

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRADO

Depresión resistente al tratamiento. Una revisión actualizada.

AUTOR, APELIDOS E NOME: González González, Camino

TITOR/A: Torres Iglesias, Ángela Juana

COTITOR/A: Bobadilla Pérez, Eva

DEPARTAMENTO: Psiquiatría

CURSO ACADÉMICO: 2019/2020

CONVOCATORIA: Julio 2020

ÍNDICE:

RESUMEN	4
RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7
3.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	8
4. RESULTADOS	8
4.1 Definición	8
4.2 Clasificaciones	10
4.3 Prevalencia estimada.....	13
4.4 Factores de riesgo	14
4.5 Estrategias de abordaje terapéutico.....	19
4.5.1 Diferentes estrategias en caso de fracaso terapéutico	25
4.5.2 Diferencias en el tratamiento psicofarmacológico de la depresión según el sexo	26
5. DISCUSIÓN	27
6. LIMITACIONES	28
7. CONCLUSIONES	29
8. ANEXO	31
9. BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

La depresión resistente al tratamiento (DRT) se define como la ausencia de mejoría de los síntomas de la depresión tras la administración de tratamiento antidepresivo adecuado en las dosis y con la duración recomendada. A lo largo de la historia se han ido empleando diferentes criterios para clasificar a los pacientes con DRT, algunos de estos criterios han sido el número de tratamientos empleados, el tipo de tratamientos empleados, el número de fracasos terapéuticos tanto a los fármacos antidepresivos como a las otras opciones terapéuticas, entre otros.

En la actualidad, la prevalencia de la DRT es elevada, se estima que el 44% de los pacientes no responde a dos terapias antidepresivas o más y el 33% de los pacientes no responde a cuatro terapias antidepresivas o más. Así mismo, existen múltiples factores de riesgo para la DRT desde el punto de vista clínico, sociodemográfico, biológico y genético. En cuanto al abordaje terapéutico existen diferentes opciones (farmacoterapia y psicoterapia) y en caso de fracaso terapéutico también existen diferentes alternativas.

Palabras clave:

Depresión. Resistencia. Tratamiento. Prevalencia. Factores de riesgo.

RESUMO

A depresión resistente ao tratamento (DRT) defínese como a ausencia de melloría dos síntomas da depresión tras a administración do tratamento antidepresivo adecuado, nas dosis e coa duración recomendada. Ao longo da historia empleáronse diferentes criterios para clasificar aos pacientes con DRT, algúns destes criterios foron o número de tratamentos empregados, o tipo de tratamento empregado, o número de fracasos terapéuticos tanto aos fármacos antidepresivos coma as outras opcións terapéuticas, entre outros.

Na actualidade, a prevalencia da DRT é elevada, estímase que o 44% dos pacientes non responde a dúas terapias antidepresivas ou máis e o 33% dos pacientes non responde a catro terapias antidepresivas ou máis. Así mesmo, existen múltiples factores de risco para a DRT dende o punto de vista clínico, sociodemográfico, biolóxico e xenético. En canto á abordaxe terapéutica existen diferentes opcións (farmacoterapia e psicoterapia) e no caso de fracaso terapéutico tamén existen diferentes alternativas.

Palabras clave:

Depresión. Resistencia. Tratamento. Prevalencia. Factores de risco.

ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) is defined as the absence of improvement in the symptoms of depression following the administration of appropriate antidepressant treatment at the recommended doses and duration. Throughout history, different criteria have been used to classify patients with TRD, some of which have been the number of treatments used, the type of treatments employed, the number of therapeutic failures to both antidepressant drugs and other therapeutic options, among others.

Currently, the prevalence of TRD is high, with an estimated 44% of patients not responding to two or more antidepressant therapies and 33% of patients not responding to four or more antidepressant therapies. There are also multiple risk factors for TRD from the clinical, sociodemographic, biological and genetic perspectives. As for the therapeutic approach there are different options (pharmacotherapy and psychotherapy) and in case of therapeutic failure there are also different alternatives.

Keywords:

Depression. Resistance. Treatment. Prevalence. Risk factors.

1.INTRODUCCIÓN

La noción actual que tenemos de la “depresión” proviene de la segunda mitad del siglo XIX y surge de la transformación del antiguo concepto de “melancolía” y “lipemania”.

A su vez, el término “melancolía” proviene del latín “*melancholia*” que es la transcripción del término griego *μελαγχολία*, formada de *μελας* (*melas* = negro) y de *χολης* (*cholis* = bilis), es decir, bilis negra. La escuela hipocrática sostenía que el cuerpo humano estaba formado por cuatro humores, la bilis negra, la bilis amarilla, la sangre y la flema; de modo que cuando los cuatro humores se desequilibraban («*dyscrasia*», mala mezcla) el individuo enfermaba.

Platón (filósofo griego, 427-347 a. C.) también habló de la “melancolía”, uno de los primeros escritos en los que podemos encontrar referencias a la melancolía es el diálogo Fedro de Platón. Es cierto que el tema de la melancolía está presente en el diálogo, pero Platón no utiliza de forma explícita esta denominación. El diálogo platónico trata sobre la locura, y entre estas locuras existen unas con un carácter especial que él

llama locuras divinas, las cuales, por su similitud, serán posteriormente identificadas con la melancolía. La novedad de Platón respecto a pensadores anteriores, no reside tanto en el tema como en la manera de enfocarlo, puesto que, la pretensión de Platón al interesarse por la locura es más filosófica que médica.

La melancolía, según Aristóteles (filósofo griego, 384-322 a.C.), es un tipo de comportamiento en el que muchas veces se alternan conductas diversas y opuestas, que se produce debido a un exceso de bilis negra en el cuerpo.

La medicina de la Edad Media (siglo V-XV) en Europa mantiene, en general, los postulados clásicos de los cuatro humores pero la influencia del cristianismo en la interpretación de las "pasiones del alma" abre la vía de una nueva concepción de la enfermedad.

Los cambios ideológicos que hicieron posible la transformación del concepto de "melancolía" y "lipemania" en "depresión" fueron fundamentalmente la disponibilidad de una Psicología de las Facultades, de un modelo anatómico-clínico de enfermedad y de la inclusión de las experiencias subjetivas en la sintomatología de los trastornos mentales, de este modo, a los casos de los pacientes ingresados en los manicomios, se fueron añadiendo casos de la práctica privada y pacientes no hospitalizados.

La "melancolía", entendida hasta el momento como "otra forma en la que esta enfermedad (locura) puede existir", consiste según el doctor Ferriar (psiquiatra francés del siglo XI) en "la intensificación de ideas". Entendiendo por "intensificación de las ideas" aquel estado en el que la mente se fija más fuertemente en, o que recurre con mayor frecuencia a determinadas ideas que cuando está en un estado saludable.

La noción de "melancolía" previa al siglo XIX fue transformada por Esquirol (psiquiatra francés del siglo XVIII) en "lipemania", un concepto transitorio en el que por primera vez se dio énfasis a la naturaleza "afectiva" del trastorno; tras los años 20 de este siglo, los cambios conceptuales que se estaban produciendo en la época propiciaron el renombramiento de dicha "melancolía/lipemania" en "depresión"; en un primer momento se llamó "depresión mental", pero poco tiempo después el adjetivo "mental" fue desechado.

Es entonces cuando el concepto empieza a aparecer en los diccionarios médicos, en 1860 la primera edición del Manual de Regis definió la depresión como "el estado opuesto a la excitación. Esto consiste en una reducción de la actividad general que oscila desde fallos menores en la concentración a la parálisis total". Así mismo, a finales del siglo XIX la "depresión" fue definida por Jastrow (psicólogo estadounidense nacido en Polonia, del siglo XIX) como "una condición caracterizada por el hundimiento de los espíritus, falta de coraje o iniciativa, y una tendencia a pensamientos sombríos".

Sin embargo, la Psiquiatría británica tardó más tiempo en utilizar el término "depresión" y siguió utilizando el concepto de "melancolía" durante más tiempo. Por todo ello, en la famosa *Nomenclatura de las Enfermedades* redactada por el Colegio Real de Médicos de Londres aparece el término "melancolía" donde se clasificaba como una "enfermedad del sistema nervioso (código 146) que presenta estados agudos, recurrentes o crónicos".¹

En la actualidad la depresión es una de las patologías más debilitantes y prevalentes en nuestra sociedad, se caracteriza por ser altamente recurrente y es por ello, que supone un gran reto para la Psiquiatría de nuestros días. Para comprobar la mejoría clínica un paciente con depresión, en la actualidad, se suelen emplear escalas como la HAMD-17 (Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton) o la MADRS (Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Asberg). Se considera que un paciente presenta una repuesta clínica adecuada al tratamiento cuando obtiene una mejoría de al menos un 50% en dichas escalas. Sin embargo, la resistencia al tratamiento es bastante frecuente ².

2. OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo principal la realización de una revisión bibliográfica actualizada sobre la depresión resistente al tratamiento (DRT), utilizando los estudios más recientemente publicados y la evidencia científica disponible. También busca ofrecer una visión actualizada de su prevalencia, sus factores de riesgo y de la necesidad de criterios diagnósticos claros y universales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica, ha sido realizada a partir de la base de datos “Pubmed”, utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave: “resistant depression”, “treatment resistant depression”, “risk factors”, “antidepressants”.

Los filtros que he utilizado a la hora de realizar la búsqueda son, el tipo de artículo: review, systematic reviews, meta-analysis; la fecha de publicación: últimos diez años y la especie: humanos. He realizado esta revisión mediante la utilización de literatura tanto en inglés como en español. De este modo fui obteniendo una serie de artículos de los cuales fui seleccionando los más recientes, para poder obtener la información más actual y ofrecer así una visión actualizada de la depresión resistente, priorizando aquellos que fuesen metaanálisis y revisiones sistemáticas. Siguiendo estos mismos criterios también he utilizado otras bases de datos como “UpToDate”, “Medline” y “Biblioteca Crochane”.

A continuación, tras haber recopilado toda la información, comencé a leer detenidamente los artículos y fui incorporando diferentes referencias y estudios relacionados con la Depresión resistente al tratamiento.

Finalmente he analizado los datos, viendo la falta de información y consenso en algunos criterios elaboré los apartados de discusión y limitaciones, y finalmente he sacado mis propias conclusiones en base a los conocimientos obtenidos tras la lectura exhaustiva de dichos artículos.

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN:

He utilizado diferentes criterios tanto de inclusión como de exclusión a la hora de realizar la búsqueda y a la hora de incluir los artículos en mi revisión:

- Criterios de inclusión:
 - artículos publicados en los últimos veinte años, priorizando aquellos más actuales
 - artículos relacionados con la depresión resistente al tratamiento, sus clasificaciones, su prevalencia y sus factores de riesgo
 - estudios experimentales u observacionales sobre métodos y tratamientos beneficiosos para la remisión de los síntomas de la depresión resistente al tratamiento
 - estudios experimentales sobre respuesta al tratamiento en pacientes con trastorno depresivo mayor
 - estudios en los que se compara la diferente respuesta al tratamiento según el sexo
- Criterios de exclusión:
 - todas aquellas publicaciones que no guarden relación con lo anteriormente citado
 - publicaciones anteriores a los últimos 20 años
 - estudios con escasa fiabilidad científica

4. RESULTADOS

4.1 DEFINICIÓN:

La depresión es una patología que se caracteriza por la persistencia de una tristeza inexplicable así como pensamientos negativos que afectan al comportamiento, la motivación, las emociones y la cognición.

Los pacientes con depresión suelen presentar un estado de ánimo disfórico, es decir, se caracterizan por la falta de interés, o por la incapacidad para disfrutar de las tareas con las que habitualmente se disfrutaba³⁻⁴, mayor dificultad para tomar decisiones cotidianas, baja autoestima, abandono de sí mismos, retraimiento social, sentimientos de desesperación, disminución de la concentración, falta de apetito o exceso de ingesta, fatiga...⁵ durante un periodo de tiempo de dos semanas como mínimo.³⁻⁴

En la actualidad, de todos los pacientes con depresión en los que se inicia un tratamiento antidepresivo, aproximadamente el 50% fracasa. Muchos de ellos experimentan una leve mejoría al principio, pero no logran remitir completamente la clínica. Es por ello, que el tratamiento para depresión es uno de los mayores retos de la Psiquiatría⁴⁻⁶.

El trastorno depresivo mayor (MDD) es un trastorno de salud mental común, debilitante y recurrente, en el que, entre el 10% y el 30% de los pacientes aproximadamente no alcanzan la remisión clínica completa. A esta subpoblación se describe como resistente al tratamiento.⁷ La DSM-5, define al MDD como “trastorno que incluye síntomas depresivos durante un tiempo continuo de al menos 2 semanas, y no relacionado con otras causas, como el duelo u otros trastornos del estado de ánimo, como la enfermedad bipolar”⁸.

La OMS, en el año 2008, clasificó la Depresión mayor como la tercera causa de “carga de enfermedad” en el mundo y prevé que será la primera causa en el año 2030⁹. Así mismo la OMS describe a la depresión como una “carga invisible” (Murray 1996).⁵

La definición de la depresión resistente al tratamiento (DRT) no está del todo clara y además resulta algo confusa, en la mayoría de los casos la “resistencia al tratamiento” se define como la ausencia de mejoría de los síntomas de la depresión tras la administración del tratamiento antidepresivo adecuado en las dosis y duración recomendadas, pero sin embargo, en múltiples ocasiones la resistencia al tratamiento se debe a la “heterogeneidad” de la depresión, lo que conlleva que los pacientes no reciban el tratamiento adecuado para su situación particular. El objetivo del tratamiento de la depresión es la remisión completa de los síntomas, ya que la presencia de síntomas residuales puede incrementar el riesgo de recidivas, lo que facilita el riesgo de resistencia terapéutica.

La DRT es una patología con un gran impacto tanto en el ámbito familiar, social y profesional, que supone una pérdida de la calidad de vida considerable.¹⁰⁻¹¹⁻¹² Así mismo, la DRT también repercute en la vida laboral de los pacientes, se ha observado, que los pacientes con patología depresiva padecen una disminución de sus capacidades tanto físicas como mentales, de forma similar a los pacientes que sufren otras enfermedades crónicas como la diabetes (Hays 1995; Wells 1989). Por tanto, todo ello conlleva una pérdida sustancial de días de trabajo (Kessler 2007).

Así mismo debemos tener en cuenta la carga que supone la depresión para la salud pública, ya que supone un gran gasto financiero. En Inglaterra en el año 2003, la carga económica superaba los 9.000 millones de libras esterlinas y más de 370 millones corresponden a los gastos de los tratamientos (Thomas 2003).⁵

Otro término que también se ha utilizado para hablar de los pacientes con resistencia al tratamiento de la depresión es el de “*treatment-refractory depression*” que hace referencia a aquellas depresiones refractarias al tratamiento, pero dicho término indica mayor gravedad ¹³.

4.2 CLASIFICACIONES DE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO:

A lo largo de la historia el grado de resistencia al tratamiento de las depresiones se ha clasificado según el número de fracasos terapéuticos tanto a los fármacos antidepresivos como a las otras opciones terapéuticas.¹⁰

Para considerar una depresión como resistente al tratamiento existen diferentes métodos y clasificaciones, que se han ido proponiendo durante los últimos años.

En primer lugar hablaremos del “Thase and Rush staging method”(1997), que estratifica a los pacientes en cinco niveles (de menor a mayor resistencia) según el número y tipo de tratamientos empleados desde los más comunes, como los SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), hasta aquellos menos frecuentes, como los MAOI (Monoamine-Oxidase Inhibitor):

Nivel 0	Incluye aquellos pacientes con depresión en los que, sea cual sea el tratamiento que hayan empleado les haya resultado ineficaz hasta el momento.
Nivel I	Incluye aquellos pacientes que no mejoran tras la utilización de una clase de antidepresivos.
Nivel II	Incluye aquellos pacientes que no mejoran tras la utilización de dos tipos distintos de antidepresivos.
Nivel III	Incluye aquellos pacientes con resistencia de nivel dos, pero que a mayores han fracasado tras la utilización de un antidepresivo tricíclico.
Nivel IV	Incluye aquellos pacientes con resistencia de nivel tres, pero que también han fracasado a la utilización de un MAOI.
Nivel V	Incluye aquellos pacientes con resistencia de nivel cuatro, que además han fracasado a la terapia electroconvulsiva bilateral ¹³

En segundo lugar se encuentra el “European staging method”(1999) que clasifica a los pacientes en tres grupos:

A. Pacientes no respondedores al tratamiento:	Incluye aquellos pacientes que no responden al tratamiento tras haber probado con un fármaco antidepresivo (TCA, SSRI, MAOI, SNRI, ECT u otro) durante un periodo de tiempo de entre 6 y 8 semanas.
B. Pacientes con TRD (Treatment Resistant Depression)	Incluye a los pacientes con TRD: aquellos pacientes que no responden al tratamiento tras haber probado con dos o más métodos diferentes. Dentro de los pacientes con TRD, los podemos clasificar según la duración del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • TRD 1: de 12 a 16 semanas • TRD 2: de 18 a 24 semanas • TRD 3: de 24 a 32 semanas • TRD 4: de 30 a 40 semanas • TRD 5: de 36 hasta 1 año
C. Pacientes con CRD (Chronic Resistant Depression)	Aquellos pacientes que presentan resistencia a varios tratamientos antidepresivos incluyendo la utilización de estrategias de aumento, durante 12 meses o más ¹³ .

Otra clasificación es la ideada por el Massachusetts General Hospital que recibe el nombre de “Massachusetts General Hospital staging method” (2005) (MGH-S). Este fue elaborado con el objetivo de corregir las limitaciones del “Thase and Rush staging method”. El MGH-S asigna puntos según el número de estrategias terapéuticas empleadas, distinguiendo así tres niveles ¹³:

Nivel I	No hay una respuesta adecuada por parte del paciente tras la utilización de un antidepresivo comercial en la dosis adecuada durante seis o más semanas. (1 punto por cada tratamiento utilizado). Esto nos da la puntuación general de la resistencia.
Nivel II	No obtenemos mejoría por parte del paciente tras la optimización de la dosis, duración o incluso combinación de diferentes métodos. (0.5 puntos por cada intento de optimización del tratamiento).
Nivel III	Fracaso con la terapia electroconvulsiva. (3 puntos).

Otra forma de clasificar la depresión resistente es según la categorización propuesta por “Kasper and Akimova” en 2013, nos permite clasificar la depresión según la respuesta al tratamiento:

Depresión con respuesta inadecuada al tratamiento:	Depresión en la que la respuesta al tratamiento es insuficiente
Depresión con tratamiento sin respuesta:	Depresión en la que la respuesta al tratamiento tras la utilización de dos opciones terapéuticas es insuficiente
Depresión refractaria al tratamiento:	Depresión en la que la respuesta tras la utilización de varias opciones terapéuticas, al menos tres, es insuficiente.
Depresión crónica:	Depresión en la que los síntomas permanecen durante más de dos años. ¹⁰

Otra clasificación de la depresión es el “Maudsley Staging Model” (MSD) adaptada por “Ruhe et al., 2012”, que otorga diferente puntuación según el parámetro a estudio:

Según la duración:	<ul style="list-style-type: none"> - 12 meses o menos (1 punto) - entre 13 y 14 meses (2 puntos) - 24 meses o más (3 puntos)
Según la gravedad de los síntomas:	<ul style="list-style-type: none"> - subsindrómico (1 punto) - sindrómico: medio (2 puntos), moderado (3 puntos) - grave sin psicosis (4 puntos) - grave con psicosis (5 puntos)
Número de tratamientos fracasados:	<ul style="list-style-type: none"> - 1-2 medicaciones (1 punto) - 3-4 medicaciones (2 puntos) - 5-6 medicaciones (3 puntos) - 7-10 medicaciones (4 puntos) - 10 o más medicaciones (5 puntos)
Pautas de aumento de dosis:	<ul style="list-style-type: none"> - no usadas (0 puntos) - usadas (1 punto)
ECT (Electroconvulsive Therapy):	<ul style="list-style-type: none"> - no usada (0 puntos) - usada (1 punto)¹⁴.

4.3 PREVALENCIA ESTIMADA

Como se menciona anteriormente, la DRT constituye uno de los mayores retos para la Psiquiatría en la actualidad. Su prevalencia es bastante elevada, se estima que el 44% de los pacientes no responde al menos a dos terapias antidepresivas y el 33% de los pacientes no responde a cuatro terapias antidepresivas. Así mismo, la prevalencia del suicidio en los pacientes con DRT es también muy elevada, es el doble que en los pacientes con Depresión no resistente al tratamiento y hasta quince veces mayor que en la población general ¹⁵.

La DRT es una patología más frecuente en los ancianos, actualmente el número de ancianos con depresión resistente al tratamiento representa un tercio de los ancianos deprimidos ². También debemos tener en cuenta, que la prevalencia de la depresión es cada vez mayor en los niños y los adolescentes, los cuales presentan unos índices de morbilidad y tendencias suicidas bastante significativas ¹⁶.

En la actualidad se han publicado diferentes estudios sobre la prevalencia de la depresión resistente al tratamiento.

Uno de ellos es el estudio STAR*D (Alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión) que fue elaborado en Estados Unidos y constituye uno de los mayores estudios de depresión aleatorizados hasta el momento. Determinó que más de la mitad de los pacientes tratados tanto en atención primaria como en atención especializada de Psiquiatría no consiguen remitir la enfermedad tras la administración del tratamiento correspondiente. Así mismo, también determinó que el 33% de los pacientes no logra la remisión de la enfermedad tras haber administrado cuatro cursos de tratamiento a corto plazo.

Otro estudio sobre prevalencia de la depresión resistente al tratamiento es el estudio europeo GSRD que determinó que, de los pacientes con depresión tratados en centros especializados, el 50,7% resultaron ser resistentes al tratamiento ¹²⁻¹⁷.

Según la WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) menos del 25% de las depresiones mejoran levemente con respecto al estado inicial y se definen como DRT, entre el 26-49% de los pacientes los síntomas disminuyen con respecto al estado basal y se considera como respuesta parcial y en más del 50% de los pacientes los síntomas disminuyen considerablemente con respecto al estado basal y se considera como una depresión que responde adecuadamente al tratamiento. ¹⁰

Otro estudio es el “CoBaT” (Cognitive behavioural therapy). Se trata de un ensayo controlado aleatorio (ECA) multicéntrico que estudió la resistencia de la depresión al tratamiento, basándose en la eficacia de la farmacoterapia y de la terapia cognitivo-conductual. El estudio se basó en la atención primaria de Reino Unido, en los centros de Bristol, Exeter y Glasgow. Los pacientes a estudio tenían entre 18 y 75 años y habían sido tratados con antidepresivos (a una dosis adecuada para la depresión) durante los últimos cuatro meses. Se excluyeron aquellas personas con trastorno bipolar, psicosis o problemas graves relacionados con el consumo de alcohol u otras sustancias, así como aquellas personas que no podían completar los cuestionarios del estudio o para las que el

estudio se consideraba inapropiado. Aquellos pacientes que decidieron participar en el ensayo, tuvieron que completar un cuestionario, una medida validada de autoinforme de síntomas depresivos, el Inventario de Depresión de Beck - versión dos (BDI-II). En el que se preguntaba sobre la medicación antidepresiva, duración del tratamiento, cumplimiento del mismo... Así mismo también incluía factores sociodemográficos como edad, sexo, situación laboral, estado civil, nivel de estudios, tipo de vivienda y situación financiera.

La atención primaria de Reino Unido definió la DRT como “aquellos pacientes que obtuvieron una puntuación ≥ 14 en el BDI-II, y que habían estado tomando medicación antidepresiva a una dosis adecuada, durante al menos 6 semanas”.

	n	%	95%CI
BDI-II ≥ 14 y adherencia a su medicación (DRT)	1177	5.3	52.8-57.8
BDI-II ≥ 14 pero sin adherencia al tratamiento	458	1.5	19.4-23.6
BDI-II < 14 (síntomas mínimos)	494	3.2	20.9-25.5

BDI-II = Inventario de Depresión de Beck-versión dos

El 55% de los pacientes cumplían con la definición de DRT, es decir, presentaban un BDI-II ≥ 14 y adherencia a su medicación. El 22% de los pacientes tenía una puntuación BDI-II ≥ 14 pero no se había adherido al tratamiento correctamente y el 23% de los pacientes presentaban síntomas mínimos, de los cuales, la mayoría (n = 401; 81%, 95% CI = 78% a 84%) se habían adherido a su medicación.

Finalmente podemos concluir, que según el ensayo controlado aleatorio multicéntrico CoBaIT, la prevalencia de la depresión resistente al tratamiento en la atención primaria de Reino Unido era del 55% (IC del 95% = 53% a 58%)¹⁷.

4.4 FACTORES DE RIESGO

Según el estudio multicéntrico europeo (n=702) de Souery y otros (2007), algunos de los factores clínicos que se asocian con resistencia al tratamiento son (en orden de menor a mayor nivel de importancia):

- Trastorno de ansiedad (p<0.001)

- Trastorno del pánico ($p < 0.001$)
- Riesgo actual de suicidio ($p < 0.001$)
- Gravedad del episodio actual ($p = 0.001$)
- Número de hospitalizaciones ($p = 0.003$)
- Fobia social ($p = 0.008$)
- Episodios recurrentes versus episodios únicos ($p = 0.009$)
- Edad temprana al inicio ($p = 0.009$)
- Rasgos melancólicos ($p = 0.018$)
- Falta de respuesta al primer tratamiento con antidepresivos ($p = 0.019$)
- Trastorno de personalidad (DSM-IV) ($p = 0.49$)⁵

Con el objetivo de identificar predictores de la DRT se han evaluado diferentes factores clínicos y sociodemográficos. Así mismo, la existencia de diferentes definiciones de DRT limita considerablemente la comparación de los diferentes estudios relacionados con la depresión resistente, algunos de los factores predictores más importantes desde el punto de vista clínico son:

- La gravedad de la depresión: la gravedad de la patología ha sido demostrada como un claro factor de riesgo para la resistencia al tratamiento.
- Duración de la enfermedad: la relación entre la duración de la depresión y la resistencia al tratamiento ha sido estudiada por la literatura y se ha demostrado que una mayor cronicidad o una mayor duración de la enfermedad predicen un aumento de la falta de respuesta a los tratamientos antidepresivos.
- Edad de inicio: se ha demostrado una mayor incidencia de depresiones resistentes al tratamiento cuanto más temprana sea la edad de inicio de misma.
- Comorbilidades psiquiátricas: contribuyen a la resistencia al tratamiento. Así mismo, los pacientes con características psicóticas, trastornos de personalidad, ansiedad u otros trastornos relacionados tienen menor probabilidad de responder adecuadamente al tratamiento con antidepresivos, psicoterapia y ECT. Los pacientes con trastornos de la personalidad suelen debutar a edades tempranas, lo que, como mencionaba anteriormente, agrava el pronóstico y disminuye la probabilidad de éxito al tratamiento. Comparando los pacientes ansioso-depresivos con los no ansioso-depresivos, se observa que los primeros presentan un mayor riesgo de intento de suicidio, deterioro funcional, un curso más largo de la enfermedad y mayor gravedad de la depresión.
- Comorbilidades médicas: algunas patologías como la diabetes ¹³, tanto la diabetes tipo I en la cual la prevalencia de la depresión es hasta tres veces mayor que en la población general, como en la diabetes tipo II en la que la prevalencia de la depresión es casi el doble que en la población general, no obstante la relación entre la diabetes y la depresión no está del todo clara, pero si podemos afirmar que el riesgo de padecer depresión aumenta en los pacientes con diabetes ¹⁸; la enfermedad de las arterias coronarias; el cáncer, donde debemos tener en cuenta, que la depresión es más frecuente que en la población general, además, muchos de los tratamientos antidepresivos pueden interferir con los agentes de la quimioterapia y empeorar los síntomas del propio cáncer, la sertralina y el citalopram son dos de los fármacos más empleados en pacientes con cáncer ya que suelen ser bastante bien tolerados y se

consideran agentes de primera línea ¹⁹; o el dolor crónico. Todos ellos pueden aumentar el riesgo de resistencia al tratamiento si no son diagnosticadas o tratadas adecuadamente ¹³.

- El consumo de alcohol es un problema importante que afecta de primera mano a la depresión y repercute negativamente en el tratamiento de la misma ²⁰, asociándose a una mayor resistencia al tratamiento ¹³. Así mismo, los trastornos por consumo de alcohol (AUD) y la depresión mayor (DM) están vinculados, la presencia de algún trastorno por consumo de alcohol, incrementa el riesgo de padecer una depresión mayor ²¹. El uso de antidepresivos en pacientes con depresiones recurrentes y dependencia al alcohol resulta beneficioso, ya que el riesgo de desarrollar efectos adversos, sobre todo, con los nuevos tipos de antidepresivos (ISRS) es mínimo ²⁰.
- Estrés: existen múltiples estudios neurobiológicos que relacionan el estrés y la depresión, esto se puede explicar mediante la profundización en el estudio de las vías biológicas que relacionan a ambos, lo que nos permitirá comprender su fisiopatología. El eje HPA (eje hipotalámico-pituitaria-suprarrenal), el factor liberador de corticotrofina (CRF) y los glucocorticoides son fundamentales en la producción del estrés. Por lo tanto, las mutaciones que se produzcan en los genes que codifican a alguno de estos mediadores pueden aumentar el riesgo de padecer estrés. Por ejemplo, la sobreexpresión de los receptores de los glucocorticoides (GR) en el cerebro, favorecen el aumento de la ansiedad y la labilidad afectiva. En el seno de las investigaciones sobre el estrés y su relación con la depresión, se descubrió la plasticidad del cerebro tanto a nivel estructural como funcional, mediada fundamentalmente por hormonas, de modo que se profundizó en el estudio de la epigenética y se observó que los factores ambientales también influían en el desarrollo de la estructura cerebral. Las conclusiones constantes de todos estos estudios son la clara relación entre el estrés y el aumento del riesgo de la depresión (Donaldson et al, 2016; Culverhouse et al, 2017). El estrés agudo y crónico altera el funcionamiento de múltiples sistemas como el sistema inmune, metabólico, neuroendocrino y a su vez esto puede verse reflejado en el comportamiento. El sistema inmunológico es un ejemplo claro, ya que, el estrés crónico afecta al número de citoquinas proinflamatorias y también influye en las citoquinas sistémicas. La mayoría de los cambios que se producen debido al estrés agudo o crónico son “adaptables”, pero en aquellos individuos que son más vulnerables y susceptibles estos cambios muchas veces se vuelven “inadaptables” o incluso en algunas situaciones irreversibles. Por lo tanto, el objetivo de las investigaciones sería lograr cambios adicionales en aquellos pacientes más susceptibles y evitar así esa inadaptación, permitiéndoles tener una mayor plasticidad ²².

Desde el punto de vista sociodemográfico otros factores que también pueden influir en la resistencia al tratamiento son:

- Edad: los pacientes de mayor edad tienen un mayor riesgo de no responder adecuadamente al tratamiento, sin embargo, se ha visto que muchos pacientes de edad avanzada pueden haber sido etiquetados de forma errónea como resistentes al tratamiento debido a diversos factores relacionados con el diagnóstico y el tratamiento ¹³.
- Sexo: los hombres y las mujeres responden de forma diferente a los eventos estresantes, así mismo, también existen diferencias entre ambos a nivel de la

plasticidad tanto estructural como funcional del cerebro. Algunos autores como “McEwen y Morrison” en el año 2013, “Hodes” en el año 2015 o “Labonté” en el año 2017 sostienen que los hombres y las mujeres pueden hacer las mismas cosas tanto a nivel cognitivo como a nivel emocional, lo que difiere es la “estrategia” que emplean para ello ²². La incidencia de la depresión en las mujeres es prácticamente el doble a la de los hombres ²³ y esta diferencia se multiplica durante los años reproductivos de las mujeres, lo que se debe, en parte, a la activación de los esteroides sexuales femeninos. Las alteraciones del estado de ánimo se relacionan con las etapas en las que hay un exceso de hormonas sexuales, como son la fase lútea del ciclo menstrual (síndrome premenstrual); el uso de anticonceptivos hormonales; el embarazo, aunque esta etapa es más compleja, porque durante el embarazo aumenta el riesgo de recaída de la depresión, pero disminuye el riesgo de padecer formas graves de depresión que requieran hospitalización o incluso que conlleven al suicidio. Por el contrario, aquellas etapas de la vida, en las que las mujeres experimentan una deficiencia hormonal, como el periodo posparto o la perimenopausia, conllevan un mayor riesgo de depresión ²⁴. Así mismo, las mujeres suelen presentar mayor índice de resistencia al tratamiento en comparación con los hombres, por lo que, todos estos factores contribuyen a la inclusión del sexo como factor de riesgo para la depresión resistente al tratamiento ¹³.

También se han visto implicados en la depresión resistente al tratamiento diversos factores tanto biológicos como genéticos:

- Factores biológicos:
 - Activación del sistema inflamatorio: se cree que existe una relación bidireccional entre la inflamación y la depresión. Existe la hipótesis de que la coenzima Q10 (CoQ10), sintetizada a partir de la tirosina de los aminoácidos, tiene efectos antiinflamatorios y se ha estudiado como un posible tratamiento para la DRT. Niveles bajos de CoQ10 en la depresión pueden indicar una respuesta inflamatoria mayor. Siguiendo la línea de los hallazgos anteriores, que vinculan la DRT con una mayor activación del sistema inflamatorio, la suplementación de CoQ10 podría resultar beneficiosa para tratar la depresión resistente.
 - Alteración de la regulación del eje HPA (hipotalámico-pituitaria-suprarrenal): la hiperactividad del eje HPA se ve favorecida por la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que favorece la liberación de la hormona cortisol, la hormona del estrés, que se ha visto que esta elevada en los pacientes deprimidos.
 - Sistemas y circuitos neuronales: se ha observado que el volumen del hipocampo reducido es un factor de riesgo para la depresión y la resistencia al tratamiento. Así mismo, el volumen reducido de otras estructuras cerebrales, como el orificio del córtex, que tiene una conectividad recíproca con el hipocampo, también se ha observado en múltiples pacientes con DRT.
 - Disfunción de neurotransmisores: la teoría de que en la depresión existe una disfunción de los neurotransmisores, se basa en la hipótesis de que la depresión se produce una disminución de la disponibilidad de los neurotransmisores de las monoaminas (fundamentalmente de la noradrenalina y de la serotonina).

Otro neurotransmisor que puede estar implicado en la resistencia al tratamiento de la depresión es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, del cual se han registrado niveles más bajos en pacientes con DRT sin medicación²⁵.

- Factores hereditarios: existen múltiples estudios que afirman la relación entre determinados factores hereditarios y la depresión. El riesgo de padecer depresión se multiplica por tres si en la familia hay alguien que la padezca. No obstante, como ocurre en otras patologías psiquiátricas, el riesgo de heredar la patología es poco específico, lo que determina es una mayor vulnerabilidad para padecerla.
- Factores genéticos: también existen múltiples estudios que afirman la relación entre determinados factores genéticos y la depresión. A día de hoy no se conocen cuáles son los genes exactos que están implicados en la depresión. En el año 2013 el “Grupo de Trabajo de MDD y la GWAS Psiquiátrica” realizó un estudio en más de 76.000 personas en el que se examinaron 1,2 millones de polimorfismos de un determinado nucleótido pero los resultados fueron poco concluyentes, ya que “ningún locus alcanzó importancia en todo el genoma”. Los autores explicaron, que el trastorno depresivo es muy heterogéneo y por ello, para poder descubrir los factores genéticos implicados, se tendrán que hacer estudios con más muestras. En el año 2016 se realizó otro estudio en el que se incluyeron 460.000 sujetos y además, se tuvieron en cuenta los datos preexistentes de GWAS. Los genes que se vieron que estaban implicados en la génesis de la depresión, eran genes relacionados con la regulación transcripcional durante el desarrollo neuronal. Existen más estudios sobre los factores genéticos de la depresión, pero muchos de los genes que se han descubierto que están implicados, al igual que en otras patologías psiquiátricas como la esquizofrenia, el autismo o el trastorno bipolar, son de naturaleza reguladora y están relacionados con el desarrollo, de modo que, a menudo están relacionados con la epigenética. Por lo tanto, todos los hallazgos genéticos que se han reportado hasta ahora, contribuyen a una mayor susceptibilidad y vulnerabilidad, pero no son del todo específicos para una determinada enfermedad. Por otro lado, las mutaciones que se pueden producir en los genes que codifican los componentes de las vías implicadas en la patogenia de la depresión pueden aumentar el riesgo de su desarrollo, como por ejemplo:
 - Polimorfismos en la región promotora de 5HTTLPR
 - Mutaciones en el eje HPA
 - Interacción entre los polimorfismos del BDNF y el NTRK2.
- Factores epigenéticos: la coexistencia de determinados factores ambientales, junto con una expresión genética específica, puede favorecer la vulnerabilidad de las personas a la depresión y a la falta de respuesta al tratamiento. Aquellas personas que son más vulnerables, si sufren un evento traumático o negativo tienen un mayor riesgo de desarrollar un evento inicial de depresión, sin embargo, en los casos recurrentes de depresión esta relación no se mantiene de forma tan clara, algunos estudios explican que la enfermedad es como si adquiriese “vida propia” y fuese empeorando poco a poco, pero de manera independiente a los episodios negativos o traumáticos, es decir, se está produciendo una pérdida de plasticidad adaptativa lo que supone un aumento del riesgo de recaídas. Por lo tanto, desempeñan un papel muy importante tres

factores: la susceptibilidad genética, los factores ambientales y la neuroplasticidad inadaptada. Los acontecimientos estresantes y negativos que tienen lugar durante la infancia aumentan fuertemente el riesgo de padecer depresión en el futuro ²²⁻²⁵.

- Factores de la personalidad
 - Disfunción de la personalidad: la disfunción de la personalidad medida por la Escala de Evaluación Estandarizada de Personalidad-Abreviada (SAPAS), ha predicho una respuesta más pobre a corto plazo (6 semanas) al tratamiento con antidepresivos en una gran muestra de pacientes externos deprimidos ($N = 82299$).
 - Altos niveles de inhibición social: aquellos pacientes con niveles de inhibición social muy elevada, medida por la Escala de Inhibición Social (SI), se ha observado que se asocian con mayor frecuencia a la DRT, ya que al estar socialmente inhibidos, tienen mayor dificultad para crear y mantener las redes sociales necesarias para regular el estrés de la vida cotidiana y la depresión ²⁵.

4.5 ESTRATEGIAS DE ABORDAJE TERAPÉUTICO:

El objetivo de todo tratamiento antidepresivo es lograr la remisión completa de los síntomas y restablecer de esta forma, la eutimia. Se suele emplear la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAMD-17) que establece, que un paciente ha logrado la remisión de la enfermedad cuando consigue disminuir la puntuación inicial en dicha escala en más de un 50% o cuando alcanza una puntuación menor o igual a siete. No obstante, esto resulta algo confuso ya que, algunos de los pacientes que logran alcanzar dichos objetivos presentan síntomas residuales y en algunos casos deficiencias funcionales ¹².

La depresión puede tratarse de diferentes formas, como primera opción se utiliza la combinación de farmacoterapia más psicoterapia, a lo que llamamos terapia combinada. Sin embargo, los ensayos clínicos no han establecido la superioridad de ninguna combinación específica de medicación/psicoterapia. Una alternativa razonable a la terapia combinada para el tratamiento inicial de la depresión mayor es la farmacoterapia sola o la psicoterapia sola.

El uso de farmacoterapia más psicoterapia, farmacoterapia sola o psicoterapia sola constituyen las pautas de práctica de la Asociación Americana de Psiquiatría y el Instituto Nacional del Reino Unido para la Excelencia en la Salud y el Cuidado (NICE). No obstante, la NICE recomienda la psicoterapia para el tratamiento inicial de los pacientes con depresión leve, debido a que la relación riesgo-beneficio de la farmacoterapia no justifica su uso para síntomas relativamente leves.

-Farmacoterapia:

El tratamiento inicial farmacológico para los pacientes con depresión mayor unipolar incluye los antidepresivos de segunda generación y dentro de estos la primera opción son los ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) ya que dada su eficacia y tolerabilidad en ensayos aleatorios son la clase de antidepresivos más recetados. No obstante distinguimos varios tipos:

- ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina.
- IRSN: Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y Norepinefrina
- Antidepresivos atípicos
- Moduladores de la serotonina

Por otro lado, también disponemos de los de primera generación, más antiguos:

- Antidepresivos tricíclicos
- IMAO: Inhibidores de la Monoaminooxidasa ²⁶

También existen otras alternativas farmacológicas, como:

- Litio: se utiliza esencialmente para prevenir la recurrencia de la manía y el trastorno depresivo. El aumento del litio ha sido una de las estrategias más estudiadas en la literatura del tratamiento. Recientemente, se han realizado diversos estudios en los que se ha confirmado la eficacia de esta combinación y el aumento de la rapidez de la respuesta.
- Anticonvulsivos: el uso de fármacos anticonvulsivos asociados a los antidepresivos ha mostrado efectos variables en los ensayos. El anticonvulsivo que científicamente presenta mayor utilidad para incrementar la acción de los antidepresivos es la lamotrigina.
- Antipsicóticos: el uso de antipsicóticos típicos combinados con antidepresivos tiene un efecto reducido para el tratamiento de la depresión, sin embargo, recientemente se ha empezado a utilizar la combinación de antipsicóticos atípicos (como la quetiapina, la risperidona, el aripiprazol o la olanzapina) con antidepresivos (ISRS) lo que ha supuesto una alternativa terapéutica prometedora. Ni los ISRS, ni los antipsicóticos por separado producen un efecto similar al producido tras combinarlos.
- Tiroxina: las hormonas tiroideas pueden modular el efecto de los antidepresivos, por ejemplo, la T3 (triiodotiroinina) y la T4 (levotiroxina) se utilizan para aumentar el efecto de los antidepresivos tradicionales. Existen menos evidencias científicas en relación con los ISRS. Esto se debe a que los cambios en el estado de la tiroides pueden influir en el estado de ánimo y producir sintomatología depresiva. Existe relación entre el hipotiroidismo y la depresión.
- Buspirona: el uso de buspirona asociada a los antidepresivos ha demostrado que tiene propiedades antidepresivas. Favorece la liberación de serotonina
- Pindolol: es un agonista del receptor 5HT 1A, que se utiliza para aumentar el tratamiento antidepresivo. Su efectividad se basa en que uno de los mecanismos responsables de la falta de respuesta a los antidepresivos es el aumento de la concentración de 5HT a nivel de la hendidura sináptica, disminuyendo así, la liberación del neurotransmisor; un proceso que parece estar mediado por la presa los receptores somatodérmicos 5HT 1A de modo que, esta es la base de la estrategia.²⁷
- Esketamina: es el S-enantiómero de la ketamina racémica y actúa como antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Antes de descubrir su potencial como

antidepresivo fue utilizado durante décadas como anestésico. Actualmente se está desarrollando como un dispositivo de aerosol nasal para su posible uso terapéutico en pacientes con DRT y está bajo revisión prioritaria en el Ministerio de Salud de Canadá. En un ensayo de fase III, se ha demostrado que la esketamina más un antidepresivo recién iniciado supone una mejora significativa en las puntuaciones de la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), así mismo, también se observó que redujo y retrasó de manera significativa los episodios de recaída. Estudios recientes observaron que la esketamina consigue reducir los síntomas de la depresión ansiosa en mayor medida que los de la depresión no ansiosa, esto supone un gran descubrimiento, ya que, la depresión ansiosa suele suponer mayor desafío terapéutico. Así mismo, se ha visto que la esketamina disminuye rápidamente la ideación suicida y que resulta más eficaz en pacientes con antecedentes familiares de alcoholismo. A pesar de todas estas ventajas que supone el uso de la esketamina como antidepresivo, sus efectos no suelen mantenerse durante más de una semana. Además, también se observaron efectos secundarios de gravedad leve o moderada como son la elevación de la presión arterial, efectos disociativos y sedación, que se resolvieron a las pocas horas. Las propiedades psicoactivas de la esketamina le confieren el potencial de crear adicción y abuso. Por el momento solo se ha aprobado su comercialización en EE.UU ⁷⁻¹²

- Escopolamina: es un antagonista del receptor de la acetilcolina muscarínico, disminuye de forma rápida los síntomas de la depresión. Al igual que la ketamina, la escopolamina es un antidepresivo de acción rápida (RAAD) y por lo tanto, resultan de gran utilidad para solventar situaciones agudas como pueden ocurrir en las unidades de hospitalización y en los departamentos de emergencia ¹².

-Psicoterapia:

Aunque los antidepresivos son el tratamiento de primera línea para la depresión, solamente un tercio de los pacientes con depresión responden de forma plena a la farmacoterapia.

Existen diferentes tipos de terapias para tratar la depresión mayor unipolar:

- Terapia cognitiva-conductual (TCC)
- Terapia interpersonal (TIP): se basa en identificar y modificar los problemas en las relaciones sociales y personales que contribuyen a la depresión.
- Activación del comportamiento
- Terapia familiar y de pareja
- Terapia de resolución de problemas
- Psicoterapia psicodinámica: se centra en las experiencias pasadas y en la forma en que éstas pueden contribuir al estado mental actual de modos en los que la persona no sea consciente.
- Psicoterapia de apoyo.

A la hora de seleccionar una opción u otra, no existen evidencias claras de superioridad entre ellas; por lo tanto, la elección la realizaremos en función de la disponibilidad y preferencias del paciente. La TCC y la psicoterapia interpersonal son las

más frecuentemente seleccionadas porque se han estudiado más en profundidad que otras modalidades de psicoterapia.

Después de revisar bibliografía relacionada con las diferentes formas de psicoterapia en pacientes que no han respondido a la farmacoterapia antidepresiva, Kasper y Montgomery revelan que los pacientes que no han respondido a uno o dos ensayos de medicación antidepresiva tienen una probabilidad de entre el 30 y el 50% de responder a una psicoterapia focalizada (Kasper y Montgomery 2013) reconociendo que el diagnóstico de la depresión resistente al tratamiento supera con creces el desarrollo y la disponibilidad de tratamientos eficaces^{26 y 27}.

Por otro lado, nos encontramos con la evidencia científica del beneficio que suponen algunas actividades, que aunque lo más probable es que no sustituyan a ninguna otra terapia, suponen otra alternativa. Algunas de estas actividades son:

-Autoayuda guiada por el médico: supone una alternativa a la psicoterapia, que ha demostrado grandes evidencias en los pacientes con trastorno depresivo leve. No es tan eficaz para aquellos casos moderados-graves.

-Actividades de relajación: una de las técnicas de relajación que se emplean en los pacientes con depresión mayor unipolar es la relajación muscular progresiva o el entrenamiento autógeno, por otro lado resulta positivo, el alentar por parte del clínico la “activación conductual” que consiste en la realización de actividades positivas que pueden haber cesado debido a la depresión.

-Ejercicio: es una muy buena opción como tratamiento complementario, además, el ejercicio puede proporcionar otros beneficios para la salud más allá del alivio de la depresión.²⁶ La literatura reciente ha demostrado que los niveles más altos de actividad física (AF) y el ejercicio confieren efectos protectores sobre la depresión. Además, el ejercicio ha demostrado su eficacia para reducir los síntomas en las personas con depresión.²⁸

-Yoga: es una actividad que ha resultado ser beneficiosa como terapia complementaria para el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos como la depresión, la DRT, la ansiedad, el trastorno del pánico, entre otros¹⁶.

-Terapia electroconvulsiva (TEC): Al igual que la estimulación magnética transcraneal y la estimulación del nervio vago, se basa en la utilización de energía electromagnética para modificar la actividad cerebral. La TEC es considerada como la gold estándar por muchos clínicos. Las directrices de los institutos nacionales (NICE 2003) establecen que la TEC sólo debe emplearse para lograr una mejora rápida y a corto plazo cuando otras alternativas terapéuticas hayan fracasado o cuando el estado del paciente sea potencialmente mortal. Uno de los efectos secundarios más importantes es el deterioro temporal de la memoria - amnesia retrógrada y anterógrada, no obstante como algunas de estas alteraciones son características de la propia patología psiquiátrica cuesta diferenciar lo que es atribuible a la patología y lo que es a la TEC. El estudio Prolongando la Remisión en la Depresión en la Tercera Edad (PRIDE) demostró que la TEC combinada con un antidepresivo resulta eficaz para prevenir las recaídas en pacientes de 60 años o más que padecían depresión grave (Kellner y otros, 2016a, 2016b).^{14 y 27}

-Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr): emplea la energía electromagnética para modificar la actividad cerebral. La EMTr se basa en el uso del campo magnético pulsado. El efecto antidepresivo de la EMTr fue estudiado por Pascual-Leone y otros en 1962 y, poco después, centros neuropsiquiátricos de todo el mundo comenzaron a investigar la eficacia de la EMTr en el tratamiento para la depresión grave. En la actualidad los dispositivos empleados producen hasta 50 estímulos por segundo y pueden hacer modificaciones en áreas cerebrales específicas. A diferencia de la TEC, no produce ningún deterioro cognitivo, no requiere anestesia general y no es una técnica invasiva. Además de para la depresión, la EMTr se ha estudiado para tratar otras patologías psiquiátricas como el trastorno bipolar, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la alucinación auditiva en la esquizofrenia, la catatonía, el trastorno de estrés postraumático y debido a su capacidad para aliviar el dolor ha sido objeto de estudio para tratar otras patologías como la migraña, la fibromialgia, el dolor neuropático, el Parkinson, entre otros ²⁷⁻²⁹.

-Estimulación del nervio vago (ENV): tuvo su origen en la observación los pacientes con epilepsia tratados con ENV, los cuales mostraban mejorías tanto en el estado de ánimo como en la cognición (Rosenbaum & Henninger 2000). El dispositivo es un generador del tamaño de un marcapasos cardíaco que se implanta en la parte superior del tórax, desde donde se conecta con el nervio vago izquierdo del cuello, cerca de la arteria carótida. El generador está programado para estimular cada 3-5 minutos y el impulso puede durar 30 segundos. Los efectos adversos son mínimos. Un estudio europeo afirmó que la tasa de respuesta era del 53% al cabo de dos años (Bajbouj et al. 2010) por lo tanto no constituye una opción de tratamiento agudo para tratar la DRT ²⁷.

-Neurocirugía: se basa en la utilización de técnicas que tienen como objetivo cortar las conexiones neurales entre la corteza prefrontal y los centros de emoción del sistema límbico ²⁷. Las principales técnicas ablativas empleadas en la neurocirugía son la cingulotomía anterior, la tractotomía subcaudada, la leucotomía límbica y la capsulotomía anterior. También existen otras modalidades emergentes y más actuales como son la cirugía de radiación con bisturí de rayos gamma (GKRS) y el ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética (MRgFUS), ambas con técnicas ablativas pero no invasivas. La eficacia de dichas intervenciones se estudió basándose en escalas estandarizadas de calificación de la depresión, como la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAMD-17), la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), y el autocalificado Inventario de Depresión de Beck (BDI).

- Cingulotomía anterior: sus inicios fueron hace muchos años y los primeros en realizarla fueron Whitty y otros, que trataron a pacientes con esquizofrenia y algunos casos de la llamada antiguamente “melancolía”. La cingulotomía anterior consistía en “la remoción bilateral de un bloque de tejido del área de Brodmann, con un volumen de 40 x 10 x 10 mm”. Con los años se fueron realizando cambios en el procedimiento, como la realización de lesiones unilaterales donde se observó que los pacientes no reportaban tantos beneficios como aquellos que se sometían al tratamiento bilateral, otro de los cambios fue la utilización de rayos X y una escala de centímetros que se colocaba en el cuero cabelludo del paciente. Recientemente se realizó un estudio en el Massachusetts General Hospital en pacientes con DRT a los cuales primero se les sometió a una cingulotomía anterior bilateral con lesiones únicas y posteriormente se

les realizaron hasta tres lesiones bilaterales. Actualmente los autores sostienen que un mayor número de lesiones anteriores y un menor volumen de lesiones supone mayor beneficio en la respuesta clínica, tal y como se evidencia en la disminución de las puntuaciones de la HAMD-17 y la MADRS.

- **Tractotomía subcaudada:** consiste en la destrucción de tres zonas de la sustancia blanca, las fibras de proyección que van tanto desde la corteza frontal como desde el área 13 hasta el núcleo ventromedial del hipotálamo, la amígdala de la materia blanca y las conexiones existentes entre el área 13 y la corteza frontal. Algunos de los inconvenientes que se reportaron sobre esta técnica fueron la aparición de cambios en la personalidad de los pacientes y convulsiones. Posteriormente también se fue modificando el procedimiento y se pasó a incluir solamente los 20 mm de la parte posterior de la lesión, de esta forma se conseguía evitar la formación de cicatrices cerebrales innecesarias que podían estar relacionadas con los cambios de personalidad y las convulsiones. Recientemente se realizó una tractotomía subcaudada a 7 pacientes con depresión que no respondía a ningún tratamiento, pasados doce meses tras la intervención, 5 (71,4%) de ellos han mejorado notablemente y por tanto los podemos clasificar como respondedores (han disminuido en más de un 50% la puntuación en la HAMD-17) y los otros 2 (28,6%) restantes han mejorado pero no han logrado disminuir la puntuación obtenida en la HAMD-17 en un 50%. Por lo tanto, ningún paciente empeoró.
- **Leucotomía límbica:** la técnica consiste en la realización de tres lesiones bilaterales en la parte inferior del cuadrante medio del lóbulo frontal, las lesiones deben tener un diámetro de 8mm aproximadamente y además son lesiones criogénicas, que se consiguen mediante el enfriamiento de la punta de la sonda a -70°C durante cinco minutos. Algunos de los efectos secundarios estudiados de la leucotomía límbica son la pérdida de memoria postoperatoria transitoria, cefalea, “pereza”, falta de control de esfínteres y comportamientos “perseverantes”. Así mismo, no se han registrado efectos adversos tales como aumento de peso, epilepsia postoperatoria, cambios en los niveles de inteligencia de los pacientes, embotamiento emocional, entre otros.
- **Capsulotomía anterior:** se ha empleado para tratar tanto la DRT como los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC). En el tratamiento para la DRT se ha observado una disminución de la puntuación en la HAMD-17 del 57% y en el tratamiento del TOC, también se ha observado una disminución de la puntuación en la Escala Obsesivo Compulsiva de Yale-Brown (YBOCS). Algunos de los efectos adversos que se han registrado son incontinencia urinaria, cefalea, confusión postoperatoria, fatiga, embotamiento emocional subjetivo, dificultad para realizar pensamientos de orden superior e ideas...

Las nuevas técnicas surgen con el objetivo de disminuir los riesgos y aumentar la seguridad para el paciente. Algunas de estas nuevas modalidades son:

- **Cirugía de radiación con bisturí de rayos gamma (GKRS):** se trata de una técnica no invasiva que emplea la radiación ionizante gamma. Cuando se enfoca directamente con el bisturí a un determinado punto del cerebro, permite destruir las células neuronales. De este modo se consigue el objetivo de manera no invasiva, lo que resulta una muy buena opción para aquellos pacientes que no pueden ser candidatos a la neurocirugía abierta. Los inconvenientes de este procedimiento consisten en el uso de radiación, la latencia de los resultados clínicos y la limitación de repetición del

tratamiento. Así mismo, debemos tener en cuenta que la exposición a la radiación debe realizarse de forma controlada, ya que, puede aumentar el riesgo de efectos secundarios adversos. A día de hoy la GKRS se emplea para tratar malformaciones vasculares, algunos tumores cerebrales y alteraciones del movimiento, pero todavía no se emplea para tratar la DRT. No obstante, se están realizando estudios para poder emplearla en múltiples trastornos psiquiátricos como los TOC.

- **Ultrasonido focalizado guiado por Resonancia Magnética (MRgFUS):** la técnica consiste en la realización de una lesión intracraneal mediante la utilización de energía acústica, dicha lesión se produce en el lugar donde convergen las fuentes de energía. Se emplea un casco diseñado específicamente para ello, mientras el cirujano es guiado mediante resonancia magnética en tiempo real, lo que le permite visualizar la realización de la lesión y ayudar a su correcta orientación. Es por tanto, un procedimiento no invasivo que permite reducir el riesgo de complicaciones intracraneales. Dada la capacidad del MRgFUS para realizar lesiones de pequeño tamaño se está comenzando a estudiar su utilización en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, así mismo, todas estas ventajas están impulsando su uso para tratar otras patologías como el temblor esencial o el dolor intratable.

Los resultados de todas estas técnicas son bastante esperanzadores tanto desde el punto de vista de la eficacia como desde el de la seguridad para el paciente. No obstante, son técnicas irreversibles, que cursan con la formación de lesiones que han de ser exactas y precisas. Con las nuevas técnicas como el MRgFUS el objetivo es lograr realizar lesiones lo más precisas posible y por tanto aumentar la seguridad del paciente ⁸.

4.5.1 Diferentes estrategias de abordaje ante fracaso terapéutico:

Si el paciente no responde adecuadamente al tratamiento disponemos de diferentes estrategias para tratar de conseguir la remisión de los síntomas. Algunas de estas estrategias son:

-Sustitución del fármaco: el cambio de un antidepresivo por otro de su misma clase no suele producir ningún beneficio adicional, mientras que la sustitución de un antidepresivo por otro con un mecanismo de acción diferente puede suponer un aumento de la tasa de respuesta. Debemos hacer una excepción con los ISRS, ya que los ISRS son estructuralmente diferentes y por lo tanto, el cambio de un ISRS por otro también puede resultar eficaz. Por otro lado debemos tener en cuenta la vida media del fármaco, por lo que si la vida media del fármaco empleado es muy larga tendremos que dejar periodos de lavado prudentes para no causar interacciones. Uno de los principales inconvenientes a la hora de cambiar de medicamento antidepresivo es la aparición de síntomas de interrupción además de la desventaja de que el paciente debe afrontar otro período de espera hasta que el nuevo medicamento produzca los resultados deseados.

-Terapia de combinación: consiste en el uso de más de un tipo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad. El uso de terapias combinadas tiene como principal desventaja las interacciones entre los medicamentos, pero cuando los pacientes no

responden a un determinado antidepresivo pueden beneficiarse de la adición de otro distinto. Por ejemplo, algunos estudios proponen la combinación de un ISRS con un antidepresivo tricíclico, basándose en la importancia de los inhibidores de la recaptación de norepinefrina en el tratamiento de dichos pacientes. Otra ventaja de las terapias de combinación es que nos permiten evitar los síntomas de interrupción debidos a la retirada del antidepresivo original y el paciente no tiene que afrontar otro período de espera hasta que aparezcan los resultados deseados.

-Terapia de aumento: el aumento de la dosis de un medicamento es una estrategia muy empleada en la DRT, suele emplearse cuando el paciente presenta una respuesta parcial al tratamiento inicial ¹²⁻²⁷.

4.5.2 Diferencias en el tratamiento psicofarmacológico de la depresión según el sexo

La variación de la eficacia de los tratamientos antidepresivos en los hombres y en las mujeres se basa en las diferencias fisiológicas entre ambos. Algunos de los factores que pueden influir son: la diferente distribución de la grasa corporal y del peso, el metabolismo hepático, los cambios fisiológicos y hormonales que se producen durante la pubertad, la menstruación y la menopausia; el vaciado gástrico, la producción de ácido y flujo sanguíneo esplánico; el volumen del plasma, los niveles de proteínas y la actividad de las enzimas; las tasas de transporte y despacho de drogas, las diferencias de los efectos secundarios según el perfil, las interacciones entre los estrógenos y la serotonina en el cerebro y el funcionamiento de la monoamina del cerebro, entre otros.

Como se menciona anteriormente, la incidencia de la depresión en las mujeres es prácticamente el doble que en los hombres, así mismo, en las mujeres la depresión suele ser más grave, suele iniciarse a una edad más temprana, con mayor aumento de peso, menor calidad de vida y mayor ansiedad de forma prolongada y recurrente que en los hombres.

Algunos estudios también observaron diferencias entre hombres y mujeres en relación a la adherencia al tratamiento. La adherencia se define como “el cumplimiento de la dosis y el régimen prescrito durante un período que se considera suficientemente adecuado para la respuesta terapéutica”. Los efectos secundarios de los fármacos pueden suponer una interrupción del tratamiento antes de lo deseado. Por ejemplo, el aumento de peso o la disfunción sexual. Un estudio mostró que las mujeres con depresión presentaban disfunción sexual con mayor frecuencia, pero esta mejoraba con el tratamiento con los ISRS, mientras que, en el caso de los hombres, la disfunción sexual empeoraba con el tratamiento con los ISRS.

Existen múltiples estudios que afirman que las mujeres responden mejor a los ISRS que los hombres y que la respuesta a los antidepresivos de las mujeres posmenopáusicas es menor que la de las mujeres jóvenes, pero los resultados de dichos estudios son poco concluyentes. Lo que sí que podemos afirmar, es que las diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta al tratamiento psicofarmacológico se basan en

las diferencias metabólicas que existen entre ambos, que repercuten en la farmacocinética, es decir, en la absorción, distribución y eliminación del fármaco. Las principales diferencias biológicas entre ambos sexos son los niveles plasmáticos, la producción de ácido gástrico, los tiempos de vaciado gástrico, los niveles de proteína plasmática y la actividad enzimática, que afectan a la farmacocinética del medicamento en su distribución y eliminación. Sin embargo, estas diferencias no se pueden utilizar como directrices para la práctica clínica como demuestra el siguiente ejemplo:

En el año 2010, Kornstein y otros realizaron un estudio en el que estudiaron pacientes ambulatorios con MDD (Trastorno Depresivo Mayor) mayores de 18 años, de los cuales 1805 eran mujeres y 1108 eran hombres. Les administraron durante ocho semanas desvenlafaxina o placebo y observaron mejoría en ambos sexos indistintamente.

En el año 2014, Kornstein y otros realizaron un segundo estudio multifásico, multicéntrico y doble ciego, en el que participaron pacientes ambulatorios adultos con MDD recurrente, de los cuales 670 eran mujeres y 377 eran hombres. Les administraron durante diez semanas de forma aleatoria venlafaxina de liberación prolongada o fluoxetina en fase aguda y tampoco observaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento según el sexo del paciente.

No existe una explicación consolidada para poder comprender estas contraindicaciones, no obstante, dichas incoherencias podrían ser explicadas por cuestiones metodológicas tales como la variación de edad entre las pacientes femeninas, la naturaleza del diagnóstico, los criterios para considerar la respuesta al tratamiento como efectiva, el cumplimiento del tratamiento o no, por parte de los pacientes, entre otros.

Por lo tanto, en la actualidad no existen indicaciones exactas para el clínico, el cual debe basarse en la orientación disponible y tener en cuenta que se pueden producir variaciones en la respuesta al tratamiento en función del sexo²³.

5. DISCUSIÓN

La depresión resistente al tratamiento es una patología que podemos definir como “la ausencia de mejoría de los síntomas de los pacientes con depresión tras la administración del tratamiento antidepresivo adecuado en las dosis y duración recomendadas” sin embargo, no está del todo clara, ya que, muchos de los pacientes que no responden al tratamiento antidepresivo, su fracaso terapéutico, se debe a la “heterogeneidad” de la propia depresión, es por ello, que resulta sumamente necesaria la individualización de cada paciente para poder analizar las posibles causas y elegir aquel tratamiento que sea más adecuado para su situación particular. En la actualidad, ni el DSM-5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) ni la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) reconoce a la DRT como una enfermedad

como tal, lo que dificulta enormemente su manejo en la clínica diaria. Dada la ausencia de consenso a la hora de tratar y manejar la DRT en la práctica clínica diaria surgen algunos problemas tales como:

- Prevenir el riesgo de fracaso terapéutico en un paciente deprimido es complicado, de esta forma, la identificación de un perfil de personalidad común para los pacientes con DRT podría ayudar a identificar dichos casos más fácilmente en la práctica clínica diaria.
- La toma de decisiones en caso de fracaso terapéutico es dudosa, ya que, no se dispone de directrices claras sobre cómo adaptar los tratamientos para este grupo de pacientes de forma unánime.
- La clasificación de los pacientes con DRT para poder indicar su grado de resistencia al tratamiento es confusa. A lo largo de la historia se han ido publicando diferentes clasificaciones como el “Thase and Rush staging method” en el año 1997, el “European staging method” en 1999, el “Massachusetts General Hospital staging method” en 2005, la categorización propuesta por “Kasper and Akimova” en 2013 o el “Maudsley Staging Model” (MSD) adaptada en el año 2012. Pero a día de hoy no existe consenso universal para la utilización de una u otra.

6. LIMITACIONES

A la hora de elaborar esta revisión bibliográfica la principal limitación encontrada ha sido la ausencia de criterios diagnósticos definidos y universales, lo que conlleva que en la práctica diaria a una mayor dificultad en su detección y en su diagnóstico, sobre todo, en determinadas situaciones debido a sus variables presentaciones y curso clínico.

En la actualidad el DSM-5 en el apartado de los trastornos depresivos, no incluye la depresión resistente. Así mismo la CIE-10 tampoco incluye la depresión resistente al tratamiento como una patología por sí misma.

Otra de las limitaciones importantes encontradas ha sido la heterogeneidad de los trastornos depresivos, lo cual dificulta su diagnóstico. Es muy importante conocer la patología en profundidad, ya que sus diferentes formas de presentación pueden enmascararla y por tanto retrasar, como se menciona anteriormente, su detección y diagnóstico.

Por otro lado también dificulta el manejo de la DRT, la falta de causas claras. La profundización en el estudio de las causas de la DRT resultaría muy útil para orientar al clínico en su diagnóstico.

Otra limitación grave con la que se encuentra el clínico en el día a día es la falta de directrices claras y exactas a la hora de pautar el tratamiento antidepressivo según el sexo, ya que no existen datos concluyentes sobre las diferencias que existen entre

hombres y mujeres en la respuesta al tratamiento. Como se explica anteriormente las diferencias en la respuesta al tratamiento entre ambos se basan en las diferencias fisiológicas y metabólicas existentes entre los hombres y las mujeres; como los niveles plasmáticos, la producción de ácido gástrico, los tiempos de vaciado gástrico, los niveles de proteína plasmática y la actividad enzimática, que afectan a la farmacocinética del medicamento en su distribución y eliminación; pero aun así estas diferencias no se pueden utilizar como directrices para la práctica clínica, tal y como se demuestra en el ejemplo de la venlafaxina, anteriormente citado.

La prevalencia de la DRT es complicada de estudiar, ya que, al no ser considerada como una patología como tal, en las bases de datos la información sobre la misma es escasa.

7. CONCLUSIONES

1. La DRT conlleva una disminución de la calidad de vida del paciente, de sus familiares y convivientes muy notable es por ello que se considera actualmente uno de los mayores retos de la Psiquiatría. En muchos casos los pacientes experimentan una leve mejoría pero acaban reapareciendo los síntomas lo que les supone una incapacidad para disfrutar de las actividades con las que antes disfrutaba, les impide en muchas ocasiones mantener las relaciones sociales, les supone una disminución del rendimiento académico o laboral, en muchos casos conlleva hospitalizaciones reiteradas que suponen un desgaste emocional enorme así como un gran gasto económico para el sistema sanitario. Todo ello, supone una disminución progresiva de las ganas de superación y de lucha de los pacientes que, en los casos más graves conlleva al suicidio. Aproximadamente el 30% de los pacientes con DRT intentan suicidarse al menos una vez en la vida, esta tasa es el doble a la de los pacientes con depresión no resistente al tratamiento y es quince veces mayor a la de la población en general. La literatura no recoge muchos estudios sobre los índices de suicidio tras el inicio de un determinado tratamiento antidepresivo en los pacientes con DRT. Por todo ello, la importancia de la profundización en el estudio de la DRT es fundamental ¹⁵.

2. La depresión resistente al tratamiento no es un problema nuevo y a pesar de ser una patología comúnmente conocida, se le ha prestado poca atención por parte de los investigadores clínicos y la industria farmacéutica, lo que ha supuesto que las definiciones sean poco concordantes y los abordajes terapéuticos hayan sido poco sistemáticos. Todo esto ha provocado que la única herramienta de la que dispone el clínico en la actualidad sea casi exclusivamente la farmacoterapia, en lugar de un conjunto de directrices e indicaciones consensuadas aplicables a la práctica.

3. La prevalencia de la DRT en la actualidad es elevada, como se menciona anteriormente, el 44% de los pacientes no responde al menos a dos terapias

antidepresivas y el 33% de los pacientes no responde a cuatro terapias antidepresivas. Por lo que, aproximadamente un tercio de los pacientes con depresión, presentan resistencia al tratamiento ¹².

4. Las técnicas ablativas de neurocirugía como la cingulotomía anterior, la tractotomía subcaudada, la leucotomía límbica, la capsulotomía anterior, la cirugía de radiación con bisturí de rayos gamma (GKRS) y el ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética (MRgFUS) también podrían convertirse en el futuro en una alternativa sólida si se profundizase en su estudio y ensayo. Así mismo, también resultaría beneficiosa la profundización en el estudio de terapias combinadas con procedimientos de estimulación cerebral como la ENV, la TEC y la EMTr.

5. Desde mi punto de vista resultaría muy interesante realizar estudios que nos ayuden a categorizar a los pacientes de forma universal, ya que, la falta de criterios diagnósticos claros ha conducido a lo largo de la historia hacia un cierto grado de confusión diagnóstica. Esto ha conllevado en muchas situaciones a un retraso en el diagnóstico de la DRT. Por lo tanto, todo ello suele generar un cierto grado de desconfianza por parte de los propios pacientes, los cuales tras haber intentado recuperarse siguiendo diferentes pautas marcadas por el clínico, desisten y en muchos casos acaban incumpliendo el tratamiento. Esto genera un distanciamiento entre el médico y su paciente lo que dificulta la situación enormemente.

6. Dada la complejidad de la DRT y de la depresión en sí misma y gracias a los avances que se están produciendo en los métodos para estudiar los mecanismos genéticos y epigenéticos, así como en el estudio de los circuitos cerebrales, resultaría de gran utilidad continuar con la profundización en el estudio de la identificación de aquellos genes que están implicados en el desarrollo de la depresión, es decir, los factores genéticos implicados en la DRT. De esta forma se podría aumentar el conocimiento de la etiología y de la fisiopatología de la depresión y se podría mejorar su diagnóstico, su tratamiento de forma precoz, mediante la fabricación de tratamientos de acción rápida basados en la etiología de la enfermedad y sobre todo se podría mejorar de esta forma su prevención. Así mismo, también resultaría muy útil profundizar en el estudio de los factores predictores de mala respuesta al tratamiento para poder advertirse. Por ejemplo, el estrés constituye un factor de riesgo para la DRT, de esta forma, la profundización en su estudio podría resultar beneficiosa a la hora de prevenir recidivas.

8. ANEXO

8.1 ABREVIATURAS:

AUD: Alcohol Use Disorder

BDI: Inventario de Depresión de Beck

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

CoQ10: Coenzima Q10

CRD: Chronic Resistant Depression

CRF: Factor liberador de corticotrofina

DRT: Depresión resistente al tratamiento

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECP: Estimulación Cerebral Profunda

ECT: Electroconvulsive Therapy

EMTr: Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva

ENV: Estimulación del Nervio Vago

Eje HPA: Eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

GR: Receptor de glucocorticoide

GKRS: Gamma Knife Radiation Surgery

GWAS: Genomewide Association Studies

HAMD-17: Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton

IMAO: Inhibidores de la Monoaminoxidasa

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina

IRSN: Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y Norepinefrina

MADRS: Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg

MAOI: Monoamine-Oxidase Inhibitor

MDD: Trastorno depresivo mayor

MGH-S: Massachusetts General Hospital staging

MRgFUS: Ultrasonido Focalizado guiado por Resonancia Magnética

NICE: National Institute of Mental Health

NMDA: N-metil-D-aspartato

NTRK2: Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor 2.

RAAD: Antidepresivo de acción rápida

SAPAS: Escala de Evaluación Estandarizada de Personalidad-Abreviada

SI: Escala de Inhibición Social

SNRI: Serotonin-norepinephrine Reuptake Inhibitor

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

SST: Estereotáctica tractotomía de subcaudado

STAR*D: Alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión

TCC: Terapia cognitivo-conductual

TCA: Tricyclic Antidepressant

TEC: Terapia electroconvulsiva

TIP: Terapia interpersonal

TOC: Trastorno obsesivo-compulsivo

TRD: Treatment-resistant Depression

5HT 1A: Receptor Serotoninérgico

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

YBOCS: Escala Obsesivo Compulsiva de Yale-Brown

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Germán E. Berrios. El estado de ánimo. Trastornos depresivos: historia y epistemología. 2th. ed. Universidad de Cambridge, Reino Unido. Editores científicos: Miguel Gutiérrez, Jesús Ezcurra y Ana María González-Pinto. Edición: Marzo de 2011. Traducción: Arantza Zabala. 25-47.
2. Knöchel C, Alves G, Friedrichs B, et al. Treatment-resistant Late-life Depression: Challenges and Perspectives. *Curr Neuropharmacol*. [Internet] 2015 [Consultado 2 Febrero 2020]; 13(5): 577–591. Disponible en: <https://doi:10.2174/1570159x1305151013200032>
3. Organización Mundial de la Salud. Campañas mundiales de salud pública de la OMS [Internet] 2016/2017 [Consultado 25 Enero 2020] Disponible en: <https://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/handouts-depression/what-you-should-know-es.pdf?ua=1>
4. Akil H, Gordon J, Hen R, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev*. [Internet] 2018 [Consultado 25 Enero 2020]; 84: 272–288. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>
5. Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst*. [Internet] 2018 [Consultado 2 Marzo 2020]; 3(3): CD004046. Disponible en: <https://doi:10.1002/14651858.CD004046.pub4>
6. Bergfeld IO, Mantione M, Figeo M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord*. [Internet] 2018 [Consultado 25 Enero 2020]; 235: 362–367. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.jad.2018.04.016>
7. Bryanna Nicole Tibensky, Louis de Léséleuc, Christine Perras, Lory Picheca. Esketamine for Treatment-Resistant Depression. Ottawa: CADTH [Internet] 2019 [Consultado 30 Enero 2020] Vol: 6, No: 12; P977-979. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30394-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30394-3)
8. Volpini M, Giacobbe P, Cosgrove GR, Levitt A, Lozano AM, Lipsman N. The History and Future of Ablative Neurosurgery for Major Depressive Disorder. *Stereotact Funct Neurosurg*. [Internet] 2017 [Consultado 6 Marzo 2020]; 95(4): 216–228. Disponible en: <https://doi:10.1159/000478025>
9. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. [Internet] 2018 [Consultado 2 Marzo 2020]; 392(10161): 2299–2312. Disponible en: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
10. Markus Dold and Siegfried Kasper. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International journal of psychiatry in clinical practice*, [Internet] 2017 [Consultado 27 Enero 2020]; VOL 21, NO 1: 13-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2016.1248852> .

11. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, et al. Quelle définition pour la dépression résistante? [How to define treatment-resistant depression?]. *Presse Med.* [Internet] 2016 [Consultado 16 Febrero 2020]; 45(3): 323–328. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.lpm.2016.02.002>
12. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci.* [Internet] 2015 [Consultado 15 Marzo 2020]; 17(2): 111–126. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246787/?from_term=Pharmacological+approaches+to+the+challenge+of+treatment-resistant+depression&from_filter=ds1.y_10
13. Kenneth Trevino, PhD, Shawn M. McClintock, PhD, MSCS, Noelle McDonald Fischer, PhD, Ankita Vora, MD, MPH, Mustafa M. Husain, MD. Defining treatment-resistant depression: A comprehensive review of the literature. *Annals of Clinical Psychiatry* [Internet] 2014 [Consultado 27 Enero 2020]. Vol. 26 No. 3: 222-232. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25166485/?from_term=Defining+treatment-resistant+depression%3A+A+comprehensive+review+of+the+literature&from_filter=ds1.y_1
14. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord.* [Internet] 2014 [Consultado 27 Enero 2020]; 156: 1–7. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.jad.2013.10.043>
15. Bergfeld IO, Mantione M, Figuee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord.* [Internet] 2018 [Consultado 8 Marzo 2020]; 235: 362–367. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.jad.2018.04.016>
16. DeFilippis M, Wagner KD. Management of treatment-resistant depression in children and adolescents. *Paediatr Drugs.* [Internet] 2014 [Consultado 18 Marzo 2020]; 16(5): 353–361. Disponible en: <https://doi:10.1007/s40272-014-0088-y>.
17. Thomas L, Kessler D, Campbell J, et al. Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br J Gen Pract.* [Internet] 2013 [Consultado 17 Febrero 2020]; 63(617):e852–e858. Disponible en: <https://doi:10.3399/bjgp13X675430>
18. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* [Internet] 2012 [Consultado 4 Marzo 2020]; 142 Suppl: S8–S21. Disponible en: [https://doi:10.1016/S0165-0327\(12\)70004-6](https://doi:10.1016/S0165-0327(12)70004-6) .
19. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ.* [Internet] 2018 [Consultado 5 Marzo 2020]; 361: k1415. Disponible en: <https://doi:10.1136/bmj.k1415>

20. Agabio R, Trogu E, Pani PP. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet] 2018 [Consultado 6 Marzo 2020]; 4(4): CD008581. Disponible en: <https://doi:10.1002/14651858.CD008581.pub2>
21. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction.* [Internet] 2011 [Consultado 6 Marzo 2020]; 106(5): 906–914. Disponible en: <https://doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x>
22. Akil H, Gordon J, Hen R, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* [Internet] 2018 [Consultado 7 Marzo 2020]; 84: 272–288. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>
23. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* [Internet] 2016 [Consultado 3 Marzo 2020]; 18(4):447–457. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179816/?from_term=Sex+differences+in+the+psychopharmacological+treatment+of+depression&from_filter=ds1.y_10
24. Sundström Poromaa I, Comasco E, Georgakis MK, Skalkidou A. Sex differences in depression during pregnancy and the postpartum period. *J Neurosci Res.* [Internet] 2017 [Consultado 3 Marzo 2020]; 95(1-2):719–730. Disponible en: <https://doi:10.1002/jnr.23859>
25. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. *Depress Res Treat.* [Internet] 2017 [Consultado 17 Febrero 2020]; 2017: 4176825. Disponible en: <https://doi:10.1155/2017/4176825>
26. Gregory Simon, MD, MPH. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. [Internet]. UpToDate: Peter P. Roy-Byrne, MD. Literature review current through: Jan 2020. [Consultado 29 Enero 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=treatment%20depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21696608
27. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub.* [Internet] 2018 [Consultado 29 Enero 2020]; 30(3): 273–284. Disponible en: <https://doi:10.24869/psyd.2018.273>
28. Schuch FB, Stubbs B. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Curr Sports Med Rep.* [Internet] 2019 [Consultado 2 Febrero 2020]; 18(8): 299–304. Disponible en: <https://doi:10.1249/JSR.0000000000000620>
29. Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser.* [Internet] 2016 [Consultado 18 Febrero 2020]; 16(5): 1–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808719/>.

30. Jay D. Depresión refractaria. Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. Volumen 2. Amsterdam. Departamento de Psiquiatría Director de la unidad de Investigación de la Depresión Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania Filadelfia. 1993.

31. Saeed SA, Cunningham K, Bloch RM. Depression and Anxiety Disorders: Benefits of Exercise, Yoga, and Meditation. Am Fam Physician. [Internet] 2019 [Consultado 19 Marzo 2020]; 99(10): 620–627. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083878/?from_term=Depression+and+Anxiety+Disorders%3A+Benefits+of+Exercise%2C+Yoga%2C+and+Meditation.+&from_filter=ds1.y_10

