



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

TÍTULO

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS QUE DIFERENCIAN A LOS PACIENTES CON
DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE DE LOS RESPONDEDORES A TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO"**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO SANJURJO MARTÍNEZ

TUTOR TEÓRICO: DRA. DANELIA MENDIETA CABRERA

TUTOR METODOLÓGICO: ING. JOSÉ FRANCISCO CORTÉS

MÉXICO, D.F.

JUNIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

A mis padres María del Pilar y José Luis por su amor y apoyo incondicional, por creer en mí; este logro no sería posible sin ustedes.

A mis hermanos por su amor desinteresado, amistad, apoyo y ejemplo.

A Martina por ser el amor de mi vida, mi motivación para seguir adelante y complice en todas las decisiones.

A mis tutores Danelia Mendieta y José Francisco Cortés, por la enseñanza, interés y asesoría durante la realización de este trabajo.

A mis amigos Miguel Angel, Mariano y José Ignacio por su apoyo, cariño y motivación.

A Paty, Frinne, Ale , Jaime, José y Jesús, amigos y colegas.

A mis maestros por toda su tiempo y enseñanza.

ÍNDICE TEMÁTICO

1. Antecedentes

- 1.1 Generalidades del Trastorno Depresivo Mayor
- 1.2 Cambios moleculares en el Trastorno Depresivo Mayor y su tratamiento
- 1.3 Depresión resistente
 - 1.3.1 Cumplimiento
 - 1.3.2 Optimización
 - 1.3.3 Revisión del diagnóstico
 - 1.3.4 Cambio de medicación
 - 1.3.5 Combinación de antidepresivos
 - 1.3.6 Potenciación
- 1.4 Factores socio-demográficos asociados al trastorno depresivo mayor.

2. Justificación

3. Planteamiento del problema

4. Objetivos

- 4.1 Objetivo General
- 4.2 Objetivos específicos

5. Hipótesis

6. Material y Método.

- 6.1 Diseño y tipo de estudio
- 6.2 Población
- 6.3 Criterios
 - 6.3.1 Criterios de inclusión
 - 6.3.2 Criterios de exclusión
 - 6.3.3 Criterios de eliminación
- 6.4 Definición conceptual y tipo de procedimiento
- 6.5 Validez y confiabilidad de los instrumentos de medición.
- 6.6 Procedimiento
- 6.7 Flujograma
- 6.8 Análisis estadístico

7. Consideraciones Éticas

8. Resultados

9. Discusión

10. Conclusión

11. Referencias bibliográficas

1. ANTECEDENTES

1.1 Generalidades del Trastorno Depresivo Mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) tiene la prevalencia más alta a lo largo de la vida (17%) entre todos los trastornos psiquiátricos, afecta del 10 al 30% de las mujeres y del 7 al 15% de los hombres dentro de una población; y es considerado la segunda causa de discapacidad a nivel mundial (1)(2). Este trastorno es un problema importante de salud pública y presenta una incidencia anual de 1.59%, siendo esta mayor en mujeres 1.89% que en varones 1.10%. La edad de inicio es en promedio los 40 años de edad, en el 50% de los casos la enfermedad aparece entre los 20 y los 50 años; y según datos epidemiológicos la incidencia parece estar aumentando entre los sujetos menores de 20 años, apareciendo con mayor frecuencia en personas que no mantienen relaciones interpersonales estrechas o que están divorciados o separados (1)(2).

Actualmente se considera una de las principales causas de incapacidad (número de años vividos con una condición incapacitante), y se han encontrado diferencias en su impacto que dependen de la raza y el sexo; en varones blancos se estima que es la novena causa de incapacidad mientras que en mujeres de la misma raza se encuentra en el segundo lugar siguiendo a las cardiopatías (Blendy J 2005). El impacto de dicho trastorno en la calidad de vida de quien lo padece es comparable o mayor que el de cualquier enfermedad médica crónica, siendo capaz de provocar un importante deterioro en el funcionamiento psicosocial (1).

El TDM se diagnostica de acuerdo a los criterios del DSM 5 desde el 2013 (APA 2013) (3), este último sin modificación en los criterios con respecto a la edición previa, los cuales consideran la presencia de una serie de síntomas anímicos, cognitivos y neurovegetativos durante un periodo de al menos dos semanas y que interfiera con el funcionamiento o la actividad previa de quien los padece.

Criterios diagnósticos del DSM 5.

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros. En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día .
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día .
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día .
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (por ejemplo después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Criterios diagnósticos de la CIE-10

En los episodios depresivos típicos el enfermo que las padece sufre un humor depresivo, una pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de las cosas, una disminución de su vitalidad que lleva a una reducción de su nivel de actividad y a un cansancio exagerado, que aparece incluso tras un esfuerzo mínimo. También son manifestaciones de los episodios depresivos:

- a) La disminución de la atención y concentración.
- b) La pérdida de la confianza en sí mismo y sentimientos de inferioridad.
- c) Las ideas de culpa y de ser inútil (incluso en los episodios leves).
- d) Una perspectiva sombría del futuro.
- e) Los pensamientos y actos suicidas o de autoagresiones.
- f) Los trastornos del sueño.
- g) La pérdida del apetito.

La depresión del estado de ánimo varía escasamente de un día para otro y no suele responder a cambios ambientales, aunque puede presentar variaciones circadianas características. La presentación clínica puede ser distinta en cada episodio y en cada individuo. Las formas atípicas son particularmente frecuentes en la adolescencia. En algunos casos, la ansiedad, el malestar y la agitación psicomotriz pueden predominar sobre la depresión. La alteración del estado de ánimo puede estar enmascarada por otros síntomas, tales como irritabilidad, consumo excesivo de alcohol, comportamiento histriónico, exacerbación de fobias o síntomas obsesivos preexistentes o por preocupaciones hipocondriacas. Para el diagnóstico de episodio depresivo de cualquiera de los tres niveles de gravedad habitualmente se requiere una duración de al menos dos semanas, aunque períodos más cortos pueden ser aceptados si los síntomas son excepcionalmente graves o de comienzo brusco.

Alguno de los síntomas anteriores pueden ser muy destacados y adquirir un significado clínico especial. Los ejemplos más típicos de estos síntomas "somáticos" (ver Introducción, página 143) son: Pérdida del interés o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras. Pérdida de reactividad emocional a acontecimientos y circunstancias ambientales placenteras. Despertarse por la mañana dos o más horas antes de lo habitual. Empeoramiento matutino del humor depresivo. Presencia objetiva de inhibición o agitación psicomotrices claras (observadas o referidas por terceras personas). Pérdida marcada de apetito. Pérdida de peso (del orden del 5 % o más del peso corporal en el último mes). Pérdida marcada de la libido. Este síndrome somático habitualmente no se considera presente al menos que cuatro o más de las anteriores características estén definitivamente presentes.

La depresión unipolar incluye diversas características que sugieren un sustrato neurobiológico, incluyendo entre éstas síntomas como alteraciones en el sueño y el apetito, pérdida del interés y de la capacidad para experimentar placer, rumiación negativa, fatiga e incapacidad para concentrarse; sin embargo también son observables aparentes alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y de la neuroplasticidad (4). Más aún el trastorno depresivo cuenta con antecedentes genéticos, lo cual apunta a una contribución biológica en su etiología (5). La depresión no puede considerarse como una sola entidad, sino como la suma de una serie de contribuyentes que involucran tanto factores genéticos como trauma durante la infancia y estrés agudo, los cuales confieren por sí mismos su propio y único mecanismo etiopatológico; es por esto

que la naturaleza heterogénea de esta enfermedad debe ser siempre tomada en cuenta en la búsqueda de sustratos biológicos como agentes causales, en el diagnóstico oportuno y en el tratamiento adecuado para cada uno de los pacientes que presenten el trastorno.

Otras teorías relacionadas con el inicio del Trastorno depresivo mayor son:

Estudios hormonales. Las relaciones estrechas de los trastornos del estado de ánimo con el sistema endócrino apenas se empiezan a comprender. Los avances en la comprensión de la química cerebral, en especial la forma en que el cerebro libera hormonas de la glándula pituitaria y el hipotálamo en la depresión permite creer que un nivel elevado de cortisol, una hormona que se produce en la corteza suprarrenal, que se ha encontrado de forma consistente en los pacientes con depresión podría tener acción en el escenario clínico de este padecimiento. Sin embargo, hasta el momento estos esfuerzos sólo han contribuido al conocimiento general de dichos trastornos (2).

Factores psicosociales. Existen factores adicionales como podría ser el medio ambiente en que se desenvuelven las personas, tal tensión puede llegar a ocasionar el principio de este padecimiento. Los acontecimientos estresantes por ejemplo la pérdida del cónyuge, o de un progenitor precede con frecuencia a los primeros episodios del trastorno depresivo mayor. Una de las teorías propuestas para explicar esta observación es que el estrés que acompaña al primer episodio produce cambios a largo plazo en la biología cerebral. Estos cambios de larga duración pueden producir variaciones en el funcionamiento de diferentes neurotransmisores y sistemas de señales intra neuronales, variaciones que implican pérdidas neuronales y una disminución exagerada de conexiones sinápticas. Como consecuencia, la persona resulta más vulnerable para sufrir episodios posteriores de trastornos del estado de ánimo (2).

Familia. Algunos trabajos indican que las malas relaciones en la familia, cuando un paciente diagnosticado es sometido a tratamiento, tienden a permanecer tras la recuperación del mismo; y además, este grado de psicopatología en la familia puede afectar a la tasa de mejoría, las recaídas y la adaptación tras la recuperación del paciente. Los datos clínicos recalcan la importancia de evaluar la vida familiar del enfermo e identificar los posibles factores estresantes relacionados con el entorno familiar (2).

Factores de personalidad premórbidos. Todos los seres humanos, sea cual sea su perfil de personalidad, pueden deprimirse, y de hecho, lo hacen en determinadas circunstancias. No obstante, ciertos tipos de personalidad: oral, dependiente, obsesivo-compulsiva o histérica, presentan un mayor riesgo de depresión que las personalidades antisociales, paranoides u otros grupos que utilizan la proyección y otros mecanismos de defensa para protegerse de su ira interna. Las personas que tienen una pobre opinión de sí mismas, o que consistentemente se juzgan a ellas mismas o al mundo con pesimismo, o bien que se dejan embargar por las presiones están más propensas a la depresión (2).

1.2 Cambios moleculares en el Trastorno Depresivo Mayor y su tratamiento

En la última década se ha ido produciendo un desplazamiento progresivo desde las alteraciones de cada uno de los sistemas por separado hacia el estudio de sistemas neuroconductuales, circuitos neuronales y mecanismos neuroreguladores más complejos. Se han realizado diversas investigaciones acerca de los cambios moleculares a largo plazo que subyacen al TDM y al mecanismo de acción de los agentes antidepresivos, haciendo énfasis en el funcionamiento de cascadas intracelulares y la regulación de la expresión génica (6).

Como ya se mencionó, todos los fármacos antidepresivos disponibles y eficaces en la actualidad afectan las vías de transducción de señal de la serotonina (5HT) y/o la noradrenalina (NE); por lo tanto la investigación se ha enfocado en el papel de los receptores acoplados a la proteína G y las vías de segundos mensajeros asociadas. La regulación de la proteína G mediante el tratamiento antidepresivo ha sido demostrada al observar un aumento de la unión de dicha proteína a la adenilciclase y un aumento de la actividad de ésta última posterior al tratamiento; el aumento del cAMP resulta en la activación de la protein-cinasa

dependiente de cAMP (PKA), cuya actividad se ha reportado elevada posterior al tratamiento crónico con fármacos antidepresivos (6). Cabe mencionar que no todos los receptores acoplados a proteína G aumentan los niveles de cAMP, un claro ejemplo es el receptor 5HT_{1A} aparentemente implicado en el mecanismo de acción de los antidepresivos y del cual se han descrito vías de transducción de señal que involucran movilización de calcio intracelular y activación de calmodulina cinasas dependientes de calcio; más aún, éstas cinasas se han reportado como un blanco de expresión génica en tipos celulares específicos en ausencia de actividad (6).

Los fármacos antidepresivos facilitan la señalización de 5HT o NE, ya sea al inhibir la recaptura en terminales pre sinápticas, al inhibir el catabolismo, al unirse a receptores de dichas monoaminas o mediante una combinación de estos; a pesar de que las acciones antes mencionadas tienen lugar tan pronto se administra el fármaco, los efectos antidepresivos clínicamente observables ocurren lentamente después de semanas de la administración continua del medicamento. Existe ya evidencia de la implicación de cierta plasticidad en circuitos neuronales principalmente a nivel del hipocampo y la corteza prefrontal, tanto en la fisiopatología como en el tratamiento de la depresión. Evidencia reciente sugiere una disfunción a nivel de regiones neuro-anatómicas específicas (hipocampo y corteza prefrontal); para explicar la patogenia de la depresión, se han observado alteraciones que incluyen pérdida de volumen, atrofia neuronal e incluso muerte celular en dichas regiones del cerebro en pacientes con depresión y la capacidad del tratamiento antidepresivo de revertir e incluso proteger contra dichos cambios (6) (7). Se postula que la depresión podría ser resultado de una falla en ciertos circuitos neuronales para mostrar plasticidad adaptativa al exponer al individuo a estímulos externos como el estrés; y que los fármacos antidepresivos ejercen su efecto al revertir esta disfunción o mediante la estimulación directa de la plasticidad neuronal adaptativa (7).

1.3 Depresión resistente

La importancia de conocer qué es y qué hacer ante una depresión resistente se sustenta en el hecho de que un 30-40% de los pacientes no responden al primer tratamiento, y un 5-10% no responderán a estrategias terapéuticas más agresivas (8) (9).

Se acepta como respuesta una disminución del 50% o más respecto al puntaje basal de la HAM-D o la MADRS, y remisión como un puntaje final en la HAM-D de 7 o menos (8). Otro concepto clínico de remisión mencionado en la bibliografía es el que permite que los pacientes tengan menos de dos síntomas pero de forma leve; o bien, que regresen al nivel previo de funcionamiento psicosocial.

La falta de un concepto estandarizado de DRT y de criterios terapéuticos más específicos dificulta la posibilidad de abordar el problema de forma oportuna. En muchas ocasiones la decisión de esperar a la respuesta de un tratamiento antes de hacer una modificación dependerá de la propia experiencia del clínico, la gravedad de la enfermedad y las circunstancias del paciente y su colaboración para tomar más de un medicamento. La literatura médica sugiere diferentes períodos de tiempo para el logro de la remisión y que van de seis a 12 semanas con adecuado nivel de adherencia (8).

Se han propuesto los siguientes modelos de clasificación para depresión resistente a tratamiento farmacológico:

Modelo de clasificación de Thase y Rush (8, 9).

1. No respuesta a un ensayo adecuado con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN),
2. Nivel 1 más no respuesta a un antidepresivo de otra familia
3. Nivel 2 más no respuesta a un antidepresivo tricíclico (ADT),
4. Nivel 3 más no respuesta a inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs)
5. Nivel 4 más la no respuesta a terapia electroconvulsiva (TEC).

Esta definición de Thase no obstante, cuenta con la desventaja de no distinguir entre respuesta parcial y completa y no considera las posibilidades de estrategias de potenciación y combinación.

Consenso Latinoamericano (10).

- A. El paciente tiene un diagnóstico de trastorno depresivo mayor unipolar.
- B. El paciente ha recibido dos esquemas de tratamiento con dos antidepresivos de distintas familias durante al menos seis semanas cada uno y en dosis similares o por encima de las máximas recomendadas por la evidencia científica, y con adecuado apego al tratamiento.
- C. Los esquemas de tratamiento mencionados en el criterio B no han conseguido la remisión o la respuesta terapéutica ha sido parcial. El grado de respuesta se puede definir con base en:
 - 1. Las escalas clinimétricas como la HAM-D o la MADRS;
 - 2. La opinión del paciente sobre su nivel de funcionamiento y calidad de vida, o
 - 3. El juicio clínico acompañado o no de escalas que midan funcionalidad.
- D. Se ha descartado la presencia de un trastorno bipolar, un trastorno esquizoafectivo o de un trastorno de la personalidad y la sintomatología depresiva no se debe a una condición médica general ni es inducida por medicamentos o sustancias.

Modelo europeo de clasificación para depresión resistente a tratamiento (DRT) (72).

- A. No respondedor: Falta de respuesta a un ensayo adecuado de TCA, ISRS, IMAO, ISRN, ECT u otros antidepresivos durante 6-8 semanas.
- B. Depresión resistente al tratamiento 1: Dos o más ensayos con antidepresivos adecuados de diferentes clases durante 12-16 semanas.
 - DRT 2: 18 a 24 semanas
 - DRT 3: 24 a 32 semanas
 - DRT 4: 30-40 semanas
 - DRT 5: 36 semanas-1 año
- C. Depresión crónica resistente: Resistencia a varios ensayos con antidepresivos, incluyendo estrategias de aumento en por lo menos 12 meses.

Modelo de clasificación del Hospital General de Massachusetts (72).

- 1. Falta de respuesta (por lo menos 6 semanas y en dosis adecuada) a un antidepresivo genera una puntuación global de la resistencia de 1 punto por cada ensayo.
- 2. Optimización de la dosis, la optimización de la duración, y el aumento o la combinación de cada ensayo (basado en el Hospital General de Massachusetts y al cuestionario de respuesta al tratamiento antidepresivo) aumentar la puntuación general 0,5 puntos por cada intento de optimización o estrategia de aumento.
- 3. Terapia electroconvulsiva 3 puntos

Modelo de clasificación de Maudsley (72).

Duración

- Aguda (\leq 12 meses) (1)
- Subaguda (13-24 meses) (2)
- Crónica ($>$ 24 meses) (3)

Gravedad de los síntomas (al inicio)

- Subsindromático (1)
- Sindromático
 - Suave (2)
 - Moderado (3)

- Severa sin psicosis (4)
- Grave con psicosis (5)

Fracasos del tratamiento

- Nivel 1: 1 a 2 medicamentos (1)
- Nivel 2: 3 a 4 medicamentos (2)
- Nivel 3: 5 a 6 medicamentos (3)
- Nivel 4: 7 a 10 medicamentos (4)
- Nivel 5: > de 10 medicamentos (5)

Terapia de aumento

- No utilizado (0)
- Se utiliza (1)

Terapia electroconvulsiva

- No utilizada (0)
- Utilizada (1)

TOTAL: 3-15 puntos. Leve (3–6), Moderado (7–10) Grave (11–15).

Cuando nos encontramos ante una depresión resistente, el primer paso consiste en comprobar que no nos hayamos equivocado de diagnóstico o que existan otras causas externas que estén influyendo en el hecho de que sea resistente (comorbilidad, fármacos). Tampoco debemos olvidar comprobar que tanto la dosis como la duración del tratamiento son adecuadas y, siempre que sea posible, determinar unos niveles plasmáticos del fármaco, pues éstos pueden ser menores de los esperado (p. ej. metabolizador rápido, inducción enzimática) o hasta inexistentes (recordemos que no es despreciable el porcentaje de pacientes que incumplen el tratamiento) (8).

Para los pacientes con buena respuesta el tratamiento se debe continuar 6 meses o más; si hay una respuesta parcial se hace una intervención y se evalúa dos semanas más tarde; durante este periodo se deben considerar los riesgos del incremento de la dosis. Si no hay respuesta se deben considerar algunas estrategias como:

1. Aumentar la dosis.
2. Cambiar a un antidepresivo de la misma clase.
3. Cambiar a un antidepresivo de clase diferente.
4. Agregar un segundo antidepresivo de una clase diferente.
5. Aumentar con un agente no antidepresivo.
6. Aumentar con una modalidad no farmacológica.

Antes de considerar una resistencia al tratamiento, se deben tener en cuenta algunos factores que pueden influir en el manejo de la depresión:

1.3.1. Cumplimiento:

Debe considerarse el esquema de medicación prescrita, ya que la falta de cumplimiento al tratamiento ocurre en 20% de los sujetos que son considerados resistentes (11). Generalmente, son los efectos adversos la causa principal de incumplimiento del tratamiento, así como una respuesta parcial percibida como satisfactoria y los prejuicios de tipo social.

Por tal motivo, se recomienda establecer una buena alianza terapéutica con el paciente, brindar una información adecuada sobre el medicamento y sus efectos secundarios, ajustar las dosis, realizar cambios en la medicación o usar agentes coadyuvantes.

1.3.2. Optimización:

Optimizar un antidepresivo quiere decir incrementar la dosis del medicamento actual o extender su tiempo de uso; así, se considera que entre 20 y 30% de los pacientes que experimentan una insuficiente respuesta a dosis habituales responderán a dosis máximas (11) 1 a 2 semanas más después de las 4 a 6 semanas del tiempo inicial de respuesta (12). Las fallas al tratamiento pueden también deberse a la posibilidad de que el paciente sea un metabolizador rápido (13), por lo que, ante una respuesta parcial a un antidepresivo, estaría indicado ajustar a las dosis máximas del medicamento.

1.3.3. Revisión del diagnóstico:

La falta de respuesta al tratamiento puede estar ligada también a un diagnóstico inadecuado o a enfermedades médicas asociadas, como hipotiroidismo, abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y cáncer de páncreas, entre otras (11).

1.3.4 Cambio de medicación

El cambio de antidepresivos puede ser una alternativa a las terapias de aumentación pero no hay estudios comparativos de los mismos lo que hace que el clínico no tenga una guía sobre cuál escoger. Nelson concluye que, según la información existente, las dos intervenciones son equivalentes y el escoger una o la otra se podría realizar previendo otros factores como efectos adversos, costo y la facilidad de la dosificación.

Los estudios abiertos demuestran que los pacientes resistentes a un antidepresivo, generalmente, presentan una respuesta favorable cuando cambian a otro (15). Puede hacerse a una misma familia o a otra familia luego de haber sido manejado con dosis terapéuticas de la medicación por un espacio de 6 a 8 semanas, pero no es usual que una respuesta total aparezca antes de 12 semanas de tratamiento, en especial, en pacientes con depresión crónica (14).

Para Nelson, el cambio por un segundo antidepresivo puede ser beneficioso en 50% de los pacientes que no respondieron a un primer manejo (12); 25% de los pacientes a los que se realiza cambio de medicación desarrollan resistencia en el estadio II.

Muchos autores recomiendan cambio a un antidepresivo cuyo mecanismo de acción sea diferente al utilizado previamente; dos estudios abiertos sugieren que el cambio de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) por otro de la misma clase puede ser una estrategia viable con respuesta favorable entre 13 y 86% (15).

El cambio puede hacerse suspendiendo la medicación antes de iniciar la segunda; sin embargo, en muchos casos no se necesitan periodos sin medicamento pero, en otras ocasiones, se puede aumentar el riesgo de efectos adversos e interacciones medicamentosas; por ejemplo, en el cambio de fluoxetina por paroxetina, los pacientes experimentan ansiedad debido a que se inhibe el CYP2D6 y la duración de los efectos son proporcionales a la vida media del medicamento (14).

Las estrategias sugeridas en el cambio de antidepresivos son las siguientes:

1. IMAO a otro antidepresivo: cuando el paciente ha completado un ciclo de tratamiento con IMAO sin respuesta terapéutica, no se deben iniciar otros antidepresivos antes de 14 días de haberse suspendido el IMAO. Sin embargo, el cambio entre varios IMAO es seguro y no requiere de un periodo de "lavado". La evidencia del cambio a un tricíclico no se ha estudiado (14).
2. ISRS a ISRS: el cambio entre estos medicamentos puede hacerse de manera directa; sin embargo, la suspensión abrupta de medicamentos con vida media corta, como la paroxetina, se puede asociar con efectos de discontinuación (rebote serotoninérgico). Este efecto no se observa si el sustituto inhibe de igual manera la bomba de recaptación de serotonina. Algunos clínicos sugieren que los dos agentes estén

presentes por un periodo igual a 5 vidas medias de la primera medicación. En muchos casos, el cambio directo es mejor tolerado que realizar el “lavado” del primer agente. Otra estrategia es la disminución gradual de la primera con el aumento progresivo de la segunda o *cross-taper*; esta estrategia también se puede usar con medicamentos que usan un receptor diferente, por ejemplo, ISRS por bupropión o mirtazapina, pero no es tan efectiva entre ISRS (14).

3. ISRS por venlafaxina: debido a que la venlafaxina inhibe la bomba de recaptación de serotonina se puede hacer este cambio o lo inverso sin que se presenten efectos de discontinuación. Sin embargo, se debe hacer con cuidado cuando uno de los medicamentos inhibe el CYP2D6, lo cual altera el metabolismo de la venlafaxina con un mayor riesgo de efectos cardiovasculares y serotoninérgicos (14).

4. ISRS a bupropión: este cambio se hace cuando el paciente experimenta disfunción sexual o una respuesta antidepressiva subóptima o cuando no hay ansiedad asociada. El cambio de bupropión a un ISRS se realiza cuando hay ansiedad asociada que no mejora. Estos medicamentos tienen efecto sobre receptores diferentes, por lo que no es aconsejable un cambio directo (14).

5. ISRS a mirtazapina: debido a que estos medicamentos tienen mecanismos diferentes y no hay un consenso acerca de las interacciones, se debe usar la estrategia de *cross-taper* (14).

6. ISRS a tricíclicos: se debe tener en cuenta el cambio de ISRS a tricíclicos, o viceversa, el riesgo de toxicidad por tricíclicos y los efectos de discontinuación de los ISRS. Para evitar la toxicidad se da una dosis baja de tricíclico. Además, la discontinuación abrupta de los tricíclicos puede producir un rebote colinérgico al cambiarlo por un ISRS; en este caso, el *cross-taper* también puede ser efectivo (14).

7. Venlafaxina a bupropión, nefazodona o mirtazapina: estos medicamentos tienen todos distintos mecanismos de acción; el *cross-taper* será la opción de elección para el cambio entre estos medicamentos (17).

1.3.5 Combinación de antidepressivos

Consiste en la utilización de dos o más agentes para el manejo de un trastorno específico (13,19); este tipo de estrategia ayuda a suplir la acción antidepressiva de un medicamento ineficaz o parcialmente efectivo con otro antidepressivo (20). Esta opción es un paso intermedio entre el cambio de medicación y la terapia de aumentación, y está orientada sobre una combinación racional de dos agentes que producen un amplio espectro de actividad sobre las diferentes vías monoaminérgicas (16).

1. En la práctica, los ISRS y la venlafaxina son combinados efectivamente con tricíclicos, reboxetina o mirtazapina, como agentes noradrenérgicos (incremento de la función de noradrenalina a través del bloqueo de autoinhibición de los receptores (12).

2. El bupropión combinado con ISRS fue la primera estrategia considerada por su efecto de potenciación serotoninérgica y activación de dopamina y noradrenalina; la información de esta combinación está basada en reportes anecdóticos, series de casos y pequeños estudios abiertos; las desventajas de esta combinación son el temblor y los ataques de pánico; sin embargo, disminuye la disfunción sexual que producen los ISRS (18, 20, 12).

3. Mirtazapina e ISRS: esta combinación ha sido descrita como beneficiosa en estudios abiertos de pacientes que no responden a los ISRS; se ha observado una respuesta hasta del 64% con la combinación de paroxetina. Esta combinación también se puede usar para manejar la disfunción sexual asociada a los ISRS. Las desventajas son la ganancia de peso y la sedación (18).

4. Reboxetina e ISRS: la hipótesis de Nelson se basa en que la combinación implica las dos vías (noradrenérgica y serotoninérgica) y puede proveer una ayuda sustancial. Hay un estudio que habla del efecto de la combinación de reboxetina y fluoxetina, y sugiere que es segura (18).

5. Venlafaxina e ISRS: existen reportes de la acumulación de venlafaxina cuando se administra con ISRS por la inhibición del CYP2D6, que produce un síndrome serotoninérgico o aumento de las cifras tensionales y serios efectos anticolinérgicos (18).

6. ISRS e ISRS: la potencia y la recaptación de serotonina varían *in vitro*. La paroxetina y la fluoxetina son relativamente inhibidores de la recaptación más potentes de noradrenalina que los otros ISRS y la sertralina es un inhibidor más potente de la recaptación de dopamina. De manera anecdótica, se ha descrito mejoría al usar esta combinación pero no se usa de manera frecuente. Las desventajas son el aumento en la intensidad de los efectos adversos serotoninérgicos y el riesgo de síndrome serotoninérgico (18).

7. IMAO y tricíclicos: se usa desde la década de 1960 cuando la eficacia fue descrita por William Sargent; sin embargo, esta combinación es peligrosa; los riesgos de interacciones se pueden minimizar si se toman precauciones razonables, pero la imipramina y la clomipramina no se recomiendan por el riesgo de síndrome serotoninérgico fatal (12).

8. ISRS y tricíclicos: los primeros estudios de series de casos sugerían que esta combinación podría ser efectiva; lo cual se demostró en el primer estudio sistemático realizado por Nelson con la combinación de fluoxetina, sertralina o fluvoxamina con nortriptilina; este tipo de combinaciones se asocian con mayores efectos adversos pero, debido a su potente actividad serotoninérgica y noradrenérgica, pueden ser más efectivas que cualquier otra estrategia (20).

1.3.6 Potenciación

La potenciación se puede definir como la utilización de agentes cuya indicación no es propiamente antidepresiva, aunque se usan para aumentar los efectos de los antidepresivos. Estas estrategias deben diferenciarse del tratamiento combinado, en el cual dos agentes se utilizan para tratar dos tipos diferentes de síntomas. Por ejemplo, la utilización de antipsicóticos puede emplearse como una medida de aumentación pero, en el caso de la depresión con sintomatología psicótica, su empleo se considera como una terapia combinada (utilización de medicamentos con fines diferentes) (13).

Una de las ventajas de la potenciación sobre el cambio de medicación es la reducción del riesgo de recaída después de discontinuar el antidepresivo inicial en una respuesta parcial (13). Después de obtener la remisión de los síntomas, la terapia de aumentación se debe mantener durante un periodo de 6 a 9 meses y, luego, se disminuye de forma gradual (18). No hay estudios comparativos directos de terapia de aumentación *versus* cambio de medicamento; sin embargo, la aumentación podría tener un potencial de respuesta más rápida en comparación con el hecho de suspender un primer medicamento y empezar una monoterapia nueva (14). Las estrategias de potenciación en orden de mayor a menor evidencia incluyen:

1. Litio: introducido en 1981 por Zall et al. Como potenciador de la neurotransmisión serotoninérgica. El litio ha sido el medicamento más estudiado como terapia de aumentación. Se inicia con dosis bajas, entre 300 y 900 mg por día; esta última dosis es la más efectiva con niveles séricos efectivos mínimos de 0,4 mEq/L. La respuesta se puede observar a las 48 horas de la adición del litio en 37% de los pacientes; los cambios significativos son evidentes a partir de la segunda semana en 36,5%, aproximadamente, y por encima de las dos semanas de tratamiento responde el 27,5%. A largo plazo, el grado de respuesta al litio es de 48%; 23% presenta una respuesta parcial y 29% presenta una pobre respuesta. Se conocen pocos factores de predicción de respuesta de aumentación al litio. Los pacientes con historia sugestiva de trastorno bipolar (hipomanía o historia familiar) responden mejor que los que no la tienen. La aumentación con litio es más efectiva con ciertos antidepresivos, especialmente con los ISRS (11, 12, 13, 18, 21, 22, 23, 24, 25).

2. Hormona tiroidea: es una de las estrategias más antiguas; fue descrita en 1969 por Prange y su mecanismo de acción es la potenciación noradrenérgica, corrección subclínica del hipotiroidismo y regulación de la actividad tiroidea intracelular. En el estudio original, se adicionó T3 a la imipramina y se obtuvo una respuesta más rápida que la combinación de imipramina y placebo; se sugiere que la combinación puede ser efectiva en pacientes refractarios. Estudios posteriores demostraron la efectividad de la T3. Un estudio sugiere que la T3 y el litio en terapias de aumentación son comparables en eficacia. La T3 ha sido usada con preferencia sobre la T4 porque su inicio de acción es más rápido. Las dosis de 25 a 50 µg han sido usadas satisfactoriamente en casos resistentes. Esta estrategia no es muy popular en la actualidad porque los estudios no se han llevado a cabo con ISRS por la posibilidad de producir efectos adversos como ansiedad e insomnio. Los efectos terapéuticos se pueden observar a los pocos días de iniciado el tratamiento y son más evidentes hacia las tres semanas de tratamiento; los pacientes que no responden en este tiempo, probablemente, requieren otro tipo de intervención. Las principales limitaciones radican en los controles de laboratorio y el cumplimiento del tratamiento (11, 12, 13, 18, 21, 24,26, 27, 28).

3. Anticonvulsivos: muchos de los anticonvulsivos utilizados en la enfermedad bipolar, como carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentín y topiramato, se usan también en adición para el tratamiento de la depresión unipolar resistente. Sin embargo, no hay estudios en la literatura que avalen esta estrategia; ninguno de estos medicamentos ha sido bien estudiado como terapia de aumentación.

La carbamazepina y el valproato necesitan control sanguíneo. Sobre el valproato no hay estudios controlados que examinen su eficacia en el tratamiento de los episodios depresivos; sin embargo, algunos estudios reportan sus efectos antidepresivos. El efecto antidepresivo del valproato aparenta ser pobre; sin embargo, parece ser más efectivo en el tratamiento de la depresión por largos periodos y en la profilaxis de episodios depresivos. Uno de los mayores efectos antidepresivos estaría determinado por sus propiedades gabaérgicas. La dosis inicial es de 15 mg por kg de peso, la cual debe ser llevada hasta 60 mg por kg de peso.

El primer reporte de los efectos antidepresivos de la Carbamazepina fue hecho por Ballenger y Post. Al compararla con otros antidepresivos, como la imipramina; se ha reportado que la carbamazepina produce la misma respuesta después de 4 semanas de tratamiento con disminución de la aparición de miedo, la autoagresión y los síntomas hipocondriacos. Se ha informado que es posible que los efectos dopaminérgicos y gabaérgicos sean la causa del efecto antidepresivo.

La gabapentina parece ser el medicamento más seguro y mejor tolerado. La lamotrigina reduce la actividad glutamérgica, requiere dosificarse de manera cuidadosa y de un monitoreo estrecho por el riesgo de complicaciones dermatológicas. La dosis inicial es de 25 mg por día y la dosis máxima es de 300 mg por día. Hay pocas investigaciones sobre terapia de aumentación en la depresión resistente; en periodos más cortos, puede observarse una mejor respuesta en pacientes con trastornos de ansiedad o síndromes asociados de dolor crónico (18, 24, 29, 30, 31).

4. Antipsicóticos atípicos: la nueva generación de antipsicóticos atípicos son agentes promisorios como estrategias de aumentación en la depresión resistente sin características psicóticas. La forma en que actuarían estos medicamentos estaría relacionada con las propiedades antagonistas sobre el receptor de serotonina 2A y 2C. Existen varios reportes que sugieren que la adición de estos medicamentos como estrategia eficaz en el manejo de los casos resistentes, con buena tolerancia y seguridad, control y remisión de síntomas como anergia, enlentecimiento psicomotor y somnolencia. Existen estudios con olanzapina, quetiapina, ziprasidona (32) y Risperidona como terapias de aumentación a ISRS; no existe experiencia clínica adecuada con el uso de otros antidepresivos.

Barbee y colaboradores, en un estudio retrospectivo en pacientes con depresión resistente estratificada según la escala de Tashe-Rush y manejados con antipsicóticos atípicos, como aumentación a diferentes antidepresivos, encontraron respuesta en 57% (26, 38) de los que recibieron terapia con olanzapina, en 50% (17, 34) con risperidona, en 33% con quetiapina y en 10% (14, 33) con ziprasidona; el aripiprazole no estaba aprobado en el momento de realizarse este estudio. Solamente existe un estudio doble ciego, controlado

con placebo con olanzapina (5 a 20 mg por día) - fluoxetina que sugiere que podría ser la primera opción dentro de los antipsicóticos dada su respuesta rápida y eficaz. Se requieren otros estudios para considerar el uso sistemático de los antipsicóticos atípicos como terapias de aumentación (18, 11, 12, 35, 36, 37, 38,39).

5. Benzodiazepinas: el uso concomitante de antidepresivos y benzodiazepinas en la práctica clínica es frecuente (33 a 41%); estas últimas se usan para manejar síntomas concomitantes como la ansiedad y las alteraciones del sueño; de éstas, el alprazolam y el lorazepam son las benzodiazepinas más usadas con antidepresivos. La eficacia antidepresiva de las benzodiazepinas se ha comparado con la de los antidepresivos tricíclicos, y solamente se ha encontrado una respuesta parcial para los síntomas ansiosos, pero no en la depresión, aunque hay datos no concluyentes que sugieren que el alprazolam y el adinazolam (no se encuentra disponible en el país) tendrían cierto efecto antidepresivo. Smith, en un estudio doble ciego de aumentación de fluoxetina con clonazepam, concluyó que esta terapia es efectiva en las primeras tres semanas de tratamiento, pero, hacia el día 42, los puntajes en la escala Hamilton para la depresión eran similares al uso de fluoxetina como monoterapia; la ventaja estaría en una probable reducción del riesgo suicida, disminución de los efectos secundarios e incremento en el cumplimiento terapéutico (24, 38). La limitación para considerar a las benzodiazepinas como medicamentos de aumentación radica en que controlan algunos de los síntomas que se presentan asociados al cuadro afectivo de base, lo que las convertiría en una terapia combinada efectiva en las primeras semanas de tratamiento pero no a largo plazo.

6. Buspirona: fue introducida como terapia de aumentación en los años noventa; los datos de preclínica y clínica sugieren que la buspirona posee actividad antidepresiva intrínseca (24); su uso estaría relacionado con el agonismo parcial del receptor 5HT_{1A} (receptor somatodendrítico y postsináptico y en heterorreceptor) y antagonismo α_2 adrenérgico (38). La buspirona ha mostrado ser útil al compararla contra el placebo como monoterapia en el manejo de la depresión; la experiencia clínica de aumentación con ISRS es efectiva (respuesta en el 65% de los casos), a corto plazo y de forma segura, pero debe considerarse que por sinergia en el mecanismo de acción puede producir síndrome serotoninérgico. Algunos reportes parecen mostrar una respuesta promisorio en la combinación pindolol-buspirona (24). La respuesta a la buspirona como terapia de aumentación sería similar a la respuesta con litio o con hormona tiroidea (24, 38).

7. Pindolol: la aumentación con pindolol es una estrategia nueva introducida en los años 90, para uso combinado con los ISRS. Se ha propuesto que el pindolol bloquea los autorreceptores presinápticos en los que interfiere con la producción de serotonina. El interés actual en el pindolol parece estar relacionado con el mecanismo de acción que se continúa estudiando; sin embargo, se cuestiona su uso en la depresión refractaria.

En cuatro estudios se evidencia que el pindolol puede acelerar el efecto antidepresivo de los ISRS y en estudios posteriores se ha confirmado esta opción. En experimentos clínicos controlados se demuestra que hay una mayor tasa de respuesta cuando se combina inicialmente con ISRS. Dado que hay pocas contraindicaciones para su uso y éste es generalmente bien controlado, la aparición de la acción es rápida; además, es barato; se ha propuesto como una posibilidad en los algoritmos de tratamiento para la depresión (21, 13, 12, 24, 40, 41, 42).

8. Psicoestimulantes: los psicoestimulantes pueden usarse en casos de depresión como monoterapia, aunque con disminución de los efectos antidepresivos a largo plazo; como terapia de aumentación en la resistencia a múltiples medicamentos es de mayor utilidad. La adición de pemoline, un simpaticomimético, en la terapia de aumentación de casos de depresión resistente al tratamiento incrementa los niveles de dopamina y noradrenalina. El uso de psicoestimulantes tendría utilidad en pacientes con anergia y apatía al incrementar la energía, el interés y el afecto. El metilfenidato y la dextroanfetamina pueden iniciarse a dosis de 2,5 y 5 mg por día, respectivamente, con un incremento gradual hasta 60 mg por día en dosis divididas; el pemoline puede iniciarse a dosis de 18,75 mg al día e incrementarse hasta 112,5 mg al día (43, 44, 45).

9. Hormonas sexuales: la prevalencia de depresión se incrementa con la edad en los hombres, la cual se puede correlacionar con un decremento del 40% en los niveles de testosterona; la posibilidad de asociación con trastornos afectivos ha sido estudiada en sujetos hipogonadales. Wang reportó mejoría con el uso de testosterona en 51 sujetos hipogonadales deprimidos. En el estudio de 856 pacientes, Barret-Connor sugiere que el tratamiento con testosterona podría mejorar los trastornos afectivos en hombres ancianos que tienen bajos niveles de testosterona (39, 46). Pope, en un estudio doble ciego aleatorio, empleó en 56 hombres testosterona trasdérmica asociada al tratamiento antidepresivo y obtuvo respuesta satisfactoria a la depresión resistente (47).

Los estrógenos ejercen un profundo efecto sobre la conducta por la interacción con los receptores estrogénicos neuronales (18). Debido a que las mujeres en edades perimenopáusicas tienen un mayor riesgo de depresión, la terapia de remplazo con estrógenos puede tener un efecto potencial en el tratamiento de la depresión durante esta época de la vida (48).

La dihidroepiandrosterona (DHEA) es el corticoesteroide más abundante en la circulación de los humanos y tiene un papel fisiológico poco claro, además de ser un precursor para la testosterona y los estrógenos. La forma sulfatada (DHEA-s) parece tener un importante papel biológico en la regulación del afecto; un estudio preliminar doble ciego sugiere que una dosis de 90 mg por día puede ayudar en el manejo de la depresión refractaria (18).

10. Triptófano: en los estudios controlados, la adición del precursor de la serotonina, L-triptófano, al manejo con IMAO ha logrado mejoría de los síntomas de los pacientes sin depresión resistente, aunque no hay estudios que demuestren su eficacia en pacientes cuyos tratamientos han fallado.

Sin embargo, se podría considerar su uso con precaución teniendo en cuenta la toxicidad por la potenciación serotoninérgica en pacientes que reciben litio e IMAO o litio y antidepresivos tricíclicos. No se recomienda su uso con ISRS (16, 49).

11. Agonistas dopaminérgicos: los estudios clínicos y preclínicos sugieren que la dopamina puede tener un papel en el desarrollo y el tratamiento de la depresión. La eficacia de la bromocriptina como antidepresivo se demostró en cuatro estudios abiertos con una respuesta del 57% en la depresión resistente. En un estudio doble ciego, Wells y Marken encontraron que la bromocriptina puede ser tan efectiva como la imipramina o la amitriptilina. El piribidil es un agonista dopaminérgico postsináptico que a altas dosis presenta una respuesta clínica efectiva en 36% de los casos. No hay estudios publicados sobre la eficacia antidepresiva de la amantadina. El pergolide, un agonista dopaminérgico 20 a 30 veces más potente que la bromocriptina, ha sido efectivo como terapia de aumentación en 55% de los pacientes deprimidos en los que falla la respuesta a fluoxetina, tricíclicos, IMAO o trazodona.

Estos medicamentos se pueden iniciar con dosis bajas que se incrementan progresivamente hasta la dosis recomendada para la enfermedad de Parkinson. El pergolide se inicia a 0,05 mg por día y se puede incrementar hasta 0,1 a 0,15 mg, 2 a 3 veces al día, con un máximo de 5 mg al día. La bromocriptina se inicia a 1,25 mg por día y se incrementa cada 2 semanas hasta completar 20 a 30 mg día; aunque algunos pacientes pueden requerir 100 mg. La amantadina se inicia a dosis de 25 a 50 mg por día hasta 200 mg. Se pueden usar por espacio de 3 a 6 semanas, según su eficacia terapéutica, la cual puede ser evidente desde los pocos días de haberse iniciado su administración.

No existe información adecuada sobre los riesgos de sucesos adversos serios; pueden presentarse náuseas, vómito e hipotensión ortostática, hasta confusión, alucinaciones y discinesias con altas dosis (24, 44).

12. Vitaminas y otras sustancias. Ácidos grasos omega-3: se ha generado interés sobre el posible efecto antidepresivo de estas sustancias, especialmente el ácido eicosapentaenoico a dosis diarias de 1 a 2 g. Los datos sugieren que su efecto antidepresivo se ejerce sobre los metabolitos de la serotonina; aunque no hay

datos concluyentes, Nemets encontró que 2 g diarios de esta sustancia tenían una respuesta antidepresiva mayor (60%) que el placebo (10%) (12, 18).

Folato y S-adenosín-metionina. Estas dos sustancias hacen parte del ciclo del carbono y actúan en diferentes procesos metabólicos cerebrales; según la literatura, se sugiere que pueden tener efecto antidepresivo. Para Coppen y Bailey, la adición de folato (0,5 mg por día) a la fluoxetina presenta una respuesta significativamente mayor en mujeres, no en hombres, que el uso de fluoxetina y placebo (18, 50). El uso de S-adenosín-metionina está basado en reportes anecdóticos (18).

13. Dexametasona: en la depresión mayor se observa un aumento de la activación del eje hipotálamohipófisis- suprarrenales, lo que plantea que la supresión de la actividad de este eje tiene alguna acción antidepresiva (en el subtipo melancólico) (51). El RUA 486 (antagonista glucocorticoide) (52) y el ketoconazol (43) probablemente estarían indicados únicamente para suprimir el hipercortisolismo persistente, con una respuesta en 30%, aproximadamente. La dexametasona, en dosis altas durante cortos periodos, es superior comparada con el placebo en el tratamiento de la depresión mayor (51).

14. Opioides: a partir de tres casos anecdóticos, dos de ellos de depresión refractaria, plantean el uso de la bupremorfina, la oxycodona y la oximorfina (18) en el tratamiento de la depresión, estadio V, aunque su uso debe considerarse como una opción razonable solamente en casos de depresión de muy difícil manejo.

15. Inositol: a pesar de los reportes anecdóticos positivos sobre el uso del inositol a dosis de 12 g por día, un reciente estudio controlado doble ciego no soporta su uso (18).

1.4 Factores socio-demográficos asociados al trastorno depresivo mayor.

El trastorno depresivo se presenta con un marcado patrón sexual en la población general y su prevalencia es casi dos veces más frecuente en las mujeres (10– 25%) que en los hombres (5–12%) (27–30). Según la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, la prevalencia de depresión mayor en la población general de México es de 3,3% (mujeres: 4,5%; hombres: 2,0% y la de depresión menor es de 1,5% (mujeres: 2,3%; hombres: 0,6%). Otros estudios señalan una prevalencia de depresión en la población mexicana adulta de 5,8% en mujeres y 2,5% en hombres (53).

Existe una cantidad considerable de artículos que sugieren que algunos indicadores socioeconómicos están asociados a los trastornos mentales frecuentes. Sin embargo, esta asociación no es tan clara después de ajustar por otras variables sociodemográficas.

Edad de inicio.

Kessler et al. Informaron que el inicio usual de los trastornos mentales es en la infancia y la adolescencia. La edad media de inicio de los trastornos del estado de ánimo es de 30 años. Las más altas prevalencias se encuentran entre los 25 y los 34 años y declinan en edades mayores. Hay evidencia de que la edad de inicio puede predisponer a un mayor riesgo de desarrollar un trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico. El inicio temprano de la depresión se ha asociado con un curso crónico de la enfermedad, y a menudo resulta en una mayor gravedad de la enfermedad, así como tasas más altas de comorbilidad.

El inicio de la depresión en los pacientes > 60 años se ha asociado con una mayor probabilidad de los síntomas psicóticos y cambios vasculares cerebrales que pueden aumentar el riesgo de desarrollar resistencia. El trastorno depresivo mayor resistente ha sido poco estudiada en los ancianos porque la depresión en la tercera edad tiene una mayor comorbilidad física y cognitiva relacionadas con la edad, así como los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos que añaden en gran medida la complejidad del monitoreo (54).

Sexo.

Existen datos consistentes entre varios estudios epidemiológicos que mostraron que las mujeres tienen mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y psicóticos. Las diferencias entre hombres y mujeres respecto al trastorno depresivo mayor se mantienen de manera consistente, independientemente del grupo de edad. Se nota un incremento con la edad en ambos sexos. La prevalencia de trastorno depresivo mayor en mujeres mayores de 40 años es del 4,0% y alcanza una cifra del 9,5% en las mayores de 60 años, pero es menor en el grupo por debajo de los 40 años. Entre los hombres la prevalencia fue del 1,6% en menores de 40 años y del 5,0% en adultos mayores. Las mujeres tienen el doble de probabilidades de experimentar episodios depresivos en relación a los hombres, y cuatro veces mayor posibilidad de tener depresión recurrente. Las mujeres también tienen más síntomas y una mayor gravedad de los mismos. Por lo tanto, a menudo hay una preponderancia de mujeres en los estudios, incluyendo episodios resistentes al tratamiento, pero no hay pruebas de que el sexo es un predictor de resistencia. La única evidencia escasa puede ser en respuesta al primer tratamiento antidepresivo donde las mujeres parecen responder a un poco menos a antidepresivos tricíclicos pero responden de manera similar o ligeramente mejor que el tratamiento con ISRS (55).

Estado civil.

Los individuos separados, divorciados o viudos mostraron una más alta tasa de trastornos depresivos y de ansiedad, tanto en países en vía de desarrollo como en los desarrollados (44). Aquellas personas que estuvieron divorciadas, separadas o viudas mostraron más riesgo de presentar cualquier trastorno del estado de ánimo y dos o más trastornos mentales a lo largo de la vida. Asimismo, se observó que una ruptura en el estado marital estaba asociada a un riesgo dos veces mayor de vida para cualquier trastorno depresivo y comorbilidad psiquiátrica a lo largo de la vida (20).

Raza.

En el estudio NCS de los Estados Unidos se encontró en individuos afroamericanos una prevalencia significativamente más alta de trastornos del estado de ánimo, trastornos por abuso de sustancias y comorbilidad psiquiátrica a lo largo de la vida. Un análisis más detallado mostró que esos efectos no podían explicarse cuando se ajusta por nivel educativo y nivel de ingresos. En general, las diferencias de raza para los trastornos mentales no fueron muy consistentes en este estudio.

La prevalencia del trastorno depresivo mayor difiere significativamente por grupos raciales, con la más alta prevalencia en los blancos. Hallazgos opuestos ocurren en relación con el trastorno distímico. Además, los mexicanos nacidos en Estados Unidos y los caucásicos tienen un inicio más temprano del trastorno depresivo mayor comparados con los individuos afroamericanos (58).

Educación.

Existe una asociación fuerte, inversa e independiente entre el nivel educativo y los trastornos mentales (58). Así, por ejemplo, conforme se incrementa el nivel de escolaridad disminuye la prevalencia de trastorno depresivo mayor. Así, entre los individuos sin educación formal la prevalencia de trastorno depresivo mayor es del 8,0%, y disminuye al 2,1 % en aquellos con educación superior o mayor.

En caucásicos norteamericanos se observó una notable disminución del trastorno distímico asociada a una menor educación (menos de 8 años); sin embargo, en mexicanos nacidos en Estados Unidos y afroamericanos el efecto de la educación sobre la prevalencia de trastorno distímico fue menos evidente y, por el contrario, dependiente del género (59).

Nivel de ingresos.

La evidencia sugiere una asociación significativa entre una disminución reciente del nivel de ingresos y una alta prevalencia de trastornos mentales (34). Varios estudios latinoamericanos informaron lo contrario, es

decir, que el nivel de ingresos no estaba asociado de manera significativa a la prevalencia de los trastornos mentales comunes, después de ajustar por otras variables sociodemográficas. Los datos disponibles sugieren que para comprender mejor el impacto de los factores sociodemográficos sobre la salud mental se requieren más estudios, tanto en países en vía de desarrollo como en países desarrollados. Sin embargo, se debe recordar que los trastornos mentales deterioran y limitan la capacidad laboral, lo que podría convertirse en un factor de confusión en estos estudios (60).

Estrato socioeconómico.

La asociación entre estrato socioeconómico y trastornos mentales comunes ha sido objeto de numerosos estudios en diferentes sociedades; sin embargo, los resultados obtenidos son controversiales. La educación y el nivel de ingresos parecen ser los indicadores más poderosos de clase social desventajosa relacionada con los trastornos mentales comunes (61). Ludemir y Lewis documentaron en un estudio transversal en Brasil una asociación estadísticamente significativa entre los trastornos mentales comunes y todas las variables socioeconómicas, excepto la tenencia de una casa. Después de ajustar por edad, sexo y estado marital, solo el bajo nivel educativo y el bajo ingreso mensual per cápita estuvieron asociados de manera independiente a la prevalencia de los trastornos mentales comunes (62).

Un estudio realizado en Querétaro, México, confinado a una población adulta marginada socialmente, informó una prevalencia de trastorno mental y una comorbilidad psiquiátrica mayor a la encontrada en la población general mexicana, así como una asociación entre desempleo y morbilidad psiquiátrica (63).

Estado ocupacional.

En un análisis multivariado de una muestra nacional de México se encontró que únicamente en el caso de los hombres la condición de desempleo resultó estar significativamente asociada a la presencia de trastorno depresivo mayor (55). En Australia, encontraron una relación estadísticamente significativa entre el empleo y trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en ambos sexos, así como para el uso de sustancias en hombres. Hallazgos similares fueron obtenidos para intentos suicidio, aunque esta asociación disminuyó después de ajustar por trastornos mentales, pero permanece significativa en los empleados por contrato anual. En una encuesta a trabajadores de tiempo completo en Australia, encontraron que el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad generalizada y los trastornos de personalidad fueron predictores de discapacidad laboral, después de controlar por la discapacidad debida a trastornos físicos (64).

Área geográfica.

Los estudios europeos de epidemiología de los trastornos mentales informan una prevalencia mayor de los trastornos en las áreas urbanas que en las rurales (65). Por otro lado, Bello et al., en México, hallaron que en los hombres la prevalencia de trastorno depresivo era más alta en áreas rurales que en zonas urbanas (55).

Síntesis de las variables sociodemográficas.

La Encuesta Nacional de Alcoholismo y Condiciones Relacionadas en Estados Unidos mostró que ser mujer, indígena, estar en edades medias, ser viudo, separado o divorciado y tener bajos ingresos económicos incrementaba el riesgo de trastorno depresivo mayor, y que ser asiático, hispánico o caucásico disminuía el mismo riesgo (66). Un estudio transversal hecho en mexicanos residentes en California mostró que la prevalencia de los trastornos mentales era similar a la de los indígenas norteamericanos y diferente de la de los ciudadanos mexicanos e inmigrantes. Se notó que la morbilidad psiquiátrica entre mexicanos nacidos en Estados Unidos estaba influenciada más por la variación cultural que por el estrato socioeconómico o la residencia rural o urbana (67). Araya et al. Encontraron en Santiago de Chile una alta prevalencia de trastornos mentales asociados a bajo nivel educativo, sexo femenino, desempleo, separación, bajo estrato socioeconómico y tipología de familia (vivir solo) (56). En síntesis, al parecer el bajo nivel educativo, una reciente caída del ingreso económico y una vivienda pobre son las únicas variables socioeconómicas que

están asociadas significativamente a un incremento en la prevalencia de trastornos mentales, después del ajuste por otras variables confusoras.

Estos indicadores socioeconómicos representan problemas complejos, sujetos a influencias tanto sociales como culturales, y que deben ser analizados con cuidado en los estudios epidemiológicos.

2. JUSTIFICACIÓN

Se sabe que el trastorno depresivo mayor es un padecimiento complejo y multifactorial de etiología aún incierta y que afecta del 4.5 al 5.8% de mujeres y del 2.5% de hombres en México. En la actualidad no hay estudios realizados en México que determinen las características clínico-demográficas que diferencian a los pacientes con depresión mayor resistente de los respondedores a tratamiento farmacológico.

Los tratamientos que existen en la actualidad son considerados útiles para una proporción de pacientes que padecen la enfermedad; se ha planteado la posibilidad de que tanto el retardo en la respuesta al tratamiento como la respuesta parcial o falta de respuesta en las diferentes modalidades de tratamiento pudieran deberse a la acción del tratamiento sobre la expresión de genes candidatos y/o sus productos proteicos, misma que presenta diferencias a nivel intraindividuales e interindividuales.

Existe una cantidad considerable de artículos que sugieren que algunos indicadores socioeconómicos están asociados a los trastornos mentales frecuentes. Sin embargo, esta asociación no es tan clara después de ajustar por otras variables sociodemográficas. Estos indicadores no han sido estudiados en población mexicana con trastorno depresivo mayor con respuesta parcial o nula a tratamiento farmacológico, lo que abre una ventana de estudio para futuros abordajes y el reconocimiento precoz de dicha población.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínico-demográficas que diferencian a los pacientes con depresión mayor resistente de los respondedores a tratamiento farmacológico?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Determinar las características clínico-demográficas que diferencian a los pacientes con depresión mayor resistente de los respondedores a tratamiento farmacológico.

4.2 Objetivos Específicos

Evaluar y comparar las características demográficas tanto de los pacientes con depresión mayor resistente como los respondedores a tratamiento farmacológico.

Evaluar y comparar las características clínicas tanto de los pacientes con depresión mayor resistente como los respondedores a tratamiento farmacológico.

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con depresión resistente a tratamiento farmacológico tendrán un inicio más temprano, menor nivel educativo y nivel de ingresos, mayor frecuencia en el género femenino, mayor frecuencia de divorciados, solteros o viudos, ausencia de religiosidad, presencia de comorbilidad médica o psiquiátrica, presencia de antecedentes heredofamiliares, más de 3 episodios previos, mayor duración de los episodios

previos, mayor frecuencia de ideación o intentos suicidas previos, en comparación con los pacientes respondedores a tratamiento farmacológico.

6. Material y Método

6.1 Diseño del estudio

- Comparativo, ambielectivo y transversal

6.2 Población

- Tamaño de la muestra 15 pacientes con depresión resistente y 15 respondedores a tratamiento farmacológico para trastorno depresivo mayor. Este tamaño de muestra permitió detectar una magnitud del efecto de 0.60, con potencia del 90% y confiabilidad del 95% al comparar los dos grupos.

6.3 Criterios

6.3.1 Inclusión:

- Criterios de inclusión de pacientes con Depresión Mayor respondedores a tratamiento.

- Edad de 18 a 59 años.
- Hombres o mujeres.
- Que cumplan con criterios de trastorno de depresión mayor según el DSM 5 Clasificación de Hamilton: mayor de 21
- Que hayan sido tratados por depresión mayor según criterios del DSM 5, con antidepresivos y que hayan presentado RESPUESTA (RESPUESTA es considerada como reducción de al menos del 50% de calificación basal de escala de depresión de Hamilton).
- Que en el momento del estudio continúen con el tratamiento farmacológico con el presentaron respuesta.
- Que acepte y firme el consentimiento informado.

- Criterios de inclusión de pacientes con Depresión Mayor Resistente al Tratamiento.

- Edad de 18 a 59 años.
- Hombres o mujeres.
- Que cumplan con criterios de trastorno de depresión mayor según el DSM 5 Clasificación de Hamilton: mayor de 21.
- Mínimo no haber respondido a 2 ensayos con fármacos antidepresivos de diferente clase química en dosis recomendada y tiempo adecuado (8 semanas).
- Que acepte y firme el consentimiento informado.

6.3.2 Exclusión:

- Cuando el diagnóstico principal no sea depresión mayor.
- Se excluirán aquellos que cumplan criterios:
 - Trastorno bipolar
 - Depresión Post-parto
 - Retraso Mental
 - Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas
 - Pacientes con dependencias a sustancias excepto cafeína

6.3.3 Eliminación:

- Daño Orgánico Cerebral demostrado mediante RM
- Pacientes que retiren su consentimiento informado para participar en el protocolo.
- Fallecimiento
- Ideación suicida o intento suicida en el momento del estudio.

6.4 Definición conceptual y operacional de las principales variables

Características y niveles de medición de la variable

Con la finalidad de evaluar la existencia tanto de respuesta como remisión de la depresión una vez finalizado el tratamiento, se aplicó la escala de depresión de Hamilton; y se tomaron como referencia los parámetros descritos anteriormente.

Tipo de variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Severidad de la depresión	Cuasi-dimensional	Escala de depresión de Hamilton e Inventario de Beck
Respuesta al tratamiento	Dicotómica	Disminución del 50% o más en la calificación basal de la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems
Resistencia al tratamiento	Dicotómica	Criterios de Thase y Rush / Historia de tratamientos antidepresivos
Características demográficas		
Edad (años)	Dimensional	Hoja de datos clínico - demográficos
Sexo	Dicotómica	Hoja de datos clínico- demográficos
Estado civil	Nominal	Hoja de datos clínico- demográficos
Ocupación	Nominal	Hoja de datos clínico- demográficos
Religión	Nominal	Hoja de datos clínico- demográficos
Nivel socioeconómico	Ordinal	Hoja de datos clínico- demográficos
Seguridad social	Dicotómica	Hoja de datos clínico- demográficos
Escolaridad en años	Dimensional	Hoja de datos clínico- demográficos
Características clínicas		
Edad de inicio de la depresión (años)	Dimensional	Hoja de datos clínico- demográficos
Comorbilidad médica	Nominal	Hoja de datos clínico- demográficos
Comorbilidad psiquiátrica	Nominal	Hoja de datos clínico- demográficos
Numero de intentos de tratamientos farmacológicos para depresión en el episodio actual para pacientes con depresión resistente y para el último episodio para los respondedores a tratamiento	Dimensional	Hoja de datos clínico- demográficos Historia de tratamientos antidepresivos
Respuesta a cada tratamiento previo	Dicotómica	Hoja de datos clínico- demográficos Historia de tratamientos antidepresivos
Antecedentes heredofamiliares de depresión	Dicotómica	Hoja de datos clínico- demográficos
Antecedentes heredofamiliares de otros trastornos psiquiátricos	Dicotómica	Hoja de datos clínico- demográficos
Numero de episodios depresivos previos	Dimensional	Hoja de datos clínico- demográficos
Número de episodios depresivos con síntomas psicóticos	Dimensional	Hoja de datos clínico- demográficos
Tiempo de evolución del último episodio en paciente respondedores y del episodio actual en pacientes resistentes	Dimensional	Hoja de datos clínico- demográficos
Numero de hospitalizaciones por depresión	Dimensional	Hoja de datos clínico demográficos
Numero de intentos suicidas	Dimensional	Hoja de datos clínico- demográficos

1. Variable categórica: presencia o ausencia de TDM, se incluirá severidad del episodio depresivo y respuesta al tratamiento. (Variables nominal y dicotómica)

6.5 Instrumentos clinimétricos. Validez y confiabilidad

Trastorno Depresivo Mayor

La OMS define a la depresión como el más común de los trastornos mentales. Afecta alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo. Con una prevalencia estimada de 15 al 25%, siendo mayor en mujeres.

Su etiología es desconocida; se cree que es multifactorial involucrando factores biológicos, genéticos y psicosociales.

Según el DSM-IV-TR el episodio depresivo mayor debe durar al menos 2 semanas, y la persona con este diagnóstico experimenta al menos cinco (o más) de los siguientes síntomas que representan un cambio respecto a la actividad previa; estado de ánimo depresivo, disminución del interés o la capacidad para el placer, cambios en el peso o apetito, en el sueño, agitación o enlentecimiento psicomotriz, fatiga o pérdida de la energía, sentimientos de inutilidad o culpa, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte. Uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Características y niveles de medición de la variable

Se establecerá el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor en base a los criterios diagnósticos del DSM-IV; además se aplicará el M.I.N.I Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, con la finalidad de obtener un diagnóstico preciso y descartar otras patologías del eje I que pudieran intervenir con el estudio.

Severidad de la depresión

Según el DSM-IV, la depresión puede clasificarse de acuerdo de su severidad en leve (pocos o ningún síntoma además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que provocan solo una ligera incapacidad laboral o en las actividades sociales habituales o en las relaciones con los demás), moderado (síntomas de incapacidad funcional entre leves y graves) y graves (varios síntomas además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que interfieren notablemente con las actividades laborales o sociales habituales, o las relaciones con los demás).

Además según las puntuaciones en las diferentes escalas de medición se puede determinar la severidad de la depresión de quien la padece. Se cree que el hecho de presentar un episodio leve es un indicador de buen pronóstico en el curso de la enfermedad.

El cambio en la severidad de los síntomas depresivos se define como el porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal en los siguientes instrumentos de medición, mismos que se aplicaran de modo basal, semanal y posterior al fin del tratamiento.

- Escala de depresión de Hamilton de 21 ítems. (Ordinal)
- Inventario de Beck auto aplicable. (Ordinal)

INSTRUMENTOS CLINIMÉTRICOS

M.I.N.I ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL

Fue elaborada por Y. Lecrubier y col. de la "Salpêtrière" de París y D. Scheehan y col. de la Universidad de Florida en Tampa en los años 1992, 1994 y 1998. Es una entrevista diagnóstica altamente estructurada (sistemas DSM o CIE), de duración breve. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del eje I del DSM-IV y la CIE-10. Esta entrevista está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (excepto por el módulo de trastornos psicóticos) se presenta en un recuadro gris, una o varias preguntas

“filtro” correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

Para la validación original del MINI se llevaron a cabo dos estudios en paralelo, para alcanzar una muestra representativa, se incluyeron un total de 60 sujetos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, 30 con diagnóstico de un episodio de manía, 60 con un trastorno de ansiedad, 50 con un trastorno psicótico, 50 con un diagnóstico de dependencia a etanol u otras sustancias y 50 sujetos control. Fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de demencia, retraso mental, o una condición médica severa. Todos los participantes tenían 18 años de edad cumplidos o más. Se obtuvieron valores predictivos positivos mayores a 0.75 para los diagnósticos de trastorno depresivo mayor, episodios de manía a lo largo de la vida, trastorno de angustia y agorafobia actuales y a lo largo de la vida, trastorno psicótico a lo largo de la vida, anorexia nerviosa y trastorno por estrés postraumático. Se obtuvieron valores predictivos positivos entre 0.60 y 0.74 para episodio actual de manía, agorafobia en el momento actual, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, dependencia actual a etano, dependencia a lo largo de la vida a otras sustancias y bulimia. Finalmente se consideraron aceptables con valores predictivos positivos de 0.45 a 0.59 para distimia, trastorno psicótico en el momento actual, fobia simple a lo largo de la vida y fobia social a lo largo de la vida y dependencia a sustancias en el momento actual (69).

ESCALA DE DEPRESIÓN DE HAMILTON

La escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depression rating scale (HDRS)) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente con depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. Se evalúan las respuestas del paciente a las preguntas que se le hacen sobre sentimientos de culpa, pensamientos de suicidio, hábitos de sueño, y otros síntomas de depresión.

Si bien su versión original constaba de 21 ítems, posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems, que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva. Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas como ambulatorios.

Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (ítems 9-11) y sueño (ítems 4-6). Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Se utilizan los siguientes puntos de corte recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana:

- No deprimido: 0-7
- Depresión ligera/menor: 8-13
- Depresión moderada: 14-19
- Depresión moderada a severa: 20-25
- Depresión severa: >26

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se ha definido como respuesta una disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25-49% y una no respuesta como una reducción de menos del 25%. La remisión se ha considerado con una puntuación menor o igual a 7.

Hamilton encontró una excelente correlación entre evaluadores de 0.90 en su publicación original. Un estudio internacional que incluyó a más de 120 pacientes encontró que la consistencia interna medida con

el alfa de Cronbach fue de 0.48 antes y 0.85 después de tratamiento. La consistencia interna fue de 0.76 en un estudio de 141 pacientes (68).

INVENTARIO DE BECK PARA DEPRESIÓN

Es un cuestionario auto aplicado de 21 ítems que evalúa un amplio espectro de síntomas depresivos; su objetivo es cuantificar la sintomatología, no proporcionar un diagnóstico. Es una connotación objetiva de los síntomas cognitivos, afectivos y somáticos subjetivos de la depresión.

Se sistematizan 4 alternativas de respuesta para cada ítem, que evalúan la gravedad / intensidad del síntoma y que se presentan igualmente ordenadas de menor a mayor gravedad. Su contenido enfatiza más en el componente cognitivo de la depresión, ya que los síntomas de esta esfera representan en torno al 50% de la puntuación total del cuestionario, siendo los síntomas de tipo somático/vegetativo el segundo bloque de mayor peso; de los 21 ítems, 15 hacen referencia a síntomas psicológicos-cognitivos, y los 6 restantes a síntomas somáticos vegetativos.

El paciente debe seleccionar, para cada ítem, la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante el momento actual y la última semana. La puntuación total se obtiene sumando los valores de las frases seleccionadas, que van de 0 a 3. El rango de la puntuación obtenida es de 0-63 puntos. Los puntos de corte recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana son los siguientes:

- No depresión: 0-9 puntos
- Depresión leve: 10-16 puntos
- Depresión moderada: 17-29 puntos
- Depresión grave: > 30 puntos

Las cifras de fiabilidad del Inventario de Beck para Depresión (BDI) fueron altas tanto en términos de consistencia interna (coeficiente alfa de Cronbach = 0,83) como de estabilidad temporal (las correlaciones test-retest oscilaron entre 0,60 y 0,72 para tres subgrupos diferentes de la muestra total). Los índices de validez convergente del inventario con respecto a la Escala Autoaplicada de la Depresión de Zung (Zung Self-Rating Depression Scale; Zung, 1965) fueron también altos, con correlaciones que oscilaban entre 0,68 y 0,89 para dos subgrupos diferentes de la muestra total. La validez discriminante del BDI respecto a diversos rasgos específicos de ansiedad medidos con autoinformes (ansiedad social, evaluativa, interpersonal y a los exámenes) fue aceptable, con correlaciones relativamente bajas que oscilaban entre 0,11 y 0,45. No se encontraron diferencias entre sexos ni entre grupos de edad en la puntuación total del inventario, por lo que se ofrecen puntuaciones normativas para la muestra total (71).

HISTORIA DE TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

Instrumento diseñado para evaluar la adecuación de la medicación y ensayos farmacológicos realizados para la depresión mayor incluyendo diferentes familias y tipos de medicamentos. Cuantifica objetivamente ensayos de medicación utilizando una escala de 1 a 5 de antidepresivos y otros grupos farmacológicos.

Este instrumento puede ayudar a determinar si los pacientes no han respondido a ensayos de medicamentos en tiempo y dosis adecuadas y por lo tanto puede ser denominado resistente al tratamiento. El tratamiento adecuado se define como al menos un medicamento llevado hasta el número 3 de la escala. Ejemplo del tratamiento que merece una calificación de 3 incluye una de 4 semanas a una dosis adecuada.

La historia de tratamiento antidepresivo produce un índice para cada tipo de tratamiento que es fácil de usar. Aborda explícitamente dosis y la duración del tratamiento para clasificar la adecuación del tratamiento antidepresivo. Por su naturaleza de la evaluación de cada tratamiento por separado, no asume una jerarquía de los antidepresivos utilizados, ni una preferencia implícita para tipos específicos.

Algunas de sus desventajas son que no tiene en cuenta la combinación de estrategias, la puntuación por tratamiento podría ser usado para definir una puntuación resumida de todos los tratamientos para el episodio actual. Sin embargo, una flexibilidad tal para incorporar tantos medicamentos como se requiere en una puntuación total del nivel de resistencia al tratamiento puede causar metodológicamente problemas en la predicción (debido a las puntuaciones muy altas para los pacientes que se sometieron a muchas pruebas antidepresivos). No incluye tratamientos como la psicoterapia, ni información pronóstica.

La predicción de la respuesta al tratamiento se limita a estudios con terapia electroconvulsiva. El resultado del ensayo antidepresivo (puntuación más alta) se asoció con un aumento de las tasas de recaída a 1 año después de la TEC ($p = 0,003$), pero no la puntuación total. En otro estudio, la puntuación más alta para cualquier ensayo antidepresivo en el actual episodio fue asociada con menor respuesta a la terapia electroconvulsiva ($p = 0,02$; corregido para la gravedad y la duración de episodio), mientras que la puntuación total de todos los antidepresivos no se asoció, en pacientes que recayeron. La historia de tratamiento antidepresivo original tenía una buena fiabilidad entre evaluadores (coeficiente de correlación = 0,94), y la versión computarizada tenía una excelente fiabilidad con un evaluador (Kappa = 1,0) (70, 71, 72, 73).

Respuesta al tratamiento

- a. Respuesta: se define como disminución del 50% o más en la calificación basal de la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems. (Dicotómica) (8).
- b. Tiempo de respuesta al tratamiento: Respuesta establecida como reducción de 50% en escala de Hamilton para depresión de 21 ítems, medido en días. (Dimensional) (8).
- c. Remisión: puntuación menor o igual a 7 en la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems. (Dicotómica) (8).

6.6 Procedimiento

La primera etapa del procedimiento comprendió el reclutamiento de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (respondedores y resistentes a tratamiento farmacológico) que cumplieran los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Se reclutaron pacientes provenientes del servicio de consulta externa. Posterior a la valoración inicial por parte de su médico tratante, los pacientes fueron invitados a participar en el estudio. Se informó al paciente respecto a los objetivos y procedimientos del estudio y se les entregó el consentimiento informado, se les pidió su firma, resolviéndose las dudas que surgieron acerca del estudio en cuestión, incluyendo solo a aquellos pacientes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado. En forma previa a la inclusión al estudio se corroboró el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y se descartaron otros diagnósticos psiquiátricos mediante la aplicación del MINI. En la primera entrevista también se recolectó información respecto a las variables clínico-demográficas (edad, sexo, estado civil, características clínicas de la depresión, etc.) que fueron registradas en una hoja de datos clínico-demográficos elaborada para dicho fin, así como la evaluación base de la escala de depresión de Hamilton y del inventario de depresión de Beck que se tomó del expediente clínico. Posteriormente se evaluaron a los pacientes y se aplicó para seguimiento un tamizaje, en el que se incluían preguntas en relación a las características clínicas del trastorno depresivo mayor. En la valoración inicial se aplicaron los siguientes instrumentos clinimétricos, HAM-D (Hamilton de depresión), Inventario de Beck para depresión e historia de tratamientos antidepresivos. La entrevista tuvo una duración aproximada de 1 hora. La inclusión de los pacientes dentro del protocolo no interfirió con la atención en la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría. Se aceptó como respuesta una disminución del 50% o más respecto al puntaje basal de la HAM-D, y remisión como un puntaje final en la HAM-D de 7 o menos (8). Se consideró como depresión resistente a tratamiento farmacológico como mínimo no haber respondido a 2 ensayos con fármacos antidepresivos de diferente clase química en dosis recomendada y tiempo adecuado (8 semanas) (8,9). Todos los datos obtenidos se vaciaron en una hoja de Excel para su posterior análisis.

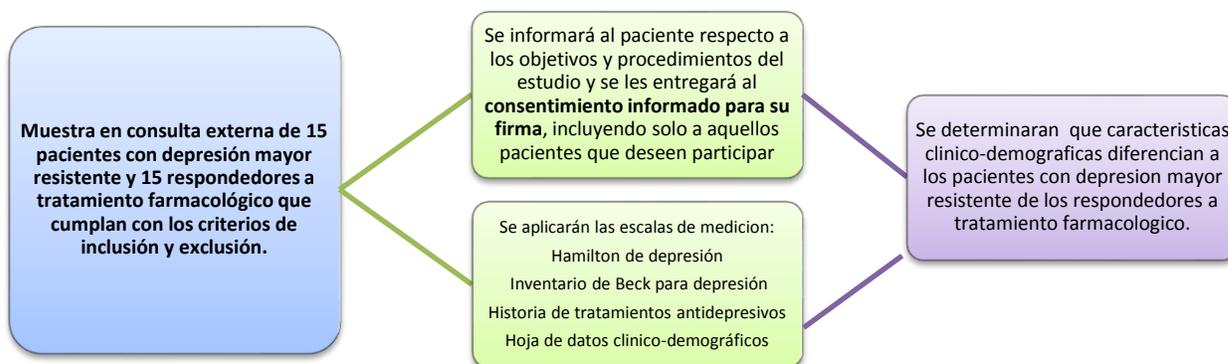
Recursos humanos.

Médico residente, asesor teórico y metodológico

Recursos materiales.

Hojas y lápices.

6.7 Flujograma del Procedimiento



6.8 Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentaran en porcentaje y se contrastaran por medio de Significancia Exacta de Fisher. Las variables dimensionales se presentaran en media y desviación estándar y se contrastaran por medio de ANOVA Simple. Las variables categóricas se reportaron por medio de frecuencias y porcentajes y las variables dimensionales con promedio y desviación estándar. Para determinar si existían diferencias entre los pacientes con depresión resistente y los respondedores a tratamiento farmacológico para variables dimensionales se utilizo ANOVA simple y Prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). Se sometió al comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", siendo aprobado el día 28 de abril de 2014 (anexo documento probatorio). A todos los sujetos y familiares se les solicito el consentimiento informado (anexo documento probatorio), mismo en el que se brindó la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable. El no participar en el proyecto no excluyo al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retiraba del mismo, no afecto su tratamiento en la Institución. Los datos generados en la investigación fueron utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dio otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedieron a participar. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I.

8. RESULTADOS

Los pacientes reclutados fueron 30, 15 del grupo de depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico y 15 del grupo de depresión mayor respondedores a tratamiento farmacológico.

Variable sociodemográficas categóricas

En el grupo de pacientes con depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico, el 73.3% (n= 11) fueron mujeres. El 53.3% (n=8) no tenía pareja. En cuanto a la religión el 46.7% (n= 7) no tenía religión. El 60% (n= 9) contaba con un trabajo no remunerado y el 33.6% (n= 5) un trabajo remunerado. Con respecto a los antecedentes heredofamiliares de depresión el 26.7% (n= 4) contaba con ellos. En cuanto a los antecedentes heredofamiliares de otros trastornos psiquiátricos el 60% (n= 9) si los presento. Con respecto al antecedente de episodios depresivos previos se observó que el 40% (n= 6) había presentado 1 episodio depresivo previo, el 26.7 % (n= 4) había presentado 2 episodios depresivos previos y que el 26.7% (n= 4) había presentado 3 o más. Como se observa en la tabla 1.

En el grupo de pacientes con depresión mayor respondedora a tratamiento farmacológico, el 86.7% (n= 13) fueron mujeres. 60% (n= 9) si tenía pareja. En cuanto a la religión el 86.7% (n= 13) si tenía. El 40% (n= 6), cuenta con un trabajo no remunerado y el 40% (n= 6) un trabajo remunerado. Con respecto a los antecedentes heredofamiliares de depresión el 66.7% (n= 10) si los presento. En cuanto a los antecedentes heredofamiliares de otros trastornos psiquiátricos el 26.7% (n= 4) si los presento. Con respecto al antecedente de episodios depresivos previos se observó que el 40% (n= 6) había presentado 1 episodio depresivo previo, el 20% (n= 3) había presentado 2 episodios depresivos previos y que el 6.7% (n= 1) había presentado 3 o más. Como lo muestra la tabla 1.

Con respecto a la comparación entre los grupos mencionados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables de sexo, estado civil y ocupación. En cuanto a la comparación entre grupos para la variable de religión se evidencio como factor de riesgo la ausencia de la misma con un OR de 5.68 (IC -0.939 – 34.457; p= 0.054). El antecedente de haber tenido familiares con algún episodio depresivo, se encontró como factor protector el no contar con el mismo con un OR de 0.18 (IC 0.038-0.873; p <0.05), así como una tendencia a que la ausencia de antecedentes heredofamiliares de otros trastornos psiquiátricos funjan como factor protector con un OR de 0.24 (IC 0.054-1.133; p= 0.07). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la presencia de episodios depresivos previos. Como podemos verlo en la tabla 1.

Tabla 1. Características y comparación de las variables clínicas y sociodemográficas categóricas en pacientes con depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico vs respondedores a tratamiento farmacológico.

VARIABLE		Resistentes (n=15)		Respondedores (n=15)		Significancia Exacta de Fisher	Odd Ratio	IC 95%		SIG2
		N	%	N	%			LI	LS	
Sexo	Mujer	11	73.3%	13	86.7%	0.326	.423	.065	2.766	.369
	Hombre	4	26.7%	2	13.3%					
Estado Civil	Sin Pareja	8	53.3%	6	40.0%	0.358	1.714	.403	7.292	.466
	Con Pareja	7	46.7%	9	60.0%					
Religión	Sin	7	46.7%	2	13.3%	0.054	5.687	.939	34.457	.059
	Con	8	53.3%	13	86.7%					
Ocupación	Sin Trabajo	1	6.7%	3	20.0%	0.488				
	Trabajo no Remunerado	9	60.0%	6	40.0%					
	Trabajo Remunerado	5	33.3%	6	40.0%					
Antecedentes Heredofamiliares Depresión	Sin	4	26.7%	10	66.7%	0.033	.182	.038	.873	.033
	Con	11	73.3%	5	33.3%					
Antecedentes Heredofamiliares de otros trastornos psiquiátricos	Sin	6	40.0%	11	73.3%	0.070	.242	.052	1.133	.072
	Con	9	60.0%	4	26.7%					
Episodios Depresivos Previos	0	1	6.7%	5	33.3%	0.216				
	1	6	40.0%	6	40.0%					
	2	4	26.7%	3	20.0%					
	3 o más	4	26.7%	1	6.7%					

Variable sociodemográficas dimensionales

En el grupo de pacientes con depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico, la media de edad fue de 43.5 años (DE 12.5), el promedio del nivel socioeconómico fue de 1.6 (DE 0.6), la escolaridad en años fue 11.1 (DE 3.6), el promedio del inicio de la depresión en años fue de 28.5 (DE 9.6), el promedio del número de comorbilidades médicas fue de 1.2 (DE 1.1) y del número de comorbilidades psiquiátricas de 1.3 (DE 1.0), el promedio del número de tratamientos previos del episodio depresivo actual fue de 3.1 (DE 0.4), del tiempo de evolución del episodio actual en pacientes resistentes a tratamiento en meses fue de 17.7 (DE 6.3) y del número de hospitalizaciones por depresión fue de de 0.6 (DE 0.7), del número de intentos de suicidio previos fue de 0.5 (DE 0.6), la puntuación de la Escala de Depresión de Hamilton basal fue de 24.1 (DE 3.1) y de seguimiento de 20.4 (DE 3.3), , la puntuación del Inventario de Beck para Depresión basal de 25.9 (DE 2.8) y de seguimiento de 23.7 (DE 3.8). Como se menciona en la tabla 2.

En el grupo de pacientes con depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico, la media de edad fue de 38.1 años (DE 6.9), el promedio del nivel socioeconómico fue de 1.9 (DE 0.7), la escolaridad en años fue de 12.4 (DE 3.5), el promedio del inicio de la depresión en años fue de 30.9 (DE 7.8), el promedio del número de comorbilidades médicas fue de 0.9 (DE 1.1) y del número de comorbilidades psiquiátricas de 0.7 (DE 0.9), de tratamientos previos del último episodio depresivo fue de 1.1 (DE 0.4), del tiempo de evolución del último episodio depresivo fue de 6.3 (DE 3.4) y del número de hospitalizaciones por depresión fue de de 0.1 (DE 0.4), del número de intentos de suicidio previos fue de 0.5 (DE 0.6), la puntuación de la Escala de Depresión de Hamilton basal fue de 0.2 (DE 0.4) y de seguimiento de 7.5 (DE 2.7), la puntuación del Inventario de Beck para Depresión basal de 24.2 (DE 2.3) y de seguimiento de 8.5 (DE 3.3). Como se puede observar en la tabla 2.

Con respecto a la edad, nivel socioeconómico, escolaridad, edad de inicio de la depresión, numero de comorbilidades médicas, numero de comorbilidades psiquiátricas, numero de intentos de suicidio previos, Escala de Depresión de Hamilton basal, e Inventario de Beck para Depresión basal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del número de tratamientos previos entre el grupo de respondedores a tratamiento farmacológico (media= 1.1; DE= 0.4) vs aquellos no respondedores (media=3.1; DE=0.4) con una $F= 242.31$; $p= <0.001$. Con respecto a la variable del tiempo de evolución del último episodio depresivo en pacientes respondedores y del episodio actual en pacientes resistentes a tratamiento farmacológico, se encontró una diferencia estadísticamente significativa (media= 17.7; DE= 6.3) vs (media=6.3; DE= 3.4) con valor de $F=38.79$; $p= <0.001$. En cuanto al número de hospitalizaciones por depresión se encontró una diferencia estadísticamente significativa en aquellos con depresión resistente a tratamiento tenían una (media=0.6; DE= 0.7) vs (media= 0.1; DE= 0.4) en aquellos respondedores a tratamiento, con una $F=4.90$; $p= 0.035$. Como se puede ver en la tabla 2.

Tabla 2. Características y comparación de las variables clínicas y sociodemográficas dimensionales en pacientes con depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico vs respondedores a tratamiento farmacológico.

Variable	Resistentes (n=15)		Respondedores (n=15)		F	Sig.	Odd Ratio	IC 95%		Sig.
	Media	DStd	Media	DStd				Li	Ls	
Edad (años)	43.5	12.5	38.1	6.9	2.13	.156	0.9	1.1	1.0	0.2
Nivel Socioeconómico	1.6	0.6	1.9	0.7	1.86	.183	2.2	1.4	0.1	0.2
Escolaridad (años)	11.1	3.6	12.4	3.5	0.95	.339	0.9	1.1	0.7	0.3
Edad de inicio de la depresión (años)	28.5	9.6	30.9	7.8	0.57	.458	1.0	1.1	0.9	0.4
Numero de comorbilidades médicas	1.2	1.1	0.9	1.1	0.65	.428	1.3	2.5	0.7	0.4
Numero de comorbilidades psiquiátricas	1.3	1.0	0.7	0.9	2.50	.125	1.9	4.7	0.8	0.1
Numero de tratamientos previos	3.1	0.4	1.1	0.4	242.31	<0.001				
Tiempo de evolución del último episodio en paciente respondedores y del episodio actual en pacientes resistentes	17.7	6.3	6.3	3.4	38.79	<0.001	1.7	2.4	1.2	<0.001
Numero de hospitalizaciones por depresión	0.6	0.7	0.1	0.4	4.90	.035	5.0	26.1	1.0	0.1
Numero de intentos de suicidio previos	0.5	0.6	0.2	0.4	1.84	.186	2.7	12.1	0.6	0.2
Escala de Depresión de Hamilton basal	24.1	3.1	22.7	2.5	1.85	.184				
Escala de Depresión de Hamilton de seguimiento	20.4	3.3	7.5	2.7	134.41	<0.001				
Inventario de Beck para Depresión basal	25.9	2.8	24.2	2.3	3.17	.086				
Inventario de Beck para Depresión de seguimiento	23.7	3.8	8.5	3.3	136.80	<0.001				

9. DISCUSIÓN

El TDM es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial y no existen en la actualidad un tratamiento de elección eficaz para todos los pacientes, ni marcadores biológicos para su diagnóstico y evaluación de la respuesta. Los tratamientos que existen en la actualidad son considerados útiles para una proporción de pacientes que padecen la enfermedad; se ha planteado la posibilidad de que tanto el retardo en la respuesta al tratamiento como la respuesta parcial o falta de respuesta en las diferentes modalidades de tratamiento pudieran deberse a la acción del tratamiento sobre la expresión de genes candidatos y/o sus productos proteicos, misma que presenta diferencias a nivel intraindividuales e interindividuales. Sin embargo la identificación de aspectos clínico-demográficos que favorezcan el reconocimiento y clasificación en forma precoz, permitirían otras estrategias de abordaje y tratamiento, reconociendo características específicas de dicha población.

Se ha descrito que el bajo nivel educativo, una reciente caída del ingreso económico y una vivienda pobre son las únicas variables socioeconómicas que están asociadas significativamente a un incremento en la prevalencia de trastorno depresivo mayor con pobre respuesta después del ajuste por otras variables confusoras (58, 60, 61). En diferentes publicaciones se ha descrito que variables como inicio más temprano de la depresión, menor nivel educativo y nivel de ingresos, género femenino, divorciados, solteros o viudos, ausencia de religiosidad, presencia de comorbilidad médica o psiquiátrica, antecedentes heredofamiliares, más de 3 episodios previos, mayor duración de los episodios previos, mayor tasa de ideación o intentos suicidas previos, condicionan factores de riesgo que interfieren con la respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes respondedores a tratamiento farmacológico.

Como pudimos observar en este estudio las mediciones basales clínicas y sociodemográficas no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, por lo que podemos asumir que eran homogéneos y comparables al inicio del estudio. La concordancia observada entre los dos instrumentos de medición utilizados a lo largo del estudio para evaluar la severidad de la depresión (HAM-D y Beck), habla de la veracidad del diagnóstico y la respuesta clínica al tratamiento antidepresivo, tomando en cuenta que los pacientes incluidos en nuestro estudio contaban con el diagnóstico inicial de un episodio depresivo moderado a severo de acuerdo a los puntos de corte establecidos.

Como se observó en este estudio la presencia de la religión fungió como un factor protector en pacientes no respondedores. Con respecto a los antecedentes heredofamiliares de depresión y otros padecimientos psiquiátricos, la presencia de los mismos representa un factor de riesgo. Dichos resultados van en concordancia con otros estudios reportados (58, 60, 61), sin embargo este es el primer estudio en población mexicana, lo que representa una fortaleza del estudio, ya que al identificar estas características podrían contribuir en cierta forma como factores predictores de respuesta. En cuanto al número de tratamientos previos para depresión y tiempo de evolución del último episodio depresivo en pacientes no respondedores a tratamiento farmacológico, aunque se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, estas variables definen a los grupos, por lo que no pueden asociarse significativamente a los resultados observados.

Algunas de estas variables pudieran asociarse a la presencia de falta de respuesta, principalmente como agravantes de una condición multifactorial ya reconocida, lo que brinda la oportunidad de un manejo integral. Llama la atención que otras variables de este estudio reportadas en la literatura no se hayan encontrado (inicio más temprano, menor nivel educativo y nivel de ingresos, mayor frecuencia en el género femenino, mayor frecuencia de divorciados, solteros o viudos, presencia de comorbilidad médica o psiquiátrica, presencia de antecedentes heredofamiliares, más de 3 episodios previos, mayor duración de los episodios previos, mayor frecuencia de ideación o intentos suicidas previos). Sin embargo debemos considerar que este estudio incluye una muestra pequeña.

Existe una cantidad considerable de artículos que sugieren que algunos indicadores socioeconómicos están asociados a los trastornos mentales frecuentes. Sin embargo, esta asociación no es tan clara después de ajustar por otras variables sociodemográficas (66,67).

Estos indicadores no han sido estudiados en población mexicana con trastorno depresivo mayor con respuesta parcial o nula a tratamiento farmacológico, siendo este el primer estudio, lo que abre una ventana para futuros abordajes y el reconocimiento precoz de dicha población. Considero que estudios como el actual, y raramente encontrados en la literatura deben considerarse como una aproximación original al método científico aplicado al campo de la investigación clínica en psiquiatría.

10. CONCLUSIÓN

En este estudio encontramos que si existen diferencias entre los grupos estudiados, en cuanto a la ausencia de religión fue más frecuente en el grupo de pacientes con depresión mayor resistente a tratamiento farmacológico, al igual que la presencia de antecedentes heredofamiliares de depresión y otros trastornos psiquiátricos en pacientes en el mismo grupo. Estas variables se mostraron como predictores de resistencia al tratamiento farmacológico en este estudio, sin embargo no encontramos diferencias en otras variables previamente reportadas. Estos resultados no pueden ser generalizados dadas las características de una muestra pequeña y que el estudio se realizó en hospital de tercer nivel.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Srijan Sen et al. Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64(6):527-532.
2. M-L Wong, et al. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Molecular Psychiatry* 2012; 624-633.
3. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
4. Srijan Sen et al. Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64(6):527-532.
5. M-L Wong, et al. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Molecular Psychiatry* 2012;624-633.
6. Blendy Julie A. The Role of CREB in Depression and Antidepressant Treatment. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1144-1150.
7. A Nair, A Vaidya. Cyclic AMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor: Molecules that modulate our mood?. *J Biosci* 2006 September; 31(3):423-434.
8. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):23-9.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42
10. Tamayo JM, Rosales-Barrera JI, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Revisión de la literatura sobre el manejo de las depresiones resistentes/ refractarias al tratamiento. *Salud Mental* 2011;34:257-266.
11. Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 95-103.
12. Cowen P. New drugs, old problems, revisiting... pharmacological of treatment resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 19-27.
13. Sussman N, Joffe R, Thase ME. Augmentation of antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 3-4.
14. Marangell L. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 18): 12-6.
15. Posternak MA, Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 135-42.
16. Cowen P. New drugs, old problems, revisiting... pharmacological of treatment resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 19-27.
17. Wan DD, Kundhur D, Solomons K, Yatham LN, Lam RW. Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 55-9.
18. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 18): 4-11.
19. Shelton RC. The use of antidepressants in novel combination therapies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl. 2): 14-8.
20. Nelson JC. Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 65-8.
21. Nelson JC. Overcoming treatment resistance in depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl.16): 13-9.
22. Dinan TG. Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 300-1.
23. Rouillon F, Gorwood P. The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 32-7.
24. Sussman N, Joffe R. Antidepressant augmentation: conclusions and recommendations. *J Clin Psychiatry* 1998; (Suppl. 5): 70-2.
25. Bschor T, Baethge C, Adli M, Lewitzka U, Eichmann U, Bauer M. Hypothalamic-pituitary-thyroid system activity during lithium augmentation therapy in patients with unipolar major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 210-6.
26. Joffe R. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 26-9.
27. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1429-35.
28. Joffe R. Refractory depression: treatment strategies, with particular reference to the thyroid axis. *J Psychiatry Neurosci*. 1997; 22: 327-31.
29. Barbee JG, Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 737-41.
30. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819.
31. Dietrich D, Emrich H. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 51-6.
32. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 217-21.
33. Perlis RH, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Yeung A, Rosenbaum JF, Fava M. Clinical and sociodemographic predictors of response to augmentation, or dose increase among depressed outpatients resistant to fluoxetine 20 mg/day. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108: 432-8.
34. Ellison J, Harney P. Treatment-resistant depression and the collaborative treatment relationship. *J Psychother Pract Res* 2000;9:7-17.
35. Barbee J, Conrad E, Jamhour N. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 975-80.
36. Sharpley AL, Bhagwagar Z, Hafizi S, Whale WR, Gijsman HJ, Cowen PJ. Risperidone augmentation decreases rapid eye movement sleep and decreases wake in treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 192-6.
37. Pitchot W, Anseau M. Addition of olanzapine for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1737-8.
38. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131-4.
39. Barret-Connor E, von Muhlen D, Kritiz- Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 573-7.

40. Sussman N. Anxiolytic antidepressant augmentation. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (Suppl. 5): 42-7.
41. Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 16-22.
42. Perry E, Berman R, Sanacora G, Anand A, Lynch-Colonese K, Charney D. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 238-43.
43. Thase ME, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 5-12.
44. Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 5): 60-3.
45. Benazzi F. Pemoline augmentation for resistant depression. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22: 71.
46. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Korner A, Lammers C, Schmider J, Gotthardt U, Heuser I. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 292-6.
47. Pope HG, Cohane G, Kanayama BA, Siegel AJ., Hudson J. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 105-11.
48. Rasgon N, Altshuler L, Fairbanks L. Estrogen-replacement therapy for depression (letter). *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1738.
49. Young SN. Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1991; 16: 241-6.
50. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1090-5.
51. Dinan TG, Lavelle E, Cooney J, Burnett F, Scott L, Dash A, Thakore J, Berti C. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95 (1): 58-61.
52. Murphy BE, Filipini D, Ghadirian AM. Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 209-13.
53. Caraveo-Anduaga JJ, Colmenares B, Saldivar GI. Morbilidad psiquiátrica en la ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. *Salud Mental*. 1999; 22(Supl):62-7.
54. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
55. Belló M, Puentes-Rosas E, MedinaMora ME, Lozano R. Prevalence and diagnosis of depression in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2005;47 Supl 1:S4-11.
56. Araya R, Rojas G, Fritsch R, Acuña J, Lewis G. Common mental disorders in Santiago, Chile: Prevalence and socio-demographics correlates. *Br J Psychiatry*. 2001; 178:228-33.
57. Andrade L, Waters E, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316-25.
58. Riolo SA, Nguyen TA, Greden JF, King CA. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Am J Public Health*. 2005;95(6):998-1000.
59. Taylor R, Page A, Morrell S, Carter G, Harrison J. Socio-economic differentials in mental disorders and suicide attempts in Australia. *Br J Psychiatry*. 2004;185:486-93.
60. Patel V, Kleinman A. Poverty and common mental disorders in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2003;81(8):609-15.
61. Patel V. Mental health in low- and middle-income countries. *Br Med Bull*. 2007;81-82: 81-96.
62. Ludermir AB, Lewis G. Links between social class and common mental disorders in Northeast Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001;36(3):101-7.
63. Díaz-Martínez A, Díaz-Martínez R, Osorio-Rojo A, Rascon-Gasca ML. La salud mental en el municipio de Queretaro: Un modelo de investigación psiquiátrica de la comunidad. *Gac Med Mex*. 2003;139(2):101-7.
64. Lim D, Sanderson K, Andrews G. Lost productivity among full – time workers with mental disorders. *J Mental Health Policy Econ*. 2000;3(3):139-46. Área geográfica.
65. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;109(420):21-7.
66. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(10):1097-106.
67. Vega WA, Kolody B, Aguilar-Gaxiola S, Alderete E, Catalano R, CaraveoAnduaga J. Lifetime prevalence of DSM-III R psychiatric disorders among urban and rural Mexican Americans in California. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(9):771-8.
68. Rehm, L.P., Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatric Research*, 1985. 19(1): p. 31-41.
69. Sheehan. D. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998. 59: p. 22-33.
70. Oquendo MA, Baca-García E, Kartachov A, et al: A computer algorithm for calculating the adequacy of antidepressant treatment in unipolar and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:825–833.
71. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del Inventario para la Depresión de Beck. *Psicothema*, 1998. Vol. 10, nº 2, pp. 303-318
72. Ruhé, H.G., et al., Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review, *J. Affect. Disord*. 2011.
73. Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., Decina, P., Kerr, B., Malitz, S., The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1990: 10 (2), 96–104.