



**DIVISION CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE GRADO II**

Monografía para optar al título de médico.

**DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO: UN CONCEPTO
DISGREGADO Y EL MÁS INFORTUNADO DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO
DE LA DEPRESIÓN.**

Presentado por:

**Melani Sarai Caballero Alonso
Vileth Johana Franco Torres
Juan Camilo Marchán Cárdenas
Alonso Joseph Montagut Vargas**

Asesor metodológico: Martha Peñuela Espalza, MD.

Asesor científico: Laura Páez Brochero, MD.

**Barranquilla, Colombia
25 de Mayo, 2020**



**DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
PROYECTO DE GRADO II**

**DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO: UN CONCEPTO
DISGREGADO Y EL MÁS INFORTUNADO DIAGNÓSTICO EVOLUTIVO
DE LA DEPRESIÓN.**

Monografía para optar al título de médico

Barranquilla, Colombia.

25 de Mayo, 2020.

Asesor Científico:

Asesor Metodológico:

Jurado:

AGRADECIMIENTOS

Realizar el trabajo de grado, más allá del esfuerzo angustioso de terminar un largo y tedioso informe, más allá de las estresantes entregas de avances y las noches interminables con el café como único aliado, es la representación figurada de la cara asomada de un estudiante cansado de correr una larga carrera, con una cinta de colores en su frente que lleva escrito con letras doradas “el título de Médico está cerca”.

Los estudiantes de hogaño, tenemos un reto nuevo que sortear, aprender en medio de una Pandemia. Este desacierto ha representado un cambio radical en la realización de nuestro trabajo de grado, pero nos enseñó a restituirnos ante la dificultad. Por este motivo el primer agradecimiento será a lo que llamamos “destino” y al creador de todas las cosas, por permitirnos demostrar que somos grandes y capaces.

Ahora es el turno de agradecer a nuestras familias, originales y adoptivas, por brindarnos su apoyo inagotable, en todos los sentidos imaginables, desde preparar café con galletas a media noche hasta vernos llorar por el miedo a fracasar. Por ustedes es nuestro esfuerzo. ¡Los amamos!

Nuestros docentes, evidentemente, han sido pieza fundamental en nuestra formación. Para efectos de este trabajo, merecen un reconocimiento especial nuestros asesores, quienes con paciencia y empeño nos guiaron todos estos meses: Dra. Martha Peñuela, Profe Víctor Flórez, infinitas gracias.

Los amigos también han hecho mérito, más que por su colaboración en este trabajo, por correr con nosotros esta agotadora carrera; con sus ocurrencias y apoyo incondicional, han hecho más llevadero el camino.

Hay personas que representan la razón de ser de todo esto, ellos son las innumerables víctimas a nivel mundial de la Depresión Resistente al Tratamiento.

Si alguno de ustedes lee esto, queremos que sepa que a ustedes va dedicado nuestro sacrificio.

Finalmente, nuestro agradecimiento más emotivo. A nuestras mascotas, que vivieron, literalmente en nuestros pies, todo el esfuerzo. Algunos de ellos ya no están con nosotros, se subieron al puente del arcoíris, se han ido al cielo de animalitos: Salvatore, Chopito y muchos otros, todos los ángeles aplauden con cada recuerdo lindo que, de ustedes, hace latir fuertemente nuestro corazón.

¡A todos, gracias!

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	13
CAPITULO I. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO.....	15
1.1. Tratamiento Farmacológico.....	15
1.1.1. Antidepresivos tricíclicos (ATC)	17
1.1.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.....	17
1.1.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos duales: venlafaxina y duloxetina.	19
1.1.4. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).	20
1.1.5. Selección del antidepresivo	22
1.2. Tratamiento no farmacológico de la Depresión.....	24
1.2.1. Psicoterapia:	24
1.2.1.1. Terapia de Aceptación y compromiso:.....	25
1.2.1.2. Terapia cognitiva:	25
1.2.1.3 Terapia cognitivo-conductual:.....	26
1.2.1.4. Terapia interpersonal:.....	27
1.2.1.5. Terapia psicodinámica:.....	27
1.2.2. Medicina alternativa.	28
1.2.2.1. Acupuntura.	28
1.2.2.2. Ácidos grasos omega-3.	28
1.2.2.3. S-adenosil- L metionina (SAM-e).....	28
1.2.2.4. Hierba de San Juan.	29
1.2.3. Otras alternativas.....	29
CAPITULO II. DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO.....	30
2.1. Concepto, definición operativa de Depresión Resistente al Tratamiento y términos asociados.	30
2.1.1. Método de falla en la medicación.....	32
2.1.2. Método del modelo de estadificación.....	32
2.1.3. Remisión de la depresión:	33
2.1.4. Recaída y recurrencia de la Depresión:.....	35
2.1.5. Pseudo-resistencia:	35

2.2. Estadificación y niveles de resistencia de la Depresión Resistente al Tratamiento.....	35
2.3 Diagnósticos diferenciales	42
CAPÍTULO III. FACTORES DE RIESGO Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DRT.....	47
3.1. Mecanismos fisiopatológicos de resistencia.	47
3.1.1. Mecanismos relacionados al complejo neuroendocrino y respuesta inmune.....	47
3.1.1.1 Papel de la prolactina.	50
3.1.1.2 Papel de la Somatostatina.....	50
3.1.2. Disfunción neurobiológica.....	51
3.1.3. Componente genético.....	52
3.1.4. Disfunción de neurotransmisores.....	54
3.1.5. Clínica y componente psicosocial.....	56
3.1.6. Asociado a psicofármacos.....	57
CAPÍTULO IV. ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE DRT.....	62
4.1 Estrategias farmacológicas en la DRT.....	62
4.1.1. Aumento de dosis.....	62
4.1.2. Cambio de Antidepresivo.....	63
4.1.2.1. Cambio directo.....	64
4.1.2.2. Cambio simultáneo	65
4.1.2.3. Cambio solapado	65
4.1.2.4. Cambio secuencial.....	65
4.1.3. Combinación.....	66
4.1.4. Potenciación.....	67
4.1.4.1 Litio:.....	67
4.1.4.2 Antipsicóticos de segunda generación	68
4.1.4.3 Anticonvulsivantes.....	68
4.1.4.4 Tirosina.....	68
4.1.4.5 Buspirona	69
4.1.4.6 Pindolol.....	69
4.2. Estrategias no farmacológicas en la DRT.....	69
4.2.1. Terapia electroconvulsiva (TEC):.....	69

4.2.2. Estimulación Magnética transcraneal repetitiva	72
4.2.3. Estimulación del nervio vago (ENV).....	73
4.2.4. Estimulación cerebral profunda	74
4.2.5. Psicoterapia.....	75
4.2.6. Psicocirugía.....	76
CONCLUSIONES.....	76
RECOMENDACIONES	79
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80

INDICE DE ILUSTRACIONES Y TABLAS

Ilustración 1. Fases de la depresión.....	34
Ilustración 2. Administracion de TEC bilateral	71
Ilustración 3. Aplicación de EMTr mediante bobina electromagnética.....	72
Ilustración 4. Implantacion de dispositivo estimulador para ENV	74
Tabla 1. Antidepressant Treatment History Form (ATHF).....	36
Tabla 2. Escala de Thase y Rush	38
Tabla 3. Escala MGH-S	39
Tabla 4. Escala MSMS	40
Tabla 5. Diagnósticos diferenciales del trastorno depresivo mayor	44
Tabla 6. Factores de riesgo e hipótesis fisiopatológicas de la DRT.....	60

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
5-HTT	Transportador de Serotonina
5-HTTLPR	Región promotora del Transportador de Serotonina
ACT	Acceptance and Commitment Therapy
ACV	Accidente cerebrovascular
ATC	Antidepresivos tricíclicos
ATHF	Antidepressant Treatment History Form
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CEA	Abuso emocional infantil
COMT	Catecol-O-Metil Transferasa
CPA	Abuso físico infantil
CSA	Abuso sexual infantil
CTE	Eventos traumáticos
CYP	Citocromo P450
DA	Dopamina
DHA	Ácido docosahexaenoico
DRT	Depresión resistente al tratamiento
DSM V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5th edición
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECP	Estimulación Cerebral Profunda
EMTr	Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva
ENV	Estimulación del Nervio Vago
GABA	ácido gamma-aminobutírico
GSRD	Grupo para el Estudio de la Depresión Resistente
HPA	eje hipotalamo-hipofisis-adrenal
ICD-10	International Classification of Disease, 10th edition
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal

IMAO	Inhibidores de la monoaminoxidasa
IRN	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina
IRSN	Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
KYNA	Kynurenic acid
LCR	Líquido Cefalo-Raquídeo
MAO	Monoaminoxidasa
MDD	Trastorno Depresivo Mayor
MGH-S	Modelo del Hospital general de Massachusetts
MSM	Maudsley staging model
MSMS	Maudsley staging model Score
NA	Noradrenalina
NICE	National Institute for Health
NMDA	Acido N-metil-D-aspártico
OMS	Organización mundial de la salud
PCR	Proteína C Reactiva
PET	Tomografía con Emisión de Positrones
PSN	polimorfismo de un solo nucleótido
QUIN	Quinolinic acid
RIMA	Inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa
RM	Resonancia magnética
SAM-e	S-adenosil- L metionina
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
sTNFR	Soluble tumour necrosis factor receptors
TA	Tensión arterial
TAB	Trastorno Afectivo Bipolar
TDDEA	Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo.
TEC	Terapia Electroconvulsiva
TNF-a	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TOC	Trastorno obsesivo compulsivo

TDM	Monitoreo terapéutico de medicamentos
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
TR-S	Thase and Rush Score

RESUMEN

La depresión es uno de los más siniestros enemigos que ha enfrentado la humanidad. Hoy, la OMS la cataloga como la principal causa de discapacidad y segunda causa de muerte en jóvenes. Casi el 50%, de los escasos pacientes que reciben tratamiento, no responde a las medidas convencionales; a esta forma grave de la enfermedad se le denomina Depresión resistente al tratamiento (DRT). El más trascendental inconveniente para el manejo de la DRT es la carencia de una definición operativa universal y la disgregación de la información existente. Motivado por tal contrariedad, este trabajo busca unificar el conocimiento actual para el correcto abordaje diagnóstico y terapéutico de la DRT.

En aras de expresar minuciosamente la información, en esta obra se muestran 4 grandes secciones. La primera de ellas versa sobre el tratamiento convencional de la depresión, sobre el cual la DRT ejerce la resistencia. La segunda y la tercera son un apartado prolijo sobre el concepto global de DRT, su diagnóstico, la fisiopatología y factores de riesgo, además la cuantificación del nivel de resistencia. El cuarto, representa la mayor utilidad clínica del trabajo, ya que muestra las estrategias más novedosas a nivel farmacológico, de estimulación cerebral, de psicoterapia y neurocirugía.

Si bien la DRT es la forma evolutiva más grave de la depresión y no existe una definición operativa universal que permita su diagnóstico eficaz, hay prometedoras esperanzas: los factores de riesgo para DRT pueden ser usados como predictores que permitan intervenir de forma precoz la resistencia; las estrategias de manejo son muy eficaces y seguras, y aunque el estigma hacia estas medidas terapéuticas limita su uso, información como la aquí presentada es el medio para romper tal barrera.

Palabras claves: Depresión, Depresión resistente al tratamiento, antidepresivos.

ABSTRACT

Depression is one of the most sinister enemies that humanity has dealt with. Nowadays, the World Health Organization (WHO) considers it as the main cause of disability and second cause of death in youth. Almost 50% of the scarce patients that receive treatment do not respond to conventional therapies. This severe form of the illness is referred as Treatment Resistant Depression (TRD). The most transcendent inconvenience to manage TRD is the lack of an universal operative definition and the disgregation of existent information. Motivated by such difficulties, this work wants to unificate actual knowledge in order to get correct diagnostic and therapeutic approach of the TRD.

For the sake of expressing information minutely, this work comprises 4 four big sections. The first of them treats about conventional treatment of depression, on which the TRD exerts resistance. Second and third sections refer to TRD global concept, its diagnose, pathophysiology and risk factors, besides the quantification of the resistance level. The fourth one represents the greatest clinical utility of the work, since it shows innovate pharmacological strategies, brain stimulation, psychotherapy and neurosurgery.

Although TRD is the most serious evolutive form of depression and there is no universal operative definition that allows its effective diagnose, there are promising hopes: TRD risk factors can be used as predictors that allow early intervention of resistance; management strategies are efficient and safe, and although stigma to these therapeutic measures limits its use, information as it is presented here contributes to breaking these barriers.

Keywords: Depression, treatment resistant depression, antidepressants.

INTRODUCCIÓN.

“(…) La depresión podría definirse como un hundimiento vital, como la vivencia existencial de la muerte. En la depresión se sufre en todo el cuerpo, se sufre por vivir. La depresión es quizá, la única enfermedad en la que se desea morir; el depresivo se tutea con la muerte, la desea como forma de poner fin a su sufrimiento” decía, acertadamente, Ángel Aguirre, uno de los más influyentes psicólogos y antropólogos de Barcelona [1].

Con esta funesta e innegable definición de la depresión, se da inicio a este trabajo, que versa sobre uno de los peores escenarios evolutivos de la enfermedad, la denominada Depresión resistente al tratamiento (DRT).

La depresión, en su visión general, sin hacer subclasificaciones, se ha considerado la enfermedad del siglo XXI, ya que afecta aproximadamente al 4,4% de la población mundial y es la principal causa de discapacidad, según la Organización Mundial de la Salud. Sólo entre el 2005 y el 2015, una década, la depresión ha aumentado su incidencia en un 18,4% en todo el mundo [2].

En Colombia, el trastorno mental afecta al 4,7% de la población, superando el porcentaje mundial [3]. En el 2018, en el país se registraron, según el SIVIGILA, 27.649 casos de intentos de suicidio, de los cuales el 43,1% corresponden a personas diagnosticadas con trastorno depresivo [4].

En Barranquilla, una de cada veinte personas tiene una patología mental grave. La depresión y la ansiedad son las mayores causas de trastorno, pues concentran el 9% de casos [5]. En la ciudad, durante el año 2017, se atendieron alrededor de 1.500 episodios depresivos agudos. Se registraron 703 intentos de suicidio, que corresponden al 88,2% del total de casos registrados en el departamento del Atlántico [6].

Si esto, aún visto de lejos, es un grave problema, lo que viene a continuación maximiza a gran escala la situación: entre el 30 a 50% de los pacientes con trastorno depresivo no responden a medicamentos antidepresivos [7]. A la

depresión que no cede ante los antidepresivos (en monoterapia o combinados, usados durante un tiempo adecuado, a una dosis adecuada y cumpliendo a cabalidad las recomendaciones de uso), se refiere el término depresión resistente al tratamiento.

Este término, surgió en 1974 y, desde esa fecha, han sido pocos los estudios grandes y con resultados relevantes que se han hecho para mejorar el horizonte de la DRT. En la historia, solo figura un estudio prospectivo de calidad sobre el tema, se trata del STAR*D del Instituto de Salud Mental de los Estados Unidos de América [8]. Tanto es el desconocimiento de esta entidad, que no existe un consenso universal sobre su definición operativa, dificultando con ello el diagnóstico y privando de una estrategia terapéutica a muchos individuos. Actualmente, la investigación mundial se centra en descubrir factores predictores de la DRT, dado que su manejo nos ha sido difícil como humanidad.

La crisis mundial y local que se vive debido a la prevalencia significativa de la depresión, sumada al gran porcentaje de esta que avanza a DRT, su difícil manejo y, sobretodo, lo poco que se sabe “a ciencia cierta” de tal entidad, son los principales motivos de realización de este trabajo. Cuya finalidad o propósito, es brindar una cantidad de herramientas bibliográficamente dispersas en un escrito unificado, para mejorar el conocimiento de la DRT y con ello colaborar en el avance del manejo de los pacientes.

A continuación, se presenta una revisión del tratamiento farmacológico y no farmacológico actual del trastorno depresivo, incluyendo las líneas futuras de investigación. Se analiza posteriormente el apartado correspondiente a la depresión resistente al tratamiento (DRT), que abarca su definición operativa y términos asociados a esta, los niveles de resistencia, y sus diagnósticos diferenciales. También una breve exposición de los mecanismos fisiopatológicos de la DRT y sus factores de riesgo asociados. Por último, las estrategias de manejo farmacológicas y no farmacológicas a seguir en el caso de la DRT.

CAPITULO I. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO.

El tratamiento del trastorno depresivo puede llegar a ser todo un reto e incluso frustrante tanto para el profesional de la salud como para el mismo paciente. Este se basa en medidas psicoterapéuticas y farmacológicas. Otras estrategias clínicas incluyen a la terapia electroconvulsiva, la estimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda o la estimulación magnética transcraneal. [9]

Lo primero en el tratamiento de estos pacientes es realizar una apropiada valoración para hacer correctamente el diagnóstico, descartando cualquier otra patología ya sea médica o psiquiátrica. Éste debe incluir un plan individualizado en el que la medicación nunca podrá ser un elemento único. Además, es fundamental la creación de una alianza terapéutica con el paciente, puede lograrse haciéndole comprender que su situación es afortunadamente temporal, que constituye una enfermedad y no atribuible a su debilidad o derivada de su conducta y por tanto es posible ser tratada médicamente. Es necesario informar al paciente sobre de la existencia de un período de latencia antes de iniciarse la mejoría clínica, los posibles efectos secundarios que puedan aparecer en las primeras semanas y su carácter transitorio, esto en la mayoría de los casos puede ayudar a fomentar el cumplimiento y evitar abandonos. [10]

1.1. Tratamiento Farmacológico.

Los fármacos antidepresivos son la primera elección terapéutica, se reserva para los episodios moderados a severos (y en algunos casos específicos para los leves) [11]. Sin embargo, su eficacia es limitada ya que en promedio la tercera parte de los pacientes no responden a él [9].

Tradicionalmente, estos compuestos se han llamado «antidepresivos», aunque la mayoría de estos son eficaces también en el tratamiento otros trastornos como los de ansiedad (como la angustia y el trastorno obsesivo-compulsivo [TOC]) y otras afecciones [12].

Desde la introducción de la Imipramina y de la Iproniacida, desarrollados inicialmente como antihistamínico, y antimicrobiano, respectivamente, comienza el desarrollo de numerosos antidepresivos [13].

En general, podemos afirmar que todos estos fármacos antidepresivos exhiben una eficacia similar, y se diferencian principalmente en su perfil de efectos colaterales, en sus cualidades farmacocinéticas, en su eficacia en otras patologías psiquiátricas o en sus mecanismos de acción [13].

Ciertas sustancias químicas del cerebro denominadas «neurotransmisores» se relacionan con la depresión, en especial, la serotonina, la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA). Se cree que la mayoría de los antidepresivos alivian la depresión al afectar estos neurotransmisores, («efectos inmediatos»), si bien estos no la curan, pueden reducir los síntomas.

Los mecanismos exactos por los cuales los antidepresivos ejercen sus efectos terapéuticos aún se desconocen y aunque se sabe bastante de sus «efectos inmediatos» en el sistema nervioso, lo que aún se desconoce es el modo en que estas interacciones iniciales producen una respuesta terapéutica. Las verdaderas acciones terapéuticas de los antidepresivos proceden, sin embargo, de respuestas adaptativas más lentas en las neuronas a estas perturbaciones bioquímicas iniciales («efectos descendentes»), cambios moleculares y celulares en la función nerviosa que son desencadenados por la administración crónica de estos fármacos [12].

Los estudios sobre los receptores han tenido utilidad para comprender y predecir algunos de los efectos secundarios de los antidepresivos actuales. Por ejemplo, la afinidad de los antidepresivos a los receptores colinérgicos muscarínicos tiene una relación directa con la prevalencia de algunos efectos secundarios durante el tratamiento (p. ej., sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para iniciar la micción, problemas de concentración) [14]. De forma similar, parece más probable que el tratamiento con fármacos que tienen altas afinidades por los receptores de

histamina H1 (p. ej., doxepina y amitriptilina) produzca sedación y aumento del apetito [12].

Las principales categorías de antidepresivos usados actualmente en la clínica psiquiátrica se han clasificado más habitualmente, según sus efectos en los sistemas de neurotransmisores de la monoamina. A continuación, se discuten brevemente las características de los antidepresivos de uso común.

1.1.1. Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los ATC producen a corto plazo una reducción de la recaptación de la serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), bloqueando además los receptores colinérgicos muscarínicos y los histaminérgicos (H1 y H2) [10]. Con la excepción de la clomipramina, y a diferencia de los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSN), los ATC inhiben la recaptación de noradrenalina con más potencia que la recaptación de serotonina [12].

La administración mantenida induce una disminución en el número de receptores (regulación a la baja) betaadrenérgicos y 5-HT-2 que se correlaciona con el inicio de su efecto clínico. [10]

Los ADT presentan una vida media larga que permite su administración en dosis única diaria. Se metabolizan a través del complejo enzimático P450, y en concreto del CYP2D6. Sus efectos anticolinérgicos son frecuentes. Una complicación psiquiátrica potencial es la inducción de manía en pacientes con predisposición bipolar. Los ADT pueden ser letales en sobredosis. [10]

1.1.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En esta categoría destacan la fluoxetina, la sertralina, el citalopram, el escitalopram, la paroxetina y la fluvoxamina. Han demostrado eficacia en numerosos trastornos psiquiátricos, siendo la depresión mayor su principal indicación [13].

Su mecanismo de acción consiste en producir inhibición de la recaptación presináptica de serotonina, por parte de la neurona presináptica, de modo que aumenta inicialmente la disponibilidad de serotonina en el espacio sináptico, lo que posteriormente produce una regulación "cuesta abajo" de los mismos receptores, incrementando finalmente la transmisión neta serotoninérgica sin efecto significativo sobre la NA o DA [10,13]. Algunos como la Sertralina muestra una inhibición moderada de la recaptación de dopamina, y la Paroxetina y la Fluoxetina provocan una inhibición también modesta de la recaptación de noradrenalina, este último también posee, el isómero R, una ligera actividad agonista de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} [12].

Se han descrito también efectos no monoaminérgicos para algunos de los ISRS, lo que incluye efectos moderados y selectivos en la expresión y edición de los receptores de glutamato [12].

Su eficacia antidepresiva carece de los efectos indeseables y la toxicidad de los ATC, lo que los hace más seguros en los casos de sobredosificación. Esto es debido a que tienen una afinidad mínima o nula por los receptores muscarínicos colinérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos, con la excepción de la paroxetina (que es un débil antagonista de los receptores colinérgicos), el citalopram (un antagonista débil del receptor de la histamina H₁) y la sertralina (con afinidad débil por los receptores α_1). [12]

Características farmacocinéticas como la vida media varían entre ellos de tal forma que la fluoxetina alcanza las 72 horas con la presencia añadida de un metabolito activo de hasta 10 días de vida media. Los restantes ISRS acortan su vida media en torno a las 20 horas, permitiendo su administración en dosis única diaria [10]. Tienen un período de latencia antidepresiva similar al de los agentes tricíclicos. [13]

Los ISRS se metabolizan en el hígado a través del complejo enzimático P450. La paroxetina presenta mayor riesgo de interacciones ya que se metaboliza a través del CYP2D6, así como la fluoxetina y fluvoxamina.

Existe la posibilidad de elevar el riesgo de sangrado en pacientes tratados con anticoagulantes sin que se refleje en el tiempo de protrombina. Tampoco deben administrarse con L-triptófano por la posibilidad de inducir un síndrome serotoninérgico. [10]

Los efectos adversos son similares para todos ellos, siendo los más frecuentes de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dispepsias); A nivel del SNC los más frecuentes son cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia y aumento de la ansiedad, que aparece sobre todo al inicio del tratamiento [10]. Estos efectos colaterales son dosis dependientes y generalmente van disminuyendo luego de la primera semana de tratamiento. [13]

En el tratamiento de mantenimiento los efectos adversos derivados de la disfunción sexual son seguramente los más inconvenientes, pudiendo alcanzar el 70% en el caso de la paroxetina. Se han detectado también algunos casos de hiponatremia, sobre todo con fluoxetina y paroxetina [10].

1.1.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos duales: venlafaxina y duloxetina.

A diferencia de los ATC, los IRSN inhiben la recaptación de serotonina de forma más potente que la recaptación de noradrenalina [12]

Los pacientes con depresiones leves tienden a responder a dosis bajas de venlafaxina, mientras que los pacientes con depresiones más severas responden a dosis más elevadas. Esta diferencia se explicaría por el desigual mecanismo de acción que presenta esta droga en diferentes dosis de administración. La venlafaxina es un inhibidor potente de la recaptación de serotonina y norepinefrina; a su vez, es un inhibidor moderado de la recaptación de dopamina; en dosis bajas la inhibición de la recaptación de serotonina es considerable. En dosis más elevadas la inhibición de la recaptación de noradrenalina se hace más significativa. En altas cantidades produce un efecto antidepresivo por inhibición de la recaptura dopaminérgica [13]

El perfil de efectos colaterales de la venlafaxina es muy similar al de los agentes serotoninérgicos, incluyendo síntomas gastrointestinales, disfunciones sexuales y riesgo de síndrome serotoninérgico. Como resultado de la recaptura de NA puede aparecer sudoración, retención urinaria y aumento de la presión intraocular. En general, se recomienda monitorizar la presión arterial debido a algunos casos de aumento de la presión diastólica media [13].

La dosis recomendada es de 75 a 450 mg por día. Aunque se metaboliza a través del CYP2D6, ejerce una acción inhibitoria sobre este muy inferior a la de los ISRS, por lo que la posibilidad de interacciones es menor. Su unión a proteínas es del 27% lo cual es significativamente menor que otros agentes antidepresivos. Presenta una vida media de 4 a 10 horas, contando con su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina. [10,13]

La duloxetina tiene una actividad equilibrada sobre ambas monoaminas y parece tener eficacia sobre síntomas físicos en los que exista un componente emocional. los estudios indican que el tratamiento crónico con el IRSN duloxetina no solo produce una acusada regulación ascendente del ARNm de BDNF y las proteínas, sino que además puede afectar a la redistribución subcelular de la neurotrofina, para mejorar potencialmente la plasticidad sináptica [10,12].

1.1.4. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Después de su recaptación desde la sinapsis en la neurona presináptica, la noradrenalina, la serotonina y la dopamina se cargan en vesículas para su posterior nueva liberación o son descompuestas por la MAO, presente en dos formas (MAOA y MAOB), que difieren en su preferencia por el sustrato, las especificidades del inhibidor, la expresión tisular y la distribución celular. MAOA se encarga de la metabolización de la NA y 5-HT, mientras que la MAOB lo hace de la feniletilamina. La dopamina y las aminas de la dieta (exógenas), la tiramina y la triptamina, son sustratos para las dos formas de MAO. [10,12]

Los IMAO presentan su mayor utilidad en las depresiones atípicas y resistentes [10] y como su nombre indica, inhiben la monoamino-oxidasa tanto en su forma A como B. La fenelzina y la tranilcipromina actúan de forma no selectiva sobre la MAO, aunque su efecto antidepresivo se correlaciona con el grado de inhibición de la MAOA [10].

Además de esta acción, algunos IMAO como la tranilcipromina tienen cierto efecto inhibitorio sobre la recaptación de 5-HT y NA, así como una acción simpaticomimética directa [10].

El consumo de determinados alimentos (que contienen altos valores de aminas de la dieta) a la vez que se toma un IMAO puede precipitar las crisis hipertensivas, Por ello, los pacientes en tratamiento con IMAO deben realizar una dieta evitando estos alimentos como habas, quesos, vinos, cervezas, ahumados, patés, entre otros. La administración concomitante con los ISRS, debido a concentraciones tóxicas de la serotonina en el SNC, puede producir un síndrome serotoninérgico caracterizado por alteraciones en la cognición (p. ej., desorientación y confusión), la conducta (p. ej., agitación e inquietud), la función del sistema nervioso autónomo (p. ej., fiebre, escalofríos, diaforesis y diarrea) y la actividad neuromuscular (p. ej., ataxia, hiperreflexia y mioclonía). [10-12]

La actividad enzimática de la MAO requiere unos 14 días para su restauración completa, estos alimentos o medicaciones deben evitarse durante 2 semanas después de la suspensión de un IMAO irreversible («período de lavado del IMAO»), antes de iniciar con un segundo antidepresivo. [12]

Los efectos adversos más frecuentes que se observan con los IMAO son la hipotensión ortostática, aumento de peso, edemas, insomnio y disfunción sexual, La fenelzina y la iproniazida se han asociado en algunas ocasiones con la aparición de hepatitis tóxica. A diferencia de los ADT, los IMAO son menos cardiotóxicos, pero también inducen con frecuencia manías. [10]

La Moclobemida es un inhibidor reversible de la monoamino-oxidasa (RIMA), desaparece en tan sólo 8 horas a nivel intestinal. De esta forma se evita la absorción de tiramina no metabolizada y con ello el temido efecto vasopresor de ésta. Los efectos adversos más frecuentes de la Moclobemida son las náuseas y ocasionalmente efectos anticolinérgicos, aunque en menor grado que los ADT. [10]

Existen otros antidepresivos con mecanismos de acción algo distintos, como el Bupropión (inhibe dopamina y noradrenalina y es activador), la Mianserina y la Mirtazapina (actúan sobre serotonina y noradrenalina, son sedantes y provocan sobrepeso), la Reboxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina) y la agomelatina (que actúa sobre los ritmos circadianos). La Vortioxetina tiene un mecanismo multimodal. [15]

La Quetiapina, un antipsicótico con efectos antidepresivo, ha demostrado la disminución rápida y significativa en la sintomatología depresiva tras su administración; es un fármaco que actúa como antagonista de receptores tipo NMDA de glutamato y está aprobada para depresiones que no responden bien a otras estrategias farmacológicas como tratamiento adyuvante. [15,16]

1.1.5. Selección del antidepresivo

Con la evidencia actual, las guías de tratamiento sugieren que la decisión entre los distintos antidepresivos debe basarse en las características sintomáticas del cuadro depresivo, comorbilidades, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y disponibilidad en el medio [17]. En cualquier caso, hay que intentar buscar el antidepresivo que fue eficaz en episodios previos o bien el que se ha utilizado con éxito en familiares con depresión [10]. El tratamiento de un primer episodio depresivo debe durar entre 6 y 12 meses posterior a la remisión de los síntomas para evitar la recurrencia [11].

Hay cierta evidencia respecto a la mayor utilidad de los ADT y la venlafaxina en pacientes con características melancólicas [18].

Por el contrario, la presencia de síntomas atípicos se correlaciona con una mayor eficacia de los IMAO frente a los ADT, si bien los inconvenientes derivados de las restricciones en la dieta y los efectos adversos de estos fármacos permiten considerar a los ISRS como el tratamiento de primera elección en estos casos [19]

Cuando aparecen síntomas psicóticos se debe añadir al tratamiento antidepresivo un antipsicótico, sin olvidar que en aquellos casos con riesgo de suicidio u otras complicaciones se debe considerar también la terapia electroconvulsiva (TEC) Como la asociación de síntomas de ansiedad y depresión es relativamente frecuente, se debe añadir una benzodiacepina que mejorará los síntomas de forma más rápida y aumentará la adherencia al tratamiento [10].

En el caso de presentarse la depresión asociada al abuso de sustancias es preciso realizar una desintoxicación que en muchos casos aliviará per se los síntomas depresivos, además de evitar las posibles interacciones. Existen datos que apoyan la utilización de los ISRS en el tratamiento de mantenimiento de la deshabitación alcohólica, evitando así las recaídas [20]

Los ADT están contraindicados en alteraciones cardíacas graves, tales como arritmias, alteraciones de la conducción, prolongaciones del espacio QT o historia reciente de infarto de miocardio. Los ISRS presentan un perfil de seguridad mayor en estos pacientes. La Venlafaxina tampoco induce alteraciones en la conducción cardíaca, pero a dosis superiores a 300 mg/día debe monitorizarse la TA por inducir elevaciones en el 10% de los casos. Los IMAO no afectan a la conducción o contracción cardíaca, pero pueden inducir hipotensión ortostática. En el caso de epilepsia también se recomienda la utilización de ISRS por la tendencia a disminuir el umbral convulsivógeno de los ADT. Los efectos anticolinérgicos de los ADT contraindican su utilización en muy diversas situaciones como el glaucoma de ángulo estrecho o el prostatismo. Los ISRS son también más seguros en estos casos, si bien algunos como la Paroxetina presentan cierto efecto anticolinérgico.

En el caso de insuficiencia hepática o renal se pueden utilizar los ISRS, teniendo la precaución de alcanzar aproximadamente la mitad de dosis en aquellos casos de alteración grave de estas funciones [10].

1.2. Tratamiento no farmacológico de la Depresión.

Son varios los enfoques de tratamiento que se pueden administrar para mejorar los síntomas y ayudar al paciente depresivo. Entre ellos el farmacológico, ampliamente usado y descrito en detalle en el subcapítulo anterior. Pero, si hay tantos enfoques terapéuticos, ¿cuáles son los otros?

Dentro del grupo de terapia no farmacológica figuran la psicoterapia, la medicina alternativa y el ejercicio. Las intervenciones psicológicas utilizadas para tratar la depresión incluyen la terapia de aceptación y compromiso, terapia cognitiva, terapia cognitiva conductual, terapia interpersonal y terapia psicodinámica [21]. Los tratamientos alternativos incluyen acupuntura, meditación, ácidos grasos omega-3, S-adenosil-Lmetionina, hierba de San Juan y yoga. El ejercicio incluye una amplia gama de actividades que se pueden realizar para diferentes duraciones, en clases o de forma informal, en grupo o individual [22].

A continuación, se detalla cada una de ellas y se compara su eficiencia, basada en evidencia científica, con la terapia farmacológica.

1.2.1. Psicoterapia:

Según la American Psychological Association, la Psicoterapia es un “tratamiento colaborativo basado en la relación entre un individuo y un psicoterapeuta. Asentada en el diálogo, proporciona un entorno de apoyo que le permite al paciente hablar abiertamente con alguien objetivo, neutral y sin prejuicios.” [23]

Existen varios tipos de psicoterapia y no solo la realiza el psicólogo o el psiquiatra, también pueden realizarla trabajadores sociales, enfermeras psiquiátricas y otro tipo de profesionales con licencia [24].

Se ha confirmado que la terapia farmacológica combinada con psicoterapia supera a la terapia farmacológica en monoterapia durante el manejo de la fase aguda de la depresión (entre 0 y 12 semanas). Además, su efecto modulador del afecto es más duradero y prolongado [25].

1.2.1.1. Terapia de Aceptación y compromiso:

Abreviada como ACT (por las siglas inglesas de *Acceptance and Commitment Therapy*), la terapia de Aceptación y compromiso se basa en modelos filosóficos y teorías psicológicas para postular la necesidad de dejar a un lado los esfuerzos para deshacerse de las sensaciones o sentimientos negativos y empezar, más bien, a aceptarlos tal cómo son. Parece una paradoja, porque precisamente el comportamiento más natural de todos es luchar contra aquello que nos afecta, pero esta actitud contraria que propone la terapia, se justifica en la idea de que la lucha estéril contra el malestar paraliza la vida del paciente y le impiden identificar y lograr objetivos importantes para este [25,27].

Aunque el principio de aceptación es clave en muchas formas de psicoterapia, incluso en varias religiones, la única terapia que la ha tomado como pilar fundamental para cambiar la vida de personas, es la ACT.

1.2.1.2. Terapia cognitiva:

Fue creada por Aaron Beck, tras la creciente insatisfacción que tenía con los postulados psicoanalíticos de la depresión. Para llegar a ella, también postuló el modelo cognitivo de la depresión, que busca cambiar el paradigma de que la depresión responde a un esquema clásico estímulo-respuesta, en el que la emoción evocada determina los pensamientos y conductas del sujeto, por una nueva idea basada en que la generación de emociones y conductas es dependiente de la evaluación cognitiva del significado de la información ambiental. Beck sugiere que en la depresión sucesos estresantes infantiles estimulan la generación de estructuras o "esquemas" cognitivos estables negativos [28,29].

La terapia cognitiva, tiene generalmente una duración corta, y se focaliza en comprender esos esquemas disfuncionales idiosincráticos latentes que, unidos a ciertas vulnerabilidades, generan los síntomas depresivos. El paciente es estimulado a tratar sus creencias como hipótesis que necesitan ser probadas, siendo su propia conducta la prueba de su certeza [28,29].

1.2.1.3 Terapia cognitivo-conductual:

Es una de las terapias psicológicas más usadas en la actualidad, acepta la tesis conductista que dice que la conducta humana es aprendida, pero tal aprendizaje consiste en un vínculo entre las relaciones interpersonales, los esquemas cognitivos y las reglas. Los aspectos cognitivos, afectivos y conductuales están íntimamente ligados, por lo que al fallar uno, fallan los otros dos [30].

Con frecuencia se habla de terapia cognitivo-conductual para referirse a la terapia cognitiva, pero no son lo mismo, aunque tienen una mezcla más o menos armoniosa, ya que la terapia cognitivo –conductual apropia el modelo cognitivo; sin embargo, también tiene en cuenta la terapia racional emitivo conductual, que busca resolver problemas emocionales y conductuales mediante el uso de la secuencia ABC (A representa los acontecimientos observados por el sujeto, B su forma de interpretarlos y C las consecuencias de estos) [31].

La evidencia científica dice que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el uso de terapia farmacológica y terapia cognitivo conductual en Monoterapia. Empero, algunos ensayos clínicos con baja evidencia, afirman que la combinación de antidepresivos con terapia cognitivo-conductual ofrece mejores resultados que la terapia farmacológica en monoterapia [32]. Además, esta terapia es más efectiva en adultos mayores y jóvenes que el resto de terapias psicológicas [33].

1.2.1.4. Terapia interpersonal:

La terapia interpersonal se basa en la teoría del apego y los roles sociales. Tiene en cuenta las vivencias del individuo, no solo pasadas o de la infancia, también las actuales como un factor desencadenante de síntomas depresivos. De lo anterior, usa como fundamento sobretodo el funcionamiento del núcleo familiar, ya que se ha visto que en el hogar de un depresivo hay serios problemas de cohesión, de afecto y comunicación familiar. A su vez, el trastorno lleva a un retraimiento y consecuente lejanía del individuo a su círculo social [34,35].

La terapia sucede en tres fases. La fase inicial el terapeuta evalúa la historia o los antecedentes que el paciente vincula con los síntomas. Durante la fase intermedia, el terapeuta plantea posibles soluciones al problema interpersonales que motiva los síntomas. En la fase final, el terapeuta apoya los cambios independientes que ha decidido tomar el paciente [34,35].

Un estudio sobre su eficacia proporciona un bajo nivel de evidencia al no mostrar diferencias entre la terapia farmacológica y la terapia interpersonal en monoterapia [36]. Por otro lado, se ha afirmado que se obtiene mayor efectividad de los antidepresivos en monoterapia que combinados con la terapia interpersonal [32].

1.2.1.5. Terapia psicodinámica:

Esta terapia para la depresión ha tomado gran acogida empírica y se puede decir, con poca evidencia, que es eficaz [37]. Se basa en la idea de que todo acto humano tiene un sentido y una finalidad, que puede o no conocer el individuo. El método derivado de esta idea, surge del psicoanálisis y apunta a explorar el mundo interno que desconocemos y da base a la depresión. Para hacer consciente lo inconsciente, usa como herramienta la interpretación [38].

No se ha encontrado diferencia entre el uso de fármacos o terapia psicodinámica en monoterapia, tampoco de su combinación respecto al fármaco solo [35].

1.2.2. Medicina alternativa.

Dentro del gran arsenal que existe para tratar la depresión, se encuentran terapias y fármacos de medicina alternativa, que constituyen una opción que en la mayoría de las veces no es indicada por el profesional psiquiátrico.

1.2.2.1. Acupuntura.

El tratamiento con acupuntura implica la inserción de agujas finas en múltiples partes del cuerpo, en aras de corregir un desequilibrio energético interno [39].

Una revisión de la base de datos de Cochrane afirma que la acupuntura puede provocar una reducción moderada de la gravedad de la depresión en comparación con el tratamiento habitual/sin tratamiento. La evidencia es de baja calidad [40].

1.2.2.2. Ácidos grasos omega-3.

Los ácidos grasos omega-3, incluyen el DHA, el ácido eicosapentanoico y el ácido linoleico. Su consumo en pacientes depresivos y ansiosos, se ha hecho muy popular últimamente, sobre todo en países como Estados Unidos, donde comprar sin receta este tipo de productos es mucho más fácil [41].

No se ha demostrado eficacia de los ácidos grasos omega 3 como tratamiento de la depresión mayor [42].

1.2.2.3. S-adenosil- L metionina (SAM-e).

La S-adenosil- L metionina es una sustancia fisiológica de producción hepática, que actúa como sustrato en diferentes vías bioquímicas, interviniendo en la transferencia de grupos metilo. Para obtenerlo como medicamento, se usan bacterias que pueden producirlo [43].

Numerosos estudios han confirmado que SAM-e puede afectar la regulación de varios componentes críticos de la neurotransmisión monoaminérgica involucrados en la fisiopatología de la depresión mayor [44].

1.2.2.4. Hierba de San Juan.

La hierba de San Juan es un mecanismo natural usado empíricamente para tratar la depresión y modular el afecto. Se encuentra disponible en el mercado, su nombre científico es *Hypericum perforatum*. Se examinaron los extractos, obtenidos de preparaciones para la depresión y se confirmó que inhiben la función de CYP-450 a nivel hepático, por lo cual está en duda su eficacia en combinación con medicamentos antidepresivo, ya que puede bloquear el metabolismo de estos o tener interacciones peligrosas [45].

Echium, es otra hierba, que ha demostrado reducción en la puntuación de Hamilton para depresión, respecto al placebo [46].

1.2.3. Otras alternativas.

Otras alternativas eficientes en la liberación de estrés y en la modulación del afecto son el ejercicio, la meditación y el yoga.

CAPITULO II. DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO.

2.1. Concepto, definición operativa de Depresión Resistente al Tratamiento y términos asociados.

La depresión, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un trastorno mental frecuente que afecta a más de 300 millones de personas, y en el peor de los casos, puede terminar en el suicidio. Anualmente, cerca de 800.000 personas se suicidan, ubicándose como la segunda causa de muerte en jóvenes y adultos jóvenes (edades entre 15 y 29 años). En muchos países, casi el 90% de los afectados no recibe tratamiento, este y otros motivos han hecho de la depresión un problema serio, que demanda gran esfuerzo por parte del personal médico [47]. Sin embargo, entre las personas que reciben tratamiento, se ha visto un problema aún mayor, se trata de la persistencia de la depresión, debida, en efecto, a un flagelo que erróneamente se ha creído bien conocido, llamado Depresión resistente al tratamiento.

El término Depresión resistente al tratamiento, en su definición más simple, se refiere al trastorno depresivo mayor, el tratamiento del trastorno y la imposibilidad de obtener un resultado "aceptable" tras este [48].

A pesar de la común ocurrencia de la depresión resistente al tratamiento y su evolución clínica altamente incapacitante, no existe un consenso universal sobre su definición operativa, situación que ha generado gran dificultad para diagnosticar y tratar adecuadamente a los pacientes. Tanto así, que el tratamiento dirigido a este espectro no cumple con los criterios de medicina basada en la evidencia, sino que se hace manejo casi empírico y se toman estrategias poco funcionales [49, 50, 51].

En una revisión sistemática realizada en el 2018, se evaluaron las definiciones operativas de DRT desde 1995 hasta 2017, sus criterios y qué tanto estos eran seguidos para hacer el diagnóstico de DRT y elegir participantes en ensayos clínicos realizados desde el 2005 hasta la fecha de la revisión, teniendo en cuenta

que existen muchas definiciones, con criterios distintos. Confirmaron que sólo el 17% de los estudios usaron algún criterio definitorio de DRT para escoger la población elegible [52]. Estos resultados corroboran que la inexistencia de un consenso sobre la definición operativa de DRT, es un factor altamente limitante para el avance científico y clínico que la patología demanda.

Históricamente, se han planteado muchas definiciones operativas de Depresión resistente al tratamiento. Las siguientes son algunas:

- Ananth (1998): Carencia de respuesta a dos o más pruebas de tratamiento en monoterapia, administradas de forma separada, durante el tiempo correcto y con dosis adecuadas [53].
- Sackeim (2001): Administración de una dosis adecuada de un antidepresivo, durante tiempo suficiente y con cumplimiento terapéutico, sin lograr respuesta o remisión. También implica recaída o recurrencias [54].
- Fava (2003): Respuesta inadecuada a una terapia antidepresiva correcta en pacientes que sufren un trastorno depresivo unipolar [55].
- Sharma, Khan y Smith (2005): Falta de respuesta a dos ensayos adecuados con antidepresivos, entendiendo como “ensayo adecuado” a una dosis de Imipramina mayor o igual a 250mg, Fenelzina igual o mayor de 60 mg durante al menos de 6 semanas y Fluoxetina mayor o igual a 20 mg durante al menos 8 semanas [56].
- Podawiltz y Culpepper (2010): Depresión que no remite después de dos ensayos con antidepresivos de perfil farmacológico diferente, administradas a una dosis adecuada, durante un tiempo apropiado y con buen cumplimiento de las medidas terapéuticas [57].

Estas definiciones muestran carencia de cuantificación mediante escalas, claridad y consenso sobre el número de ensayos terapéuticos usados y ausencia de un período de tiempo apropiado para definir si hubo remisión o persistencia de los síntomas.

En los esfuerzos por mejorar el horizonte del padecimiento, múltiples instituciones y personas han creado una serie de métodos para crear una definición operativa adecuada para la depresión resistente al tratamiento, y que son los usados y avalados actualmente para el diagnóstico de la DRT. Aquí los más usados y de mayor relevancia clínica:

2.1.1. Método de falla en la medicación.

Este método busca establecer el número mínimo y el tipo de fracaso de tratamientos antidepresivos que permiten definir e identificar con certeza la DRT. Entre las pautas propuestas se encuentran una falta de respuesta a una dosis adecuada de uno de los siguientes: un único antidepresivo tricíclico, inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) o cualquier tratamiento antidepresivo adecuado; ≥ 3 ensayos adecuados de tratamiento, incluido en un antidepresivo tricíclico; ≥ 5 tratamientos adecuados, sea cual sea; ≥ 1 ensayo de terapia electroconvulsiva; y un solo ensayo con un antidepresivo heterocíclico [58].

Para determinar el fracaso del tratamiento, se usa la evaluación estandarizada de la evolución de los síntomas.

2.1.2. Método del modelo de estadificación.

Se rige por pautas similares al método de falla de la medicación, con una diferencia fundamental, la idea de que el número de medicamentos usados sin respuesta es un indicador de severidad de la DRT, es decir, a mayor número de medicamentos fallidos, mayor es la severidad de la resistencia [59].

Existen 4 modelos de estadificación, que se revisarán en detalle en el subcapítulo siguiente sobre niveles de resistencia. Estos modelos son:

- *Modelo de Thase y Rush*: Indica que los niveles de resistencia, así como la identificación de la DRT, dependen del tipo de medicamento usado. Sugieren una jerarquía de medicamentos, en la que los inhibidores de la recaptación de serotonina son menos efectivos que los antidepresivos

tricíclicos, y ambos son menos efectivos que los IMAO; es decir que el fallo del tratamiento a un IMAO es un criterio de gran peso para el diagnóstico de DRT, y también una resistencia a estos es mucho más severa.

- *Modelo del Hospital general de Massachusetts (MGH-S)*: Este modelo tiene en cuenta el número de ensayos fallidos para establecer el nivel de resistencia. Pero, en general, no aporta criterios de importancia en la definición de DRT.
- *Modelo de estadificación Europeo*: Según este modelo, los pacientes se consideran resistentes al tratamiento después de no responder a 2 ensayos de diferentes antidepresivos de dosis y duraciones adecuadas, definida duración adecuada como un período de 6 a 8 semanas.
- *Modelo de estadificación de Maudsley*: Considera que la duración del tratamiento fallido, es el principal criterio predictor de severidad de la resistencia. Es el más reciente de los modelos e, igual que el MGH-S, no ofrece criterios para definir DRT.

Hoy día, además, se están introduciendo terminologías alternativas para DRT como Trastorno depresivo mayor resistente a terapia múltiple. Esto refleja la frustración del personal de salud y de pacientes respecto al concepto de DRT y su abordaje diagnóstico y terapéutico [49].

Todo lo anterior aplica para la depresión unipolar. Para el caso de la depresión bipolar, estudios recientes, han concluido definirla como la incapacidad de alcanzar una remisión sintomática sostenida durante 8 semanas consecutivas después de dos ensayos de tratamiento diferentes, a dosis terapéuticas adecuadas, con al menos dos tratamientos de monoterapia recomendados o al menos un tratamiento de monoterapia y otro tratamiento combinado [60, 61].

2.1.3. Remisión de la depresión:

La remisión de la depresión se puede entender como un estado menos sintomático o de mejoría de la depresión, respecto a lo que fue anteriormente en

cada paciente. Este término, si bien no se refiere directamente a la DRT, usándolo se puede concluir si hay o no fallo de la terapia antidepresiva [62].

Para medir la remisión, se usa la escala de Depresión de Hamilton, la cual tiene una presentación con 17 ítems, otra con 21 ítems, y una no muy conocida con 6. Fue publicada por primera vez por Max Hamilton en 1960, pero se ha revisado muchas veces. El cuestionario, diseñado para adultos, se realizó para evaluar la gravedad del bajo estado afectivo, el insomnio, el grado de ansiedad, el autoconcepto del padecimiento, entre otras [63, 64].

Se considera remisión a una puntuación final menor o igual a 10 puntos en la escala de Hamilton de 17 ítems, o una puntuación final menor o igual a 8 puntos en la escala de Hamilton de 21 ítems. No se ha establecido un tiempo exacto de tratamiento para el cual pueda definirse remisión con escala de Hamilton, ya que los estudios realizados son inconsistentes en el umbral [65]. Sin embargo, como se puede ver en la figura 1, la remisión se concreta en la semana 12 de tratamiento, desde ese momento, al no haber remisión, empieza a considerarse la recaída.

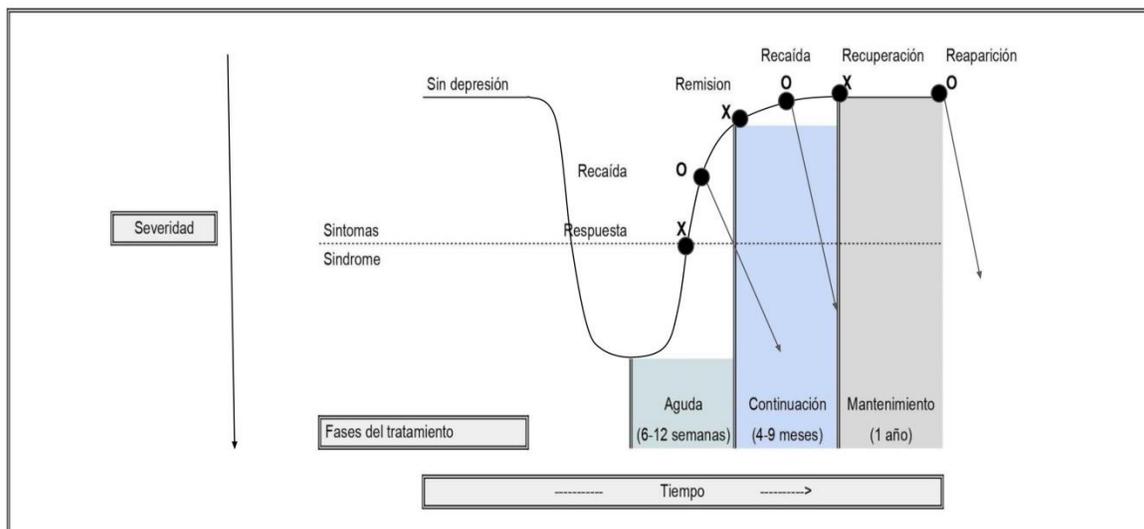


Ilustración 1. Fases de la depresión.

Adaptada de: Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, Asher G, Morgan LC, Coker-Schwimmer M, et al. *Nonpharmacological Versus Pharmacological Treatments for*

Adult Patients With Major Depressive Disorder. Comparative effectiveness review no. 161. Agency for Healthcare Research and Quality; 2015.

2.1.4. Recaída y recurrencia de la Depresión:

Otros conceptos importantes de definir, porque guardan una relación estrecha con la DRT, son la recaída y la recurrencia, desde hace casi dos décadas existe evidencia de que, a más episodios de recaída o recurrencia, más grave será la resistencia [66].

Se considera recaída cuando seis meses antes de haberse resuelto el episodio depresivo previo, se presenta un nuevo episodio que cumple los criterios del DSM-V para depresión mayor [67]. Recurrencia se considera al episodio que cumple los criterios de DSM-V para depresión mayor y se presenta después de al menos 6 meses del episodio previo [68].

2.1.5. Pseudo-resistencia:

Justo cuando se cree que un individuo está padeciendo DRT, aparece otro concepto importante, a tener en cuenta, porque puede ser un factor confusor, la pseudo-resistencia. Esto es la carencia de respuesta al tratamiento antidepresivo, luego de uno o más ensayos terapéuticos, pero debido al uso de dosis y duración del tratamiento del antidepresivo inadecuadas, niveles plasmáticos insuficientes, incumplimiento del paciente con respecto a la ingesta de medicamentos o relevantes comorbilidades psiquiátricas y/o somáticas [69,70].

2.2. Estadificación y niveles de resistencia de la Depresión Resistente al Tratamiento.

Tan importante como diagnosticar la Depresión Resistente al tratamiento, es establecer el grado de resistencia que el individuo ha generado al medicamento, ya que puede variar el tipo de estrategia a usar para el manejo y la intensidad de la misma. Además, no es lo equiparable, generar resistencia un solo ensayo en monoterapia, que a varios ensayos con combinaciones de antidepresivos.

Debido a lo anterior, para estadificar el grado o nivel de resistencia de la DRT, se han usado desde hace varias décadas algunas escalas, que se comentarán en este subcapítulo, incluyendo sus beneficios y posibles limitaciones.

La primera escala fue la *Antidepressant Treatment History Form (ATHF)*, diseñada originalmente para identificar el poder de la Terapia electro-convulsiva. Sin embargo, tiempo después, empezó aplicarse para evaluar otras terapias farmacológicas, generando una clasificación del 0 al 5, donde 0 corresponde a ausencia de tratamiento y 5 a dosis altas de Litio o Controyodotironina-T3. Con el pasar de los años, inició su uso para clasificar la resistencia, inicialmente dando una puntuación entre 0 y 34, que luego se simplificó a 5 puntos que corresponden a la clasificación del poder de la terapia farmacológica [71].

Tabla 1. Antidepressant Treatment History Form (ATHF)	
Nivel	Tratamiento
0	Sin tratamiento o con fármacos sin acción psicótica conocida
1	Cualquier antidepresivo usado por lo menos durante 4 semanas con una dosis diaria mínima adecuada. Entre 1 y 3 sesiones de ^a TEC En ^b TDM con psicosis, cualquier antidepresivo potenciado con un equivalente a 400 mg /diarios de clorpromazina o utilizado durante < 3 semanas.
2	Cualquier antidepresivo usado durante más de 4 semanas a una dosis diaria adecuada. Entre 4 y 6 sesiones de ^a TEC En ^b TDM con psicosis, si usa un equivalente a 400 mg /día de clorpromazina o durante < 3 semanas o en monoterapia con antipsicótico a dosis equivalente a >400 mg/día de clorpromazina o durante >3 semanas
3	Cualquier fármaco utilizado durante más de 4 semanas como mínimo a

	<p>una dosis diaria adecuada.</p> <p>Entre 7 y 9 sesiones de ^aTEC unilateral</p> <p>En ^bTDM con psicosis, potenciación con un equivalente a 400 mg /día de clorpromazina o durante > 3 semanas.</p>
4	<p>Cualquier fármaco utilizado > 4 semanas a la dosis máxima o cualquier fármaco del nivel 3 potenciado con litio durante >2 semanas.</p> <p>Entre 10 y 12 sesiones de ^aTEC unilateral o entre 7y 9 sesiones bilaterales.</p> <p>En ^bTDM con psicosis, potenciación con un equivalente a 400 mg /día de clorpromazina o durante > 3 semanas.</p>
5	<p>Cualquier fármaco del nivel 4 potenciado con litio durante >2 semanas.</p> <p>Más de 13 sesiones de ^aTEC unilateral o más de 10 sesiones bilaterales.</p> <p>En ^bTDM con psicosis, potenciación con un equivalente a 400 mg /día de clorpromazina o durante > 3 semanas.</p>

^aTEC: Terapia electroconvulsiva. ^bTDM: Trastorno depresivo mayor.

Adaptada de: Ontiveros J. Resistant Depression: Antidepressants- Preclinical, Clinical and Translational Aspects. IntechOpen; 2019.

Esta escala tiene como ventaja permitir obtener un índice de respuesta para cada tratamiento, lo que facilita su uso. Además, es muy clara en establecer el tipo de fármaco y su dosis, incluso, hace una diferencia entre los fármacos para depresión con y sin síntomas psicóticos. Su principal desventaja es no contemplar terapias no farmacológicas como la psicoterapia y otras.

Una de las más aceptadas por la sociedad médica y científica es la *Escala de Thase y Rush*, de la cual se habló superficialmente en el capítulo anterior, porque permite, además de estadificar la resistencia, definir los criterios para DRT. Como se dijo, para definir DRT, el modelo propone darle más peso a un grupo de antidepressivos que a otros, es decir, unos son más proclives a generar resistencia porque son menos efectivos. Para establecer de resistencia, intenta clasificar la resistencia como “Resistencia relativa”, “Resistencia propiamente dicha” y

“Refractariedad”, mediante una escala continua de cinco niveles de resistencia que va desde la resistencia a un único ensayo en monoterapia (nivel I) hasta la resistencia a múltiples antidepresivos y la TEC bilateral (nivel V) [72]. Los detalles de esta escala se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Escala de Thase y Rush	
Nivel	Tratamiento
0	Ausencia de tratamiento adecuado
1	Ausencia de respuesta a un tratamiento adecuado (monoterapia)
2	Ausencia de respuesta a dos tratamientos adecuados de diferente perfil farmacológico
3	Nivel 2+ fracaso de una estrategia de potenciación de un solo antidepresivo
4	Nivel 3+ fracaso de una segunda potenciación
5	Nivel 4+ fracaso de ^a TEC

^aTEC: Terapia electroconvulsiva

Adaptada de: Ontiveros J. Resistant Depression: Antidepressants-Preclinical, Clinical and Translational Aspects. IntechOpen; 2019.

Una desventaja de esta escala, motivo de crítica, es que no tiene en cuenta el grado de intensidad de cada terapia en dosis y tiempo de duración, o sea que la falla a un ensayo a dosis muy bajas sería igualable a un ensayo a dosis muy altas que dura más tiempo. Otra es que este modelo, considera que hay menor resistencia a la combinación de dos medicamentos de diferente familia, o sea, que indirectamente afirma que el cambio de un antidepresivo por otro de una familia distinta es mejor que cambiarlo por uno de la misma familia, premisa que no está demostrada científicamente [73].

Investigadores del *Massachusetts General Hospital (MGH-s)* han creado un modelo de estadificación, también citado anteriormente, que lleva el nombre del

hospital. Este modelo, se creó basado en el modelo de Thase y Rush, pero a diferencia de este, considera el número de ensayos, la intensidad y optimización (aumento de dosis o combiación) de cada uno de ellos, sin crear jerarquías entre ellos. Sin embargo, la puntuación más alta, dada a la TEC no está lo suficientemente explicada [74,75]. Los detalles de esta escala se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Escala MGH-S	
Nivel	Tratamiento
1	La ausencia de respuesta a cada ensayo adecuado (al menos 6 semanas de antidepresivo a dosis adecuada) genera un punto en la escala de resistencia (un punto por ensayo)
2	Cada optimización de la dosis, optimización de la duración y potenciación o combinación en cada ensayo con antidepresivos aumenta la puntuación (0,5 punto por estrategia)
3	El uso de la ^a TEC aumenta la puntuación total en 3 puntos

^aTEC: Terapia electroconvulsiva.

Adaptada de: Ontiveros J. Resistant Depression: Antidepressants-Preclinical, Clinical and Translational Aspects. IntechOpen; 2019.

Un estudio, comparó el modelo de Thase y Rush con el MGH-s, en busca de saber cuál predice mejor la resistencia, los resultados de la regresión logística indicaron que mayores puntajes de MGH-S, pero no puntajes de TR-S, predijeron la no remisión [75].

El tercer modelo de estadificación, que, igual que Thase and Rush aporta criterios de valor para definición operativa de DRT y para la estadificación de la resistencia, es el *Método de estadificación Europeo*, que en este segundo sentido, sugiere clasificar al paciente como “No respondedores”, “pacientes con DRT” y “pacientes con DRT crónica”. Los que no responden se definen como pacientes que no responden a un método de tratamiento. Se consideran DRT si muestran una

respuesta insuficiente a dos ensayos de tratamiento con diferentes clases de antidepresivos a una dosis adecuada durante un período de 6 a 8 semanas. DRT crónica se define como un episodio resistente o refractario que dura más de un año a pesar de las intervenciones terapéuticas apropiadas [73,76].

La principal ventaja de esta escala es que sugiere un tiempo de uso del medicamento o de duración de cada ensayo, sin formar jerarquías entre unos y otros. Algunas deficiencias radican en que la definición de DRT o de DRT crónica son arbitrarias, carecen de base en la evidencia científica, además, la DRT crónica no considera medidas farmacológicas como la psicoterapia o la TEC [72].

Finalmente, Fedaku, et al. proponen en el 2009 el *Maudsley staging model (MSM)* el cual califica el nivel de resistencia con una puntuación entre 3 y 15 puntos, ordenando los estadios en tres niveles: leve cuando la puntuación está entre 3 y 6 puntos, moderado entre 7 y 10 puntos, y grave de 11 hasta 15 puntos [77, 78]. Los detalles de esta escala se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Escala MSMS		
Parámetros / Dimensiones	Especificaciones de los parámetros	Puntuación
Duración	Agudo = 0 a 12 meses	1
	Subagudo = 13 a 24 meses	2
	Crónico > 24 meses	3
Gravedad de los síntomas	Subsindrómico	1
	Sindrómico	
	Leve	2
	Moderado	3
	Grave sin psicosis	4

Tratamientos fallidos con antidepresivos	Grave con psicosis	5
	Nivel 1: 1-2 ^a AD	1
	Nivel 2: 3-4 ^a AD	2
	Nivel 3: 5-6 ^a AD	3
	Nivel 4: 7-10 ^a AD	4
Potencializaciones	Nivel 5: >10 ^a AD	5
	No utilizadas	0
Terapia electroconvulsiva	Utilizadas	1
	No Utilizada	0
	Utilizada	1
Total		3-15

^aAD: Fármacos antidepresivos.

Adaptada de: Ontiveros J. Resistant Depression: Antidepressants-Preclinical, Clinical and Translational Aspects. IntechOpen; 2019.

Una ventaja del MSM es que incluye dos criterios, que no ha tenido en cuenta ningún modelo anterior, la duración y la intensidad del Episodio depresivo mayor. Adicionalmente, considera que el cambio de medicamento entre diferentes grupos de antidepresivos y entre el mismo grupo tiene el mismo puntaje. Es una de las escalas más fáciles de usar [79].

Este modelo también tiene desventajas, entre ellas que no debería tener en cuenta la sustitución de medicamentos, sino la optimización de estos. Adicionalmente, que haga una división arbitraria de la duración de cada episodio depresivo. Según Ruhé (2012) el modelo debería incluir el funcionamiento del individuo y sus estroses psicosociales [79].

Para concluir este capítulo, se muestran los resultados de un estudio realizado para evaluar el valor predictivo positivo de los métodos a la hora de predecir el nivel de resistencia: “En general, los métodos MSM (87.5%) y MGH-s (82%)

exhibieron potencialmente un valor predictivo relevante hacia una falta de mejoría temprana” [80].

2.3 Diagnósticos diferenciales

Tiene relevancia considerar otros trastornos clínicos relacionados con el estado de ánimo depresivo u otros síntomas de depresión refractarios al tratamiento convencional, como diagnóstico diferencial de DRT, puesto que tienen un pronóstico y tratamiento distinto [81].

Los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son otros trastornos psiquiátricos (p.ej., trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, entre otros descritos en el DSM V), dado que son los diagnósticos que erróneamente se catalogan como DRT la mayoría de las veces [82]. Ante un paciente con trastorno del estado de ánimo refractario al tratamiento siempre se debe considerar que sea secundario a algún factor extrínseco (drogas, sedantes, tranquilizantes, antihipertensivos, anticonceptivos orales o glucocorticoides) [83]. Por otro lado, se encuentran las condiciones médicas no psiquiátricas; aproximadamente del 10% a un 15% de los casos de depresión son causados por estas, ya que participan de forma directa e indirecta en los mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de depresión. En casos un poco más raros, algunas condiciones médicas no diagnosticadas previamente, se manifiestan como depresión (p.ej., hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, enfermedad de Huntington, infección por VIH o neurosífilis). Estos se describen en la tabla 5 [84].

Los procesos emocionales y cognitivos se basan en la estructura y fisiología del cerebro. Cualquier enfermedad, toxina, fármaco o proceso que afecte a una región cerebral en particular es de esperarse que muestre cambios en el comportamiento, mediados por los circuitos dentro de esa región, y aplican como anomalías neuropsiquiátricas. El sistema límbico y los circuitos fronto-subcorticales están más comúnmente implicados en los síntomas neuropsiquiátricos. En algunos casos, los cambios de comportamiento

representan una respuesta psicológica a la discapacidad subyacente; en otros, las anormalidades neuropsiquiátricas se manifiestan como resultado de alteraciones intrínsecas del neurocircuito causadas por la enfermedad misma. Por ejemplo, los estudios han demostrado que la apatía en la enfermedad de Parkinson (EP) probablemente esté relacionada con el proceso subyacente de la enfermedad, en lugar de ser una reacción psicológica a la discapacidad o la depresión, y está estrechamente asociada con el deterioro cognitivo [85].

Este marco conceptual neuroanatómico puede proporcionar información útil para la localización y, por lo tanto, para el diagnóstico diferencial. Las condiciones neurológicas deben considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier trastorno con síntomas psiquiátricos [85].

Las entidades orgánicas y médicas no psiquiátricas mencionados pueden confundirse con la DRT cuando se presentan de manera constante y prolongada con síntomas depresivos que no responden al tratamiento convencional para depresión; dicha falla terapéutica se debe, precisamente, a que no se deben tratar como depresión, porque no lo son.

El estado de ánimo disfórico a menudo es más apático o vacío en la esquizofrenia, mientras que en la depresión suele experimentarse como muy doloroso, y presentan un deterioro más grave del funcionamiento que los sujetos con depresión. La depresión psicótica grave a veces es difícil de distinguir de la esquizofrenia de inicio agudo [83].

Las personas con duelo pueden tener muchos síntomas sin cumplir con los criterios completos para un episodio depresivo, después de eventos estresantes de la vida, lo que se reconoce como una respuesta normal esperada, sin embargo, pueden llegar a experimentarlos por un tiempo suficiente para cumplir los criterios del DSM-5 de un episodio depresivo. El factor diferenciador de estos pacientes con la DRT es que no evolucionan tópidamente, a estos individuos se les diagnostica depresión mayor y tienen buena respuesta a antidepresivos [84].

El International Classification of Disease-10th edition (ICD-10) especifica que en una persona que tiene antecedentes de trastorno afectivo bipolar, no se debe hacer un diagnóstico de "episodio depresivo", incluso si el paciente cumple con los criterios para un episodio depresivo. En cambio, debe hacerse el diagnóstico de "episodio afectivo bipolar, episodio actual de depresión leve, moderada o severa" [82].

El episodio depresivo mayor (no manía o hipomanía) es la presentación clínica más común en pacientes con trastorno bipolar [86]. Hay que saber diferenciar la depresión bipolar resistente al tratamiento, de la unipolar, ya que usa escalas y criterios diagnósticos distintos a la unipolar, además que las estrategias de manejo deben administrarse con precaución por el riesgo de ciclar a manía [82]. Los síntomas de un episodio depresivo bipolar en sí mismos no son consistentemente diferentes de los síntomas de cualquier otro episodio de depresión. Por lo tanto, la distinción se basa en una historia previa de tratamiento para el trastorno bipolar o depende de la obtención de una historia de episodios maníacos o hipomaníacos.

Tabla 5. Diagnósticos diferenciales del trastorno depresivo mayor	
Otros trastornos psiquiátricos	Condiciones medicas
1. Trastornos del estado de animo I. Otros trastornos depresivos - TDDEA ¹ - Distimia - Trastorno disfórico premenstrual II. Trastorno bipolar	Colágeno (Fibromialgia. Polimialgia reumática) Endocrino (Síndrome de Cushing. Hiperparatiroidismo. Disfunción tiroidea. Infección. SIDA / VIH. Mononucleosis infecciosa. Sífilis terciaria)

<ul style="list-style-type: none"> - ciclotimia <ol style="list-style-type: none"> 2. Trastornos de ansiedad 3. Trastorno obsesivo compulsivo 4. Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés 5. Trastornos de adaptación 6. Trastornos de personalidad <ul style="list-style-type: none"> - Borderline - Histriónico - narcisista 7. Esquizofrenia 8. Delirium 9. Abuso de Alcohol y drogas 10. Abstinencia de anfetaminas o cocaína 	<p>Neoplásico (Carcinomatosis diseminada. Cáncer de páncreas)</p> <p>Neurológico (Demencias. Síndrome del lóbulo frontal. Enfermedad de Huntington. Enfermedad de Parkinson. Enfermedad periventricular de vasos pequeños. ACV. Síndrome postconvulsivo. Apneas del sueño)</p> <p>Renal (Falla renal terminal)</p> <p>Cardiaca (Enfermedad cardiaca)</p> <p>Toxicidad (Corticosteroides. Anticonceptivos. Ciclosporina. Bloqueadores H2 (p.ej., ranitidina). Metildopa. Metoclopramida. Reserpina)</p>
---	--

	Deficiencia vitamínica de B12, C, Folato, Niacina, Tiamina
--	--

¹Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo. ²Accidente cerebrovascular

CAPÍTULO III. FACTORES DE RIESGO Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DRT.

3.1. Mecanismos fisiopatológicos de resistencia.

En la actualidad la etiología de la Depresión Resistente al Tratamiento no es certera, debido a que la depresión es un desorden heterogéneo, y para muchos pacientes que padecen DRT es probable que se deba a una combinación de diferentes factores de riesgo. Dichos factores contribuyen al trastorno depresivo de base, por medio de diversos mecanismos, cada uno necesita de un abordaje integral y la omisión de alguno de ellos podría resultar en la falla del tratamiento.

La falta de consistencia en los datos obtenidos puede llegar a una mala clasificación entre aquellos que tienen DRT y los que no, dado que la presencia de estas características podría alertar o colaborar a predecir la probabilidad de que el paciente desarrolle DRT. Es por eso que resaltamos la necesidad en la evaluación de los factores de riesgo, los cuales resultan de gran importancia para guiar a los profesionales en salud mental a la hora de diseñar un plan de manejo adecuado para pacientes con trastorno depresivo refractario.

La fisiopatología de la DRT no está totalmente dilucidada. Sin embargo, se tratarán aquellas hipótesis que han sido más estudiadas, cada una con ciertos factores de riesgos asociados y relacionados entre ellos, teniendo en cuenta la complejidad de esta patología.

3.1.1. Mecanismos relacionados al complejo neuroendocrino y respuesta inmune.

Diversos factores clínicos se han relacionado con la falta de respuesta al tratamiento, incluidas las comorbilidades psiquiátricas, los trastornos de ansiedad, los trastornos de la personalidad, el TAB, además de la obesidad y los antecedentes de maltrato infantil. De igual manera, padecimientos médicos como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer también se han relacionado

con una respuesta disminuida al tratamiento antidepresivo. Curiosamente, dichos factores clínicos están implicados con la inflamación [87]. Se cree que existe una relación recíproca entre inflamación y depresión. Se ha prestado especial atención a las citocinas proinflamatorias [88].

Existen varios métodos por los cuales la inflamación puede aportar a la carencia de respuesta al tratamiento antidepresivo. Gran parte de los antidepresivos convencionales (por ejemplo, los ISRS) ejercen su efecto clínico al inhibir la recaptación de serotonina por el transportador de serotonina (5-HTT). Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias, entre ellas el TNF, evaden este mecanismo de acción al aumentar la expresión y la función de los transportadores de monoaminas, especialmente los 5-HTT. Precisamente, se ha confirmado que el TNF y la IL-1beta aumentan la expresión y la actividad de los transportadores de monoaminas a través de la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, resultando en un aumento de la recaptación de serotonina en el terminal presináptico, disminuyendo así la disponibilidad de serotonina en la sinapsis [87].

Los esfuerzos para reconocer la disfunción neuroendocrina e inmune en esta enfermedad se han centrado en las alteraciones en la regulación del eje HPA y otros cambios neuroendocrinos, como los niveles elevados de cortisol y una función inmune anormal [88]. Asimismo, se ha comprobado que las citocinas proinflamatorias modulan la actividad de las enzimas involucradas en la síntesis de monoaminas, entre ellas la indolamina 2,3 dioxigenasa, lo que lleva a una disminución en la síntesis y disponibilidad de neurotransmisores. Junto con la regulación de la neurotransmisión de monoamina, también se ha comprobado que las citocinas proinflamatorias bloquean al BDNF y a la neurogénesis, que se piensa juega un papel en los efectos de los antidepresivos en algunos comportamientos depresivos [87].

Se teoriza que la hiperactividad del eje HPA se activa por el aumento de citocinas proinflamatorias y se cree que conduce a la liberación del cortisol. El cortisol tiene una asociación antigua con la depresión, con cortisol reportado como elevado en

pacientes deprimidos. Además, esta hiperactividad del eje en la depresión está apoyada por hallazgos que sugieren que el tratamiento crónico con Imipramina (ATC) regula a la baja los niveles plasmáticos de hormonas importantes involucradas en este eje, lo que resalta el su papel en la depresión y la mala función inmune [88]. A pesar de la disponibilidad de muchas terapias farmacológicas y no farmacológicas, cerca del 35% de los pacientes continúan resistentes al tratamiento. Además, la terapia adecuada lleva a la normalización de la hiperactividad del eje; Se ha demostrado que los antidepresivos inhiben la actividad del eje en estudios en humanos y animales [89].

Participantes de múltiples pruebas fallidas de tratamiento en episodios recientes (indicador de resistencia), exhibieron concentraciones plasmáticas más altas de TNF, sTNFR2, IL-6 y PCR en comparación con pacientes deprimidos sin tratamiento previo o tratamiento con un solo tratamiento correcto. Controlando el IMC y su posterior corrección para múltiples comparaciones, el TNF, sTNF-R2 e IL-6 fueron los más significativamente relacionados con el número de intentos de tratamiento fallidos. Infortunadamente, pocos estudios han relacionado marcadores de inflamación con antecedentes de falta de respuesta al tratamiento. En un estudio, el 45% de los pacientes reclutados por múltiples fracasos de tratamiento en el episodio actual mostraron una PCR > 3mg/L, considerada inflamación alta según las pautas de la American Heart Association con respecto al riesgo cardíaco [87].

Finalmente, la inflamación se ha asociado con un metabolismo alterado del glutamato en el MDD, manifestado por un aumento de glutamato en regiones específicas asociado con un aumento de la PCR plasmática. Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que las citocinas proinflamatorias pueden llevar a los astrocitos a aumentar la liberación de glutamato mientras disminuyen la expresión de los transportadores de glutamato, responsables de su recaptación [87].

3.1.1.1 Papel de la prolactina.

Un efecto secundario habitual de la terapia antidepresiva es la hiperprolactinemia, pero hay pocos datos disponibles sobre este efecto. La hiperprolactinemia inducida por fármacos después del tratamiento antipsicótico está bien documentada, pero la aparición de este fenómeno luego del tratamiento antidepresivo es menos conocida, aunque ocasionalmente se ha informado con varias clases de medicamentos. Los antidepresivos con actividad serotoninérgica, incluidos los ISRS, pueden causar hiperprolactinemia al mejorar la actividad de la serotonina al inhibir su recaptación neuronal. Los IMAO y algunos ATC también pueden elevar los niveles de prolactina al disminuir las catecolaminas en el hipotálamo. Además, algunas de las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia son ansiedad y depresión [89].

Es posible que los niveles reducidos de prolactina representen un aumento del ciclo dopaminérgico, lo que sensibiliza a los pacientes a niveles bajos de triptófano y hace que sea menos probable que respondan al tratamiento. Por otro lado, la respuesta al tratamiento con antidepresivos se asoció con un aumento en la respuesta de prolactina, contrario a lo que ocurrió en quienes no. El mecanismo del posible vínculo entre el tratamiento antidepresivo y la hiperprolactinemia aún no se ha aclarado por completo [89].

3.1.1.2 Papel de la Somatostatina.

Existe evidencia de que este neurotransmisor pueda estar involucrado en procesos emocionales como la ansiedad y la depresión. La administración intracerebral de somatostatina a animales produce efectos ansiolíticos y antidepresivos en las pruebas de comportamiento. El efecto antidepresivo puede ser el resultado de sus efectos positivos sobre la liberación de serotonina, mientras que los efectos ansiolíticos parecen ser el resultado de efectos inhibitorios generales de este neuropéptido [89].

Algunos estudios sugieren un desequilibrio de la excitación/inhibición en el MDD mediado potencialmente por una disminución del contenido de ácido gamma-

aminobutírico (GABA), los resultados obtenidos recientemente indican una regulación negativa de los niveles de somatostatina en la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal dorsolateral y la amígdala. Como ciertos estudios muestran que la Imipramina aumenta los niveles de somatostatina en la corteza cingulada, la reducción de receptores de somatostatina en ratas sometidas a estrés leve crónico que no responden a la Imipramina podría indicar su participación en los mecanismos de resistencia a los medicamentos en estos animales [89].

3.1.2. Disfunción neurobiológica.

La base biológica de la DRT se mantiene inconclusa. Se menciona que el BDNF contribuye a diferentes procesos neurales, desde el neurodesarrollo a plasticidad sináptica y el mantenimiento de la homeostasis del SNC y periférico en la adultez [89]. Aunque, también, se han planteado diferencias estructurales y funcionales en pacientes con DRT y sin DRT [90].

Alteraciones del eje HPA más exposición prolongada a glucocorticoides y/o reducciones inducidas por estrés en factores neurotróficos pueden dar como resultado un volumen reducido del hipocampo, dato relacionado con la depresión. Además, un volumen reducido o un hipocampo pequeño también se ha identificado como factor de riesgo para la DRT. El volumen de otras estructuras cerebrales como la corteza entorrinal, la cual se relaciona con el hipocampo, también se ha asociado con la DRT, sin embargo, este efecto solo se encontró en mujeres y no en hombres [88].

En un estudio, utilizando técnicas de imagen, comparó las concentraciones de materia gris en tres grupos de personas (DRT, no-DRT y sanos). Tanto los pacientes con DRT como aquellos sin DRT mostraron anomalías significativas en la materia gris en la corteza temporal media derecha y el caudado bilateral. Además, los patrones de conectividad funcional en estado de reposo en estas áreas fueron diferentes entre los grupos. Se encontraron alteraciones en la conectividad funcional en diferentes regiones del cerebro entre pacientes con DRT

y pacientes sin DRT. En particular, las regiones con conectividad aberrante se ubicaron principalmente en la red límbica-cortical-estriada-pálida-talámica, red asociada con la memoria episódica, reflejos y modulación emocional. Este hallazgo proporciona evidencia de la probable participación de la red en la fisiopatología de la depresión [89].

En otro estudio similar, usando técnicas de imagen similares al primero, se buscaba diferenciar a los grupos de pacientes ya mencionados. Se encontraron ligeros cambios en los volúmenes de materia gris y blanca en todos los grupos, sin embargo, al tratarse de cambios sutiles, en realidad no está claro qué papel juegan dichas redes en la respuesta al tratamiento. No obstante, está claro que los métodos sensibles de neuroimagen pueden tener una mayor utilidad para identificar en la red estos cambios asociados con la respuesta al tratamiento [88].

3.1.3. Componente genético.

Las diferencias genéticas influyen en la respuesta antidepresiva y tienen el potencial para determinar el tratamiento más apropiado individualmente [91]. Ya que la característica esencial de la DRT es la no respuesta a los antidepresivos, diversos estudios han planteado el posible papel de los polimorfismos de las enzimas del citocromo P450 (CYP) [92], así como la genética del 5-HTT ubicado en la neurona presináptica como una forma de investigar el sistema serotoninérgico. Se estima que la respuesta al tratamiento en la depresión está asociada con la señalización a través del receptor 5-HT_{1A} y con la neurogénesis en el hipocampo. Variaciones en la respuesta al tratamiento han sido relacionadas con polimorfismos en la región promotora del 5-HTT (5HTTLPR) [88].

El CYP humano consta de 57 enzimas, que metabolizan hasta el 75% de los medicamentos introducidos al cuerpo humano. Por ende, los polimorfismos de cada enzima CYP correspondientes a los diferentes antidepresivos pueden influir en el metabolismo del fármaco. Las personas con enzimas CYP afines metabolizarían rápidamente los medicamentos, mientras que las personas con enzimas CYP no afines los metabolizarían lentamente. Esta disparidad en el

metabolismo afectaría la efectividad y los efectos adversos de antidepresivos específicos, y algunas personas susceptibles de tener polimorfismos de la enzima CYP pueden mostrar resistencia a los antidepresivos típicos. No obstante, estudios recientes han informado consistentemente que los polimorfismos de la enzima CYP no tienen asociación con la respuesta antidepresiva o la DRT [92].

Otro candidato cautivador que ha surgido recientemente es TREK1, que codifica un canal de potasio neuronal. TREK1 es inhibido por los ISRS, y los ratones carentes del gen TREK1 muestran un fenotipo resistente a la depresión. Últimamente, TREK1 también se ha asociado con DRT [91]. La presencia de factores ambientales específicos, más una expresión específica de genes, podría hacer que los individuos sean vulnerables a la depresión y a una mala respuesta al tratamiento. El Grupo para el Estudio de la Depresión Resistente (GSRD) realizó un gran estudio de genes candidatos para evaluar fenotipos relacionados con la respuesta al tratamiento antidepresivo [88].

Un polimorfismo de un solo nucleótido (PSN), rs20755865, se relacionó con la respuesta al tratamiento antidepresivo en la muestra del GSRD. Se encontraron diversos fenotipos de respuesta al tratamiento en la muestra GSRD en los genes del BDNF (rs10501087 y rs6265), 5HTR2A (rs7997012) y CREB1 (rs7569963) [87]. Varios estudios han sugerido que algunos PSN de genes clave en la etiología del MDD, como el ya mencionado BDNF, la triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), mostraron relación con la respuesta al tratamiento en el MDD [92]. El gen BDNF es un candidato relevante para la investigación, ya que el BDNF se ha visto asociado en la plasticidad cerebral y la respuesta al tratamiento antidepresivo. Se teoriza que los niveles séricos de BDNF aumentan en respuesta al tratamiento antidepresivo. De igual manera, se cree que el BDNF funciona a través de su receptor de tirosina quinasa neurotrófica de alta afinidad, receptor 2 (NTRK2) [92].

Se han encontrado interacciones entre el BDNF (rs6265) y NTRK2 (rs1387923, rs2769605 y rs1565445), lo que otorga un soporte adicional de que los niveles de BDNF en el cerebro pueden desempeñar un papel importante en la respuesta al

tratamiento antidepresivo [88]. La identificación de variantes genéticas relacionadas con la resistencia a los antidepresivos, la eficacia y la tolerancia a los efectos secundarios podría llevar al uso de pruebas genéticas de rutina para guiar la selección de la terapia antidepresiva para un paciente en específico [91]. Como muchos antidepresivos van dirigidos hacia la recaptación de serotonina, el 5-HTT es un sitio popular para investigar el papel que juega la genética en la respuesta al tratamiento [87].

Por lo tanto, mientras que varios estudios informan sobre el posible papel de las variaciones genéticas, como los polimorfismos del BDNF, HTR1A, COMT y NMDAR en las respuestas al tratamiento en DRT, se deben acumular más y más pruebas y los resultados disponibles hasta la fecha deben interpretarse cuidadosamente [92].

3.1.4. Disfunción de neurotransmisores.

La principal explicación que se le ha dado a la eficacia de los ISRS es el déficit de neurotransmisores monoaminérgicos. Ha habido estudios donde se ha medido el ácido 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo lumbar en pacientes con depresión mayor y estos no hallaron una disminución significativa en comparación con voluntarios sanos [93]. Por lo que hoy la hipótesis del déficit monoaminérgico ha pasado a ser una teoría que consiste en la interacción de diferentes factores como lo son los eventos estresantes y polimorfismos genéticos [88].

Además, el modelo inflamatorio de la depresión proporciona apoyo para la depresión que induce la neurotransmisión baja en serotonina. Las citocinas proinflamatorias, como el interferón- γ , el TNF- α , la IL-6 y otras, desvían el triptófano de la biosíntesis de serotonina hacia la producción de ácido quinolínico a través de la vía del ácido quinurénico, reduciendo así la producción de serotonina [92]. En el último escenario, se implica una disminución generalizada de serotonina, pero esta visión se dificulta por otros factores.

Los antidepresivos actuales actúan sobre múltiples neurotransmisores de monoamina y poseen efectos específicos sobre la función neurotransmisora. A pesar de ello, la respuesta a estos antidepresivos convencionales es tardía y, a menudo, insuficiente. La débil respuesta a los antidepresivos ha llevado a sugerir que la teoría de la monoamina de la depresión no explica completamente la disfunción neurotransmisora en la depresión [88]. Igualmente, el modelo inflamatorio solo se aplica a un subgrupo de pacientes, lo que plantea la interrogante de por qué ha sido tan difícil demostrar un estado de déficit de serotonina en la depresión "no inflamatoria" [93].

Esta distribución asimétrica de serotonina está respaldada por hallazgos en víctimas suicidas completadas. Más bien, los autores se esfuerzan por conceptualizar la DRT como una distribución regional aberrante de serotonina, con una reducción final en la neurotransmisión de serotonina en sitios críticos de proyección serotoninérgica [93]. Por ejemplo, otros neurotransmisores y sistemas pueden aportar a la disfunción y la resistencia al tratamiento percibida. En particular, el sistema glutamatérgico ha llamado mucha atención. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio principal en el SNC y equilibra la excitabilidad neuronal producida por el glutamato; se han encontrado niveles bajos de GABA en corteza occipital en pacientes con DRT. [88].

Por lo tanto, los marcados déficits GABAérgicos pueden ser característicos de la DRT, lo que sugiere la posible utilidad de las estrategias terapéuticas encaminadas a potenciar el GABA cortical en pacientes con DRT (por ejemplo, aumento de lamotrigina, la TEC y estimulación magnética transcraneal). Asimismo, hay evidencia creciente de la utilidad potencial de la ketamina, un antagonista del receptor de glutamato NMDA que funciona en parte a través de la liberación del neurotransmisor en el receptor AMPA, como tratamiento para la DRT [88].

3.1.5. Clínica y componente psicosocial.

Existe evidencia que sugiere que la DRT está asociada con el subtipo de depresión “melancólica”, ya que se ha evidenciado una alta prevalencia del subtipo en pacientes con DRT. El subtipo de melancolía se ha distinguido históricamente de otros tipos de depresión por alteraciones en el afecto, que son desproporcionadas o sin causa, retraso psicomotor, deterioro cognitivo y disfunción vegetativa. Los pacientes clasificados con el subtipo melancólico son menos propensos a responder a placebos y psicoterapias y son más sensibles a los ATC y la TEC. Además, dos estudios recientes encontraron que la DRT se relacionó con un perfil sintomático similar al del subtipo melancólico, con síntomas como anhedonia, pensamientos suicidas, dificultades de concentración, trastornos autónomos y trastornos del sueño que caracterizan la DRT, comparado con los controles o la depresión sensible al tratamiento [87].

Se ha evidenciado que los pacientes con DRT experimentan un mayor número de eventos estresantes de la vida, incluyendo la inmigración, la muerte de un familiar, problemas de relaciones interpersonales, pérdida de trabajo, estrés financiero, condiciones graves de salud y situaciones que amenazan la vida [88]. También se documentó que aquellos con antecedentes de CEA se calificaron a sí mismos como más deprimidos que los que no, pero no se evidenciaron diferencias en los puntajes calificados por el médico. Se han dado a conocer previamente calificaciones subjetivas más altas, pero no objetivas, de gravedad de la depresión en DRT [94].

Un estudio reveló que el maltrato infantil fue común y se produjo en casi dos tercios (62%) de esta muestra. En segundo lugar, los tipos particulares de maltrato se asocian diferencialmente con un curso de enfermedad más grave, caracterizado por un inicio más joven de la enfermedad, una mayor recurrencia, episodios más largos y una mayor gravedad de la depresión autoevaluada. Tercero, el maltrato infantil y una historia de CTE fueron altamente predictivos de intentos de suicidio de por vida. Cuarto, el CPA fue altamente predictivo de la psicosis de por vida. Ahora consideraremos estos hallazgos a su vez. [94]

El trauma infantil se asoció con cambios en la metilación de genes relacionados tanto con el eje HPA como con el sistema inmunitario, lo que puede estar relacionado con cambios en la expresión genética y los problemas de salud mental y médicos resultantes. Por lo tanto, el trauma infantil se considera un riesgo asociado a las secuelas biológicas, como la inflamación crónica, los trastornos del sueño y el acortamiento de los telómeros, que son mediadores potenciales de los efectos negativos del trauma infantil en el TAB [95].

También se replicaron los hallazgos de una asociación entre CSA y psicosis, pero se encontró una asociación más fuerte con CPA. De hecho, diferentes investigadores sugieren que la asociación entre CSA y psicosis en realidad podría deberse a un CPA concurrente. Hallazgos relacionados con la psicosis en una muestra de pacientes con DRT son importantes al considerar que las características psicóticas se han relacionado con resultados de tratamiento más pobres en la depresión crónica [94].

Un estudio que usó el modelo de DRT Thase y Rush para definir la resistencia al tratamiento reportó niveles altos de trauma y abuso emocional en pacientes con DRT en comparación con pacientes sin DRT. Los autores concluyen que el trauma temprano puede terminar en una mayor vulnerabilidad a los estresores de la vida en pacientes con DRT [88].

La identificación de un perfil de personalidad único o un funcionamiento de personalidad desadaptativa en DRT podría ayudar a identificar a los pacientes con DRT en la práctica clínica, proporcionar información sobre el inicio y el mantenimiento de la DRT y ayudar a los médicos a adaptar los tratamientos psicológicos para este grupo de pacientes gravemente afectados [87].

3.1.6. Asociado a psicofármacos.

Los antidepresivos son usados para tratar hasta 2/3 de los pacientes con ansiedad y trastornos depresivos, y un número creciente de pacientes usan antidepresivos a

largo plazo. Frecuentemente se supone que la respuesta a los antidepresivos en pacientes se mantiene estable con el tiempo, pero hay observaciones de que este no es el caso [96].

En primer lugar, durante el tratamiento continuo con un antidepresivo, su efecto puede disminuir. Un estudio sugiere que este fenómeno es más prominente en los ISRS que en los IRSN y los ATC [96]. Las características clínicas evidentes durante los intentos de medicación pueden predecir la futura falla de respuesta de los ISRS. Se puede obtener información de las observaciones realizadas durante lo que se ha denominado la prueba de "desafío de los ISRS". Por lo tanto, un paciente puede "fallar" el "desafío" impuesto por la administración de ISRS [93].

El primer resultado fallido, y el más obvio, es la manía inducida por antidepresivos, ocurre al administrar un ISRS para una presunta depresión unipolar e induce manía, hipomanía, ciclotimia o estados mixtos [93,96]. En la DRT, un ISRS puede producir hipomanía o manía al aumentar excesivamente la salida distal de serotonina porque el sistema de "freno", compuesto por autorreceptores 5-HT_{1A}, se modula a la baja después del agonismo crónico. Esta idea está respaldada por imágenes por tomografía por emisión de positrones, que evidencian que una forma familiar de trastorno unipolar exhibe una unión ligando reducida de los receptores 5-HT_{1A} del rafe [96].

En segundo lugar, la respuesta a los antidepresivos puede disminuir con la exposición repetitiva. Dos ensayos clínicos informaron que en pacientes con MDD o TAB, el número de exposiciones previas a antidepresivos se relaciona negativamente con la respuesta al tratamiento en pruebas posteriores con antidepresivos [96]. La literatura detalla la existencia de una posible "inhibición depresiva" en el TAB que se torna en un estado hipomaniaco [93]. También se encontraron indicaciones para este fenómeno en el estudio STAR*D. Se encontró que la respuesta al tratamiento fue menor en pacientes que habían recibido tratamiento previo en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento [96].

En tercer lugar, la falla de respuesta puede presentarse cuando un antidepresivo inicialmente efectivo se suspende luego de la remisión de los síntomas y se restablece después de la reaparición de los síntomas. Esta situación es habitual en la práctica clínica diaria porque: (a) la ansiedad y los trastornos depresivos son altamente prevalentes, (b) hasta 2/3 de los pacientes reciben antidepresivos, (c) muchos pacientes alcanzan la remisión mientras toman medicamentos antidepresivos, (d) guías de tratamiento aconsejan la interrupción después de un período de remisión sostenida, y (e) 36 a 41% de los pacientes con trastornos de ansiedad o trastornos depresivos respectivamente, experimentan síntomas después de la interrupción del antidepresivo [96].

Una hipótesis alternativa, sugerida por 2 estudios, fue que los pacientes habían desarrollado una "tolerancia" a los antidepresivos con el tiempo y, por lo tanto, ya no respondían después de reestablecerlo. Ya que los posibles mecanismos farmacológicos subyacentes no fueron explicados por los autores y no se han estudiado sistemáticamente, continúan siendo especulativos [97]. Además, el fallo de la respuesta también podría ser el resultado de la progresión de la enfermedad. Para los trastornos depresivos, es conocido que, con un número creciente de episodios, la probabilidad de aparición de síntomas también aumenta, lo que puede dar lugar a un curso crónico con una sintomatología más grave. Por lo tanto, la efectividad de los antidepresivos puede permanecer sin cambios, pero el trastorno subyacente puede volverse más grave y ya no se puede tratar de manera efectiva [96].

El cuarto escenario es cuando el paciente experimenta muy poca o nula respuesta a una prueba con un ISRS adecuado, lo que indica que el intento de aumentar la serotonina sináptica distal ha fallado como estrategia. En muchos casos, la falta de respuesta se ha observado en varias ocasiones, como fue el caso en el STAR*D. Se ha proporcionado un modelo biológico de resistencia al tratamiento con ISRS en serie basado en la sobrecarga de serotonina inducida por glutamatérgicos que activa los autorreceptores 5-HT_{1A} [93]. La falta de respuesta también podría resultar de la transición del trastorno a otro. En pacientes con MDD

que son resistentes al tratamiento antidepresivo, el diagnóstico cambia más frecuentemente de MDD a TAB en comparación con pacientes sin resistencia a los antidepresivos. La transición del MDD al TAB no explica por qué el fracaso de la respuesta también se observa en el TOC y la fobia social, y el período de tiempo de los estudios incluidos es limitado para la observación de la transición [96].

Además de los mecanismos farmacodinámicos y los factores relacionados con la enfermedad, cambios en la farmacocinética de los antidepresivos a través del tiempo pueden contribuir al fallo de la respuesta durante episodios posteriores de depresión o ansiedad. Concretamente, un aumento del metabolismo del fármaco en episodios posteriores en comparación con el episodio actual puede disminuir sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, su eficacia. La inducción del CYP relacionada con la comedicación u otros factores como el tabaquismo podrían influir en el metabolismo de los fármacos y es de particular relevancia para aquellos metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y el CYP2C19. Gran parte de los antidepresivos asociados con una falta de respuesta son metabolizados principalmente por el CYP2D6. Dado que generalmente se acepta que el CYP2D6 no es inducible, no se espera que los cambios farmacocinéticos contribuyan sustancialmente al fracaso de la respuesta posterior a los antidepresivos [96].

A continuación, en la Tabla 6, se muestran los principales factores de riesgo y la hipótesis fisiopatológica a la que están asociados.

Tabla 6. Factores de riesgo e hipótesis fisiopatológicas de la DRT.

Hipótesis	Factores de riesgo asociados	Observaciones	Fuente
Complejo Neuroendocrino y Respuesta Inmune	- Estado proinflamatorio - Sobrepeso u obesidad		[88, 97, 98, 99]
Disfunción Neurobiológica y componente genético	- Volumen del hipocampo reducido - Polimorfismos en	- CREB1 codifica para cyclic AMP-responsive element binding protein 1.	[88, 90, 91, 100]

	<ul style="list-style-type: none"> CREB1 - Polimorfismos en HTR1A - Polimorfismos en BDNF - Polimorfismos en NTRK2 	<ul style="list-style-type: none"> - HTR1A codifica para el receptor 5-HT 1^a. - BDNF codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro, implicado en la plasticidad cerebral. - NTRK2 codifica para receptor neurotrófico de tirosina quinasa 2. 	
Disfunción de Neurotransmisores	- Niveles de GABA bajos en corteza occipital y corteza cingulada anterior		[88, 90]
Clínica y componente psicosocial	<ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos - Inicio temprano - Episodios frecuentes - Severidad (MDD moderado y severo) - Comorbilidad somática - Bajo nivel educativo - Sin remisión o remisión parcial del episodio depresivo anterior - Trauma en la infancia - Pérdida de funcionalidad - Trastornos del sueño - Uso de drogas recreativas - Ideación suicida - Vivir solo - Edad mayor a 50 	<ul style="list-style-type: none"> - Los trastornos psiquiátricos más asociados a DRT son los trastornos de ansiedad, de personalidad y trastorno afectivo bipolar. Este factor de riesgo se encuentra además asociado con riesgo suicida. - El uso de drogas recreativas, comorbilidades psiquiátricas y/o somáticas, trauma en la infancia y el bajo nivel educativo se han relacionado con riesgo suicida. - El vivir solo se ha visto asociado con tener baja red de apoyo. - Las comorbilidades somáticas están asociadas al componente inflamatorio de la DRT. 	[88, 90, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103]
Asociada a psicofármacos	- Mayor número de antidepresivos prescritos anteriormente		[100, 103, 104]

CAPÍTULO IV. ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE DRT.

4.1 Estrategias farmacológicas en la DRT.

Múltiples factores están involucrados en la resistencia al tratamiento, por lo que, para adoptar un tratamiento eficaz, es necesario una completa evaluación de los pacientes con DRT, buscando descartar la pseudoresistencia. Al elegir entre las diferentes estrategias de tratamiento hay que tener presente algunos factores como la respuesta farmacológica anterior (es importante distinguir la respuesta parcial de la no respuesta para el curso futuro del tratamiento), las diferencias en el perfil de efectos adversos, trastornos médicos concomitantes y la terapia farmacológica concurrente. También se deben considerar las variaciones genéticas y metabólicas que pueden hacer que la biología del paciente sea única y que contribuya a una mala respuesta a los medicamentos [105].

La remisión completa de los síntomas y el retorno de la función psicosocial óptima, con una carga mínima de efectos secundarios, es el objetivo clínico del tratamiento de la depresión resistente a la profilaxis. Así como, la detección temprana y el tratamiento vigoroso de los síntomas residuales, seguido de un tratamiento de mantenimiento continuo, deben ser la base para controlar la DRT [105].

Luego de diagnosticar la resistencia, evaluar el nivel de resistencia y excluir la pseudoresistencia, se debe iniciar el manejo. Existe actualmente una variedad de medicamentos y estrategias de tratamiento farmacológico. Las cuales incluyen:

4.1.1. Aumento de dosis.

El aumento de la dosis del antidepresivo, lleva consigo el riesgo inevitable de aumentar la posibilidad de efectos adversos y síntomas similares a la abstinencia tras su interrupción. Sin embargo, respecto a la resistencia, ha mostrado aparentes efectos favorables. La evidencia que respalda los beneficios de

aumentar la dosis o cambiar el antidepresivo es estrecha; los médicos deben tener expectativas realistas y entereza para hacer frente a las ambivalencias [106].

Resultados de estudios recientes sugieren que la eficacia del aumento de la dosis depende en primer lugar del tipo de antidepresivos. Por ejemplo, hay hallazgos positivos para una relación dosis-respuesta de los ATC (antidepresivos tricíclicos) [107]; esta es la razón por la cual el monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM, por sus siglas en inglés) es altamente recomendado solo para esta clase de antidepresivos [108]. Además, hay evidencia positiva para el Inhibidor irreversible de la MAO, la Tranilcipromina, que indica un aumento de la eficacia a dosis altas, probablemente debido a un efecto anfetaminérgico adicional [109].

La aplicación de TDM plantea la posibilidad de identificar pacientes que probablemente podrían beneficiarse de la medicación de dosis altas [108]. Por ejemplo, los pacientes con polimorfismos en el sistema enzimático del citocromo P450, que provocan una eliminación acelerada de fármacos (metabolizadores ultrarrápidos), requieren probablemente dosis más altas de su antidepresivo para lograr una respuesta clínica.

4.1.2. Cambio de Antidepresivo.

El cambio está indicado cuando no hay respuesta al tratamiento inicial, existe mala tolerancia, respuesta adversa precoz a un tratamiento recién introducido o en síndromes atípicos [110].

Cambiar a un antidepresivo con distinto mecanismo de acción tiene una tasa de respuesta más eficaz, respecto a cambiar a uno de la misma clase. Se han documentado tasas de remisión del 28% para el cambio de clase cruzada, versus 23.5% para el cambio en una misma clase. Este resultado también indica que, en conjunto, solo una baja proporción de pacientes se beneficia al cambiar el medicamento antidepresivo [107].

Debido a que los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son variables a nivel molecular, cambiar de un ISRS a otro es lógico. El cambio de

un agente antidepresivo tricíclico a uno alternativo ha demostrado una mejor eficacia [105].

En caso de cambio de clase, se debe verificar la vida media del primer antidepresivo, en busca de la necesidad de un periodo de “lavado” (tiempo entre la eliminación de un fármaco y la administración de otro) de al menos 2 semanas (5 para Fluoxetina, por su semivida larga) y evitar interacciones [105].

Vale la pena considerar Inhibidores de la recaptación de serotonina y Noradrenalina (IRSN) si falla un ISRS [105]. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) aconsejan explícitamente que el cambio de un ISRS a Venlafaxina o Tranilcipromina está justificado [111]. Otro ensayo reveló, que los que no respondieron al Citalopram lograron tasas de remisión entre 17.6% y 24.8% después de cambiar a Bupropión, Sertralina o Venlafaxina sin identificar diferencias significativas. En un ensayo prospectivo aleatorizado, se comparó el cambio a Vortioxetina por un lado, y a Agomelatina por otro lado, en pacientes con respuesta inadecuada a monoterapia con ISRS/IRSN y revelaron una superioridad significativa de Vortioxetina sobre la Agomelatina [107].

Hay cuatro tipos principales de estrategias de cambio de antidepresivo que se pueden aplicar:

4.1.2.1. Cambio directo:

El antidepresivo actual del paciente se detiene bruscamente y el nuevo antidepresivo se inicia al día siguiente.

La ventaja de este método es que es rápido y simple, aun cuando existe el riesgo de síntomas de retirada o interacciones medicamentosas. Esta opción puede ser adecuada si el primer antidepresivo se ha estado tomando poco tiempo (menos de 6 semanas) y es poco probable que cause síntomas de discontinuación. La interrupción brusca también puede ser aceptable cuando se cambia a un fármaco con un modo de acción similar [112, 113].

4.1.2.2. Cambio simultáneo:

La dosis del primer antidepresivo se reduce gradualmente mientras que simultáneamente la dosis del segundo se ajusta hasta su objetivo; de lo contrario, puede provocar síntomas de abstinencia que se pueden malinterpretar como efectos adversos del medicamento recién introducido [112,113].

Con esta estrategia evitamos que el paciente quede sin tratamiento en algún momento, aunque la administración concomitante representa mayor riesgo de interacciones farmacológicas y efectos adversos.

Algunos ISRS (Fluvoxamina, Fluoxetina y Paroxetina) inhiben el metabolismo de los ATC, aumentando sus niveles plasmáticos y toxicidad. La Clomipramina tiene un potente efecto serotoninérgico y no debería administrarse junto con ISRS, Venlafaxina o Duloxetina, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico [112,113].

4.1.2.3. Cambio solapado:

Se mantiene constante la dosis del medicamento original, mientras el segundo alcanza su dosis óptima. Cuando el nuevo tratamiento antidepresivo está instaurado, se retira progresivamente el antidepresivo inicial.

Esta estrategia puede ser útil cuando se ha conseguido una respuesta parcial y queremos preservar el efecto obtenido, ya que en todo momento el paciente está recibiendo un tratamiento a dosis plenas. Como en la opción anterior, aumenta la probabilidad de interacciones y efectos adversos [112,113].

4.1.2.4. Cambio secuencial:

La dosis del medicamento actual se descalona hasta la interrupción. Luego, se introduce el nuevo medicamento y se titula hasta alcanzar la dosis óptima.

Esta opción evita la administración simultánea de ambos antidepresivos y es más segura. Tiene el inconveniente de su lentitud, especialmente si se incluye un

período de lavado. Además, durante un tiempo se estará recibiendo tratamiento a dosis subterapéuticas [112, 113].

Esta opción podría estar indicada cuando la respuesta a la medicación inicial ha sido nula, no se precisa período de lavado y el cambio puede realizarse con relativa rapidez. En algunas situaciones es conveniente un período de lavado. Los IMAO tienen un elevado potencial de interacciones y efectos adversos graves, si el fármaco actual es un IMAO no selectivo se requiere un período de lavado de 2-3 semanas [112].

4.1.3. Combinación.

Adición de un segundo antidepresivo al régimen terapéutico; es diferente de la terapia adyuvante, que significa emplear un segundo agente para revertir un efecto secundario emergente u obtener un efecto clínico complementario.

Está indicada en caso de respuesta parcial después de 4 a 6 semanas de tratamiento adecuado. El mantenimiento del antidepresivo combinado se recomienda por un período de seis meses una vez que se obtiene la remisión clínica [110].

En general, la adición de un antidepresivo resulta más efectiva que el cambio [105]. Tiene la desventaja de las interacciones farmacológicas, pero es un factor fácilmente evitable.

Un número significativo de pacientes que no responden adecuadamente a los ISRS podrían beneficiarse de la adición de sus predecesores terapéuticos, ATC. La terapia con ATC está asociada con un riesgo relativo, pero la Reboxetina tiene un perfil de efectos secundarios más seguro, lo cual le confiere buen pronóstico para el cumplimiento a largo plazo del paciente [112]. El Citalopram es un antidepresivo quiral y se encuentra efectivo en combinación con Reboxetina [114].

Los Inhibidores de la recaptación de Noradrenalina (IRN) son la opción para combinar con el ISRS, los pacientes mejoran preferentemente la vigilancia, la

motivación y la autopercepción [105]. Una forma de lograr el efecto clínico de un IRSN es combinar un ISRS con un IRN, convirtiendo así un antidepresivo de espectro estrecho en uno de amplio espectro. Existe evidencia de investigaciones controladas de que la Venlafaxina, un IRSN, es eficaz en el tratamiento de la DRT [115].

4.1.4. Potenciación.

El aumento de la acción antidepresiva implica el uso de un agente no antidepresivo asociado al antidepresivo.

4.1.4.1. Litio:

El Litio tiene varias acciones farmacológicas y no está claro cuál explica el efecto terapéutico, se piensa que mejora la transmisión de serotonina por la actividad de los receptores de serotonina (5HT) post sinápticos, aumentando sus niveles en la hendidura sináptica [105].

Se ha usado extensamente como potenciador en el manejo de la DRT, bipolar y unipolar, esencialmente para prevenir la recurrencia de la manía y el trastorno depresivo, respectivamente. Se ha encontrado, más que una acción potenciadora, solo una aceleración en la respuesta antidepresiva. Mostró mayor efectividad en pacientes con depresión bipolar y en sujetos con más de tres episodios depresivos mayores [105].

Se ha demostrado que el Litio como potenciador de los ATC, en comparación con los ISRS/IRSN, tiene un efecto equivalente para ambos, desafiando la suposición común de que el Litio es más eficaz en combinación con los ATC [107].

La dosis terapéutica y la dosis tóxica de Litio son muy cercanas, ello implica un escrutinio regular de los niveles plasmáticos durante el tratamiento. Las pautas de WFSBP recomiendan niveles plasmáticos objetivo entre 0.6 y 0.8 mmol/L en el manejo de la depresión unipolar. La dosis del antidepresivo en curso debe permanecer sin cambios y el Litio debe administrarse durante 2 a 4 semanas en la

dosis objetivo antes de la evaluación de la respuesta del paciente. En caso de mejoría, la medicación con Litio debe continuarse durante al menos 12 meses [107].

4.1.4.2 Antipsicóticos de segunda generación (SGA, por sus siglas en inglés)

La eficacia de la potenciación de fármacos antidepresivos con SGA puede demostrarse en un gran número de aleatorizados ensayos clínicos y metaanálisis [116, 117, 118]. Antipsicóticos atípicos (p.ej., risperidona, olanzapina) son usados para la potenciación de los ISRS. La quetiapina ha sido aprobada en Europa y aripiprazol u olanzapina junto con fluoxetina se han utilizado en Estados Unidos para el manejo del trastorno depresivo mayor. El mecanismo biológico o químico para el efecto beneficiario de estas combinaciones no está claro [105].

Las dosis recomendadas para SGA en la depresión unipolar son inferiores a los comúnmente utilizados en el tratamiento de los trastornos esquizofrénicos [107].

4.1.4.3 Anticonvulsivantes.

Entre los anticonvulsivos bien probados en la potenciación de los antidepresivos, la Lamotrigina ocupa el primer lugar [119,120], se asocia con más potencia antidepresiva que la Carbamazepina o el Valproato [105].

4.1.4.4 Tirosina

Cambios en el estado de la tiroides tienen relación con la sintomatología depresiva; la relación entre hipotiroidismo y depresión está bien establecida. Por ello, las hormonas tiroideas pueden modular el efecto de los antidepresivos. Tanto T3 (Triyodotiroinina) como T4 (Levotiroxina) se usan como potenciadores. Se dice que la T3 aumenta la sensibilidad a los receptores noradrenérgicos y es más activa que la T4 [105].

4.1.4.5 Buspirona

La Buspirona junto con un antidepresivo tiene propiedades antidepresivas [121]. La administración regular desensibiliza y regula negativamente los 5HT_{1A} presinápticos, pero no los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos, fomentando así una mayor liberación de serotonina [105].

4.1.4.6 Pindolol

El betabloqueador Pindolol, es un antagonista del receptor 5HT_{1A}. Como antidepresivo no fue significativamente superior al placebo en un metanálisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados. Varios estudios, abiertos y controlados, han arrojado resultados mixtos que justifican una mayor investigación. Sin embargo, se podría afirmar que la adición de Pindolol a ISRS conduce a una respuesta clínica más rápida [105,107].

4.2. Estrategias no farmacológicas en la DRT.

En depresiones graves y con alta resistencia al tratamiento, incluso, las medidas de potenciación farmacológica son ineficientes, desafortunadamente, como se ha dicho antes, un número amplio de los pacientes depresivos se clasifican en este grupo. Como solución a ello, desde hace ya varias décadas, se han probado algunas estrategias no medicamentosas, la mayoría se apropian de fenómenos físicos para establecer modificaciones en la actividad neuronal que faciliten la rápida remisión de varios trastornos mentales; en su totalidad, han sido desarrolladas gracias a una mejor comprensión de los modelos neurofisiológicos y neuroanatómicos del afecto, pensamiento y regulación del comportamiento.

Las siguientes son algunas de las estrategias.

4.2.1. Terapia electroconvulsiva (TEC):

La terapia electroconvulsiva ha sido el tratamiento de elección en varios trastornos mentales graves desde el año 1938, empero, por distintos motivos su uso se ha visto muy relegado, al punto de usarse como última línea terapéutica cuando otros

tratamientos no han funcionado [122]. Su efectividad se ha comprobado principalmente en Depresión resistente al tratamiento y, en menor medida, en Manía grave y Catatonia [123].

La TEC consiste en hacer pasar pequeñas corrientes eléctricas (ondas de pulso sinusoidal) por el cerebro, generando una convulsión de mínima intensidad. Con la terapia se generan cambios neuroquímicos y estructurales en el cerebro, que pueden revertir rápidamente los síntomas depresivos [123].

El mecanismo de acción mediante el cual la corriente sinusoidal crea tales cambios en el cerebro se desconoce relativamente. Se sabe, por investigaciones en modelos animales, que la inducción de convulsiones cambia profundamente los caracteres bioquímicos y fisiológicos de las células granulares maduras del giro dentado del hipocampo, estimula la arborización dendrítica y los procesos neuroplásticos en la amígdala [124,125]. Todo ocurre quizá gracias el efecto que la TEC puede causar en *Narp*, un gen inducido por ataques electroconvulsivos, que juega un papel clave en la modulación sináptica dependiente del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), vinculado principalmente en los procesos de plasticidad neuronal y neurogénesis hipocampal [125].

Como es sabido, la neuroinflamación se reconoce cada vez más como contribuyente a la patogénesis de la depresión. Un grupo investigativo midió en suero los principales marcadores inflamatorios implicados en la fisiopatología de la depresión, antes y después del uso de TEC: el ácido cinurénico (KYNA) y el ácido quinolínico (QUIN), ambos metabolitos de triptófano. Sus datos, antes del uso de TEC, muestran un aumento de los niveles plasmáticos de IL-6, una disminución de los niveles de KYNA y un aumento de la relación QUIN/KYNA en estos pacientes. Luego del TEC hubo una disminución importante de los niveles de QUIN, concluyendo que la vía de la QUIN es uno de los targets más relevantes respecto al mecanismo de acción de la TEC [126].

En relación a la efectividad de la TEC, puede ser significativamente más efectiva que la farmacoterapia, con un 50% a 60% de los pacientes que logran una



remisión rápida de la depresión después de un curso de TEC en comparación con un 10% -40% con farmacoterapia/psicoterapia [127]. Se ha confirmado que la aplicación de TEC bilateral es más efectiva que la aplicación en el cráneo unilateral [128].

Ilustración 2. Administración de TEC bilateral

Fuente: Diario enfermero, 2015.

Más allá de sus efectos clínicos inmediatos, la TEC también se asocia con una disminución de las tasas de hospitalización y una reducción del riesgo a largo plazo de suicidio [127].

Pese a estos beneficios, el uso de TEC sigue siendo bajo. Un análisis de 2017 encontró que solo el 1.5% de los pacientes psiquiátricos hospitalizados con trastornos afectivos severos recibieron TEC mientras estaban hospitalizados [129]. Se han planteado varias posibles explicaciones a este flagelo, entre ellas figuran [127]:

- Estigmatización de la terapia, basada en que en los inicios de la terapia se usaban altas dosis eléctricas sin anestesia. Lo cual, conforme ha pasado el tiempo, ha cambiado a el uso de dosis en rango terapéutico seguro (275-300 mCoulombs), asociado a anestesia y relajantes musculares.
- Los efectos adversos, entre los cuales se encuentran confusión inmediata a la terapia que suele resolverse a las pocas horas, náuseas, vómitos, cefalea y, el más temido, la amnesia retrógrada, que se presenta en un grupo pequeño de personas, consiste en una pérdida de los recuerdos de lo

ocurrido la última semana o el último mes y suele resolverse que luego de varias sesiones de TEC.

- El poco acceso a la terapia, generalmente por su alto costo económico.

En el futuro se espera que la TEC deje de ser una opción de uso final ante la frustración del éxito nulo de otras terapias, sino que se convierta en la principal medida terapéutica de varios trastornos mentales, como la depresión mayor, antes de que esta llegue a su forma más grave, la DRT.

4.2.2. Estimulación Magnética transcraneal repetitiva.



La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es un procedimiento neuromodulativo, no invasivo y no convulsivo, consistente en colocar una bobina electromagnética sobre el cuero cabelludo del paciente para administrar un pulso de campo magnético corto y potente, capaz de inducir corrientes eléctricas en la corteza cerebral [130]. (Imagen 2).

Ilustración 3. *Aplicación de EMTr mediante bobina electromagnética*

Fuente: El blog del Dr. Enrique Rubio. EnriqueRubio.Net

Se utiliza como tratamiento para la depresión grave y DRT desde el año 2008, cuando la FDA aprobó su uso, gracias a varios ensayos clínicos con evidencia alta que mostraron gran mejoría de los síntomas depresivos tras la administración de esta terapia [131]. Actualmente, la tasa de remisión de la DRT con el uso de EMTr es alta, del 43% [132].

Generalmente, se realiza una sesión diaria de aproximadamente 30 minutos, durante 4 a 6 semanas [132]. A estas dosis la EMTr genera una modulación de la actividad neuronal, que facilita más resolución de los síntomas depresivos cuando

ocurre en estructuras profundas y distales a la zona de colocación de la bobina, especialmente, en la corteza del cíngulo anterior [132].

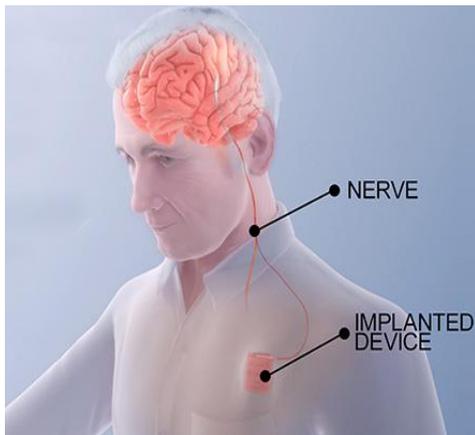
La EMTr es una técnica segura para el paciente, ya que es invasiva e indolora. Sin embargo, como en toda técnica terapéutica, existen efectos adversos, en este caso muy infrecuentes, los principales son: nasofarinitis, cefalea e hipoacusia [133].

Las barreras para su uso extendido son principalmente la necesidad de equipos especializados, lo costos y la frecuencia diaria de administración de la terapia [134].

4.2.3. Estimulación del nervio vago (ENV).

La estimulación magnética del nervio vago es una de las estrategias usadas para el manejo de la DRT. Sin embargo, varias décadas después de su creación en 1938, se usó como manejo de la epilepsia refractaria en pacientes no candidatos a cirugía resectiva cerebral; en ellos se empezó a observar una mejoría en la calidad de vida, dada por un aumento en sus capacidades cognitivas y una mejoría de su estado de ánimo; así, tras múltiples ensayos, en el año 2004 fue aprobada por la FDA como tratamiento para la depresión [135].

El dispositivo estimulador es un generador de pulsos eléctricos, que puede enviar corriente intermitente y permite modificar la frecuencia e intensidad de la corriente. Es del tamaño de un reloj y se implanta en la pared torácica izquierda y se conecta subcutáneamente con un electrodo colocado alrededor del nervio vago en su tramo cervical (Imagen 3).



La implantación y primera estimulación se hacen bajo anestesia intrahospitalariamente, las siguientes se pueden hacer de manera ambulatoria según la tolerabilidad del individuo [136].

Ilustración 4. *Implantacion de dispositivo estimulador para ENV*

Fuente: telerehabilitacion.net

En los pacientes con depresión se ha venido estudiando mucho esta técnica, sobretodo, en las dos últimas décadas y, especialmente, en DRT. Sus efectos se han evaluado clínicamente en los pacientes y los cambios estructurales generados al cerebro se han analizado, de forma aguda, subaguda y crónica, mediante el uso de diversas imágenes diagnósticas, como Resonancia magnética (RM), Tomografía con emisión de positrones (PET) y Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT). Algunas de las regiones implicadas en el mecanismo de acción son la corteza prefrontal ventromedial y dorsolateral, la circunvolución frontal inferior, la corteza insular anterior, las cortezas orbitales frontal y posterior, el cíngulo anterior y el tronco encefálico; en todas estas regiones hay aumento del metabolismo neuronal tras la estimulación de las fibras aferentes del nervio vago, que llevan información a tales estructuras [137].

Los estudios en animales han demostrado, además, que la ENV mejora la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica en áreas del cerebro cruciales para la regulación del afecto (corteza prefrontal, amígdala e hipocampo) y también puede mejorar la neuroplasticidad. Del mismo modo, estudios en humanos (neuroimagen y análisis de LCR) han demostrado evidencia de cambios dopaminérgicos [137,138].

4.2.4. Estimulación cerebral profunda:

La estimulación cerebral profunda (ECP) es una técnica invasiva, considera del área de neurocirugía menor y de psiquiatría intervencionista, dado su uso en desordenes refractarios del movimiento (como el Parkinson) y trastornos psiquiátricos (especialmente, DRT y TOC refractario), respectivamente [136].

Consiste en la implantación intracraneal de un electrodo, que es manejado y modulado de forma extracorpórea mediante un interruptor posicionado

generalmente en el tórax del paciente [136]. La ubicación del electrodo dentro del cerebro se hará según la zona o circuito neuronal que se desee estimular, para el caso particular de la DRT, se estimulan áreas cerebrales como giro cingulado subcallosal, el núcleo accumbens, la cápsula ventral/estriado ventral o el brazo anterior de la cápsula interna[139].

La seguridad de la técnica se ha establecido y no se han hallado hasta el momento importantes efectos adversos [140]. Estudios en animales sugieren que el efecto adverso agudo más común es el dolor, dado por la neuroinflamación generada por la colocación del electrodo, sin embargo, esta parece responder bien al uso de AINES [141]. Sin embargo, la efectividad en la DRT aún es desconocida y se mantiene en estudio [140].

4.2.5. Psicoterapia.

La psicoterapia, como se detalló en el subcapítulo 1.2, es un grupo heterogéneo y amplio de medidas psicológicas terapéuticas que se basan en teorías filosóficas sobre el pensamiento y el afecto para intentar modular los síntomas psiquiátricos, mediante el uso de la retórica. Dentro de este gran grupo se enmarcan la terapia de aceptación y compromiso, la terapia cognitiva, la terapia cognito-conductual, la terapia interpersonal y la terapia psicodinámica.

En el subcapítulo 1.2 se detallaron estas técnicas psicoterapéuticas como opciones no farmacológicas de la depresión en su presentación leve-moderada, no como DRT. Sin embargo, en este apartado de estrategias para DRT, se usan las mismas técnicas, con dos diferencias fundamentales:

1. La guía para el manejo de la depresión de la NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido) y la guía de práctica clínica para el manejo de la DRT de la Asociación Francesa de psiquiatría y neurofarmacología, recomiendan el uso de psicoterapia para DRT asociada siempre a la terapia farmacológica convencional. Se hará manejo con psicoterapia única solo si el paciente decide no continuar el manejo

farmacológico y rechaza el uso de estrategias de estimulación cerebral [142, 143].

2. Los estudios más recientes recomiendan el uso predilecto de la terapia cognitivo-conductual y la terapia psicodinámica intensiva en los pacientes con DRT, dado que han mostrado mejores resultados y el resto de técnicas carecen de estudios y evidencia que las respalde [144, 145, 146].

4.2.6. Psicocirugía.

Existe otra estrategia terapéutica para la DRT, la psicocirugía, que a pesar de haber tenido una historia tortuosa [145], hoy resulta una técnica que viable. Si bien la cirugía de elección sería la cingulotomía bilateral, se incluyen otros procedimientos como la capsulotomía anterior, la cingulotomía anterior y la tractotomía subcaudada. [147]. Dichas técnicas se reservarán como último recurso y en depresiones cuya única estrategia terapéutica sea esta, debido a que son procedimientos irreversibles y presentan efectos secundarios asociados [147].

CONCLUSIONES

El trastorno depresivo mayor evoluciona durante el tiempo de manejo antidepresivo a la remisión parcial o total de los síntomas, sin embargo, en casi la mitad de los pacientes esto no sucede, a ellos la depresión los sigue afligiendo, pero ahora con un artefacto más fuerte y poderoso, la resistencia al tratamiento.

El tratamiento del que se ha hablado y al cual la depresión es capaz de resistirse, consiste en medidas farmacológicas, entre las cuales son ampliamente conocidos algunos grupos como los antidepresivos tricíclicos (ACT) que pueden reducir la recaptación de serotonina y de noradrenalina (neurotransmisores implicados en la generación de felicidad y placer), los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) que presentan mayor seguridad y menos toxicidad que los ACT, los antidepresivos duales que tienen un mecanismo de acción híbrido entre los dos primeros, y, finalmente, los inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO). Sobre todos ellos se ejerce resistencia, en especial, si se usan en monoterapia. Otras medidas menos eficientes que las farmacológicas y, por ende, más proclives a la resistencia si se usan como única opción, son la psicoterapia, la hierba de San Juan, los Ácidos grasos Omega 3, la acupuntura, el yoga, entre otros.

Una vez se tenga sospecha de la resistencia al manejo convencional, dada principalmente por la nula mejoría de los síntomas luego de un tiempo prudente de tratamiento, es necesario hacer un correcto abordaje diagnóstico, para ello se deben seguir dos vías cardinales:

Inicialmente, definir si el paciente realmente padece Depresión resistente al tratamiento. Para lograrlo es necesario recurrir a la definición operativa del padecimiento y he aquí la primera gran dificultad para el abordaje de estos pacientes: No existe una definición operativa universal que pueda ser usada en todos los centros de salud mental y por todos los profesionales. Empero, se conocen varios esbozos de esta, que cada profesional puede usar según su conveniencia y comodidad. Teniendo en cuenta el conocimiento adquirido tras esta exhaustiva revisión, con un bajo nivel de evidencia, los autores recomendamos considerar DRT en todo paciente que luego de 12 meses de tratamiento, con al menos un ensayo farmacológico, presente una puntuación en la escala de Hamilton para depresión mayor o igual a 10 puntos en la escala de 17 ítems, o una puntuación final mayor o igual a 8 puntos en la escala de 21 ítems. Se sugiere además a la comunidad científica continuar el trabajo realizado en aras de generar una definición operativa consensada.

Lo siguiente, es identificar el nivel de resistencia que presenta el paciente a los antidepresivos, de ello depende la elección de la intensidad y el tipo de estrategia terapéutica a usar. Se presentaron cinco escalas muy útiles para hacer tal estadificación, de ellas la creada por el Massachusetts General Hospital (MGH-s), presenta mayores ventajas y eficacia que las demás, ya que, al ser una de las últimas en ser creada, toma las ventajas de las previas y además corrige sus principales limitaciones.

La fisiopatología de la DRT es compleja y no se tiene certeza de ninguna de las hipótesis que intentan explicarla. Sin embargo, facilita listar factores de riesgo que pueden ser propios de la terapia usada o estar relacionados con los hábitos, comorbilidades e ideas del paciente. Los factores de riesgo son hoy una de nuestras mejores armas para vencer la DRT, ya que se convierten en predictores de la resistencia y, sabiendo quién es el potencial resistente, se puede intervenir precozmente. La investigación actual se centra en este aspecto; mediante este trabajo, se intenta estimular el fomento de tal exploración.

Evaluados los predictores, si no se hizo una intervención temprana y el diagnóstico de depresión mayor progresó a DRT, hay que dejar a un lado la terapia convencional comentada. Aparece, entonces, la segunda arma: las estrategias de manejo para la DRT. Se conocen varios tipos de estrategias, que se pueden clasificar en tres grandes grupos. Primero, las estrategias farmacológicas, que se basan en los principios de potenciación de dosis, combinación de medicamentos, remplazo de medicamentos, entre otras. Son medidas significativas, pero no son infalibles y respecto al resto de estrategias son menos eficaces. Segundo, las novedosas y estigmatizadas, medidas de estimulación cerebral, que usando nociones eléctricas y magnéticas, de aplicación intra o extra craneal, logran cambios a nivel cerebral que permiten una mejoría rápida y duradera de los síntomas depresivos; son muy eficientes y seguras, pero es, precisamente, la estigmatización (estimada por la ciencia ficción) y los altos costos, el motivo para su escaso uso. Tercero, la psicocirugía, que consiste en la

resección de las estructuras cerebrales involucradas en la patogenia de la depresión; por su carácter irreversible, se indica como última opción.

La conclusión final y, más importante, de este trabajo es que la Depresión resistente al tratamiento, si bien es un “*hueso duro de roer*”, con profesionales y pacientes decididos, se puede vencer.

RECOMENDACIONES

La limitación vital para la revisión de la depresión resistente al tratamiento, como entidad única y trascendente, es que la información existente en la bibliografía a nivel global se presenta de manera muy laxa, de hecho, hay discordancia en aspectos fundamentales como la definición o la eficacia de escalas y estrategias para el abordaje. Si bien, el objetivo de este trabajo es generar un conocimiento unificado de toda esa información laxa, es necesario, seguir trabajando en un consenso sobre DRT. Se recomienda, entonces, aunar esfuerzos para la investigación en ejes temáticos concretos, que sean clínicamente aplicables a la resolución del problema que representa la DRT.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Aguirre A. Antropología de la depresión. Revista Mal Estar e Subjetividade. 2008; 8(3), 563-601.
2. Suicidio [Internet]. Who.int. 2019 [citado 27 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
3. Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017. Licencia: CC BY- NCSA 3.0 IGO.
4. Ministerio de Salud y protección social de Colombia. Boletín de salud mental Conducta suicida. Subdirección de Enfermedades no transmisibles. Bogotá; 2018.
5. Una de cada 20 personas en Barranquilla tiene patología mental “grave” [Internet]. Elheraldo.co. 2019 [citado 18 February 2019]. Disponible en: <https://www.elheraldo.co/barranquilla/una-de-cada-20-personas-en-barranquilla-tienepatologia-mental-grave-292389>
6. Reportes Salud Mental [Internet]. Rssvr2.sispro.gov.co. 2019 [citado 27 Abril 2019]. Disponible en: <http://rssvr2.sispro.gov.co/ObsSaludMental/>
7. Bohórquez Peñaranda AP, Jenny GV, Maritza RG, Enrique ABÁ, Mario CDS, María de la HBA, et al. Guía de atención integral para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o

- trastorno depresivo recurrente Parte II: Aspect. Rev Colomb Psiquiat. 2012;41(4):740–73.
8. Fava M, Rush A, Trivedi M, Nierenberg A, Thase M, Sackeim H, et al. Background and rationale for the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Psychiatric Clinics of North America*. 2003; 26(2), 457–494.
 9. Cruzblanca Hernández Humberto, Lupercio Coronel Patricia, Collas Aguilar Jorge, Castro Rodríguez Elena. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Ment [revista en la Internet]*. 2016 Feb [citado 2020 Abr 27]; 39(1): 47-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2015.067>.
 10. Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez JM. Tratamiento farmacológico de la depresión. *Rev Clínica Española [Internet]*. 2005;205(5):233–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256505725388>
 11. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
 12. Fava MD M, Papakostas MD GI. Antidepresivos. In: Stern MD TA, Fava MD M, Wilens MD TE, Rosenbaum MD JF, editors. 2018. p. 489–505. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9788491132127000432>
 13. Heerlein Andrés. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]*. 2002 Oct [citado 2020 Abr 23] ; 40(Suppl 1): 21-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000500003>.

14. Stern T, Fava M, Wilens T, editores. Parte X: Enfoques del tratamiento. En: Tratado de Psiquiatría Clínica. 2.^a ed. 2017.
15. Vieta Pascual E. Trastornos depresivos y bipolares. In: Rozman Borstnar C, Cardellach López F, editors. 2016. p. 1509–12. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9788490229965001885> (tesis)
16. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-4.
17. Pérez Esparza Rodrigo. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2017 Oct [citado 2020 Abr 25]; 60(5): 7-16. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007&lng=es.
18. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58:19-36.
19. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, Kiviruusu O. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord*. 1994;32:169-77.
20. Naranjo CA, Knoke DM. The role of serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 20:18-25.
21. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M, Ebert DD. Was Eysenck right after all? A reassessment of the effects of psychotherapy for adult depression. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. Cambridge University Press; 2019;28(1):21–30.

22. Dennis CL, Brown JVE, Brown HK. Interventions (other than psychosocial, psychological and pharmacological) for treating postpartum depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD013460.
23. American Psychological Association. Understanding psychotherapy and how it works [Internet]. <https://www.apa.org>. 2020 [citado 26 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.apa.org/helpcenter/understanding-psychotherapy>
24. American Psychiatric Association. What is Psychotherapy? [Internet]. Psychiatry.org. 2020 [citado 26 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/patients-families/psychotherapy>
25. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, Huibers M, Robays J, de Beurs D et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. Journal of Affective Disorders. 2016;194:144-152.
26. Mairal J. La terapia de aceptación y compromiso (ACT). Fundamentos, aplicación en el contexto clínico y áreas de desarrollo. Miscelánea Comillas. Revista de Ciencias Humanas y Sociales. 2007;65(127), 761-781.
27. Ribero S, Agudelo L. La aplicación de la terapia de aceptación y compromiso en dos casos de evitación experiencial. Avances en Psicología Latinoamericana. 2016;34(1), 29-46.
28. Figueroa G. La terapia cognitiva en el tratamiento de la depresión mayor. Rev. chil. neuro-psiquiatr. 2002; v.40 supl.1.

29. Young J, Rygh J, Weinberger A, Beck A. Cognitive therapy for depression. In D. H. Barlow (Ed.), *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual*. 2014; (p.275–331).
30. Antón V, García P, García M. Intervención cognitivo-conductual en un caso de depresión en una adolescente tardía. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes*. 2016;3(1):40-45.
31. Torres L. Diferencias entre la Terapia Cognitivo-Conductual, la Activación Conductual y la Terapia de Aceptación y Compromiso en la Depresión. *Área Profesional I: Psicología Clínica*. 2019.
32. Qaseem A, Barry M, Kansagara D. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:350-359.
33. Cuijpers P, Ebert D, Acarturk C, Andersson G, Cristea I. Personalized Psychotherapy for Adult Depression: A Meta-Analytic Review. *Behavior Therapy*. 2016;47(6):966-980.
34. Carrasco A. Modelos psicoterapéuticos para la depresión: hacia un enfoque integrado. *Revista Interamericana de Psicología*. 2017; 51(2): 181-189
35. Merry S, McDowell H, Hetrick S, Bir J, Muller N. Psychological and/or educational interventions for the prevention of depression in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;8(CD003380).
36. Menchetti M , Rucci P , Bortolotti B , Bombi A , Scocco P , Kraemer HC , et al. Moderators of remission with interpersonal counselling or drug treatment in

- primary care patients with depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2014;204:144-50.
37. Leibovich L, Zilcha-Mano S. Integration and clinical demonstration of active ingredients of short-term psychodynamic therapy for depression. *Journal of Psychotherapy Integration*. 2017;27(1):93-106.
38. Leichsenring F, Liliengren P, Lindqvist K, Mechler J, Falkenstöm F, Philips B et al. Inadequate Reporting of a Randomized Trial Comparing Cognitive-Behavioral Therapy and Psychodynamic Therapy for Depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2019;207(6):421-422.
39. Gu T, Wang RH, Wu T, et al. [Therapeutic effect on mild perimenopausal depression treated with acupuncture at the "thirteen ghost points" and kaixin powder]. *Zhongguo Zhen jiu=Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2020;40(3):267-271.
40. Smith C, Hay P, Arnold M. Acupuncture for depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Protocol)*. 2018; 3 (CD004046).
41. Mischoulon D, Fava M. DOCOSAHEXANOIC ACID AND ω -3 FATTY ACIDS IN DEPRESSION. *Psychiatric Clinics of North America*. 2000;23(4):785-794.
42. Appleton K, Sallis H, Perry R, Ness A, Churchill R. ω -3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010172.
43. Papakostas G, Cassiello C, Iovieno N. Folate and S-Adenosylmethionine for Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2012;57(7):406-413.

44. De Berardis D, Orsolini L, Serroni N, Girinelli G, Iasevoli F, Tomasetti C et al. A comprehensive review on the efficacy of S-Adenosyl-L-methionine in Major Depressive Disorder. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2016;15(1):35-44.
45. Scott R. Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by Constituents of St. John's Wort, an Herbal Preparation Used in the Treatment of Depression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000; 294 (1) 88-95.
46. Dwyer A, Whitten D, Hawrelak J. Herbal Medicines, other than St. John's Wort, in the Treatment of Depression: A Systematic Review. *Altern Med Rev* 2010;16(1):40-49
47. Depresión [Internet]. Who.int. 2020 [Citado 25 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
48. Demyttenaere K, Van Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(2):85–92.
49. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. 2018;30(3):273–284.
50. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74 (1):9–10.
51. Malhi GS, Das P, Mannie Z, Irwin L. Treatment-resistant depression: problematic illness or a problem in our approach?. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):1–3.

52. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2020;37(2):134–145.].
53. Ananth, J. (). Treatment-resistant depression. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1998. 67(2), 61-70.
54. Sackeim, H. A. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001.
55. Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*. 2003. 53(8), 649-659.
56. Sharma, V., Khan, M., & Smith, A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis?. *Journal of affective disorders*. 2005. 84(2-3), 251-257.
57. Podawiltz, A., & Culpepper, L. Treatment-resistant depression in Hispanic patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010. 71(6), e12-e12.
58. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(3):222–232.
59. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007;52:46 54
60. Hidalgo-Mazzei D, Berk M, Cipriani A, et al. Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition [published correction appears in *Br J Psychiatry*. 2019 May;214(5):309]. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):27–35.

61. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, et al. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(4):230–256.
62. Zwart P, Jeronimus B, de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2018;28 (5):544-562.
63. Vural M, Acer M, Akbaş B. The scores of Hamilton depression, anxiety, and panic agoraphobia rating scales in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008;8(1):43–47.
64. Tolton D, Steffens D, Chan G. Patient versus clinician rated depression scores: a comparison of participant scores on the carroll depression scale and the Hamilton depression rating scale. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019;27(3):S124-S125.
65. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad, España. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto [Internet]. [Portal.guiasalud.es](https://portal.guiasalud.es). 2020 [citado 25 Abril 2020]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf
66. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the 'kindling' hypothesis. *Am J Psychiatry* 2000; 157(8): 1243–1251.

67. Moriarty, AS, Castleton, J., Gilbody, S., McMillan, D., Ali, S., Riley, RD y Chew-Graham, CA. Predecir y prevenir la recaída de la depresión en atención primaria. *British Journal of General Practice* 2020; 70 (691): 54-55.
68. Moriarty AS, Meader N, Gilbody S, Chew-Graham CA, Churchill R, Ali S, Phillips RS, Riley RD, McMillan D. Prognostic models for predicting relapse or recurrence of depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No.: CD013491.
69. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2016;21(1):13-23.
70. Khoo, J. -P. Treatment-resistant depression: Resistance or pseudo-resistance?. 21st Annual ISBD Conference on Global Advances in Bipolar Disorder and Depression, Sídney, Australia. 2019. p. 2.
71. Sackeim H, Aaronson S, Bunker M, Conway C, Demitrack M, George M, Et al. The assessment of resistance to antidepressant treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *Journal of psychiatric research*. 2019; 113: 125-136.
72. Ontiveros J. Resistant Depression: Antidepressants-Preclinical, Clinical and Translational Aspects. *IntechOpen*; 2019.
73. Pigott H, Leventhal A, Alter G, Boren J. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2010;79(5), 267-279.

74. Johnston BA, Steele JD, Tolomeo S, Christmas D, Matthews K. Structural MRI-Based Predictions in Patients with Treatment-Refractory Depression (TRD). *PLoS One*. 2015;10(7):e0132958.
75. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(4):336–341.
76. Mazo G, Neznanov N, Krizhanovskii, A. Models for Evaluating Therapeutic Resistance of Depression. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2016; 46(5), 539.
77. Ruland T, Chan M, Stocki P, Grosse L, Rothermundt M, Cooper J, et al. Molecular serum signature of treatment resistant depression. *Psychopharmacology*. 2016;233(15-16), 3051-3059.
78. Fekadu A, Donocik J, Cleare A. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 2018;**18**, 100.
79. Ruhé H, van Rooijen G, Spijker J, Peeters F, Schene A. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2012;137(1-3), 35-45.
80. Icick R, Millet É, Curis E, Bellivier F, Lépine J. Predictive value of baseline resistance in early response to antidepressants. *Journal of Affective Disorders*. 2014;161:127-135.
81. Symons E. Depression. In: Cameron editors. 2020;1,610-617. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B978070207624400118X>.

82. Bourke J, White PD. Psychological medicine. In: Kumar Professor P, Clark Dr M, editors. 2017; 893–930. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780702066016000226>.
83. Black, D. and Andreasen, N., 2015. Texto Introductorio De Psiquiatría. 6th ed. México: Manual Moderno.
84. Zimmerman M.D. M, D'Avanzato Ph.D. C. Depression, Major. In: Ferri M.D., F.A.C.P. FF, editor. 2020;1,427-429.. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780323672542002527>.
85. Perez DL, Murray ED, Price BH. Depression and Psychosis in Neurological Practice. In: Daroff MD RB, Jankovic MD J, Mazziotta MD, PhD JC, Pomeroy MD, PhD SL, editors. 2016; 4, 92-114.. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780323287838000107>.
86. Tesar GE. Recognition and Treatment of Depression. In: Cleveland Clinic, editor. 2010; 1, 956-965.. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9781416066439001508>.
87. Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, Goldsmith DR, Baer WM, Wommack EC, et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;95:43–9.
88. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. *Depression Research and Treatment*. 2017;2017:1–10.
89. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, Kolasa M, Szafran K, Żurawek D, et al. Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. *Pharmacological Reports*. 2013;65(6):1640–6.

90. Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, Doumy O, Moliere F, Courtet P, et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2015;171:137–41.
91. O'leary OF, O'brien FE, O'connor RM, Cryan JF. Drugs, genes and the blues: Pharmacogenetics of the antidepressant response from mouse to man. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2014;123:55–76.
92. Kim Y-K, Na K-S. Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;70:117–26.
93. Coplan JD, Gopinath S, Abdallah CG, Berry BR. A Neurobiological Hypothesis of Treatment-Resistant Depression Mechanisms for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Non-Efficacy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014;8.
94. Tunnard C, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Fekadu A, et al. The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014;152-154:122–30.
95. Congio AC, Norcia M, Urbano MR, Verri WA, Nunes SOV. Association of clinical features and biomarkers with treatment-resistant depression. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2020;36:32–8.
96. Bosman RC, Waumans RC, Jacobs GE, Oude Voshaar RC, Muntingh AD, Batelaan NM, et al. Failure to Respond after Reinstatement of Antidepressant Medication: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2018;87(5):268–75.
97. Cepeda MS, Reys J, Ryan P. Finding factors that predict treatment-resistant depression: Results of a cohort study. *Depression and Anxiety*. 2018;35(7):668–73.

98. Rizvi SJ, Grima E, Tan M, Rotzinger S, Lin P, McIntyre RS, et al. Treatment-Resistant Depression in Primary Care across Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014;59(7):349–57
99. Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Socio-demographic and clinical risk factors of treatment-resistant depression: A Danish population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2020;261:221–9.
100. Al-Harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*. 2012;:369.
101. Reutfors J, Andersson TM-L, Tanskanen A, Dibernardo A, Li G, Brandt L, et al. Risk Factors for Suicide and Suicide Attempts Among Patients With Treatment-Resistant Depression: Nested Case-Control Study. *Archives of Suicide Research*. 2019;:1–15.
102. Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, Pawłowski T, Lojko D, Roczeń R, et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: Association with bipolarity. *Journal of Affective Disorders*. 2010;126(1-2):268–71.
103. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;139(1):78–88.
104. Carlo VD, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Research*. 2016;240:421–30.
105. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. 2018;30(3):273–84.

106. Leonard B. Treatment Resistant Depression Edited by Siegfried Kasper and Stuart Montgomery. Wiley-Blackwell, Chichester, U.K... Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2013. 1;28.
107. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(1):13–23.
108. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry. 2011;44(6):195–235.
109. Amsterdam JD, Berwisch NJ. High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. Pharmacopsychiatry. 1989;22(1):21–5.
110. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty J-B, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. BMC Psychiatry. 2019;19(1):262.
111. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2013;14(5):334–85.
112. Aragonès E. ¿Cómo cambiar de antidepresivo? FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria. 2016;18(23):286–9.

113. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr.* 2016 Jun;39(3):76-83.
114. Forbes N and Rogers T: Combination therapy for treatment resistant depression. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2003; 7:10-14
115. Dursun SM, Devarajan S. Reboxetine plus citalopram for refractory depression not responding to venlafaxine: possible mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2001;153(4):497–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s002130000579>
116. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2009;166(9):980–91.
117. Kasper S, Akimova E. The Role of Atypical Antipsychotics in Inadequate-response and Treatment-resistant Depression. In: *Treatment-resistant Depression.* 2013; 107–28.
118. Turner P, Kantaria R, Young AH. A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: a European perspective. *J Psychopharmacol.* 2014;28(2):85–98.
119. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, Stewart JW, Conrad EJ, Reimherr FW, et al. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(10):1405–12.
120. Ivković M, Damjanović A, Jovanović A, Cvetić T, Jasović-Gasić M. Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in

treatment-resistant depression: efficacy and tolerability. *Psychiatr Danub.* 2009;21(2):187–93.

121. Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. *The Journal of Clinical Psychiatry.* US: Physicians Postgraduate Press. 1991; 52: 217–20.
122. García B, Montes F. La efectividad de la Terapia Electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión y su impacto en la calidad de vida VS tratamiento farmacológico: revisión bibliográfica. [Pregrado]. *Escoles Universitàries Gimbernat*; 2016.
123. Terapia electroconvulsiva [Internet]. Mayo Clinic. 2019 [citado 21 Mayo 2020]. Disponible en:
<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/electroconvulsive-therapy/about/pac-20393894>
124. Hermida A, Glass O, Shafi H, McDonald W. Electroconvulsive Therapy in Depression. *Psychiatric Clinics of North America.* 2018; 41(3), 341–353.
125. Gryglewski G, Baldinger-Melich P, Seiger R, Godbersen G, Michenthaler P, Klöbl M et al. Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: longitudinal analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 2018; 214(3):159-167.
126. Schwieler L, Samuelsson M, Frye M. Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. *J Neuroinflammation.* 2016; 13, 51.

127. Ross E, Zivin K, Maixner D. Cost-effectiveness of Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy/Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(7):713-722.
128. Li M, Yao X, Sun L, et al. Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism. *Front Psychol*. 2020;11:80.
129. Slade EP, Jahn DR, Regenold WT, Case BG. Association of electroconvulsive therapy with psychiatric readmissions in US hospitals. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(8):798-804.
130. Griffiths C, da Silva K, De Vai R, O'Neill-Kerr A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment Resistant Depression: Retrospective Data Analysis from Clinical Practice. *Open Journal of Depression*. 2019;08(01):16-28.
131. Hack L, Keller A, Whicker C, Williams L. Mechanistic Trial Evaluating the Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on RDoC Constructs in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 2020;87(9):S412-S413.
132. Philip N, Barredo J, Aiken E, Carpenter L. Neuroimaging Mechanisms of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018;3(3):211-222.
133. Yesavage J, Fairchild J, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs C et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treatment-Resistant Major Depression in US Veterans. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(9):884.

134. Kiebs M, Hurlemann R, Mutz J. Repetitive transcranial magnetic stimulation in non-treatment-resistant depression. *British Journal of Psychiatry*. 2019;215(2):445-446.
135. Campos M. Estimulador de nervio vago en el tratamiento de la depresión refractaria. *Trastor ánimo*. 2005;1(1):67-73.
136. Torales J, Barrios I, Chávez E. Tratamientos biológicos (no farmacológicos) en Psiquiatría. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2017; 15(3): 99-110.
137. Ayres Ribas L, Pires de Aguiar P, Dos Santos Camargo A, Camargos Ferreira J, Hernandez Lopes V, Simis A et al. Estimulación cerebral profunda versus estimulación del nervio vago en el tratamiento de la depresión resistente a la terapia: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revista Chilena de Neurocirugía*. 2019;44(1):69-76.
138. Conway CR, Xiong W. The Mechanism of Action of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 2018; 41(3), 395–407.
139. Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Mol Psychiatry*. 2018;23(5):1094-1112
140. Dougherty DD. Deep Brain Stimulation: Clinical Applications. *Psychiatr Clin North Am*. 2018;41(3):385-394
141. Caballero, Laura Perez. Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión: caracterización del efecto inicial. [Tesis doctoral]. Universidad de Cádiz; 2018.

142. Guideline Development Group. Depression in adults: treatment and management: NICE guideline. [Internet]. Nice.org.uk. 2017 [Citado 23 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0725/documents/short-version-of-draft-guideline-2>
143. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty J, Destouches S, Lancrenon S et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. BMC Psychiatry. 2019;19(1).
144. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD010558.
145. Town JM, Abbass A, Stride C, Bernier D. A randomised controlled trial of Intensive Short-Term Dynamic Psychotherapy for treatment resistant depression: the Halifax Depression Study. J Affect Disord. 2017;214:15-25.
146. Eisendrath S, Gillung E, Delucchi K, Segal Z, Nelson J, McInnes L et al. A Randomized Controlled Trial of Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Treatment-Resistant Depression. Psychotherapy and Psychosomatics. 2016;85(2):99-110.
147. Mora L. Diagnostico Evolutivo en la Depresion Resistente al Tratamiento [Internet]. Universitat Autonoma de Barcelona; 2016 [citado Abril 28, 2020]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_384525/lcmp1de1.pdf

