o en combinación con la TCC produjo una mejoría más rápida que la TCC sola. Respecto a la ideación y conducta suicida, disminuyó especialmente con la terapia combinada o la TCC. Los actos con intencionalidad suicida fueron más frecuentes en pacientes que tomaban fluoxetina sola (15%) que en los que realizaron TCC (6%) o terapia combinada (8%), lo que podría indicar que la TCC tiene un efecto protector o que podría incrementar la seguridad del paciente.

En cuanto al mantenimiento de los resultados en el tiempo, el tratamiento combinado fue el que obtuvo mejores resultados a las 12 semanas, mientras que a las 36 semanas, este porcentaje fue similar en todos los grupos, lo que sugeriría la importancia del mantenimiento de los tratamientos en el tiempo.

En resumen, en el estudio TADS se concluye que en adolescentes con depresión moderada a grave, la utilización de fluoxetina sola o en combinación con TCC parece acelerar la respuesta clínica, y el complementar la medicación con la terapia cognitivo-conductual puede aumentar la seguridad del paciente al reducir la intencionalidad suicida. El balance riesgo/beneficio del esquema de tratamiento combinado parece ser superior a la monoterapia, bien con fluoxetina bien con TCC.

### 7.1.2. El estudio ADAPT

El estudio ADAPT (*Adolescent Depression Antidepressant and Psychotherapy Trial*)<sup>184</sup> es un ensayo multicéntrico aleatorio y controlado llevado a cabo en seis centros de salud mental de Manchester y Cambridge (*Child and Adolescent Mental Health Services, CAMHS*). La muestra fue de 208 adolescentes de entre 11 y 17 años, diagnosticados o con probabilidad de presentar depresión mayor moderada o grave. Los autores excluyeron a todos aquellos que estaban a tratamiento con antidepresivos o que por sus condiciones clínicas precisaban iniciarlo de forma inmediata.

Antes de ser incluidos en el estudio, a los pacientes se les ofreció, y siempre que no la hubieran tenido ya antes, una breve intervención psicoeducativa. Si no se producía ninguna mejoría, los participantes se aleatorizaron en el grupo de ISRS o de ISRS + TCC durante 12 semanas, seguido de una fase de mantenimiento de 16 semanas. El ISRS utilizado fue la fluoxetina con una dosis inicial de 10 mg/día, que se incrementó a 20 mg/día si era bien tolerada, y, en caso de necesidad, hasta un máximo de 60 mg/día. El tratamiento psicoterapéutico consistió en 12 sesiones de TCC (una por semana), seguidas de sesiones de mantenimiento cada 15 días y una sesión final a las 28 semanas (total de 19 sesiones). Además, todos los participantes recibieron cuidados habituales (monitorización regular de su estado mental, psicoeducación, medidas de apoyo tanto a los adolescentes como a sus familias, técnicas de resolución de problemas, atención a las posibles comorbilidades y coordinación con otros profesionales, como profesores o trabajadores sociales).

La principal medida de resultado fueron los cambios producidos en la escala HoNOSCA para niños y adolescentes, en que ambos grupos mostraron importantes mejorías, aunque sin que se observasen diferencias entre ellos a las 28 semanas de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos a la hora de evaluar los resultados de las variables secundarias CDRS-R, CGAS y MFQ (*Mood and Feelings Questionnaire*) y esta ausencia de diferencias se mantuvo tras ajustar los datos por edad, sexo, gravedad, comorbilidades, calidad y duración del tratamiento psicoterapéutico recibido.

El porcentaje de respuesta obtenido por este estudio a las 12 semanas fue del 40%, algo más baja que la observada en otros estudios, lo que podría ser debido a la exclusión de aquellos pacientes que respondieron a una breve intervención psicoeducativa. A las 28 semanas, la tasa de respuesta fue cercana al 60%.

En el estudio ADAPT se concluye que:

- Una breve intervención psicoeducativa previa de dos semanas de duración podría ser efectiva en una proporción de los adolescentes derivados al servicio especializado de salud mental con depresión mayor moderada-grave.

- Los ISRS, en concreto la fluoxetina, junto a los cuidados estándar habituales, serían el tratamiento de elección en los adolescentes con depresión mayor moderada o grave y que no respondieron a la intervención psicoeducacional inicial.
- Los cuidados estándar más la fluoxetina, asociados o no a la TCC, producen una mejoría clínica consistente en una reducción de los síntomas, ideación o conducta suicida y una mejora también de la función psicosocial.
- La respuesta clínica al tratamiento puede tardar hasta dos semanas en algunos pacientes. Tras siete meses de tratamiento, únicamente uno de cada 10 adolescentes presentaron una respuesta mínima o nula al tratamiento con fluoxetina.
- La terapia combinada de fluoxetina y TCC no se asocia a un incremento de ideación o conducta suicidas.
- No existe evidencia de que la TCC añadida al tratamiento con fluoxetina tenga un efecto de protección sobre la conducta suicida.
- Si se realizan cuidados clínicos estándar, la probabilidad de que el síndrome de desinhibición producido por la fluoxetina incremente las autolesiones o la violencia hacia los demás es insignificante.

### 7.1.3. Otros estudios

Un estudio llevado a cabo con 152 adolescentes con depresión mayor, se diseñó con el objetivo de comprobar el efecto de un programa de TCC (5-9 sesiones de TCC individual) añadido a los cuidados habituales en atención primaria. Se comparó un grupo que recibió cuidados habituales y ISRS frente a otro grupo que, además de éstos, recibió TCC. Se realizó un seguimiento de 52 semanas desde el inicio de la intervención, y se encontró una ligera tendencia favorable, aunque no significativa, hacia el grupo que recibió la TCC en el CES-D, siendo los adolescentes con depresión moderada los que más se beneficiaron de la intervención con TCC. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a tasas de recuperación en el seguimiento<sup>185</sup>.

Melvin *et al.* (2006)<sup>128</sup> realizaron un ensayo aleatorizado y controlado con el fin de evaluar la TCC (12 sesiones de 50 minutos de frecuencia semanal), la sertralina (25 mg/día durante una semana, que se podía incrementar hasta 50 mg/día) y la combinación de ambos tratamientos. La muestra fue de 73 adolescentes entre 12 y 18 años con criterios DSM-IV de depresión mayor leve-moderada, distimia u otros trastornos depresivos no especificados, y se excluyeron aquellos adolescentes con conducta o ideación suicida en el momento del estudio. Tras 12 semanas de tratamiento, los resultados obtenidos

por el grupo combinado no difirieron de los obtenidos por el de la TCC o la sertralina sola; la respuesta obtenida con la TCC fue significativamente mejor que la del grupo de la sertralina, aunque habría que tener en cuenta aspectos como la baja dosis del fármaco empleada o el ser pacientes con depresión mayor leve-moderada, por lo que estos resultados a favor de la TCC se deben interpretar con cautela. Teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio, tanto la TCC como la sertralina podrían ser recomendadas para el tratamiento de la depresión mayor, al mostrar un porcentaje de respuesta equivalente. Tras el tratamiento a corto plazo, los tres grupos mostraron mejoras en las medidas de resultado, que se mantuvieron seis meses después. La evidencia no apoya la hipótesis de que la terapia combinada fuese superior a los tratamientos realizados de forma independiente (tabla 19).

**Tabla 19. Resumen de los resultados obtenidos por los estudios de tratamiento combinado**

Estudio	Población	Duración	Tratamiento	Tipo de depresión	Resultados
Clarke <i>et al.</i> (2005) (185)	152 adolescentes. 12-18 años	52 semanas	- Tratamiento habitual + ISRS. - TCC (5-9 sesiones) + tratamiento habitual + ISRS.	DM moderada-grave.	Ligera tendencia favorable hacia el grupo que recibió TCC.  No se encontró diferencia entre los grupos en cuanto a recuperación en el seguimiento.
Melvin <i>et al.</i> (2006) (128)	73 adolescentes. 12 a 18 años	12 semanas	- TCC (12 sesiones) - Sertralina (25 mg/ día hasta 50 mg/ día) - Tto combinado	DM leve-moderada.	Tto combinado igual resultado que grupo TCC o que grupo de sertralina.  Grupo de TCC mejor que grupo de sertralina.
Riggs <i>et al.</i> (2007) (186)	126 adolescentes. 13 a 19 años	16 semanas	- Fluoxetina (20 mg/ día) + TCC - Placebo + TCC	DM moderada-grave.	- CDRS: mayor eficacia de fluoxetina + TCC. - CGI: sin cambios.
TADS (2007)(127)	439 adolescentes. 12 a 17 años	36 semanas	- Fluoxetina (20 mg/ día, hasta 40 mg/ día) - TCC (15 sesiones) - Tto combinado	DM moderada-grave.	12 semanas: Tto combinado mejor que fluoxetina, TCC o placebo.  36 semanas: convergencia de resultados entre fluoxetina, TCC y Tto combinado.
ADAPT (2007)(184)	208 adolescentes. 11 a 17 años	28 semanas	- Fluoxetina (20 mg/ día, hasta 60 mg/ día) - Fluoxetina + TCC (12 sesiones)	DM moderada-grave.	Sin diferencias significativas entre grupo de fluoxetina o fluoxetina más TCC.

Fuente: elaboración propia

El objetivo del ensayo llevado a cabo por Riggs *et al.* (2007)<sup>186</sup> fue evaluar el efecto de una dosis de 20 mg diarios de fluoxetina frente al placebo, en 126 adolescentes con depresión mayor (moderada-grave), trastornos por abuso de sustancias y problemas de conducta. Los autores excluyeron los pacientes con

alto riesgo de suicidio. Ambos grupos de tratamiento (fluoxetina o placebo) recibieron sesiones semanales de TCC. Antes o después de éstas, una enfermera controlaba la adherencia y la aparición de efectos adversos, siendo las principales variables de resultado, las puntuaciones obtenidas en las escalas CDRS-R y CGI-I. Tras 16 semanas de tratamiento, la fluoxetina + TCC fue significativamente más eficaz que el placebo + TCC en la escala CDRS, pero no en la CGI, en donde los resultados entre ambos grupos fueron similares. En ambos grupos se obtuvo una disminución del consumo de sustancias y de los trastornos de conducta, aunque las diferencias entre ambos no fueron estadísticamente significativas.

## 7.2. Estrategias en depresión resistente

A pesar de haberse demostrado la eficacia del tratamiento con ISRS, psicoterapia o ambos, en la depresión mayor del niño y del adolescente, al menos un 40% de estos pacientes no muestran una adecuada respuesta y solo una tercera parte muestran una completa remisión clínica<sup>187,188</sup>. No existe una definición consensuada de cuándo la depresión de un niño o adolescente debe considerarse resistente. Siguiendo los criterios de la depresión del adulto podríamos definirla como aquella que no mejora tras dos o más ensayos con fármacos de acción antidepressiva contrastada, administrados en dosis terapéuticas y durante el tiempo adecuado.

Es preciso diferenciar el concepto de depresión resistente de aquellos pacientes que no responden a un primer tratamiento inicial, que serían aquellos que no presentan una mejoría clínica tras un único ensayo de tratamiento, tanto farmacológico como psicoterapéutico. En estos casos se deberán verificar siempre la presencia de los factores expuestos en la tabla 20.

**Tabla 20. Principales factores que revisar ante la falta de respuesta terapéutica en la depresión**

- Revisión del diagnóstico.
- Empleo de dosis farmacológica terapéutica máxima eficaz durante un período adecuado.
- Revisión de la duración de la psicoterapia y exposición mantenida a factores vitales estresantes.
- Potenciación de la conciencia de enfermedad, motivación al cambio y adherencia al tratamiento.
- Revisión de posible comorbilidad con otras enfermedades médicas o trastornos mentales: ansiedad, distimia, abuso de sustancias adictivas o trastornos de la personalidad.

Fuente: elaboración propia

Una posible opción terapéutica ante depresiones que no responden a tratamiento sería la derivación del niño/adolescente a un hospital de día psiquiátrico, nivel intermedio entre el tratamiento ambulatorio y el hospitalario. La depresión grave y acompañada de otro tipo de psicopatología (problemas de personalidad, disfunción familiar, desadaptación a la escuela, etc.) sería una de las indicaciones para tratamiento intensivo desde este tipo de centros. Sin embargo hay que tener en cuenta que aunque este recurso asistencial está creciendo significativamente en los últimos años, no está disponible aún en todos los servicios de salud de las comunidades autónomas españolas.

No se dispone de ensayos clínicos realizados en niños o adolescentes con depresión resistente y son muy escasos los estudios que abordan las pautas que se deben seguir ante un cuadro depresivo que no responde a un tratamiento inicial. El único ensayo aleatorizado, controlado y multicéntrico es el estudio TORDIA<sup>189</sup> con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico, psicoterapéutico o la combinación de ambos, en pacientes adolescentes que no responden a un primer tratamiento con un ISRS. En este estudio, se incluyeron 334 adolescentes de entre 12-18 años con depresión mayor moderada-grave a tratamiento con ISRS durante las últimas ocho semanas (al menos en las cuatro últimas deberían haber recibido 40 mg al día de fluoxetina o su equivalente: 40 mg de paroxetina, 40 mg de citalopram, 20 mg de escitalopram o 150 mg de sertralina). Se excluyeron aquellos participantes con dos o más intentos previos de tratamiento con ISRS, historial de no respuesta a la venlafaxina o a la TCC. Fueron excluidos aquellos participantes que estaban recibiendo en ese momento TCC, pero no aquellos que estaban o habían estado con otras modalidades de psicoterapia individual.

Los participantes fueron aleatorizados a uno de los cuatro tratamientos, con una duración de 12 semanas: 1) cambio a un segundo ISRS; 2) cambio a venlafaxina; 3) cambio a un segundo ISRS + TCC; 4) cambio a venlafaxina + TCC. Las dosis de los ISRS fueron: una dosis inicial de 10 mg al día durante la primera semana y 20 mg/día durante las semanas 2 a 6, con la opción de incrementar hasta 40 mg/día si la mejoría clínica era insuficiente. La dosis de venlafaxina fue de 37,5 la primera semana, incrementándose progresivamente hasta 150 mg en la cuarta semana, con la opción de incrementar hasta 225 mg en la sexta semana. La TCC fue realizada por profesionales expertos, enfatizando en la reestructuración cognitiva y la activación del comportamiento, en la regulación de las emociones, las habilidades sociales y la solución de problemas, con sesiones conjuntas de padres-hijos para mejorar el apoyo, disminuir las críticas y aumentar la comunicación y la solución de problemas. Se realizó una sesión semanal de 60-80 minutos durante las 12 semanas, de las que de 3 a 6 fueron sesiones familiares.

Las variables de resultado primarias fueron los cambios en las escalas *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I) y *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R). Para las variables secundarias se utilizaron el *Beck Depression Inventory* (BDI), el *Suicidal Ideation Questionnaire-Junior High School version* (SIQ-Jr) y el *Children's Global Adjustment Scale* (CGAS).

La opción de combinar TCC con otro fármaco (ya sea un segundo ISRS o venlafaxina) obtuvo un mayor porcentaje de respuesta que cambiar únicamente a otro fármaco (55% frente a 41%), por lo que fue estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos. Sin embargo, las tasas de respuesta entre cambiar a un segundo ISRS o a venlafaxina, fueron similares (48% frente a 47%). En ambos casos, no se observaron diferencias en los resultados obtenidos en las escalas CGI-I y CDRS-R, ni tampoco en los cuestionarios BDI y SIQ-Jr.

Hubo diferencias significativas en la respuesta al tratamiento del grupo de la TCC según el lugar donde fuese llevada a cabo, mientras que no se observaron tales diferencias con el tratamiento farmacológico. Se observó un mayor porcentaje de pacientes con hipertensión diastólica, taquicardia y problemas dermatológicos en el grupo tratado con venlafaxina que en el tratado con ISRS. No se observó que el tratamiento combinado mejorase la tasa de ideación y conducta suicida, en comparación con la medicación sola.

Conviene tener en cuenta que en este estudio se incluyeron solo adolescentes con depresión mayor que no respondieron a un tratamiento previo con ISRS, y no solo pacientes no respondedores a fluoxetina, sino también a otros ISRS (paroxetina, citalopram, escitalopram o sertralina). Los autores han considerado todos estos fármacos de igual eficacia, cuando se ha observado que la eficacia de la paroxetina no está demostrada y que la obtenida por el citalopram, escitalopram y sertralina es inferior a la de la fluoxetina, por lo que únicamente los pacientes a tratamiento con fluoxetina podrían ser etiquetados de no respondedores.

### 7.3. Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) consiste en provocar, con finalidad terapéutica, una crisis comicial generalizada a través de una estimulación eléctrica del sistema nervioso central. No es una práctica habitual en niños y adolescentes y su utilización es controvertida en este grupo de edad<sup>62, 119, 190</sup>.

No existen estudios de buena calidad metodológica que evalúen la eficacia de la TEC en este grupo de edad<sup>62, 190</sup>. La información procedente de estudios retrospectivos abiertos y de series de casos indican una tasa de mejora

entre el 60-80% para la depresión mayor<sup>191</sup>, e incluso tasas de respuesta del 100%, aunque esos estudios también incluyeron otras comorbilidades junto con el trastorno depresivo mayor<sup>192</sup>.

La guía NICE<sup>62</sup> recoge una serie de parámetros prácticos para el uso de la TEC en adolescentes propuestos por la *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP) del año 2002. Este mismo organismo en una publicación del año 2004<sup>192</sup> indica que antes de que un adolescente sea considerado para TEC debe presentar:

1. Diagnóstico: depresión mayor grave, persistente o manía con o sin síntomas psicóticos, trastorno esquizo-afectivo o menos frecuente, esquizofrenia.
2. Gravedad de los síntomas: los síntomas del paciente deben ser graves, persistentes y significativamente discapacitantes, o que pongan en peligro su vida, como negarse a comer o beber, alto riesgo de suicidio, manía y psicosis graves.
3. Falta de respuesta al tratamiento de al menos dos intentos farmacológicos acompañados por otras modalidades de tratamiento adecuado. La TEC podría ser considerada precozmente en aquellos casos en los que:
  - a. Los intentos con la medicación adecuada no fueron posibles debido a la intolerancia por parte de los pacientes al tratamiento farmacológico.
  - b. Los adolescentes tienen gran afectación general que les impide tomar la medicación.
  - c. La espera de respuesta del tratamiento psicofarmacológico podría poner en peligro la vida del adolescente.

#### Efectos adversos

Los estudios en niños y adolescentes raramente informaron de efectos adversos<sup>190</sup> y no se encontró ninguno que aportara evidencia en relación al impacto de la TEC sobre el desarrollo cerebral. Los efectos podrían ser los mismos que en adultos, y podría causar amnesia retrógrada y anterógrada. En algunos casos es difícil diferenciar los efectos de la TEC de los síntomas de la propia enfermedad<sup>62</sup>. También puede producirse epilepsia prolongada y existen riesgos asociados a la anestesia general. Otros efectos adversos menos graves pueden ser: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dolor muscular, confusión y agitación, que no suelen persistir más allá del día de tratamiento. En adultos, la tasa de mortalidad asociada a la TEC es de 2,2/ 10 000 y la asociada a la anestesia, del 1,1/ 10 000. Se piensa que en adolescentes no existe

una tasa adicional de riesgo de la TEC ni un riesgo incrementado en las complicaciones relacionadas con la anestesia en el período de recuperación inmediato<sup>192</sup>. No obstante, el informe de la NICE sobre la TEC publicado en el año 2003<sup>193</sup> comunica que los riesgos pueden verse incrementados en niños y jóvenes, y, por tanto que los médicos deberían tener una precaución particular al considerar este tratamiento en este grupo de edad.

#### Contraindicaciones

Aunque no existen suficientes datos, la literatura disponible demuestra contraindicaciones similares a las encontradas en adultos. Entre ellas estarían: tumores del sistema nervioso central asociados con hipertensión intracranial, infección respiratoria grave e infarto de miocardio reciente<sup>192</sup>.

#### Resumen de la evidencia

<b>Tratamiento combinado</b>	
<b>1++</b>	<p><b>Estudio TADS</b> (126, 127, 170, 180-183)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El tratamiento combinado resultó ser especialmente eficaz en la depresión mayor moderada; en la depresión grave la combinación de TCC y fluoxetina no supuso un beneficio significativo frente a la fluoxetina sola en el tratamiento a 12 semanas.</li> <li>- A largo plazo se observó una convergencia de resultados, con importantes porcentajes de mejoría en los tres grupos, si bien, el tratamiento con fluoxetina sola o en combinación con la TCC produjo una mejoría más rápida que la TCC sola. Los pacientes tratados solo con fluoxetina tuvieron el doble de probabilidades de presentar una conducta suicida que aquellos que también realizaban TCC, lo que podría indicar que la TCC tiene un efecto protector o que incrementa la seguridad del paciente.</li> <li>- El tratamiento combinado obtuvo el mejor resultado de mantenimiento en el tiempo. El hecho de que la fluoxetina obtenga mejores resultados que la TCC a corto plazo pero no en la obtención de respuesta sostenida indica la importancia de mantener el tratamiento psicoterapéutico a largo plazo.</li> </ul>
<b>1++</b>	<p><b>Estudio ADAPT</b> (184)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El añadir TCC al tratamiento farmacológico no mejora las variables clínicas en adolescentes con depresión mayor moderada o grave, y no se observan diferencias entre ambos grupos de tratamiento en la escala HoNOSCA, CDRS-R, MFQ y CGAS.</li> <li>- Los ISRS, en concreto la fluoxetina, junto a los cuidados estándar habituales, son una opción razonable para el tratamiento de adolescentes con depresión moderada o grave.</li> <li>- La respuesta clínica al tratamiento puede tardar hasta dos semanas en algunos pacientes. Tras siete meses de tratamiento, solo uno de cada 10 adolescentes presentó una respuesta pequeña o nula al tratamiento con fluoxetina.</li> <li>- La terapia combinada de fluoxetina y TCC no se asoció a un incremento de ideación o conducta suicidas y no se encontró que la TCC añadida al tratamiento con fluoxetina tuviese un efecto de protección sobre la conducta suicida.</li> <li>- Si se realizan cuidados clínicos estándar, la probabilidad de que el síndrome de desinhibición producido por la fluoxetina incremente las autolesiones o la violencia hacia los demás, es casi inapreciable.</li> </ul>

### Estrategias en depresión resistente

<b>1+</b>	<b>Estudio TORDIA</b> (189) – En adolescentes con depresión moderada-grave que no responden a un tratamiento inicial con un ISRS, la combinación de TCC y el cambio a otro antidepresivo presenta una mayor probabilidad de respuesta que únicamente el cambio de antidepresivo. – La eficacia de cambiar a un segundo ISRS fue similar a la de cambiar a venlafaxina, aunque con menor número de efectos adversos.
-----------	---

### Terapia electroconvulsiva

<b>2+</b>	La evidencia de la efectividad de la TEC en la depresión mayor en adolescentes es limitada por la falta de estudios controlados. Estudios de casos sugieren que podría ser efectiva en ciertas situaciones de depresión mayor del adolescente. No existe evidencia en niños preadolescentes (62, 190, 192).
<b>2+</b>	El efecto secundario más frecuente de la TEC es la pérdida de memoria; no se conocen los efectos que pueda tener sobre el cerebro en desarrollo (62, 190, 192).
<b>2+</b>	La TEC es una intervención reservada únicamente para pacientes con sintomatología grave y persistente que no hayan respondido a otro tipo de tratamiento o en los que exista una situación de amenaza grave para su vida (62, 192).

### Recomendaciones

✓	Ante un paciente que no mejora tras la instauración de un tratamiento, se recomienda revisar el diagnóstico y verificar el cumplimiento terapéutico. Cuando el tratamiento sea de tipo farmacológico, se debe confirmar que se está dando el fármaco en el tiempo y dosis adecuadas.
✓	Cuando el paciente no mejore tras una terapia psicológica, se ha de verificar que se haya administrado el tiempo y el número de sesiones adecuados.
<b>B</b>	En aquellos pacientes con depresión mayor moderada que no respondan a una terapia psicológica específica, se recomienda combinar terapia cognitivo-conductual con tratamiento farmacológico del grupo ISRS.
✓	Si se produce respuesta al tratamiento, este deberá continuarse por lo menos seis meses (recomendable entre 6 y 12 meses) tras la remisión del cuadro depresivo.
<b>B</b>	En adolescentes con depresión moderada-grave que no respondan a un tratamiento inicial con ISRS, se recomienda combinar terapia cognitivo conductual y cambiar a otro antidepresivo del grupo ISRS.
<b>C</b>	La terapia electroconvulsiva estaría indicada en adolescentes con depresión mayor grave y persistente, con síntomas graves que pongan en peligro su vida o que no respondan a otros tratamientos.
<b>C</b>	La terapia electroconvulsiva debería ser utilizada en adolescentes de forma excepcional, por un profesional experimentado (psiquiatra infantojuvenil), tras una evaluación física y psiquiátrica y en un entorno hospitalario.