



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y DISCAPACIDAD
ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN RESISTENTE A TRATAMIENTO EN UN
CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

Lorena Rodríguez Bores Ramírez

Tutor:

Dr. Carlos Hernán Berlanga Cisneros
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Cd. de México, Diciembre 2016



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

En primer lugar a D-os por haberme dado vida y salud para terminar este proyecto... finally.

Quisiera expresar mi gratitud al del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente por haberme permitido lograr este objetivo. En primer lugar a la Clínica de Trastornos Afectivos, a Doris e Hiram y a todos los que trabaja ahí. Con muchísimo cariño a la coordinadora, la Dra. Claudia Becerra, a quien seguro le he exprimido la paciencia. En especial a la eminencia en ciencias, la Dra. Mónica Flores. También un especial agradecimiento a Margus por siempre recordarme que no vivo en Westeros y que aun no ha llegado el invierno; a Armando que me enseñó de proteómica y de vaciado de datos, y finalmente al caballero de la noche de la clínica.

Con mucho cariño agradezco a mis masters Jedi: mi tutor Dr. Carlos Yoda Berlanga, por su paciencia y guía en la fuerza. A mi tutora de corazón Ana Skywalker Fresán por ser además una gran amiga. A Lord Sith Dr. Héctor Sentíes porque él sabe del equilibrio de la fuerza. A la Dra. Asunción Amidala Lara porque ya en serio esta tesis fue gracias a su exigencia, a Ricardo Obi Orozco (portador de millones de midiclorians) quien será premio nobel en epidemiología y estadística cuando inventen el premio.

A todas mis compañeras de maestría porque sin complicidad no se avanza. A mi amiga Sol que siempre está ahí para apoyarme, regañarme, maltratarme, pero también aguantarme y aun así ha sido la mejor compañía en uno más de los viajes que hacemos juntas. Y a todas mis amigas ya saben por qué.

Con profundo agradecimiento le dedico esta tesis a mi familia quienes son mi apoyo incondicional. A mis abuelos quienes siempre tengo presente aunque estén el más allá. Mom, eres la mejor de la galaxia, punto. Con mucho amor a mi hermano Mariano Chewbaka por todo y porque se merece reconocimiento como el mejor coach del NFL Fantasy. A mi padre y mi hermano José (aunque le vaya al Cruz Azul) quienes me enseñan siempre que el amor no tiene distancia. A Sarita que siempre me echa porras.

A mis supervisores más exigentes Magnolia, Benito y Mateo.

Y finalmente a Beto, que lucha día a día a mi lado (ni modo la vida no es fácil) y por eso se merece el paraíso y que con todo mi amor le dedico esta tesis.

“I'd far rather be happy than right any day.”

— Douglas Adams, *The Hitchhiker's Guide to the Galaxy*

Tabla de Contenido

Tabla de contenido	4
Título	8
Capítulo 1. Introducción. Antecedentes y marco teórico	8
Antecedentes	8
Trastorno depresivo mayor	8
Generalidades.....	8
Datos epidemiológicos internacionales de la depresión.....	9
Datos epidemiológicos en México.....	11
Depresión resistente a tratamiento (DRT)	13
Concepto y definición de resistencia a tratamiento.....	13
Modelos de clasificación de DRT.....	15
Datos epidemiológicos de la DRT	21
Factores socio-demográficos y clínicos asociados a la falta de respuesta a tratamiento	23
Factores psicosociales de la DRT	24
Discapacidad.....	25
Conceptos y generalidades.....	25
Discapacidad en el trastorno depresivo mayor.....	28
Depresión resistente y discapacidad.....	31
Marco teórico.....	32
Capítulo 2. Planteamiento, justificación y preguntas de investigación	33
Planteamiento del problema	33
Justificación.....	34
Preguntas de investigación	35
Preguntas de investigación principal	35

Preguntas de investigación secundaria.....	35
Capítulo 3. Objetivos de la investigación.....	36
Objetivo principal	36
Objetivo secundarios.....	36
Capítulo 4. Hipótesis	37
Hipótesis principal.....	37
Hipótesis secundarias.....	37
Capítulo 5. Metodología. Diseño, población y muestra, procedimiento, variables e instrumentos	38
Diseño del estudio.....	38
Población	38
Cálculo del tamaño de muestra	39
Criterios de selección de la muestra.....	40
Criterios de inclusión	40
Sospecha de drt	40
Criterios de exclusión.....	40
Criterios de eliminación.	41
Locación	41
Procedimiento	41
Descripción general del procedimiento.....	41
Recolección de datos.....	42
Diagrama de flujo del procedimiento.....	43
Variables y escalas de medición.....	45
Definición conceptual y operacional de las variables	45
Instrumentos de medición y clinimetría	51
DSM-5	51
Escala de hamilton para depresión (HAM-D).....	51

Cuestionario de trastornos afectivos (Mood Disorder Questionnaire, MDQ).....	53
Escala de clasificación de thase and rush (TRSM)	54
Método de clasificación de maudsley (MSM)	55
WHODAS 2.0.....	56
Capítulo 6. Consideraciones éticas	60
Capítulo 7. Análisis estadístico	62
Capítulo 8. Resultados	64
Características socio-demográficas de la muestra total	64
Características clínicas de la muestra total	67
Antecedentes familiares	67
Uso de sustancias y comorbilidad	67
Curso, severidad y duración de la depresión.....	68
Discapacidad en la muestra total.....	71
Distribución diagnóstica de los pacientes	72
Validez y confiabilidad del MSM.....	73
Características demográficas de los grupos	74
Diferencias clínicas entre pacientes con NDRT y DRT.....	74
Antecedentes heredofamiliares.	74
Comorbilidad psiquiátrica.....	75
Duración.....	75
Ensayos farmacológicos previos.....	76
Regresión logística para la determinación de los predictores de DRT.....	81
Percepción de discapacidad entre los pacientes con NDRT y DRT.....	82
Predictores de discapacidad	82
Capítulo 9. Discusión	86
Capítulo 10. Conclusiones	93

Referencias95

Anexos.....112

Título

Factores socio-demográficos, clínicos y discapacidad asociados a la depresión resistente a tratamiento en una clínica especializada en un tercer nivel de atención psiquiátrica.

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN. Antecedentes y Marco Teórico

Antecedentes

Trastorno Depresivo Mayor

Generalidades.

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una patología del estado de ánimo, frecuente en todo el mundo, y se calcula que afecta a unos 350 millones de personas (OMS 2001, PAHO/OMS 2012). La depresión es distinta de las variaciones habituales del estado de ánimo y de las respuestas emocionales breves a los problemas de la vida cotidiana. Se trata de un trastorno del afecto que lleva a un estado de ánimo persistente de tristeza, pérdida del interés en la mayoría de las actividades acompañado de alteraciones en el sueño, apetito y en funciones cognitivas. Este trastorno se puede volver crónico o recurrentes y llevar a importantes fallas en la habilidad de un individuo para llevar a cabo sus tareas diarias. En casos severos, puede llevar al suicidio. Se pierden casi un millón de vidas al año por suicidio, lo cual se traduce como 3000 suicidios por día. Por cada suicida, hay 20 o más que intentan terminar con su vida (OMS,2012).

Como en otras enfermedades, existen diversas clasificaciones internacionales las cuáles la diagnostican de acuerdo a criterios clínicos. La clasificación internacional de enfermedades

(OPS 1995) y el manual de clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría, en su 5ª edición (DSM-5) (APA 2013) clasifican a la depresión dentro de los trastornos del afecto y la distinguen de otros trastornos afectivos como el trastorno bipolar, por lo que en muchas ocasiones se refieren a esta como depresión unipolar. El diagnóstico clínico se realiza con base en la presencia de una serie de síntomas anímicos (tristeza, anhedonia) cognitivos (ideas de minusvalía, culpa y en ocasiones ideación suicida) y neurovegetativos (alteraciones del patrón del sueño, energía y apetito) durante un periodo de al menos dos semanas y que interfiera con el funcionamiento o la actividad previa de quien los padece. (APA 2013)

La sintomatología clínica de la depresión unipolar posee diversas características que sugieren un sustrato neurobiológico como otras alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y alteraciones en la neuroplasticidad (Srijan, et al. 2008). Agregado a lo anterior, el TDM al presentarse con un patrón de herencia evidencia la contribución genética en su etiología (Wong et al. 2012). Sin embargo, la depresión no puede considerarse como una entidad generada por un solo factor etiológico, sino como el resultado de la suma de una serie de contribuyentes que involucran tanto factores biológicos como factores psicosociales. Por su naturaleza heterogénea, siempre se tiene que tomar en cuenta todos estos factores contribuyentes al momento de la búsqueda y exploración de su etiología, para su diagnóstico oportuno y para el tratamiento adecuado para los pacientes que presenten el trastorno. (Wong et al. 2012).

Datos epidemiológicos internacionales de la depresión

El 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

(OMS 2001, 2012). Se estima 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 (OMS 2001, 2012). El estado civil se ha encontrado como factor asociado con los trastornos depresivos, con diferencias estadísticamente significativas de acuerdo con el ingreso por país, pues las personas separadas o que nunca se casaron en países ricos tuvieron una mayor asociación con la depresión; mientras que las personas divorciadas y viudas tuvieron una mayor asociación con la depresión en los países pobres (Wagner FA, 2012). El nivel educativo bajo también se ha asociado con la depresión (Medina-Mora ME, *et al* 2005; Bromet E *et al.* 2011).

Un estudio comparativo de tasas de prevalencia entre 18 países de diversas regiones del mundo reportó que las tasas más bajas se observaron en países considerados de ingreso bajo y medio, que incluyeron la India, México, China y Sudáfrica; mientras que las tasas más altas se observaron en países con ingresos altos, incluidos Francia, Holanda, Nueva Zelanda y los Estados Unidos de América (Bromet E *et al.* 2011). El estudio clarifica que las diferencias en la prevalencia no se deben a que los casos en países de ingresos altos tengan mayor gravedad que en los países con ingresos bajo y medio, y por tanto tengan mayor probabilidad de ser identificados. Los autores encontraron que a pesar de las diferencias reportadas en la prevalencia de trastornos depresivos de por vida, las tasas de prevalencia para el último año fueron similares entre países ricos y pobres (Bromet E *et al.* 2011).

Es importante hacer notar que las diferencias encontradas en los datos epidemiológicos y su impacto poblacional están asociados a factores socio-demográficos y psicosociales como: sexo, pertenencia étnica, estado civil, nivel educativo y condición socioeconómica. Un estudio de

la OMS, comparativo entre países, encontró que las tasas de trastornos depresivos entre mujeres son dos veces mayores que las de los hombres, y que la asociación entre depresión y sexo no varía entre países de acuerdo con el ingreso (Seedat S, *et al* 2011) En varones blancos se estima que es la novena causa de incapacidad mientras que en mujeres de la misma etnia se encuentra en el segundo lugar.

La depresión contribuye de manera significativa a la carga global de enfermedad, afectando a personas en todas las comunidades del mundo y se ha colocado como una de las causas principales de discapacidad a nivel mundial junto con el uso de alcohol y trastornos psicóticos. (OMS 2008). El costo anual de la depresión está estimado en 44 millones de dólares (Greenberg et al 1993). Por lo anterior también este trastorno se ha convertido en un problema importante de salud pública y su impacto 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 (OMS 2001, 2012).

Datos Epidemiológicos en México.

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP 2003), también conocida como la Encuesta Nacional de Comorbilidad en México, realizada entre 2001 y 2002. El instrumento utilizado es la versión computarizada del CIDI (versión certificada 15) que proporciona diagnósticos de acuerdo con el DSM IV y la CIE-10, aunque los datos reportado fueron en base a la CIE-10. La población blanco fue la población no-institucionalizada, que tiene un hogar fijo, de 18-65 años de edad y que vive en áreas urbanas (población de más de 2,500 habitantes), lo que comprende alrededor de 75% de la población nacional, encontró dentro de la muestra que los trastornos más frecuentes fueron los:

- Trastornos de ansiedad (14.3%)
- Trastornos de uso de sustancias (9.2%)
- Trastornos afectivos (9.1%).

De éstos últimos, el 7.8% fueron episodios de depresión mayor, con una tasa de 2.5 mujeres por cada varón. Así el TDM se ubica en el tercer lugar de los trastornos psiquiátricos y el 9.2% de la población mexicana ha tenido un trastorno depresivo a lo largo la vida. (Medina-Mora ME, et al. 2003; 2005). La encuesta permitió estimar que la tasa de prevalencia en el último año de depresión en México fue de 4.8% entre la población general de 18 a 65 años (IC 95%=4.0-5.6), solamente superada por los trastornos de ansiedad, con una prevalencia anual de 6.8% (IC 95%=5.6-7.9). (Medina-Mora ME, et al. 2003; Wagner FA, et al. 2012). Se ha estimado que en México una de cada ocho personas (12.8%) padece trastornos depresivos, y que cerca de la mitad los presentó en el último año (6.1%) (Medina-Mora ME, et al. 2003; 2005).

En la literatura, las características socio-demográficas que se han asociado con la prevalencia de depresión se encuentran: el sexo, la edad y el nivel educativo (Slone LB, 2006) y al igual que en los reportes internacionales, la ENEP reportó mayor prevalencia de trastorno depresivo en las mujeres, así como en las personas que sufrieron una pérdida o ruptura familiar y en la población con menores recursos económicos, siendo las principales variables sociales: sexo, edad, clase social y estado civil. (Medina-Mora ME, et al. 2003). De igual forma en México, como en el resto del mundo, las cohortes más jóvenes padecen tasas mayores y de hecho, al menos la mitad de los casos de trastornos mentales ocurren antes de que las personas cumplan 21 años. (Medina-Mora ME, et al. 2007), siendo relevante que se presentan en la edad productiva de la población. En México, también se ha reportado que el Trastorno Depresivo Mayor contribuye de manera significativa a la carga global de enfermedad medido en años de

vida saludable (AVISA o DALYs por sus siglas en inglés), siendo los trastornos mentales responsables de un 18% de la carga global de la enfermedad, colocándose como una causa importante de discapacidad dentro de la población. (Lozano R, *et al* 2013).

Con la evidencia epidemiológica actual se refleja que tanto a nivel mundial como en nuestro país, nos enfrentamos a una creciente prevalencia, mayores tasas de incidencia del TDM y con una carga de la enfermedad creciente. La relación de la depresión y sus factores contribuyentes también cada vez se hace más compleja. Así, el estudio individual de sus factores puede contribuir a crear nuevos abordajes y estrategias para establecer medidas que logren impactar en la atención de la población y mejorar la salud mental lo que se reflejaría eventualmente en las estadísticas futuras.

Depresión Resistente a Tratamiento (DRT)

Concepto y definición de resistencia a tratamiento.

El concepto “Depresión Resistente a Tratamiento” (también nombrado en la literatura como “Depresión refractaria” o “de difícil tratamiento” o “Depresión compleja”) fue introducido desde la década de los 70’s (Heimann, H., 1974, Fawcett J et al. 1985), para denominar a los casos de pacientes que no presentaban mejoría a un tratamiento farmacológico con los medicamentos entonces utilizados. Debido a la complejidad de este constructo y a que hasta en la actualidad no existe un consenso oficial que unifique criterios específicos para su definición, ni no se ha podido incluir como un especificador dentro de las clasificaciones diagnósticas internacionales de enfermedades. (Fava, M., 1996; Trivedi, M.H, 2001) Se han utilizado diversas definiciones de DRT (Sackeim HA et al 2001; Ruhé HG 2012) desde definiciones sencillas, como la falla a 2 o más ensayos de tratamientos *adecuados*, es decir un tratamiento antidepresivo

en dosis máxima y duración máxima (Sackeim HA 2001), hasta otras definiciones más rigurosas, que se encuentran incluidas en una variedad de modelos de clasificación de la DRT, como el sistema de clasificación de Thase and Rush, el modelo del Hospital General de Massachusetts, el Formato de Historia de Tratamiento Antidepresivo (Ruhé HG et al. 2012) entre otros. Todo lo anterior y junto con las últimas revisiones de dichas definiciones (Berlim, M.T., Turecki, G., 2007) han identificado a la DRT como una *falla de la respuesta a múltiples ensayos de tratamiento adecuado* (en términos de dosis y duración) de diferentes clases de antidepresivos, Terapia Electroconvulsiva (TEC) y psicoterapia (Berlim, M.T., Turecki, G., 2007).

La remisión y la respuesta son términos comunes en la clínica que se utilizan de forma indiscriminada, los cuales son de suma importancia para evitar un diagnóstico inadecuado de TDR. Desgraciadamente no existe un consenso sobre sus definiciones. Por lo general cuando hablamos de respuesta nos referimos a una reducción en un 50% de la severidad de los síntomas depresivos (Keller M et al 2005), a diferencia del concepto de remisión, el cual se describe como una ausencia completa de los síntomas depresivos (Nierenberg A, et al 2001).

Debido a la falta de consenso sobre la definición y criterios de TDR, algunos autores proponen que el 60% de los pacientes diagnosticados inicialmente con TDR podrían no padecerla (Kornstein S., et al 2001; Nierenberg A., et al 2000), surgiendo el término de *pseudorresistencia* cuya diferencia con el TDR radica en estos aspectos:

- 1) un diagnóstico que puede ser realizado de forma inadecuada o incompleta (Fava M 2003; Souery et al 2006, Kornstein S and Schneider R 2001)

- 2) una duración inadecuada

3) una dosis inadecuada del tratamiento (Berlim M and Turecki et al 2007, Souery D et al 2006).

Con respecto a esto es importante remarcar que la principal causa de la falta de respuesta ante un ensayo terapéutico radica en la prescripción de una dosis subterapéutica (Berlim M., and Turecki et al 2007, Bird D., et al 2002). Otro reto terapéutico a considerar al momento de la evaluación de la respuesta ante un ensayo farmacológico recae en los efectos adversos, ya que pueden causar un diagnóstico inadecuado de DRT (Fava M., 2003). Otro fallo terapéutico común es la falta de adherencia por parte del paciente con depresión, registrándose hasta en un 20% (Souery et al 1999; Kornstein S. and Schneider R. 2001). Por lo que es importante tomar en cuenta todos estos fenómenos en el momento del diagnóstico ya que al no conocer adecuadamente estos términos se puede realizar un diagnóstico erróneo.

Modelos de clasificación de DRT.

Se han utilizado diferentes criterios para definir las DRT, y a pesar de no existir una definición única el consenso general considera a una depresión mayor como resistente cuando no ha mejorado después de al menos dos intentos adecuados con distintas clases de antidepresivos. (Thase ME, Rush AJ 1997; Souery D et al 1999 ; Fekadu 2009). Por otra parte, tampoco existe un consenso sobre cuánto tiempo esperar para considerar una falla terapéutica. La literatura médica y las guías de tratamiento sugieren diferentes períodos de tiempo para el logro de la remisión y que van de 6 a 12 semanas con adecuado nivel de adherencia.

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

Modelo de Clasificación Thase and Rush (T&R)

Entre los modelos propuestos, el modelo de Thase y Rush (Thase ME, Rush AJ, 1997) ha sido considerado de forma empírica como un estándar para el diagnóstico. Está basado en 5 etapas o niveles de resistencia (Cuadro 1) y en ellos se asume que la falta de remisión a un solo ensayo farmacológico es la primera etapa de resistencia. Ciertas intervenciones como el uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se consideran superiores a las estrategias de primera línea disponibles generalmente con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Thase 2002). Muchos estudios consideran la definición de DRT a partir de la etapa II de esta clasificación. (Ruhé HG et al. 2012). Esta definición de Thase cuenta con la desventaja de no distinguir entre respuesta parcial y remisión, además no considera otras estrategias de tratamiento como la potenciación y combinación de medicamentos, además de conferir una jerarquía en las clases farmacológicas -sin evidencia científica suficiente- que sustente diferencias significativas en las eficacia de una clase farmacológica versus otra (Ruhé HG et al. 2012). sin embargo su valor predictivo con respecto a los resultados del tratamiento todavía no se ha evaluado sistemáticamente.

Cuadro 1.
Modelo de Clasificación de Thase and Rush.

Etapa I	Fracaso de al menos un ensayo adecuado de una clase principal de antidepresivo.
Etapa II	Resistencia/ refractariedad en la etapa I, más el fracaso de un antidepresivo de una clase claramente diferente de la utilizada en la etapa I.
Etapa III	Resistencia/ refractariedad en la etapa II, más el fracaso de un ensayo adecuado con un antidepresivo tricíclico.
Etapa IV	Resistencia/ refractariedad en la etapa III, más el fracaso de un ensayo adecuado con un antidepresivo IMAO.
Etapa V	Resistencia/ refractariedad en la etapa IV, más el fracaso en la aplicación de TEC.

(Thase ME, Rush AJ, 1997)

Modelo europeo de etapas para clasificar las DRT

De acuerdo a este modelo, un paciente no respondedor se define como la falta de respuesta a un ensayo adecuado con antidepresivos de diferentes clases en dosis adecuadas durante un período de seis a ocho semanas y la DRT como resistencia a 2 o más ensayos con tratamientos antidepresivos de 12 a 16 semanas. Esto contrasta con la clasificación de T&R, en la que la resistencia/refractoriedad se refiere al fracaso de al menos un ensayo adecuado. Además, el modelo europeo propone la existencia de una enfermedad llamada «depresión resistente crónica», la cual se define como un episodio de DRT que dura más de un año, a pesar de las intervenciones adecuadas. El problema del modelo europeo sigue siendo que la duración de los «tratamientos adecuados» y la distinción entre las DRT y la depresión crónica resistente fueron establecidas en forma arbitraria. (Souery D *et al* 1999) (Cuadro 2)

Cuadro 2.
Modelo europeo de clasificación de DRT

<p>A. No respondedor Sin respuesta a un ensayo adecuado (6-8 semanas) con uno de los siguientes tratamientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos tricíclicos • Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina • Inhibidores de la monoaminoxidasa • Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (duales) • TEC • Otros antidepresivos: e.g., Bupropión, etc.
<p>B. DRT Resistencia a dos o más ensayos adecuados con tratamientos antidepresivos. Duración de cada ensayos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRT 1: 12-16 semanas • DRT 2: 18-24 semanas • DRT 3: 24-32 semanas • DRT 4: 30-40 semanas • DRT 5: 36 semanas
<p>C. DRT crónica Resistencia a varios ensayos con antidepresivos, incluso estrategia de aumento. Duración de los ensayos al menos 12 meses.</p>

(Souery D *et al* 1999)

Modelo de etapas de tratamiento del Hospital General de Massachusetts para la clasificación de las DRT

El modelo de clasificación del Hospital General de Massachusetts (HGM) toma en cuenta tanto el número de ensayos clínicos fallidos previos así como la intensidad y optimización de cada ensayo, pero sin asumir una jerarquía de clases de antidepresivos. Petersen *et al* publicaron el primer esfuerzo para poner a prueba empíricamente el método de clasificación del Hospital General de Massachusetts y el de Thase y Rush (Petersen et al 2005). Para ello evaluaron ambos enfoques en la predicción del estado de remisión en una muestra de 115 pacientes ambulatorios con un EDM actual. Sus resultados sugieren, en primera instancia, que ambos modelos están altamente correlacionados ($r=0.843$), pero con el uso del análisis multivariado el modelo del HGM demostró una capacidad significativamente mayor para predecir el estado de falta de remisión. Este modelo genera una variable continua que refleja el grado de resistencia/refractariedad de la depresión, con puntajes más altos para indicar una mayor resistencia/refractariedad al tratamiento. Sin embargo, debido a que gran parte de los estudios recaban la información de la historia farmacológica de forma retrospectiva, la fiabilidad de los datos se ve afectada por la precisión del recuerdo de los pacientes y la calidad de los registros médicos. Además, las puntuaciones atribuidas a cada enfoque de tratamiento parecen tanto arbitrarias y no está claro, por ejemplo, por qué el número de intentos con antidepresivos aumenta la puntuación global en 0.5 puntos, mientras que la terapia electro-convulsiva lo hace en tres puntos, valores que no parecen haber sido validados empíricamente sino, más bien fueron elegidos en forma arbitraria.

Cuadro 3.
Modelo de etapas de tratamiento del Hospital General de Massachusetts

1. Sin respuesta a un ensayo adecuado (al menos seis semanas con dosis adecuadas de un
--

antidepresivo) que genera un puntaje general de Resistencia/refractariedad (un punto por cada ensayo)
2. Optimización de la dosis, optimización de la duración y aumento/combinación de cada ensayo (basado en un cuestionario del HGM de respuesta a tratamiento antidepresivo), lo que permite incrementar el puntaje total en 0.5 puntos por cada ensayo de optimización o aumento.
3. El uso de terapia electroconvulsiva incrementa el puntaje total en tres puntos.

Método de Clasificación de Maudsley (MSM: Maudsley Staging Method)

Este método presenta un puntaje global de resistencia fácilmente comprensible, que incorpora tres parámetros principales: duración del episodio, gravedad y número de ensayos fallidos, usando un sistema numérico simple (Cuadro 4). La puntuación va de 3 a 15 y se describen 3 categorías de nivel o grado de la resistencia: leve (puntuación de 3-6), moderada (puntuación de 7-10), elevada (puntuación de 11-15). La utilidad predictiva del MSM fue evaluada con regresión logística para determinar el poder de los componentes del Maudsley: *gravedad, duración y tratamiento*. Los tres fueron asociados con un fracaso para alcanzar remisión al momento de ser dados de alta de hospitalización [OR: 2.27 (1.4–3.8), 2.14 (1.1–4.3) y 1.43 (1.1–2.0) respectivamente], y para la puntuación total del MSM [OR 1.67 (1.3–2.2)] y predijo correctamente resistencia al tratamiento en un 85.5% de los casos. (Fekadu A, 2009a). En el estudio de seguimiento de 1 a 7 años posterior al alta hospitalaria (Fekadu A, 2009b), el MSM predijo que a mayor puntuación en el MSM mayor persistencia del episodio y recurrencia de nuevos episodios. El MSM cuenta con estudios de validez predictiva. El modelo propuesto incorpora factores relevantes que deben ser considerados en el planeamiento de las intervenciones.

Debido a que este modelo incorpora *elementos clínicos* como la duración y gravedad del episodio además de los ensayos farmacológicos para la clasificación de la resistencia, se considera actualmente como una herramienta más completa que sus predecesoras. Es por este motivo que se seleccionó este método de clasificación para validarlo en población mexicana.

Cuadro 4.
Método de Estadificación de Maudsley

Parámetro / Dimensión	Especificador	Puntuación
Duración	Aguda (\leq 12 meses)	1
	Sub-Aguda (13-24 meses)	2
	Crónica ($>$ 24 meses)	3
Gravedad de los síntomas (al momento de la referencia)	Subsindromática	1
	Sindromática	
	Leve	2
	Moderada	3
	Severa sin psicosis	4
	Severa con psicosis	5
Ensayos de Tratamiento Fallidos		
Antidepresivos	Nivel 1: 1-2 medicamentos	1
	Nivel 2: 3-4 medicamentos	2
	Nivel 3: 5-6 medicamentos	3
	Nivel 4: 7-10 medicamentos	4
	Nivel 5: $>$ 10 medicamentos	5
Agentes Potenciadores	No usados	0
	Usados	1
Terapia Electroconvulsiva	No usada	0
	Usada	1
TOTAL		

Datos epidemiológicos de la Depresión Resistente a Tratamiento

En la actualidad, no se cuenta con estudios epidemiológicos sobre la frecuencia y ocurrencia de la DRT. Se han realizado estimaciones en las que se calcula que de los 2 millones de habitantes en Estados Unidos con depresión (Price et al 1986), el 21% fallará en obtener una recuperación a los 2 años, a pesar de recibir un tratamiento farmacológico adecuado, mientras que el 12% fallará en 5 años (Fava et al 1996; Keller 1984, Keller 1992). Para nuestro conocimiento, las cifras publicadas acerca de su frecuencia provienen únicamente de ensayos clínicos y no existen al momento estudios epidemiológicos que reporten prevalencia de DRT. Desafortunadamente debido a la diversidad de las definiciones operativas del concepto de DRT (Fava 2003), el estimado de su frecuencia también varía de un estudio a otro.

Al hablar de ocurrencia de depresión en la mayoría de las revisiones es mencionado el estudio Alternativas de Tratamiento Secuencial para el alivio de la Depresión, STAR*D por sus siglas inglés (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) debido a que se ha convertido en una referencia icónica al hablar de la frecuencia de la falta de respuesta a tratamiento antidepresivo. Se trató de un estudio colaborativo financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los EUA (NIMH) llevado a cabo como un ensayo clínico, multicéntrico que se realizó en 23 centros de atención especializada psiquiátrica y 18 centros de primer nivel de atención, completado en el 2006 e incluyó 4,021 pacientes con TDM no psicótica que no habían mostrado respuesta al primer tratamiento antidepresivo, siendo la medida de desenlace principal la *remisión* (definida como ausencia de síntomas más que reducción en el número de síntomas). Una característica relevante de este estudio es que el objetivo principal fue obtener resultados más generalizables que un ensayo clínico controlado al comparar situaciones clínicas más reales, con criterios de exclusión mínimos sin cegamiento de

los tratamientos. A lo largo del estudio se compararon varias opciones de tratamiento farmacológico y al final se reportó que 33% de los pacientes deprimidos permanecieron sintomáticos a pesar de 4 etapas sucesivas de tratamiento intensivo basado en la evidencia (Rush AJ et al 2006).

Otros estudios muestran una tendencia similar reportando que del 30 al 40% de los pacientes con TDM no responden a la primera línea de tratamiento aunque sea administrado en una adecuada dosis y duración (Souery et al., 1999). Y de este porcentaje el 30% no responderá a pesar de recibir múltiples intervenciones. (Cain, 2007; Berlmetal., 2008). Otro fenómeno preocupante es que del 60 al 70% de los pacientes en remisión experimentaran síntomas residuales (Rush et al., 2006), lo cual está frecuentemente asociado con disfunción ocupacional y psicosocial así como recaídas tempranas y alta recurrencia (Keller et al., 1992; Trivedi et al., 2006). A pesar de que muchos pacientes pueden responder a un antidepresivo adicional, no presentaran una disminución en la severidad de sus síntomas. Inclusive aquellos pacientes que experimenten una reducción importante en la gravedad de su sintomatología, fallarán en un 60 - 70% en obtener una completa remisión (Souery D. and Van der Auwera K., 2004, Nierenberg A., et al 2010).

Factores socio-demográficos y clínicos asociados a la falta de respuesta a tratamiento

En relación a la búsqueda de factores asociados a la DRT se ha reportado que el estado civil, específicamente estar soltero, la severidad de la depresión (Fava et al., 2002; Perlis et al., 2003, 2004) y los síntomas ansiosos (Russell et al., 2001; Howland et al., 2009) son factores de riesgo, al igual que una historia de ensayos farmacológicos previos fallidos (Uher et al., 2009; Nasso et al., 2011). Un estudio realizado por Balestri y colaboradores, donde se evaluaron los predictores de DRT frente a dos tratamientos antidepresivos adecuados, arrojó que las características asociadas comprenden a los pacientes en consulta externa, una larga duración y alta severidad del episodio depresivo, riesgo suicida moderado a grave, antecedentes familiares en primer y segundo grado de depresión así como de otros trastornos psiquiátricos como suicidio, alcoholismo o esquizofrenia; y presencia de efectos adversos durante los tratamientos. Siendo de estos el más importante la severidad del episodio depresivo (Balestri M., et al, 2016). Aunado a esto se ha descrito que aquellos pacientes con abuso de sustancias tienen un alto grado de severidad sintomática así como una disminución de respuesta terapéutica (Kornstein S. and Schneider R., 2001), especialmente se ha reportado que el abuso moderado de alcohol tiene un alto grado de resistencia al tratamiento antidepresivo (Wrthington J., et al 1996).

De forma similar, la información sobre los factores clínicos asociados a la DRT, también provienen de ensayos clínicos y del STAR*D. Por ejemplo, en cada etapa en la que los pacientes no alcanzaban remisión, éstos mostraban mayor gravedad basal (mayor puntuación en la escala de Hamilton), mayor ansiedad basal, mayor duración de los episodios índices al momento del reclutamiento del estudio, mayores tasas de recaídas y en menos tiempo que los pacientes respondedores (Thase, M.E et al, 2002; Rush AJ et al 2006).

Otras características que han resultado de estudios que se han enfocado en la búsqueda de predictores de pacientes con menor respuesta al tratamiento se ha encontrado que la edad avanzada (Petersen et al., 2002; Bergman et al., 2011; Sagud et al., 2013), la depresión de subtipo melancólico, la conducta suicida (Papakostas et al., 2003; Souery et al., 2007, y la comorbilidad ansiosa se encuentran predicen resistencia (Petersen et al., 2001).

Factores psicosociales de la Depresión Resistente a Tratamiento

Existe amplia investigación principalmente en el campo clínico, la cual se ha enfocado en aspectos elementales de DRT que incluyen consideraciones metodológicas, marcadores biológicos y factores clínicos predictivos. Sin embargo cada vez más es reconocido el papel de los determinantes del contexto psicosocial que rodea este fenómeno.

Uno de los aspectos sociales trascendentales en la salud mental es la situación laboral. En un estudio se reporta que en hombres el encontrarse desempleado se traduce en altos niveles de padecer una depresión crónica (Scott et al 1988), mientras que en el caso de ambos sexos la insatisfacción laboral aumenta el riesgo de depresión de 12-25 años en el futuro (Riise et al 2001). De forma inversa, un buen empleo es un predictor negativo de síntomas residuales tras el tratamiento (Covi, et al 1976),

El apoyo familiar y social es un predictor de respuesta ante el tratamiento depresivo (Downing, 1972; Vallejo, et al 1991) así como un alto nivel educativo, vivir acompañado y alto nivel socioeconómico de vida (Hirschfeld, et al 1998). Otros estudios identificaron que un buen funcionamiento familiar (Keitner, et al 1992) un alto nivel de satisfacción en la vida (Koivumaa-Honkanen, et al 2001), bajos niveles de conflictos familiares y un adecuado soporte familiar son buenos predictores positivos con respecto al éxito del tratamiento en un año (Moos et al 1990).

Económicamente la DRT se encuentra asociada al 50% de los costos de tratamiento de depresión en general (Rost et al 1998). Teniendo en cuenta que los pacientes con DRT solo ocupan del 15 al 30% de los pacientes con TDM tratada en total, este porcentaje representa un grave problema económico tanto para los servicios de salud como para los gastos familiares. (Ros S., et al 2005; Burrows G., et al 1994).

Por lo anterior la DRT es un fenómeno multifactorial, con un marcado impacto social, económico, cultural e individual por lo que es imperativo un estudio más a fondo, sobre todos los factores que rodean a este trastorno.

Discapacidad

Conceptos y generalidades.

En la actualidad, la información sobre discapacidad representa un importante componente del diagnóstico de salud. Esto es debido a que refleja qué tan bien se encuentra el funcionamiento del individuo en las áreas principales de su vida. Al lado de los indicadores tradicionales poblacionales, como mortalidad y morbilidad, la discapacidad ha cobrado importancia no nada más en cuanto a la medición de la carga de enfermedad, sino también para evaluar la efectividad de intervenciones de salud y en la planeación de políticas públicas. De acuerdo con los lineamientos de la OMS (OMS, 2001), “*discapacidad*” se define como: deficiencias físicas, sensoriales, intelectuales o mentales, que tienen un efecto significativo y de término prolongado en la vida cotidiana y actividades del individuo (Utsün 2010), es decir, la discapacidad se puede entender como aquella condición en donde las personas experimentan deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo y que al interactuar con el entorno físico, social o cultural limitan su funcionamiento.

Definir a la discapacidad no ha sido fácil y la OMS ha abordado el reto y ha establecido un esquema internacional de clasificación conocido como la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF) (OMS, 2001). Este esquema tiene como objetivo principal el proporcionar un lenguaje unificado y estandarizado que sirva como punto de referencia para la descripción de la salud y los estados relacionados con la salud. Esta nueva clasificación utiliza un modelo multidimensional y define los siguientes componentes, estructurados en dos categorías:

1. Funcionamiento y Discapacidad: funciones y estructuras corporales, actividades, y participación
2. Factores ambientales: factores ambientales y factores personales

Las *funciones corporales* son las funciones fisiológicas y psicológicas de los sistemas corporales y las estructuras son las partes anatómicas del cuerpo. La *actividad* se define como la realización de una acción por una persona y la *participación* es el acto de involucrarse en una situación vital. Los factores ambientales constituyen el entorno inmediato y social y los factores personales incluyen las características de la personas y estilos de vida.

Así, considerando los factores explicados, la CIF define la discapacidad como un término genérico que abarca deficiencias, limitaciones de la actividad y restricciones a la participación. Se entiende por discapacidad la interacción entre las personas que padecen alguna enfermedad (*e.g.*, parálisis cerebral, síndrome de Down y depresión) y factores personales y ambientales (*e.g.*, actitudes negativas, transporte y edificios públicos inaccesibles y un apoyo social limitado). Con la integración de dichos factores, la CIF propone un *modelo biopsicosocial* donde la discapacidad y el funcionamiento son los resultados de las interacciones entre las

condiciones de salud (enfermedades, trastornos y las lesiones) y los factores contextuales. Este modelo reconoce que la discapacidad es multidimensional y es el producto de una interacción entre los atributos de un individuo y las características de la persona es física, social y el medio ambiente. Por lo que se amplía la perspectiva de la discapacidad y permite el examen de influencias médicas, individual, social y ambiental en el funcionamiento y la discapacidad. (Utsün 2010). El marco conceptual de la CIF proporciona una definición para su evaluación operativa, y define la discapacidad como "***una disminución en cada área de funcionamiento***". Dentro de este modelo teórico la discapacidad es un término global que abarca las deficiencias, las limitaciones de la actividad y las restricciones de la participación. Para lo cual la CIF considera que :

- a) Las ***deficiencias*** son problemas que afectan a una *estructura o función corporal*
- b) Las ***limitaciones*** de la *actividad* son dificultades para ejecutar acciones o tareas
- c) Las ***restricciones*** de la *participación* son problemas para participar en situaciones vitales

Se calcula que más de mil millones de personas es decir, un 15% de la población mundial sufren discapacidad en alguna forma. Casi 200 millones experimentan dificultades considerables en su funcionamiento y entre 110 millones (2,2%) y 190 millones (3,8%) de personas mayores de 15 años. La prevalencia de discapacidad está aumentando debido en parte al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas tales como la diabetes, las cardiovasculares, el cáncer y los trastornos de la salud mental. (OMS 2011; Krahn GL, 2011)

Discapacidad en el Trastorno Depresivo Mayor

Hasta las últimas dos décadas del siglo pasado se subestimaba el impacto de los trastornos mentales en la salud de la población. Semejante percepción cambió debido a dos factores: por un lado, el estudio de la carga global de la enfermedad (Murray et al, 1996) por otro, la definición de los trastornos mentales según la Asociación Psiquiátrica Americana. En estos dos factores el elemento común es la inclusión del concepto de discapacidad. Como hemos mencionado, hoy en día es reconocida la inmensa carga de los trastornos mentales en los individuos, comunidades y servicios de salud alrededor del mundo con un estimado de 350 millones de personas afectadas. En el estudio de la Carga Global de la Enfermedad (CGE) en 1990 encontró que una proporción considerable de la mortalidad prematura y discapacidad señalada a través de los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) eran atribuidos a trastornos neuropsiquiátricos (Murray et al, 1996). En conjunto, los trastornos mentales representaron el 8.5% de la carga global de la enfermedad en los 90's y por arriba de un cuarto de todos los años vividos con discapacidad (Murray et al, 1996). Para el 2010, la CGE para los trastornos mentales y abuso de sustancias representaron el 7.4% de toda la CGE para toda la carga global mundial (Whiteford HA et al, 2010; Baxter AJ et al 2014).

De los trastornos mentales, el TDM representa la 4^a causa de discapacidad medido en años de vida ajustados potencialmente perdidos; la 2^a causa de años vividos con discapacidad en los EUA y la 2^a causa de años vividos con discapacidad en el mundo (Murray CJ, et al 2012), y se estima que para el año 2020 será la primera causa a nivel mundial de discapacidad (Murray et al 1997). Al ser comparado con otras enfermedades mentales, el TDM representa el 8.2% de los DALY's, alcanzando la segunda causa de discapacidad global y la 11^a en la CGE en 2010, seguida de Distimia con un 1.4% de los DALY's globales (Ferrari AJ et al, 2013a). En cuanto a

la diferencia por sexo de la CGE, la carga de los trastornos depresivos fue mayor en mujeres en comparación con hombres y la mayor proporción de trastornos depresivos ocurrió entre adultos en edad productiva (Ferrari AJ et al, 2013a; Ferrari AJ, et al 2010b).

En los años 90, en México se reportó que los trastornos neuropsiquiátricos ocupaban el quinto lugar como causa de carga de enfermedad (Frenk 1999), lo cual consideró indicadores de muerte prematura y días vividos con discapacidad. Entre las causas totales estudiadas, 4 de las 10 enfermedades más discapacitantes eran neuropsiquiátricas: esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo y alcoholismo (Frenk 1999). En el 2007, un estudio en México, Lara MC y cols, comparó entre la discapacidad producida por los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad identificados con mayor frecuencia en la ENEP y la discapacidad producida por algunas enfermedades crónicas no psiquiátricas, encontraron que de los trastornos que producen los niveles más elevados de discapacidad fueron la depresión, la fobia social y el trastorno por estrés postraumático (Lara Muñoz M.C et al, 2007). La depresión tuvo el mayor impacto en el área laboral. Los días perdidos por los trastornos psiquiátricos depresión (25.51), agorafobia (18.56), ansiedad generalizada ~~generalizada~~ (9.5), trastorno de pánico (20) y trastorno por estrés postraumático (14.21) fueron mayores que los días perdidos por enfermedades crónicas (Lara Muñoz M.C et al, 2007). Se estima que la discapacidad asociada a la depresión tiene un costo aproximado de 12 billones de dólares (Mischoulon, 1999). En el 2010 se presentaron los resultados de la carga de enfermedad en México de 1990 a 2010 para las principales enfermedades, lesiones y factores de riesgo, por sexo a través de un análisis secundario del estudio de la carga mundial de la enfermedad 2010(Lozano R, *et al* 2013). En este estudio se encontró que se perdieron 26.2 millones de años de vida saludable (AVISA), 56% en hombres y 44% en mujeres y que las principales causas de AVISA se encontraron

diabetes, la enfermedad renal crónica y enfermedades cardiovasculares. En este estudio también se reportó que los trastornos mentales y musculoesqueléticos concentran 18% de la carga.

Los resultados mostrados evidencian que el problema de los trastornos mentales en nuestro país no son para dejarse a un lado en cuanto a medidas de atención a la salud ya que uno de cada diez años AVISA perdidos corresponde a estas causas. Se estima que 15 millones de mexicanos presentaron algún trastorno mental en 2010 lo que equivale a una prevalencia de 11%. La depresión unipolar y los trastornos de ansiedad representaron casi la mitad de estas pérdidas y el consumo de alcohol y drogas una cuarta parte. Esto demuestra que esta es un área de la más alta relevancia pues la carga para los servicios de salud es muy elevada, se carece de programas establecidos para su detección y tratamiento, existe escasez de recursos humanos preparados en todos los niveles de atención y, además, la esfera de influencia de los servicios de salud es muy limitada. (Lozano R, *et al* 2013).

Se ha propuesto que para la evaluación de discapacidad y funcionalidad del TDM podría utilizarse el Cuestionario para la Evaluación de Discapacidad II de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS II) por sus siglas en inglés (Gray et al 2000), el cual está diseñado para medir las limitaciones de actividad y participación experimentada por los individuos sin importar su diagnóstico médico, siendo su principal virtud el encontrarse en 16 lenguas y 14 diferentes países convirtiéndolo en una evaluación transcultural, además de ser compatible con la CIF (Eppin-Jordan et al 2000). Se han realizado diversos estudios de este constructo en trastornos mentales encontrando que posee propiedad psicométrica (Vazquez-Baquero, et al 2000; Wiersma et al 1988; Ware et al 1995; Simon et al 1998). En España se realizó un estudio con 3615 participantes con diagnóstico de TDM en los cuales se aplicó la versión de 12 ítems del WHODAS II obteniendo resultados de 43.12, 54.56 y 64.74 en pacientes con moderada,

moderadamente severa y depresión severa respectivamente (Luciano J., et al 2010)

Depresión resistente y discapacidad.

El estudio de Petersen y colaboradores es el primero en reportar una medición de la funcionalidad psicosocial de los pacientes con DRT reportando un daño moderado en las actividades laborales, relaciones interpersonales y relaciones sexuales (Petersen T., et al 2004). Mientras que en el caso de las actividades recreacionales el daño suele ser grave. Es importante remarcar que los pacientes tendían a reportar menores valores en las áreas de funcionalidad, por lo que es importante considerar esto al momento de evaluar los resultados (Petersen T., et al 2004).

Marco Teórico

Actualmente se reconoce el alto nivel de discapacidad que resulta de la depresión unipolar a nivel mundial lo que ha colocado el interés de la investigación científica y psicosocial en los factores que contribuyen a la carga sostenida de las enfermedades mentales en la población. A su vez, la investigación clínica de los trastornos afectivos sugiere que la DRT podría representar una de las formas más graves de depresión con reconocidas repercusiones sociales.

Con el presente estudio se propone explorar desde una visión clínica los factores socio-demográficos y clínicos que caracterizan a la presentación de esta forma grave de depresión. Se pretende evaluar además la manera que contribuyen a la discapacidad analizando las áreas de funcionamiento que resulten más afectadas en este grupo de personas. Con los resultados obtenidos se pretende sentar precedentes para continuar el estudio de diversos factores psicosociales que contribuyen a la discapacidad generada por la resistencia a tratamiento. Esto permitirá a dar prioridad a la atención y tratamiento de los trastornos mentales en la agenda de la salud pública.

Capítulo 2. PLANTEAMIENTO, JUSTIFICACIÓN Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del Problema

Actualmente existe evidencia limitada en la literatura acerca de las características epidemiológicas de la DRT y la mayoría de los estudios que abordan este fenómeno parten desde una perspectiva clínica. En México, existen escasos datos acerca de su frecuencia y de los factores socio-demográficos y clínicos asociados a este fenómeno. La DRT potencialmente genera un impacto negativo en la funcionalidad de las personas y como se ha reportado, la depresión unipolar se encuentra dentro de las primeras causas de discapacidad, presumiblemente los pacientes con DRT constituyan en su mayoría ese grupo con niveles graves de discapacidad.

Por otro lado, uno de los mayores obstáculos en el estudio de DRT es la falta de una definición consensuada. Tanto la definición como los métodos para evaluar la DRT son muy variables debido a la complejidad del constructo de resistencia, del tratamiento farmacológico y de las características propias de la depresión. Existen múltiples definiciones, cada una creada por distintos grupos internacionales que a su vez utilizan escalas o modelos de clasificación creados en sus propios centros de atención.

Justificación del Estudio

A través de este estudio se busca aportar un mayor conocimiento acerca de la DRT y los factores socio-demográficos y clínicos asociados a este fenómeno en pacientes mexicanos atendidos en una clínica especializada un tercer nivel de atención.

La DRT representa una entidad clínica que puede tener un impacto negativo profundo en el funcionamiento global de quienes la padecen por ello el presente estudio brindará evidencia para conocer el grado de discapacidad que genera dicho fenómeno lo que en un futuro permitirá establecer medidas de prevención y tomas de decisión más exitosas.

Debido a que los métodos para evaluar y determinar DRT varían dependiendo de la complejidad del constructo de resistencia, es necesario contar con herramientas clinimétricas sencillas, prácticas y breves que aporten información relevante para su aplicación diagnóstica. La realización del presente estudio permitirá utilizar instrumentos, prácticos y válidos para la evaluación de la DRT en pacientes mexicanos.

Así, la información generada será esencial para la promoción del desarrollo de futuros estudios (epidemiológicos, clínicos, etc.) que sentarán bases para el avance en el abordaje de este padecimiento así como de futuras intervenciones para el tratamiento de la DRT.

Preguntas de Investigación

Preguntas de investigación principal

¿Los factores socio-demográficos, clínicos y la percepción de discapacidad que caracterizan a los pacientes con DRT serán diferentes en comparación con los pacientes no resistentes a tratamiento (NDRT)?

Preguntas de investigación secundaria

- i. ¿La escala del Método de Estadificación de Maudsley (MSM) será confiable y válida para evaluar a los pacientes mexicanos con DRT?
- ii. ¿Cuáles factores socio-demográficos y clínicos se encuentran asociados a la resistencia a tratamiento?
- iii. ¿ Los dominios del funcionamiento de la escala de WHODAS 2.0 afectados serán diferentes entre los pacientes con DRT y NDRT?
- iv. ¿Existirá relación entre la resistencia a tratamiento y el grado de percepción de discapacidad?

Capítulo 3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo principal

Comparar los factores socio-demográficos, clínicos y la percepción de discapacidad entre los pacientes con DRT y los pacientes NDRT.

Objetivo secundarios

- i. Determinar la confiabilidad y validez del MSM para DRT en población mexicana.
- ii. Examinar la relación entre los factores socio-demográficos y clínicos y la resistencia a tratamiento.
- iii. Comparar los dominios del funcionamiento del WHODAS 2.0 afectados en pacientes con DRT y NDRT.
- iv. Determinar la correlación entre la resistencia a tratamiento y el grado de percepción de discapacidad.

Capítulo 4. HIPÓTESIS

Hipótesis principal

Existirán diferencias en los factores socio-demográficos, clínicos y percepción de discapacidad entre los pacientes con DRT y los NDRT.

Hipótesis secundarias

- i. El MSM mostrará una adecuada validez y confiabilidad para identificar y determinar el nivel de resistencia de DRT en pacientes mexicanos.
- ii. Existirán factores socio-demográficos (edad, sexo, estado civil y escolaridad) y factores clínicos (historia familiar de depresión, edad de inicio, duración de la depresión no tratada, número de episodios, comorbilidad médica y comorbilidad psiquiátrica) asociada a la resistencia a tratamiento.
- iii. Los dominios del funcionamiento del WHODAS 2.0 afectados serán diferentes entre los pacientes con DRT y NDRT.

Capítulo 5. METODOLOGÍA. Diseño, Población y Muestra, Procedimiento, Variables e Instrumentos

Diseño del estudio

El diseño de este estudio se puede definir con base en varios criterios metodológicos (Villa Romero Antonio R., Moreno-Altamirano Laura 2011):

- Por el criterio de intervención: *Observacional, comparativo*
- Por la clasificación epidemiológica de estudios observacionales: *Casos y Controles*
- Por el criterio temporalidad: *Retrospectivo*
- Por el criterio de direccionalidad (*Efecto-Causa*): *Regresivo*
- Por el número de observaciones y mediciones: *Transversal*
- Por el tipo de variables: *Analítico*

Población

Pacientes hombres y mujeres, adultos, de edades entre 18 y 60 años, pertenecientes al servicio de consulta externa, pre-consulta u hospital de un centro de tercer nivel de atención psiquiátrica con diagnóstico de depresión (Trastorno Depresivo Mayor) que sean referidos a la Clínica de T. Afectivos por *sospecha* de Depresión Resistente a Tratamiento. Se tomó como *sospecha de resistencia* aquellos pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a ensayos antidepressivos según el criterio de su médico tratante.

Cálculo del tamaño de muestra

Para la comparación de medias de datos cuantitativos, además de fijar el orden de magnitud de la diferencia D que se considera ya de cierta importancia y que queremos garantizar que seremos capaces de detectar con una probabilidad entre 0.8 a 0.9 (potencia de la prueba), es preciso además conocer el valor de la desviación típica s que esperamos para nuestros datos, siendo éste el punto más complicado. Debido a que se trata de un estudio *novedoso con información previa limitada en cómo tener idea de una estimación sensata del valor de la desviación típica*. Una alternativa posible es reestimar el tamaño de muestra una vez que hemos recogido ya parte de los datos, lo que nos permite obtener una estimación más real de la desviación típica. También se puede acudir a fijar la relación entre esa diferencia y la desviación típica, el cociente $d=D/s$, cociente que se conoce con el nombre *d Cohen*, y que se suele utilizar para tabular posibles tamaños de muestra en función de ese valor d .

Para conseguir una magnitud del efecto *d de Cohen* (magnitud media) con una confiabilidad del 95% y potencia del 80% se calcularon: 23 pacientes por grupo.

Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Sospecha de DRT

1. Pacientes hombres o mujeres admitidos en la consulta externa (CE), Pre-Consulta u Hospitalización de un centro de tercer nivel de atención psiquiátrica.
2. Edad 18 a 65 años.
3. Pacientes con Diagnóstico de T. Depresivo Mayor como diagnóstico principal
4. Trastorno Depresivo Mayor de acuerdo a los criterios establecidos en el DSM-5.
5. Pacientes con un Hamilton de Depresión (HAMD-21) al momento de la evaluación con puntuación basal ≥ 18
6. Pacientes con antecedentes de una respuesta inadecuada al menos a 2 antidepresivos y/o pacientes que no hayan respondido a TEC.
7. Pacientes que acepten firmar voluntariamente el consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes que presenten un diagnóstico de algún T. Psicótico Primarios (T. del espectro de la Esquizofrenia, T. Delirante Primario, T. Psicótico Breve).
2. Pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I, II o no especificado.
3. Pacientes con Abuso/Dependencia a sustancias ACTIVA (excepto cafeína y nicotina)
4. Pacientes con diagnóstico de Demencia de cualquier etiología.
5. Pacientes que no hablen el idioma Castellano.
6. Pacientes que cursen con Delirium.
7. Pacientes agitados o agresivos al momento de la evaluación.

8. Pacientes que NO acepten firmar voluntariamente el consentimiento informado.

Criterios de Eliminación.

1. A solicitud del paciente en cualquier momento del estudio que desee retirar su consentimiento informado voluntario para participar en el protocolo.
2. Pacientes que por su condición clínica o por hallazgos en los estudios de laboratorio y/o gabinete se detecte otra entidad psiquiátrica o médica no psiquiátrica que explique la sintomatología de DRT (Depresión Vascul, Demencia, Tumores del SNC, etc.).
3. Fallecimiento
4. Ideación suicida estructurada o intento suicida en el momento del estudio.

Locación

El estudio se llevó a cabo en un centro de tercer nivel de atención psiquiátrica en la Clínica de T. Afectivos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Procedimiento

Descripción general del procedimiento

Al inicio del segundo semestre del 2015, comenzó el proceso de reclutamiento a partir de los pacientes que eran enviados por medio de referencia para interconsulta al servicio de la Clínica de T. Afectivos, que cursaban con diagnóstico de TDM con sospecha de resistencia al tratamiento procedentes de las áreas de Consulta Externa, Pre-Consulta u Hospital.

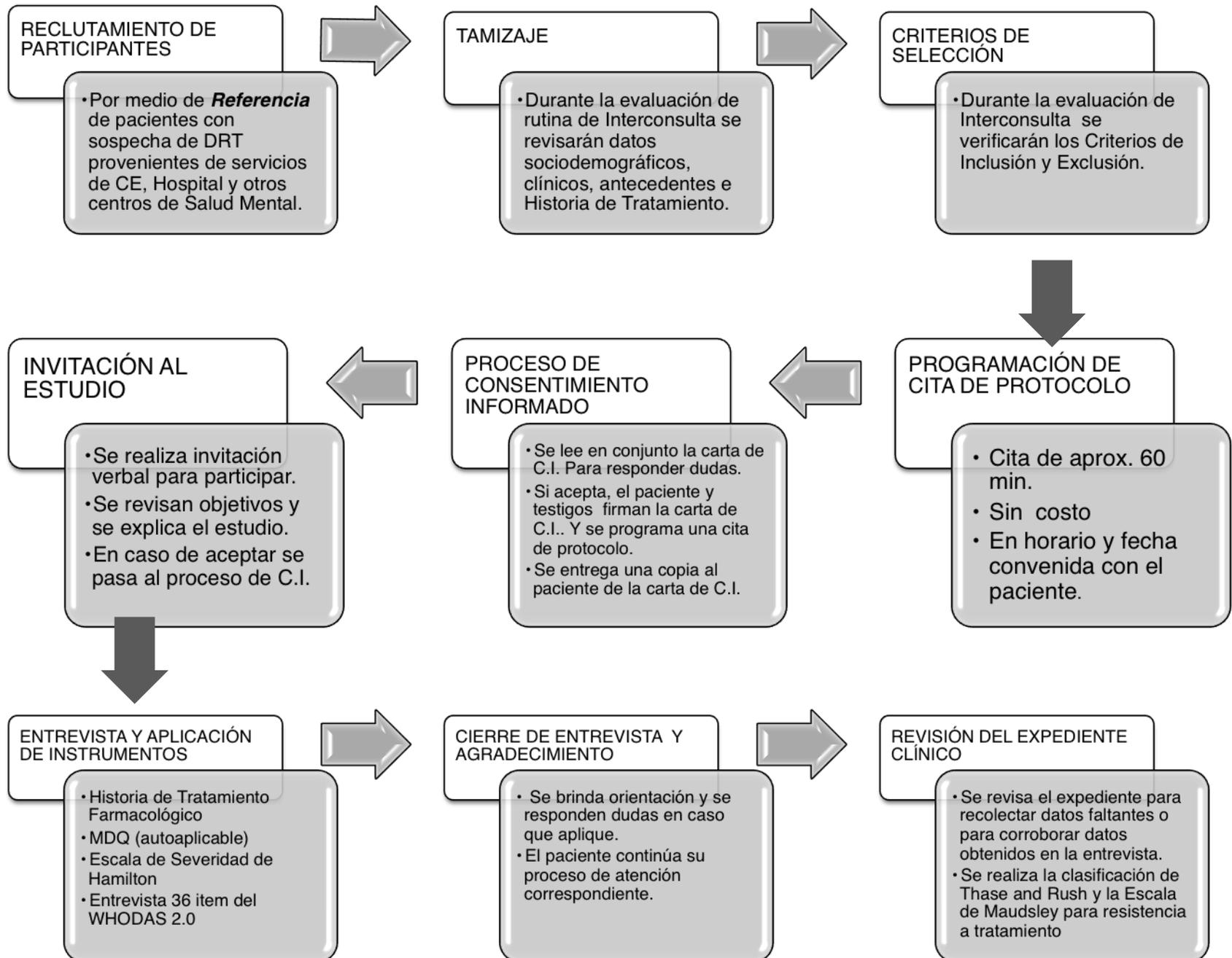
Durante la evaluación especializada se identificaron los criterios de inclusión del estudio y quienes los cumplían eran invitados a participar. Se brindaba una explicación del proyecto, de los objetivos y del procedimiento. Al aceptar verbalmente para participar, se realizaba el

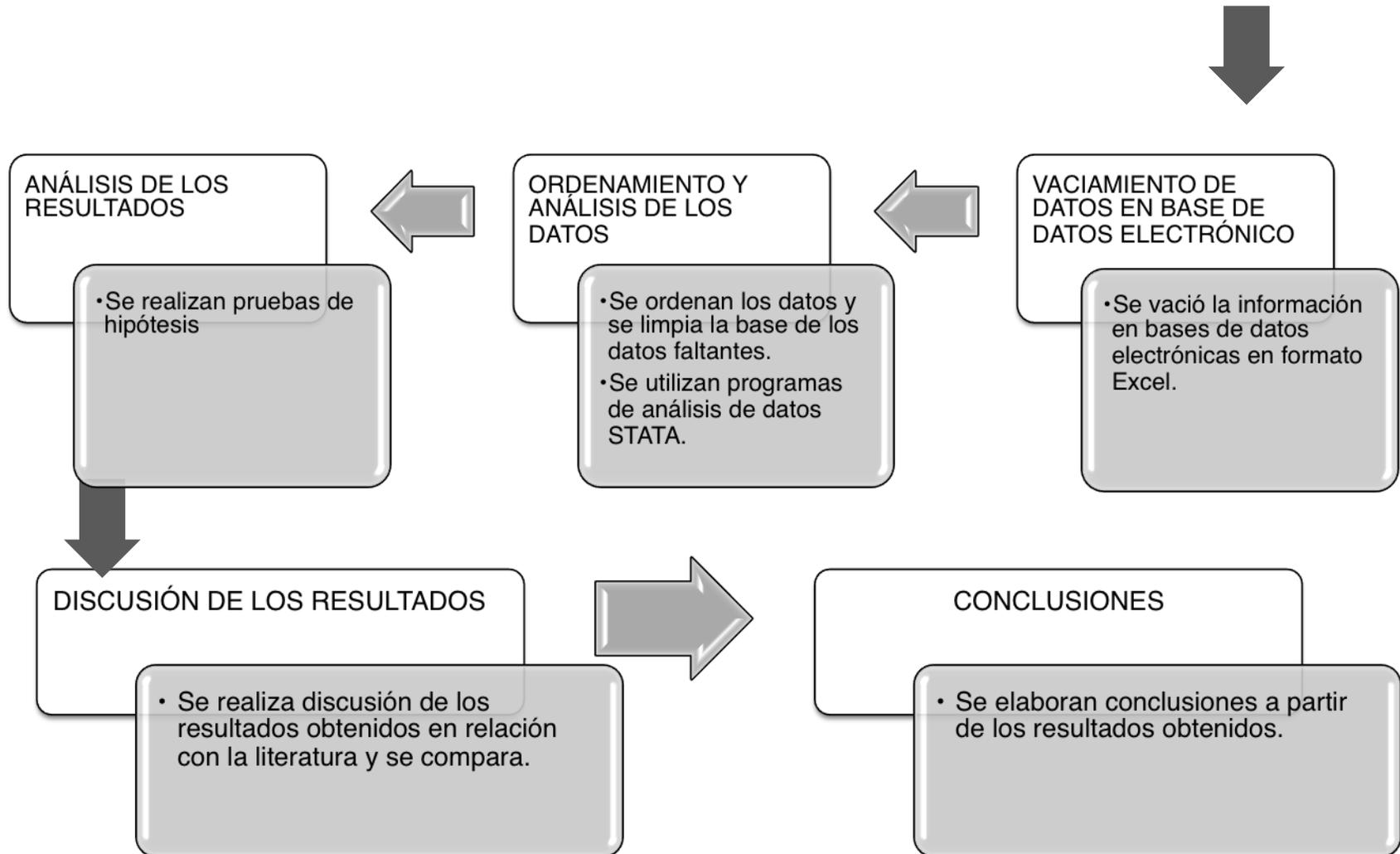
proceso de consentimiento informado y se entregaba una copia al paciente una vez firmado el consentimiento informado por el participante, el investigador y dos testigos. Posteriormente se programaba una cita para realizar la entrevista y la aplicación de instrumentos. Durante la cita, de aprox. 60 minutos de duración, para llenar la cédula de “Datos Clínicos y Demográficos”, la Historia de Tratamiento Farmacológico, la aplicación de las escalas HAMD-21 y la entrevista WHODAS 2.0. Finalmente se revisó el expediente clínico de los participantes para los datos faltantes, verificación de la historia de tratamiento y con base en esto se clasificaron de acuerdo al Thase and Rush y a la Escala de Maudsley de resistencia a tratamiento.

Recolección de Datos.

Este paso se llevó a cabo con el *Manual de Procedimiento para la Recolección de Datos* (Anexo·#) el cual fue desarrollado para este proyecto y contiene la secuencia de pasos estandarizados a seguir para el correcto abordaje de los participantes del estudio y asegurar por consiguiente una recolección de datos de forma segura y reducir riesgo potencial de sesgos.

Diagrama de Flujo del Procedimiento.





Variables y Escalas de Medición

Definición conceptual y operacional de las variables

Variables dependientes					
Variable	Definición Conceptual	Clasificación Estadística		Instrumento(s) de Medición	Definición Operacional
		Tipo de Variable	Escala de Medición		
TDM Resistente a tratamiento	Trastorno Depresivo Mayor que no responde a tratamiento farmacológico adecuado en tiempos y dosis suficientes.	Categoría	Ordinal	Escala de Thase and Rush	Etapa II de la escala de Thase & Rush en la que no hay respuesta a al menos 2 tratamiento antidepresivos de 2 clases farmacológicas diferentes.
		Numérica	Continua discreta	Método de Estadificación de Maudsley	Puntuación mayor a 3 en la escala de Maudsley
Discapacidad	Deficiencias, limitaciones de la actividad y las restricciones de la participación. Deficiencias: problemas que afectan a una estructura o función corporal; limitaciones de la actividad: dificultades para ejecutar acciones o tareas; y las restricciones de la participación: problemas para participar en situaciones vitales.	Cuantitativa, Discreta	Escalar, de Razón	WHODAS 2.0 Versión de 36 ítems	Clasificación numérica 0-100 en 6 dominios/áreas de funcionamiento: Cognición, Movilidad, Cuidados Personales, Actividades diarias, Interacción y Participación.

Variables independientes					
Variable	Definición Conceptual	Clasificación Estadística		Instrumento(s) de Medición	Definición Operacional
		Tipo de Variable	Escala de Medición		
Variables Socio-demográficas					
Edad	Intervalo transcurrido entre la fecha de nacimiento y fecha de la entrevista. Expresada en años solares.	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años cumplidos.	Cédula de Registro de Datos clínicos y Socio-demográficos	Años cumplidos del sujeto al momento de ser captado como sujeto de estudio. Se obtendrá la fecha de nacimiento y se calculará la edad correspondiente.
Sexo	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Cualitativa, categórica	Nominal, Dicotómica Hombre Mujer	Cédula de Registro de Datos clínicos y Socio-demográficos	Se registrará el sexo de la persona entrevistada en función de medida y percepción del sujeto y del entrevistador en base a sus caracteres sexuales secundarios.
Estado civil	La situación de las personas físicas determinada por su agrupamiento social respecto a los demás miembros del mismo agrupamiento.	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categoría del estado civil.	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Se clasificará en categorías: Soltero (a) Casado(a)/Sociedad de convivencia/Unión libre Separado/Divorciado Viudo (a)
Escolaridad	Grado escolar máximo de estudios formales en su caso.	Cuantitativo, discreto	Escalar, de Razón Medido en años	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Para este estudio se clasificará según el tiempo medido en años que recibió educación académica.

Ocupación	Actividad principal que el participante considere que se dedica actualmente o que se dedicaba antes de enfermarse.	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categoría de la ocupación	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Actividad que manifieste el paciente que dedique al menos 8 horas de su vida diaria: Empleado (a) Desempleado Hogar Estudiante Jubilado (a)
Nivel Socio-Económico	Se utilizará de acuerdo a lo asentado en el expediente clínico.	Cualitativa	Ordinal Valores absolutos: Bajo Medio Alto	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Se utilizará el nivel socioeconómico que se encuentre registrado en el expediente Clínico el cual está basado en los niveles otorgados por Trabajo Social Exento, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Posteriormente se agruparán para el análisis en 1-Bajo: exento, 1 y 2 2-Medio 3 y 4 3- Alto: 5 y 6

Variables Clínicas

Comorbilidad Médica	Presencia de algún Diagnóstico médico (previamente establecido y consignado en el expediente clínico)	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categorías	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Patología física no psiquiátrica consignada en el expediente con diagnóstico y tratamiento: Neurológica Endocrinológica Reumatológica Oncológica Cardiovascular Otras
Comorbilidad Psiquiátrica	Presencia de algún Diagnóstico psiquiátrico concomitante de acuerdo al DSM-5	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categorías	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Diagnóstico psiquiátrico comórbido que no sea el diagnóstico principal. T. Ansiedad TOC y TE T. Alimentación TEPT TUS Otros
AHF (+) TDM	Historia de TDM presente en algún familiar de 1er grado	Cualitativa, categórica	Nominal, Dicotómica Presente o Ausente	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Historia de TDM presente en algún familiar de 1er grado diagnosticado por personal de salud mental y que se encuentre bajo tratamiento.
Edad de Inicio	Intervalo transcurrido entre la Fecha de Nacimiento y la aparición de síntomas depresivos.	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años cumplidos.	Cédula de Registro de Datos clínicos y Socio-demográficos	Intervalo transcurrido entre la Fecha de Nacimiento y la aparición de un episodio depresivo mayor aunque no haya sido diagnosticado pero si al momento de la entrevista cumple criterios de EDM en retrospectiva.
Edad de primer Antidepresivo	Intervalo transcurrido entre la Fecha de Nacimiento y la primera vez que tomó fármacos antidepresivos.	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años cumplidos.	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Intervalo transcurrido entre la Fecha de Nacimiento y la primera vez que tomó tratamiento antidepresivos.

Duración de la Enfermedad No Tratada	Intervalo transcurrido entre la Fecha de Nacimiento y la edad al momento que le fue diagnosticado el TDM y le fue prescrito algún tratamiento.	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Intervalo transcurrido entre la Fecha de Nacimiento y la edad al momento que le fue diagnosticado el TDM y le fue prescrito algún tratamiento ya sea psicoterapéutico, farmacológico, TEC o Combinado.
Duración del último episodio	Período de tiempo desde el inicio de síntomas depresivos hasta el momento de la evaluación.	Cuantitativa discreta	Escalar, de Razón Meses	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Aguda (< 12 meses) Sub-Aguda (13-24 meses) Crónica (>24 meses)
No. Hospitalizaciones	Período de tiempo que una persona enferma o herida ingresa en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento y curación por parte del personal médica hasta obtener el alta médica.	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Números enteros	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Número de veces que el paciente haya ingresado en un hospital general o psiquiátrico debido a un EDM.
Psicosis	Conjunto de síntomas en las que se presentan alucinaciones , pensamientos delirantes (siempre si están en período de estado), trastornos formales del pensamiento (cambios de las relaciones semánticas y sintácticas) y desvío en el juicio de realidad que llevan a una pérdida del contacto con la realidad.	Cualitativa, categórica	Nominal, Dicotómica Presente o Ausente	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Presencia de síntomas psicóticos durante episodios depresivos previos y/o actuales consignados en el expediente.
No. Intentos Suicidas	Número de veces que ha realizado actos no habituales con resultado no letal, deliberadamente iniciado y realizado por el paciente, para causarse auto-lesión o un desenlace fatal.	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Números enteros	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Número de veces que ha realizado un intento suicida durante un episodio depresivo mayor.
Depresión Postparto	Episodio depresivo mayor de inicio en el periodo que comprende 6 semanas posteriores al parto o cesárea.	Cualitativa, categórica	Nominal, Dicotómica Presente o Ausente	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Antecedente de haber cursado con algún episodio depresivo mayor de inicio en el periodo que comprende 6 semanas posteriores al parto o cesárea diagnosticado por algún personal médico o de salud mental consignado en el expediente clínico.

No. EDM previos	Presencia de episodios depresivos mayores de acuerdo al DSM-5	Cuantitativa, discreta	Escarlar, de Razón Números enteros	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos	Presencia de episodios depresivos mayores de acuerdo al DSM-5, diagnosticados previos a la entrevista y previos al último episodio depresivo.
Gravedad	Cualidad relacionada con el grado de descompensación fisiológica y/o pérdida de función de uno o más sistemas orgánicos, o gravedad de la enfermedad, y con la probabilidad de muerte, o riesgo de mortalidad	Cualitativa	Ordinal Leve Moderada Grave Muy Grave	Escala de depresión de Hamilton	Gravedad del episodio depresivo mayor al momento de realizar la entrevista. De acuerdo al puntaje obtenido en la escala, se divide en 4 grados de severidad: No deprimido: 0-7 Depresión leve: 8-13 Depresión moderada: 14-18 Depresión grave: 19-22 Depresión muy grave: >23

Instrumentos de Medición y Clinimetría

DSM-5

De acuerdo al manual de clasificación de los trastornos mentales, el DSM-5, 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.

Se estableció el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor con base en los criterios diagnósticos del DSM-5.

Escala de Hamilton para depresión (HAM-D)

Este instrumento fue diseñado por Hamilton en 1960 para medir la *gravedad* de los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad depresiva primaria. La cuantificación de la gravedad de los síntomas depresivos puede ser utilizada para estimar los síntomas antes del tratamiento y medir los efectos del tratamiento sobre los síntomas, o detectar un regreso de los síntomas (recaída o recurrencia). La escala de Hamilton consta de 21 reactivos que son calificados en una escala de 0-4 o 0- 2. 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. 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: 14-18
- Depresión grave: 19-22
- Depresión muy grave: >23

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 8.

Cuestionario de Trastornos Afectivos (Mood Disorder Questionnaire, MDQ)

El Cuestionario de Trastornos Afectivos (por sus siglas en inglés Mood Disorder Questionnaire MDQ) fue desarrollado y validado en Estados Unidos (Hirschfeld et al , 2000). Dicho instrumento fue desarrollado a partir de la necesidad de disponer de un instrumento capaz de identificar a los pacientes con trastornos bipolares. Se trata de un cuestionario autoaplicable, breve, con respuestas afirmativas o negativas, que puede identificar a pacientes con elevadas posibilidades de presentar un trastorno bipolar. Este instrumento fue probado originalmente, demostrando que posee suficiente sensibilidad y especificidad para la detección de casos. Las propiedades psicométricas de este instrumento muestran que presenta una fiabilidad, en términos de consistencia interna, excelente (0,9), junto con valores de sensibilidad (0,73) y especificidad (0,90) adecuados. Vieta y colaboradores (Sánchez-Moreno J, Vieta E, et al, 2008) realizó la traducción al español y validó el instrumento en población española, encontrando una validez concurrente en concordancia con el diagnóstico según DSM-IV-TR de 0.83. La consistencia interna resultó con una Alfa de Cronbach de 0.90. El test-retest para la confiabilidad fue de 0.92. Su capacidad discriminatoria arrojaron un valor de sensibilidad de 0.6 y especificidad de 0.98 en la detección de TBP. De acuerdo a sus resultados, las características psicométricas en la versión al español son similares a su versión en el idioma original. En pacientes mexicanos con un análisis de curvas ROC en las que se encontró un punto de corte de 10 el cual genera una condición de equilibrio entre la sensibilidad (0.71) y la especificidad de la prueba (0.92). Si bien este fue el punto de corte óptimo, también se encontraron niveles adecuados de este parámetro con puntos de corte menores. A diferencia de otros estudios

que han demostrado adecuadas sensibilidad y especificidad, con puntos de corte más bajos, en el presente estudio el punto de corte de 10 se considera adecuado debido a que el instrumento fue evaluado en una población muy selectiva y exclusiva para trastornos afectivos. (Corona R, et al, 2007)

Escala de Clasificación de Thase and Rush (TRSM)

El modelo creado por Thase & Rush (Thase M.E. & Rush, A.J., 1997) para la DRT, fue desarrollado como una guía para psiquiatras y fue el primer modelo propuesto para la clasificación de los diferentes niveles de resistencia de la DRT. En este modelo los pacientes son clasificados de acuerdo al número de clases de antidepresivo que han fallado en producir respuesta, considerando la resistencia desde los antidepresivos más frecuentemente (ISRS, TCA) utilizados hasta los menos utilizados (IMAOs, TEC). A pesar de que la TRSM ha sido fuertemente criticada, posee la gran ventaja de que es fácil de aplicar e implícitamente provee una estrategia para los clínicos que tratan con DRT. Por otro lado, existen diversas deficiencias metodológicas de este modelo. En un metaanálisis (Ruhé, et al 2012) comparó las propiedades de los distintos métodos de clasificación de DRT en el que analiza que, en primera, una de las mayores limitaciones del TRSM es que cada uno de los ensayos no definen ni dosis ni duración.

Además la TRSM asume que la no respuesta a 2 agentes de distinta clase es más difícil de tratar que la falta de respuesta a 2 agentes de la misma clase. El razonamiento detrás del intercambio de clases farmacológicas recae en la supuesta diferencia de mecanismo de acción de los supuestos antidepresivos (eg. ISRS vs IRSN), lo que hasta el momento no se ha demostrado diferencias clínicamente relevantes en términos de eficacia entre un agente y otro. Una limitación es la jerarquía implícita de antidepresivos por los que

no existe evidencia en la literatura, el que no incluya estrategias de potenciación ni combinación. Finalmente no provee información pronóstica. En cuanto a su valor empírico y propiedades psicométricas, su validez predictiva no ha sido sistemáticamente evaluada. Algunos autores, como el autor del modelo Maudsley y el Modelo Massachussets, han utilizado el TRSM para la validación de sus instrumentos. Sin embargo a la fecha no existen datos de las propiedades psicométricas.

Método de Clasificación de Maudsley (MSM)

En Londres en el Hospital de Maudsley, Fekadu et al (Fekadu et al, 2009), propuso un modelo de clasificación que resume la etapa actual de DRT en una sola puntuación, variando entre 3 y 15 puntos. La clasificación también puede presentarse en 3 categorías ordinales: leve (puntuación= 3-6), moderada (puntuación= 7-10) y grave (puntuación= 11-15). En contraste con el TRSM y los modelos Europeos y de Massachussets, el MSM incorpora 2 características propias del TDM: gravedad y duración.

Acerca de su valor empírico y propiedades psicométricas, la utilidad predictiva del MSM fue evaluada al usar datos prospectivos (duración promedio del tratamiento 26 ± 16 semanas) de notas clínicas (N=88) de todos los pacientes que fueron dados de alta de hospitalización. Con regresión logística, el MSM y sus componentes fueron asociados al fracaso para alcanzar remisión al momento de darlos de alta. De forma independiente, la duración, gravedad y falla al tratamiento estuvieron asociados con la falta de remisión al momento de darlos de alta (OR: 2.27 (1.4–3.8), 2.14 (1.1–4.3) and 1.43 (1.1–2.0) respectivamente). Al considerarse por separado, la utilización de estrategias de potenciación, no se asoció significativamente con el futuro fracaso en la remisión, y el TEC estuvo marginalmente asociado. La puntuación total del MSM mostró una asociación lineal

positiva con la probabilidad de no alcanzar remisión después. ($\chi^2=16.12$; $p < 0.001$). En comparación con el MSM, el TRSM aunque si predijo un fracaso en la respuesta, no es mejor que el MSM (OR 1.60 (1.1–2.4)), así mismo mostró una asociación linear positiva con la falta de remisión pero de forma más débil que el MSM. ($\chi^2=6.14$; $p=0.13$). Tanto la confiabilidad para los modelos MSM y TRSM no ha sido reportada. En un segundo análisis, Fekadu et al, evaluaron si este modelo predice desenlace clínico posterior a un seguimiento. Para esto, 62 pacientes fueron seguidos por 29.5 meses, y se encontró que 21% cursaban deprimidos de forma continua, 37.7% permanecieron deprimidos por $\geq 50\%$ del tiempo de seguimiento. Se encontró, que entre más alto el MSM se predecía la persistencia del episodio depresivo durante el seguimiento (OR=2.01 (1.1–3.5), $p=0.015$), y que la presencia de un episodio depresivo por $\geq 50\%$ del tiempo (OR 2.11 (1.3–3.6), $p=0.005$). La asociación entre la puntuación del MSM y el desenlace del TDM durante el seguimiento fue influenciado por sexo, estatus marital, duración de la hospitalización y seguimiento.

WHODAS 2.0

El Cuestionario para la Evaluación de Discapacidades de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS) (por sus siglas en inglés, World Health Organization Disability Assessment Scale) [OMS 2010] evalúa el nivel de deterioro y la evolución del deterioro a discapacidad, dependiendo de si la gravedad limita o no la capacidad del individuo para desarrollar su función social. La escala WHODAS 2.0 proporciona un perfil y una medida resumen del funcionamiento y la discapacidad que es confiable y aplicable en todas las culturas, en todas las poblaciones de adultos, es decir es una escala transcultural. Aplicada en un inicio en 19 países, proporciona la evaluación de la discapacidad en una temporalidad

de los últimos 30 días. Actualmente se cuentan con versiones auto aplicables y aplicadas por el entrevistador para las versiones de 36 y 12 ítems. Para aplicar la Escala WHODAS 2.0 se tiene que hacer un registro ante la OMS, no se puede modificar y es fotocopiable. Tiene un tiempo aproximado de aplicación de 20 minutos. Existen dos formas de calificación de la escala, la primera solamente suma los puntajes que van del 0 al 4 siendo el 0 ninguna y el 4 extremo. La siguiente forma de calificación requiere la aplicación del Software que la OMS envía, siendo esta una herramienta útil para investigación en discapacidad.

La escala tiene 6 dominios:

Dominio 1: Cognición: Mide la comprensión y la comunicación

Dominio 2: Movilidad - Nos habla sobre el moverse dentro del entorno

Dominio 3: Cuidados personales – Es sobre atender la propia higiene, vestirse, comer y quedarse solo

Dominio 4: Llevarse bien - La interacción con otras personas y una pregunta sobre sexualidad

Dominio 5: Actividades de la vida – Trata sobre el realizar las responsabilidades domésticas, el ocio, el trabajo y la escuela

Dominio 6: Participación Social – Es sobre unirse en actividades de la comunidad

El puntaje calculado con la WHODAS 2.0 se recodifica y se ajusta el puntaje total en una escala de 0-100% que corresponde con los porcentajes de discapacidad de la CIF

que va de: 0-5% ninguna, 5-25% leve, 26-49% moderada, 50-95% severa, 96-100% extrema.

El estudio de las propiedades psicométricas de WHODAS 2.0 se realizó en dos oleadas de pruebas internacionales, el uso de un diseño multicéntrico con protocolos idénticos. En cada fase, el diseño general de estudio requiere el mismo número de sujetos en cada sitio que se pueden extraer a partir de cuatro grupos diferentes:

1. Población general
2. Poblaciones con problemas físicos
3. Las poblaciones con problemas mentales o emocionales
4. Poblaciones con problemas relacionados con el consumo de alcohol y drogas.

Dentro del estudio internacional con la participación de 19 países, se aplicó un diseño de estudio de Test-retest con entrevistadores diferentes aproximadamente siete días después de la primera entrevista (media de 2.4 +-1.6 días). Encontrando una confiabilidad alta 0.98. La confiabilidad tes-retest tuvo un coeficiente intraclase de 0.69-0.89 para los diferentes niveles. Dicha confiabilidad se incrementó para los dominios (.93-.96). (Üstün 2010). En el estudio de 2010 se realizó un análisis factorial de la WHODAS 2.0 encontrando las siguientes varianzas:

Dominio 1 (Cognición): 47%

Dominio 2 (Movilidad): 54%

Dominio 3 (Cuidados Personales): 54%

Dominio 4 (Llevarse bien): 62%

Dominio 5 (Actividades diarias): 31%

Dominio 6 (Participación): 51%

Para esta prueba también se midió el efecto del tratamiento en pacientes con depresión encontrando que es un buen instrumento en 3 de 4 estudios realizados para medir el efecto del tratamiento y la mejoría del paciente. (Üstün 2010)

Capítulo 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trató de un estudio riesgo mínimo, el cuál se sometió al Comité de Ética en Investigación y fue aprobado en Febrero de 2015 (*véase Anexo*) con número de CEI/C/005/2015.

Antes del ingreso a este proyecto de investigación los pacientes habían leído y discutido con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Posteriormente, se procedió al proceso de Consentimiento Informado (CI), el cual se trata de un proceso cuyo objetivo es garantizar el respeto de los derechos de los participantes. En el documento de la carta de CI se exponen con claridad los objetivos de la investigación, así como la garantía de confidencialidad y privacidad de los datos proporcionados así como el respeto a la voluntad y libertad del participante de retirarse de la evaluación si la persona así lo decide, sin que el investigador intente convencerlo de lo contrario o le demande explicaciones sin que esto cause un perjuicio en su atención médica psiquiátrica en el centro de atención donde son atendidos. Además en la carta de CI, se informa que como beneficio directo para los participantes en caso de presentar resistencia al tratamiento, se le brindará la opción de autorizar la notificación a su médico tratante del servicio de atención clínica original, para que sea canalizado a la Clínica de T. Afectivos del INPRFM para que continúe su seguimiento y tratamiento especializado con alguno de los médicos adscritos de la clínica donde se encuentran médicos especializados en DRT. El beneficio directo además de la certeza diagnóstica, indirectamente le beneficiaría de no repetir medicamentos previos con los que no haya presentado adecuada respuesta, evitará medicamentos que le causaron efectos adversos y obtendrá una evaluación estrecha de la respuesta al tratamiento.

Este documento, a su vez fue firmado por el paciente, por el investigador principal y por 2 testigos, haciéndole entrega de una copia, en tanto que una copia adicional que fue anexada al expediente clínico.

Durante toda la investigación se omitieron en las bases de datos los nombres de los pacientes, estos fueron asignados a un código secuencial para los análisis estadísticos. Se resguardó la información electrónica en documentos asegurados por contraseñas y resguardados en equipos que se encuentren bajo llave.

Capítulo 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características socio-demográficas y clínicas se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (DE) para las variables dimensionales.

Se utilizará la prueba kappa para verificar la concordancia entre las 2 clasificaciones Thase & Rush y Escala de Maudsley y se establecerá de acuerdo a la clasificación de Fleiss el grado de concordancia (Fleiss JL. 1986). Para el análisis de confiabilidad del MSM se utilizará la prueba de alpha de Cronbach y para sensibilidad y especificidad de la prueba con curvas ROC.

Para la comparación de los factores socio-demográficos, clínicos y discapacidad entre los 2 grupos (DRT y NDRT) y las pruebas de hipótesis se utilizó:

- para las variables categóricas : la prueba de Chi-cuadrada o Exacta de Fisher (según el valor de las frecuencias esperadas)
- para las variables dimensionales : la prueba de t de student de muestras independientes (cuando se cumplía distribución normal y previamente se verificaba la homogeneidad de las varianzas con la prueba de bondad y ajuste de Kolmogorov-Smirnov) o la prueba de Mann Whitney (cuando fue el caso de distribución no paramétrica).

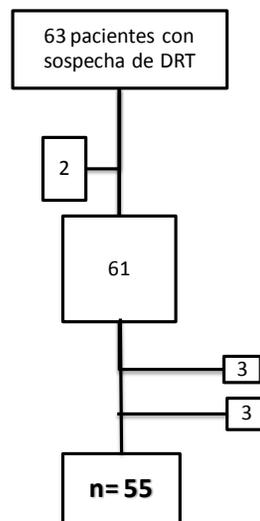
El análisis bivariado continuó con la Regresión Logística simple para evaluar la fuerza de asociación entre las variables y determinar el OR e intervalos de confianza de cada una de las variables independientes. Las variables independientes resultantes con una $p < 0.10$ del análisis bivariado, se incluyeron en un modelo de Regresión Logística Múltiple

realizado con el método “hacia atrás-condicional” para determinar el riesgo conferido por las variables demográficas, clínicas y discapacidad.

El nivel de significancia estadística alfa se estableció con una $p < 0.05$.

Capítulo 8. RESULTADOS

Durante el período de Junio de 2015 a Marzo de 2016, fueron reclutados 63 pacientes provenientes de la pre-consulta, hospital y consulta externa con diagnóstico de TDM que fueron referidos a la clínica de trastornos afectivos por *sospecha* de resistencia a tratamiento. Los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron 61, a los que se les invitó a participar en el estudio de forma voluntaria; 3 pacientes no regresaron a la cita para entrevista y 3 faltaron a su cita para aplicación de escalas. La muestra final fue de 58 participantes y solo 55 con la aplicación de instrumentos y escalas completas.



Características socio-demográficas de la muestra total

Del total de los pacientes que fueron evaluados en el estudio ($N=58$) el 91.4% fueron mujeres y 8.26% fueron hombres con una edad promedio de 37 años ($DE = \pm 12.02$; rango = 18-65). En relación al estado civil, el 51.7% se encontraba sin pareja al momento del estudio, el 34.48% se encontraba casado y el 13.8% restante, separados o divorciados.

Poco más de la mitad de los participantes practicaban la religión católica (55.2%), seguidos de un 27.6% que no practicaban ninguna religión y un 17.2% correspondió a otras religiones (protestantes, evangelistas y testigos de Jehová). La escolaridad promedio de la muestra fue de 13.7 años (DE = \pm 4.19; rango = 5-23) lo que es equivalente a un nivel de educación secundaria completa. (Tabla 1)

En cuanto a la situación laboral de los pacientes evaluados aproximadamente la tercera parte (34.5%) se encontraban desempleados, observándose con la misma proporción (34.5%) aquellos con alguna ocupación no remunerada (responsables de labores del hogar, estudiantes o actividades recreativas sin remuneración) y el 31% contaban con un trabajo con salario fijo o autoempleo con ingreso variable. La mayoría de los pacientes (91.4%) fueron clasificados con un nivel socioeconómico bajo y el resto con un nivel socioeconómico medio. (Tabla 1.)

Tabla 1
Características Socio-demográficas de la muestra total
 N=58

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Sexo		
Hombre	5	8.6
Mujer	53	91.4
Estado Civil		
Soltero	30	51.7
Casado o unión libre	20	34.5
Separado o divorciado	8	13.8
Ocupación		
Sin ocupación	20	34.5
Ocupación no remunerada	20	34.5
Ocupación remunerada	18	31
Religión		
Católica	32	55.2
Sin religión	16	27.6
Otra	10	17.2
Nivel Socioeconómico		
Bajo	53	91.4
Medio	5	8.6
	<i>Media</i>	<i>±DE</i>
Edad	37.05	12.02
Escolaridad (años)	13.77	4.19

Características clínicas de la muestra total

Antecedentes familiares

Dentro de las características clínicas de interés, se investigaron los antecedentes familiares para trastornos afectivos y suicidio. La presencia de Trastorno Depresivo Mayor en familiares de primer grado estuvo presente en el 55.2% de la muestra y un 6.9% de antecedentes heredofamiliares positivos para Trastorno Bipolar. La historia familiar de suicidio consumado en familiares de primer grado se observó en el 8.6%.

Uso de sustancias y comorbilidad

En cuanto al consumo de sustancias (alcohol y tabaco) se encontró que más de la mitad no tenía consumo de sustancias (55.2%), una tercera parte consumía alcohol (29.3%) y un 15.5% eran fumadores.

La comorbilidad médica se encontró presente en 65.5% de los pacientes, siendo más frecuentes las enfermedades crónico-degenerativas.

La presencia de alteraciones tiroideas se evaluó de forma independiente por estar altamente correlacionado con los trastornos afectivos sin embargo solo el 12.07% de los pacientes presentaron hipotiroidismo.

La comorbilidad de trastornos psiquiátricos fue sobresaliente, encontrándose presente en el 81% del total de la muestra. Los trastornos de ansiedad fueron los más frecuentes (46.6%), seguidos del trastorno límite de personalidad (31%) y la distimia (19%). Además una 17.24% de la muestra presentaba más de 3 diagnósticos psiquiátricos concomitantes al momento de la evaluación.

Curso, gravedad y duración de la depresión

La edad de inicio de la depresión en promedio se presentó al inicio de la tercera década de la vida ($M = 22$; $DE = \pm 9.5$) años, con una duración aproximada de 200 semanas sin tratamiento farmacológico para la depresión ($M = 197.3$; $DE = \pm 426.6$) es decir 4 años en promedio. Se observó un rango amplio en pacientes que cursaron hasta 50 años sin tratamiento farmacológico. En promedio reportaron haber cursado con 4 ($DE = \pm 3$) episodios depresivos mayores previos al momento del estudio y con 1.6 ($DE = 3.1$) hospitalizaciones previas. Se observó una frecuencia elevada de la conducta suicida ya que el 79.31% presentó ideación suicida en los episodios previos y el promedio de número de intentos suicida fue de 2 ($M = 2.1$; $DE = \pm 3.7$). La presencia de síntomas psicóticos en los episodios se presentó en 5.3% de la muestra (ver Tabla 2).

La gravedad del episodio depresivo actual durante la evaluación fue el siguiente: 37.93% cursaba con depresión muy grave ($HAMD-21 \geq 23$ puntos), 36.21% con depresión grave ($HAMD-21 = 19-22$ puntos), 24.1% con depresión moderada ($HAMD-21 = 14-18$ puntos) y solo un paciente presentó depresión leve. La duración del último episodio era aguda para el 48.3% de los pacientes, 24.1% subagudo y un 27.6% padecían un episodio crónico. El promedio del número de ensayos farmacológicos adecuados en dosis y duración fue de 3.4 ($DE = 2.6$) (Tabla 2)

Tabla 2
Características clínicas de la muestra total
 N=58

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Depresión en familiares de primer grado		
Ausente	26	44.8
Presente	32	55.2
TBP en familiares de primer grado		
Ausente	54	93.1
Presente	4	6.9
Suicidio en familiares de primer grado		
Ausente	53	91.4
Presente	5	8.6
Consumo actual de Sustancias		
Ninguno	32	55.2
Alcohol	17	29.3
Tabaco	9	15.5
Comorbilidades médicas		
Ninguna	20	34.5
Crónico degenerativas	13	22.4
Ginecológicas	8	13.8
Otras*	17	29.3
Hipotiroidismo		
Ausente	51	87.9
Presente	7	12.1
Comorbilidad Psiquiátrica		
Ausente	11	19.0
Presente	47	81.0
Trastornos de Ansiedad		
Ausente	31	53.5
Presente	27	46.6
Trastorno Límite de la Personalidad		
Ausente	40	69.0
Presente	18	31.0
Distimia		
Ausente	47	81.0
Presente	11	19.0

Tabla 2 (continuación)
Características clínicas de la muestra total
 N=58

<i>Variables categóricas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Comorbilidad Psiquiátrica compleja**		
Ausente	48	82.8
Presente	10	17.2
Ideación suicida		
Ausente	12	20.7
Presente	46	79.3
Síntomas psicóticos en episodios previos		
Ausente	54	94.7
Presente	3	5.3
Gravedad de episodio actual		
Depresión leve	1	1.7
Depresión moderada	14	24.1
Depresión grave	21	36.2
Depresión muy grave	22	37.9
Duración del último episodio (meses)		
Agudo	28	48.3
Subagudo	14	24.1
Crónico	16	27.6
<i>Variables continuas</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Edad de inicio (años)	21.9	9.5
Duración de la depresión sin tratamiento (semanas)	197.3	425.6
Número de episodios previos	4.08	3.2
Número de hospitalizaciones previas	1.6	3.1
Número de intentos suicidas previos	2.2	3.8
Número de ensayos farmacológicos previos	3.4	2.6

* Otras enfermedades médicas (infecciosas, respiratorias, oncológicas, neurológicas, dermatológicas)

** Presencia de 3 o más diagnósticos psiquiátricos concomitantes

Discapacidad en la muestra total

En la presente muestra de pacientes deprimidos se puede apreciar el déficit en el funcionamiento en las diferentes áreas vitales así como de manera global. Se puede observar que el promedio de discapacidad percibida entre el total de los pacientes corresponde a una discapacidad severa ($M = 61.16$; $DE = \pm 18.40$). Entre los pacientes que tenían una actividad laboral o académica durante el estudio, se observó una puntuación calificada como grave al igual que en las personas que no se encontraban desempleadas o sin estudiar. Asimismo, se observa que los pacientes presentan dificultad en prácticamente todos los dominios de funcionamiento, siendo los más afectados la participación en sociedad, así como en relacionarse con otras personas y actividades de la vida diaria en el hogar. (Tabla 3)

Tabla 3
Discapacidad por WHODAS 2
 $N=56$

<i>Dominios de funcionamiento</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Dominio 2: Capacidad para moverse a su alrededor	51.56	27.36
Dominio 3: Cuidado Personal	42.32	25.93
Dominio 4: Relacionarse con otras personas	64.58	30.03
Dominio 5: Actividades de la vida diaria (hogar)	74.10	29.77
Dominio 5: Actividades de la vida diaria (trabajo)	64.49	32.73
Dominio 6: Participación en sociedad	76.71	18.54
Puntaje Global en personas con actividad laboral o académica	56.60	18.40
Puntaje Global	61.16	19.00

0-5 Ninguna discapacidad; 6-25 discapacidad leve; 26-49 discapacidad moderada; 50-95 discapacidad severa; 96-100 discapacidad extrema

Distribución diagnóstica de los pacientes

Para la comparación entre grupos y su respectivo análisis estadístico, se dividió la muestra de acuerdo a las clasificaciones Thase & Rush y MSM para depresión resistente en pacientes no resistentes a tratamiento (NDRT) y pacientes con depresión resistente a tratamiento (DRT).

De acuerdo a la clasificación de Thase & Rush, se confirmó el diagnóstico de resistencia al tratamiento en 19 pacientes (etapa II en adelante) lo que corresponde al 32.8% de la muestra y 39 pacientes (67.2%) no cumplieron los criterios para resistencia a tratamiento de acuerdo a las etapas de resistencia de esta clasificación (NA o etapa I). El resultado final del grupo de NDRT fue de n=39 (67.2%) y el grupo de DRT de n=19 (32.8%) pacientes. La mayoría fueron clasificados en la etapa II y solamente 2 pacientes en etapa III y 2 pacientes en etapa V. (ver *Tabla 4*)

Tabla 4
Resistencia según Thase & Rush

<i>Etapas</i>	<i>frecuencia</i>	<i>%</i>
NA	17	27.87
Etapa I	24	39.34
Etapa II	15	26.23
Etapa III	2	3.28
Etapa IV	0	0
Etapa V	2	3.28

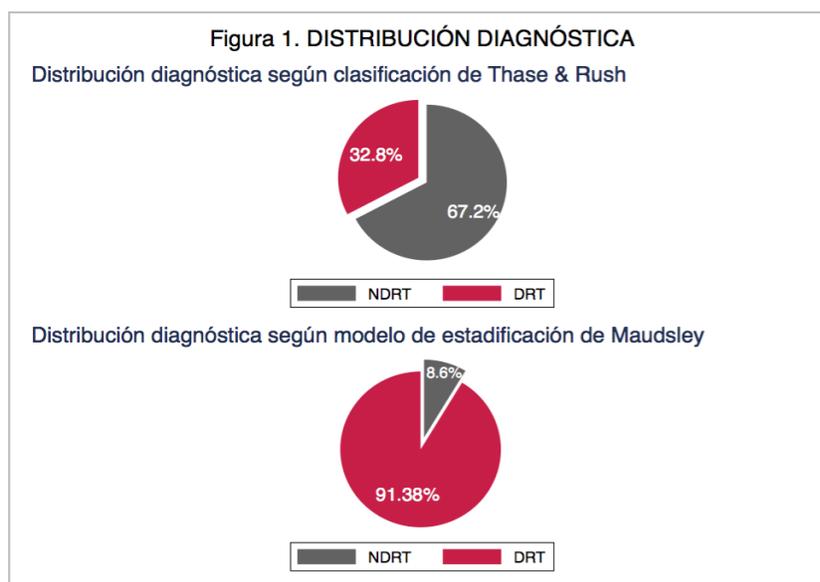
En contraste, de acuerdo con el MSM se clasificaron a 53 (96.4%) pacientes con criterios para DRT y solo 5 (8.6%) pacientes fueron negativos para depresión resistente a tratamiento (Figura 1). Se realizó la prueba kappa para verificar la concordancia entre las 2 clasificaciones con un resultado de 38.33%, que de acuerdo a la clasificación de Fleiss es inadecuada y debida al azar (Fleiss JL. 1986).

Validez y Confiabilidad del MSM

Para el análisis de confiabilidad del MSM se realizó un alpha de Cronbach indicando una consistencia interna 0.73. Con fines comparativos, y asumiendo como estándar de oro el T&R, en el análisis de validez la escala presentó una sensibilidad de 90%, una especificidad de 12.5% y un área bajo la curva de 0.5.

De acuerdo con las propiedades psicométricas resultantes de la escala MSM no se considera con una adecuada confiabilidad ni validez por lo que no se tomará en cuenta la distribución diagnóstica arrojada por dicha escala para el análisis por grupos.

Figura 1. Distribución diagnóstica



Características demográficas de los grupos

Al comparar las características socio-demográficas entre pacientes NDRT y DRT se observó una mayor edad cronológica en el grupo con resistencia a tratamiento. Las restantes variables socio-demográficas fueron similares en ambos grupos. (Tabla 5)

Diferencias clínicas entre pacientes con NDRT y DRT

Se observaron algunas diferencias entre los grupos que analizaremos a continuación. De forma general, los sujetos con DRT tuvieron mayor frecuencia de antecedentes heredofamiliares de depresión, reportaban mayor comorbilidad psiquiátrica específicamente en la presencia de trastornos de ansiedad, mayor duración del último episodio y una diferencia en el número de fármacos antidepresivos previos.

Antecedentes heredofamiliares.

En cuanto en la historia familiar positiva para depresión se encontró que un 79% de los pacientes con DRT tienen familiares de primer grado con depresión en contraste con 43.6% de los NDRT ($p = 0.013$). El análisis bivariado mostró que los pacientes con antecedentes heredofamiliares positivos para depresión tienen 4.8 veces más posibilidades de presentar depresión resistente, en comparación con los NDRT. ($OR = 4.8$, $95\%IC = 1.4-17.3$). (Tabla 6)

Comorbilidad psiquiátrica.

El 100% de los pacientes con DRT presentaron comorbilidad psiquiátrica ($p = 0.01$), siendo los trastornos de ansiedad los más frecuentes, con el 79% de los pacientes con DRT ($p = 0.001$), e incluso el 37% de los pacientes con DRT presentaban tres o más diagnósticos ($p = 0.01$). Así, en el análisis bivariado se encontró que los pacientes con comorbilidad psiquiátrica tienen 6.7 veces más probabilidad de presentar depresión resistente ($OR = 6.72$, $95\%IC = 1.29-46.7$). Los pacientes con trastornos de ansiedad presentan 8 veces los momios de presentar DRT ($OR = 8.4$, $95\%IC = 2.3-30.8$) y los pacientes con una comorbilidad psiquiátrica compleja presentan 7 veces los momios para DRT ($OR = 7.0$, $95\%IC = 1.6-31.4$). (Tabla 6)

Duración.

En cuanto a la duración de los episodios, el 47% los pacientes con DRT cursaban con un episodio crónico en contraste con solo un 18% pacientes sin resistencia ($p = 0.009$). Por lo que en el análisis bivariado se mostró que los pacientes con episodios crónicos presentan 7.7 veces más probabilidad de presentar resistencia, comparados con los que cursan un episodio agudo ($OR = 7.7$, $95\%IC = 1.8 - 32.8$). (Tabla 6)

Las restantes variables clínicas fueron similares en ambos grupos observándose una tendencia a la significancia en el número de hospitalizaciones en los pacientes con DRT. (Tabla 6)

Ensayos farmacológicos previos.

Se observó que el grupo de DRT ha utilizado en promedio 5.42 ($DE=2.61$) ensayos antidepressivos adecuados en comparación con los NDRT que utilizaron en promedio 2.4 ($DE=1.8$). Esta diferencia corrobora el parámetro establecido para la definición operativa de resistencia a tratamiento de acuerdo a la clasificación T&R utilizada para la distribución muestral en el presente estudio.

Tabla 5
Comparación de las características Socio-demográficas de los grupos

	<i>Depresión Resistente según Thase & Rush</i>			<i>p</i> *	OR**	IC
	NDRT <i>n=39</i>	DRT <i>n=19</i>	Total <i>n (%)</i>			
Sexo						
Hombre	2 (5.13)	3 (15.79)	5 (8.62)	0.2	1.0	-----
Mujer	37 (94.87)	16 (84.21)	53 (91.38)		0.3	(0.04-1.89)
Estado Civil						
Soltero	24 (61.54)	6 (31.58)	30 (51.72)	0.1	1.0	----
Casado o unión libre	11 (28.21)	9 (47.37)	20 (34.48)		3.3	(0.93-11.49)
Separado o divorciado	4 (10.26)	4 (21.05)	8 (13.79)		4.0	(0.77-20.82)
Ocupación						
Sin ocupación	14 (35.9)	6 (31.58)	20 (34.48)	1.0	1.0	-----
Ocupación no remunerada	13 (33.33)	7 (36.84)	20 (34.48)		1.3	(0.33-4.73)
Ocupación remunerada	12 (30.77)	6 (31.58)	18 (31.03)		1.2	(0.30-4.59)
Nivel Socioeconómico						
Bajo	36 (92.31)	17 (89.47)	40 (91.38)	0.5	1.0	-----
Medio	3 (7.69)	2 (10.53)	5 (8.62)		1.4	(0.22-9.25)
Religión						
Sin religión	13 (33.33)	3 (15.79)	16 (27.59)	0.2	1.0	-----
Católica	18 (46.15)	14 (73.68)	32 (55.17)		3.4	(0.80-14.18)
Otras [⌘]	8 (20.51)	2 (10.53)	10 (17.24)		1.1	(0.15-7.96)
	$\bar{x}(\pm DE)$	$\bar{x}(\pm DE)$	<i>t</i>	<i>p</i> ***		
Edad	33.85 (11.03)	43.63(11.51)	-3.13	0.003	1.08	(1.02-1.14)
Escolaridad	14.12 (4.23)	13.05 (4.14)	0.914	0.36	0.94	(0.82-1.07)

* Prueba exacta de Fisher

**Cálculo de OR con prueba de Regresión logística simple

***Prueba *t* para comparación de medias

⌘ Otras religiones (protestantes, testigo de Jehová, adventista del séptimo día)

Tabla 6

Comparación Características Clínicas entre grupos

	<i>Depresión Resistente según Thase & Rush</i>			<i>p*</i>	<i>OR**</i>	<i>IC</i>
	NDRT <i>n=39</i>	DRT <i>n=19</i>	Total <i>n (%)</i>			
Depresión en familiares de primer grado						
Ausente	22 (56.41)	4 (21.05)	26 (44.83)	0.013	1	-----
Presente	17 (43.59)	15 (78.95)	32 (55.17)		4,85	(1,36-17,31)
TBP en familiares de primer grado						
Ausente	37 (94.87)	17 (89.47)	54 (93.1)	0.591	1	-----
Presente	2 (5.13)	2 (10.53)	4 (6.9)		2,18	(0,28-16,78)
Suicidio en familiares de primer grado						
Ausente	37 (94.87)	16 (84.21)	53 (91.38)	0.318	1	-----
Presente	2 (5.13)	3 (15.79)	5 (8.62)		3,47	(0,53-22,80)
Consumo actual de Sustancias						
Ausente	22 (56.41)	10 (52.63)	32 (55.17)	0.99	1	-----
Alcohol	11 (28.21)	6 (31.58)	17 (29.31)		1,20	(0,35-4,16)
Tabaco	6 (15.38)	3 (15.79)	9 (15.52)		1,10	(0,23-5,31)
Comorbilidades médicas						
Ninguna	15 (38.46)	5 (26.32)	20 (34.48)	0.84	1	-----
Crónico degenerativas	8 (20.51)	5 (26.32)	13 (22.41)		1,88	(0,42-8,47)
Ginecológicas	5 (12.82)	3 (15.79)	8 (13.79)		1,80	(0,31-10,39)
Otras [⌘]	11 (28.21)	6 (31.58)	17 (29.31)		1,64	(0,40-6,76)
Hipotiroidismo						
Ausente	35 (89.74)	16 (84.21)	51 (87.93)	0.673		-----
Presente	4 (10.26)	3 (15.79)	7 (12.07)		1,64	(0,33-8,20)
Comorbilidad Psiquiátrica						
Ausente	11 (28.21)	0 (0)	11 (18.97)	0.011		
Presente	28 (71.79)	19 (100)	47 (81.03)		6,72	(1,29-46,76)

Tabla 6 (continuación)

Comparación Características Clínicas entre grupos

		Depresión Resistente según Thase & Rush			p*	OR**	IC
		NDRT n=39	DRT n=19	Total n (%)			
Trastorno de Ansiedad							
	Ausente	27 (69.23)	4 (21.05)	31 (53.45)	0.001	8,44	(2,31-30,83)
	Presente	12 (30.77)	15 (78.95)	27 (46.55)			
Trastorno Límite de la Personalidad							
	Ausente	25 (64.1)	15 (78.95)	40 (68.97)	0.36	0,48	(0,13-1,72)
	Presente	14 (35.9)	4 (21.05)	18 (31.03)			
Distimia							
	Ausente	34 (87.18)	13 (68.42)	47 (81.03)	0.098	3,14	(0,82-12,08)
	Presente	5 (12.82)	6 (31.58)	11 (18.97)			
Comorbilidad Psiquiátrica compleja^{⌘⌘}							
	Ausente	36 (92.31)	12 (63.16)	48 (82.76)	0.01	7,00	(1,56-31,44)
	Presente	3 (7.69)	7 (36.84)	10 (17.24)			
Ideación suicida							
	Ausente	8 (20.51)	4 (21.05)	12 (20.69)	0.608	0,97	(0,25-3,73)
	Presente	31 (79.49)	15 (78.95)	46 (79.31)			
Síntomas psicóticos en episodios previos							
	Ausente	35 (92.11)	19 (100)	54 (94.74)	0.54	0.50	(0,00-4,86) \$
	Presente	3 (7.89)	0 (0)	3 (5.26)			
Gravedad de episodio actual							
	Depresión leve	0 (0)	1 (5.26)	1 (1.72)	0.19	1,00	----- ----- (0,07-1,43) (0,19-3,00)
	Depresión moderada	8 (20.51)	6 (31.58)	14 (24.14)			
	Depresión grave	17 (43.59)	4 (21.05)	21 (36.21)			
	Depresión muy grave	14 (35.9)	8 (42.11)	22 (37.93)			
Duración del último episodio (meses)							
	Agudo	24 (61.54)	4 (21.05)	28 (48.28)	0.009	4,50	(1,01-20,11)
	Subagudo	8 (20.51)	6 (31.58)	14 (24.14)			
	Crónico	7 (17.95)	9 (47.37)	16 (27.59)			

\$\$

Tabla 6 (continuación)**Comparación Características Clínicas entre grupos***Depresión Resistente según Thase & Rush*

	NDRT	DRT	<i>t</i>	<i>p</i> ***	OR	IC
	<i>n</i> =39	<i>n</i> =19				
	$\bar{x}(+DE)$	$\bar{x}(+DE)$				
Edad de inicio (años)	20.62 (8.5)	24.47(11.1)	-1,46	0.14	1,04321	(0,98-1,11)
Duración de la depresión sin tratamiento	167.94(77.6)	259(67.3)	-0,80	0.379	1	(1,00-1,00)
Numero de Episodios previos	4.256(5.65)	4.8(2.8)	-0,50	0.6338	1,02173	(0,92-1,14)
Número de Hospitalizaciones previas	1(2.3)	2.8(4.1)	-1,79	0.085	1,21491	(0,98-1,50)
Número de intentos suicidas previos	1.7(2.8)	3(5.1)	-0,90	0.34	1,08573	(0,94-1,26)
Número de Ensayos farmacológicos previos	2.4(1.8)	5.42(2.610)	-5,01	0.000	1,78489	(1,30-2,46)

* Prueba exacta de Fisher

**Cálculo de OR con prueba de Regresión logística simple

***Prueba *t* para comparación de medias

⌘ Otras enfermedades médicas (infecciosas, respiratorias, oncológicas, neurológicas, dermatológicas)

⌘⌘ presencia de más de 3 o más diagnósticos psiquiátricos concomitantes

\$ Cálculo del OR con prueba de Regresión logística exacta

\$\$ Este renglón se excluyó para el cálculo de OR

^Severidad medida con escala de HamD-21: 0-7sin depresión, 8-13 leve, 14-18 moderado, 19-22 grave, >23 muy grave

Regresión logística para la determinación de los predictores de resistencia al tratamiento.

En el modelo de regresión logística múltiple se incluyeron las variables sociodemográficas y clínicas asociadas a la DRT del análisis bivariado (edad, antecedentes heredofamiliares y trastornos de ansiedad). De acuerdo al modelo ajustado los resultados mostraron que la presencia de antecedentes heredofamiliares positivos para depresión se encuentran asociados a la depresión resistente e incluso aumentan la fuerza de asociación si se realiza el ajuste por el efecto de la edad. Además el modelo explica que los trastornos de ansiedad comórbidos se encuentran asociados con la resistencia a tratamiento independientemente del efecto de la edad y de los antecedentes heredofamiliares. En cuanto a la edad, el modelo ajustado señala también un aumento 1.06 veces la probabilidad para presentar resistencia, sin embargo se toma con cautela este resultado debido a que el IC se encuentra marginal. (Tabla 7)

Tabla 7
Regresión logística para la determinación de los predictores de resistencia

	β	<i>OR</i>	<i>p</i>	<i>95% IC</i>
Edad	0.06	1.06	0.05	(1.0-1.13)
Depresión en familiares de primer grado	1.64	5.17	0.03	(1.15-23.3)
Trastornos de Ansiedad	1.85	6.38	0.01	(1.5-26.5)

Percepción de Discapacidad entre los pacientes con depresión con resistencia a tratamiento y sin resistencia

Al realizar el análisis entre los grupos encontramos que existe mayor discapacidad global en los pacientes con DRT ($t(54)=2.27$, $p < 0.05$) aunque como fue mencionado en la sección anterior, ambos puntajes globales en el WHODAS 2.0 corresponden a una disfunción severa (Tabla 8). La percepción de discapacidad entre aquellos que mantienen una actividad laboral y/o académica mostraron una tendencia de ser mayor en los DRT.

Al evaluar por separado los dominios de funcionamiento (Figura 2), los pacientes con DRT presentan mayor dificultad en el dominio de *moverse a su alrededor* ($t(54)=2.5$, $p < 0.05$), y una tendencia de mostrar mayor dificultad en el dominio de *comunicación y comprensión* en contraste con el grupo de los NDRT. El resto de las áreas de funcionamiento resultaron afectadas de forma similar.

Predictores de discapacidad

Se realizó un modelo de regresión lineal con el puntaje global del WHODAS y las variables clínicas asociadas a resistencia. Sin embargo en nuestra muestra no se encontraron otros predictores clínicos para discapacidad de forma independiente.

Tabla 8**Comparación de la Discapacidad por WHODAS 2.0**

<i>Dominios de funcionamiento</i>	NDRT <i>n=38</i>		DRT <i>n=17</i>		<i>t</i> *	<i>p</i>	<i>beta</i> **	95% IC
	<i>Media</i> ± <i>DE</i>		<i>Media</i> ± <i>DE</i>					
Dominio 1: Comunicación y Comprensión	47.23	23.9	58.82	19.64	1.75	0.08	11.58	(-1.70-24.87)
Dominio 2: Capacidad para moverse a su alrededor	45.10	28.77	64.00	17.75	2.5	0.02	18.90	(3.72-34.09)
Dominio 3: Cuidado Personal	38.68	26.72	50.59	23.57	1.58	0.12	11.90	(-3.21-27.01)
Dominio 4: Relacionarse con otras personas	59.65	31.69	74.02	24.09	1.66	0.10	14.37	(-2.95-31.70)
Dominio 5: Actividades de la vida diaria (hogar)	70.79	31.22	82.94	25.43	1.41	0.17	12.15	(-5.17-29.47)
Dominio 5: Actividades de la vida diaria (trabajo)	59.61	34.63	81.63	20.94	1.59	0.12	22.02	(-6.16-50.19)
Dominio 6: Participación en sociedad	74.46	20.06	81.86	14.50	1.37	0.18	7.41	(-3.45-18.28)
Puntaje Global en personas con actividad laboral	53.30	19.53	66.85	8.41	1.77	0.09	13.55	(-2.03-29.12)
Puntaje Global	57.20	20.35	69.44	12.98	2.27	0.03	12.23	(1.44-23.02)

*Prueba *t* para comparación de medias

**Coeficiente beta calculado con Regresión lineal

Puntuación de acuerdo a la CIF: 0-5 Ninguna discapacidad; 6-25 discapacidad leve; 26-49 discapacidad moderada; 50-95 discapacidad severa; 96-100 discapacidad extrema

Figura 2. Dominios de funcionamiento de la escala WHODAS 2.0

Figura 2. Dominios de funcionamiento WHODAS 2.0

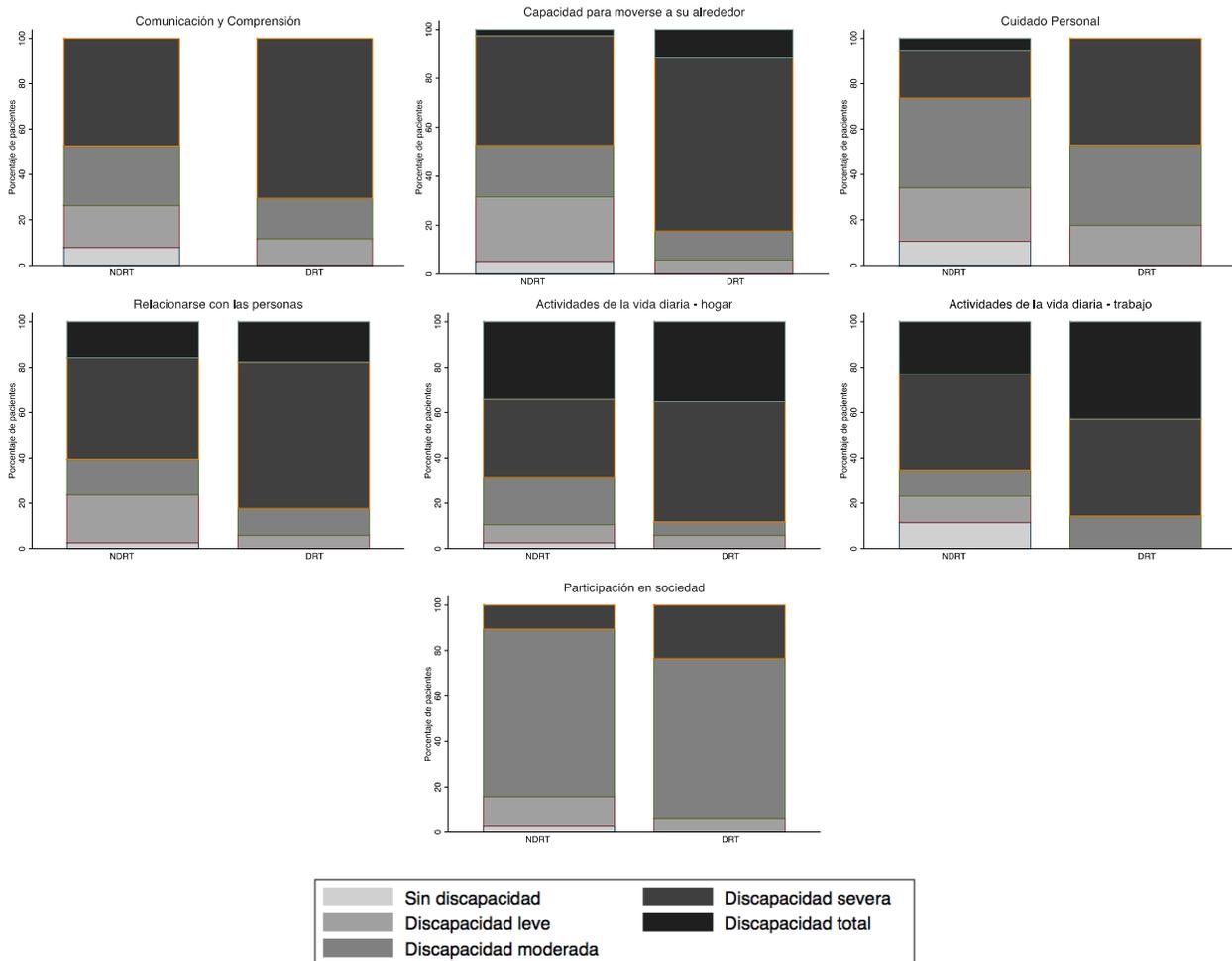
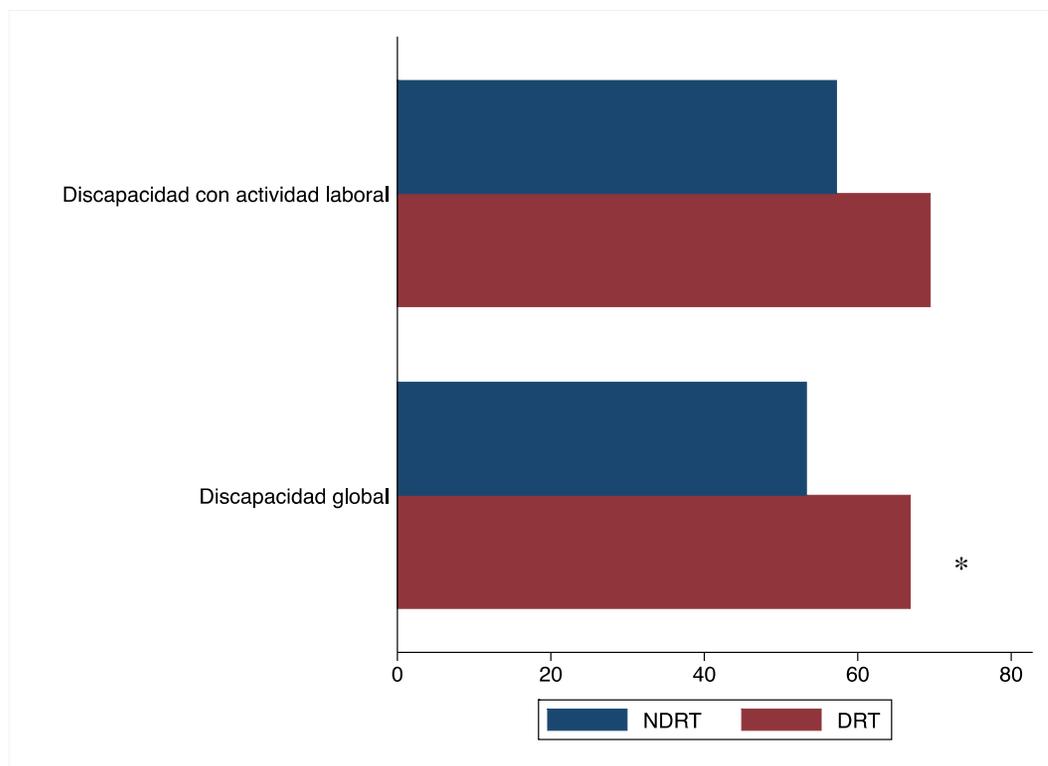


Figura 3. Comparación de la Discapacidad por WHODAS 2 entre los grupos



Capítulo 9. DISCUSIÓN

Como ha sido ampliamente descrito, la depresión es un trastorno mental cuya cronicidad y severidad ocasionan una importante disminución en el funcionamiento del individuo que la padece y conlleva enormes costos a nivel personal, familiar, económico y social (Panzarino P Jr. 1998;59; Ustün TB, 2000). Esto es especialmente relevante para un determinado grupo de pacientes con depresión que no responden adecuadamente al tratamiento antidepresivo convencional que reta a las diversas clasificaciones y abordajes diagnósticos así como las diferentes opciones terapéuticas existentes en la actualidad. (Crown WH, et al. 2002).

Uno de los desafíos que con frecuencia se enfrentan los clínicos al estudiar la DRT es la propia definición de resistencia a tratamiento. En la actualidad se define como la falta de respuesta clínica de un sujeto sometido a un tratamiento farmacológico. Sin embargo, la resistencia supone un fenómeno con mayor complejidad que debe ser calificado no solamente por el número de compuestos químicos utilizados y que no exhiben la respuesta teóricamente esperada. Por ello varios grupos han propuesto diversas definiciones basadas en clasificaciones que van desde las más conservadoras que solo basan la respuesta en el número de fármacos hasta las que integran la calidad de parámetros clínicos como duración de la depresión y severidad de los síntomas (Petersen *et al* 2005; Fekadu A, 2009).

En este trabajo las escalas que se utilizaron para la valoración de la DRT fueron MSM y T&R. Se observó una proporción mayor de pacientes DRT al utilizar la escala MSM en contraste con los detectados con el T&R (32.8% de acuerdo a T&R vs. 96.4% con el MSM). A pesar de que el MSM tiene una aparente ventaja al incluir parámetros clínicos (duración y severidad) para considerar el constructo de resistencia, esta clasificación parece no discriminar adecuadamente los casos de DRT. Así mismo la MSM incluye otras variables además del uso de

antidepresivos, como es la utilización de fármacos potenciadores y la aplicación de TEC que podrían influir en los resultados. Por otro lado la escala de T&R es muy limitada ya que solo clasifica en base a las clases farmacológicas de antidepresivos lo que ha sido ampliamente criticado (Ruhé HG, 2012) ya que no existe evidencia suficiente que determine una diferencia en la eficacia de un grupo farmacológico sobre el otro. Sin embargo en este estudio a pesar de contar con una confiabilidad moderada, la deficiente especificidad del MSM no permitió el análisis subsiguiente de las características clínicas basadas en este método.

Los estudios previos que han intentado identificar factores socio-demográficos asociados a resistencia a tratamiento han arrojado resultados variables principalmente por la versatilidad metodológica de los estudios para DRT (Souery D, 2006.) A pesar de que la edad y el sexo se han descrito como potenciales factores de riesgo para presentar resistencia a tratamiento, estas variables no han sido consistentemente apoyadas en la literatura psiquiátrica. Al analizar las características sociodemográficas de la presente tesis se observó al grupo de pacientes DRT de mayor edad que los NDRT señalando a la edad como un factor asociado a la resistencia y al aumentar la edad aumentan las probabilidades de no responder adecuadamente a tratamiento antidepresivo, de hecho numerosos estudios han indicado que pacientes adultos mayores se encuentran en mayor riesgo de no mostrar respuesta clínica a los tratamientos antidepresivos y un retraso en alcanzar remisión de los síntomas (Souery D, 1999; Mulsant BH, 1998). Por otro lado, se ha propuesto que muchos pacientes mayores son erróneamente clasificados como resistentes a tratamiento debido a factores relacionados con el diagnóstico y el tratamiento, específicamente factores que puedan contribuir a una respuesta antidepresiva inadecuada, tal vez un diagnóstico incorrecto o incompleto o por condiciones médicas comórbidas no reconocidas

así como ensayos antidepresivos inadecuados. (Mulsant BH,1998; Flint AJ, 2002; Dyck MJ, 1994)

Al revisar las demás características socio-demográficas de la muestra, sobresale el hecho de que el sexo femenino predomina en la muestra. Es reconocido que las mujeres presentan una prevalencia mayor para el diagnóstico de TDM y por ello el rol del sexo se ha postulado como un potencial factor de riesgo para la resistencia a tratamiento. De acuerdo con la literatura inicial acerca de la DRT, las mujeres tendían a mostrar mayor grado de severidad de resistencia en comparación con los hombres (Fagiolini A & Kupfer DJ 2003; Souery D, 1999) pero a pesar del respaldo inicial para este hallazgo, la evidencia reciente se ha tornado más crítica acerca de esta relación entre el sexo femenino y la resistencia a tratamiento así como nuestros resultados los cuales difieren de ese planteamiento. Los estudios más recientes que cuestionan dicha asociación resaltan las limitaciones metodológicas de los estudios que la apoyan, por ejemplo la diferencia de prevalencia en depresión entre hombres y mujeres así como las limitaciones metodológicas de los estudios iniciales de DRT (e.g. muestras mezcladas de T. bipolar y unipolar, variaciones en la operacionalización de las variables, y del número de muestra entre otros) (Malhi GS, et al. 2005; Dyck MJ, 1994; Nierenberg AA, 1990).

En el estudio de la resistencia a tratamiento, es reconocido el papel de la comorbilidad médica y psiquiátrica. Si bien nuestros hallazgos sobre la comorbilidad médica no arrojaron evidencia congruente con lo descrito, fue consistente con la presencia concomitante de otras patologías psiquiátricas en la que sobresalen los trastornos de ansiedad. Existen estudios que han planteado que la comorbilidad ansiosa provoca una pobre respuesta, una alta incidencia de efectos adversos e intolerabilidad sobre todo a antidepresivos de primera línea (Howland RH., et

al 2009). Esto implica un gran impacto en el DRT ya que se pronostica una pobre respuesta al tratamiento a largo plazo en los pacientes con esta comorbilidad (Russell JM et al 2001).

Como observamos en nuestra muestra, la presencia de antecedentes heredofamiliares para depresión se encuentra asociado y aumenta las probabilidades de que se presente resistencia a tratamiento. A pesar de que la asociación entre historia familiar de depresión y la DRT no ha sido suficientemente clarificada en estudios clínicos, algunos estudios han sugerido que aquellos pacientes que poseen una historia familiar de TDM presentan aumento en la severidad de la sintomatología. (Serreti A., et al 2014) y una mayor duración del tratamiento mismo hasta presentar remisión de síntomas (Husain S., et al 2009). Además, los pacientes con una historia familiar de depresión poseen alta probabilidad de presentar sintomatología residual tras un tratamiento adecuado, misma que es un factor de riesgo conocido de la DRT. (Serreti A., et al 2014)

Uno de los focos cardinales del presente estudio fue el estudio de la relación entre la resistencia a tratamiento y la percepción de discapacidad, por lo que no fue sorprendente observar que ambos grupos de pacientes deprimidos presentaron altos niveles de disfunción. Lo más sobresaliente tal como se predijo, la resistencia a tratamiento aumentó la probabilidad de generar una mayor disfunción en las áreas vitales de la vida y una mayor percepción de discapacidad. La investigación clínica de los trastornos afectivos sugiere que la DRT podría representar una de las formas más graves de depresión y el estrés percibido por las repercusiones en la salud y las consecuencias sociales debido a la reducida productividad. Este hallazgo coloca a la DRT potencialmente como un trastorno aún más discapacitante.

El estudio de predictores en la clínica repercute en un adecuado abordaje y manejo de pacientes. Por ejemplo, la identificación temprana de ciertos factores clínicos puede anticipar la presencia de resistencia al tratamiento y así como clarificar cuáles factores son los que puedan tener un peso mayor en la predicción de la calidad de la respuesta del paciente a los tratamientos habituales antidepresivos. Por otro lado permitirá elevar el esfuerzo para evitar tanto las complicaciones en el curso y evolución así como aspirar a acortar el tiempo que duren los síntomas que generan más discapacidad.

Existen limitaciones inherentes al modelo metodológico utilizado ya que nos permite estimar las asociaciones entre los factores clínicos más relevantes en el curso y evolución de la depresión pero no podemos calcular propiamente el riesgo de desarrollar o no resistencia sin un enfoque longitudinal. El número de muestra calculado inicialmente por métodos probabilísticos ($n=23$) supone un reto a enfrentar en una realidad clínica vivida en instituciones públicas. Es decir, el reclutamiento de los casos de DRT es difícil debido a la factibilidad de encontrar casos en servicios de consulta externa donde los pacientes no son citados en una frecuencia menor a 3 meses, el seguimiento no es regular y existe un alto porcentaje de pacientes que abandonan los servicios de salud mental. Por estas situaciones se presenta este trabajo con un número de muestra por debajo del cálculo probabilístico. Al revisar diversos estudios con pacientes resistentes a tratamiento también son reportados números de muestra similares que aunque son realizados en escenarios internacionales, las barreras en la atención seguramente son compartidas independientemente del país donde se realicen las investigaciones.

Se encontró que ambos grupos son diferenciados por escasas características particulares, pero no logran identificar con precisión un grupo distintivo de pacientes que presentan resistencia. Esto podría explicarse por una muestra limitada con insuficiente poder estadístico

para establecer asociaciones estadísticamente significativas, aun cuando la tendencia de los resultados nos indiquen una posible asociación verdadera. Por otro lado, desde un punto de vista teórico, no se brinda una respuesta parsimónica de la presencia de resistencia, arrojando más similitudes que diferencias por lo que no podemos apostar a un solo elemento – el número de ensayos antidepressivos- como pauta para evaluar un fenómeno tan complejo.

Existen numerosas aristas que analizar, desde las inherentes a los sujetos, por ejemplo marcadores genéticos, biológicos y psicológicos como resiliencia y afrontamiento así como factores contextuales como el apoyo social y violencia, el acceso a servicios de salud y las trayectorias diagnósticas. En este último factor, el diagnóstico incorrecto y la falla en la prescripción de un correcto tratamiento de la depresión de forma oportuna también predispone a alargar la duración de los síntomas. En este trabajo se realizó en cada paciente una historia farmacológica precisa para establecer de forma certera el número verdadero de ensayos adecuados recibidos por lo que deja prácticamente fuera la duda acerca de una adecuada clasificación de acuerdo a las escalas mencionadas.

En la misma línea, al evaluar la presencia de discapacidad en ambos grupos de pacientes debemos intentar dar respuesta a cuales otros factores, además de los biológicos, producen un efecto devastador en el funcionamiento de las personas. Como un paso inicial, este trabajo contribuyó al presentar de forma objetiva con datos estadísticos, que una de las formas más graves de depresión tiene mayor posibilidad de ocasionar mayor disfunción y percepción de discapacidad. Con ello se plantea un reto aun mayor en la rehabilitación de dichos pacientes ya que al estar profundamente afectadas la mayoría de las áreas de funcionamiento, menores son la estrategias u opciones de tratamiento con las que cuentan los individuos para lograr la remisión de los síntomas, esto trae como consecuencia un círculo vicioso. Por otro lado, evidencia

también la necesidad de integrar alternativas terapéuticas en el manejo de los pacientes deprimidos, incluyendo intervenciones de corte psicosocial, rehabilitación física y cognoscitiva desde el inicio del tratamiento para evitar la disfunción que culmina en discapacidad. Es necesario por tanto abandonar la visión puramente farmacológica en el tratamiento de la depresión.

Capítulo 10. CONCLUSIONES

La DRT permanece como un reto para los servicios médicos, psiquiátricos y psicológicos alrededor del mundo y frecuentemente representa un problema en la práctica clínica ya que se trata de una condición seria que necesita cuidado particular. La falta de un consenso acerca 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 así como su colaboración para tomar más de un medicamento.

El reconocimiento de predictores clínicos contribuirá a una atención más rápida para aquellos pacientes que muestren un patrón particular en su cuadro clínico y sea posible anticipar un caso de resistencia antes de que se desarrolle. En esta situación, el especialista podrá tomar decisiones terapéuticas más acertadas para evitar o disminuir la discapacidad que puede ser favorecida por esta condición específica. La prevención de la discapacidad y la preservación de la funcionalidad social y laboral son prioridades que los clínicos deben tener presentes en su toma de decisiones y en el cuidado de la salud de pacientes con enfermedades crónicas.

Las limitaciones en la muestra en el presente trabajo, no permitió la identificación de otros factores clínicos que pueden predecir resistencia y a su vez discapacidad. Se requiere ampliar el número de muestra para aumentar la fuerza de asociación. Además agregar un grupo control de pacientes deprimidos respondedores a tratamiento antidepresivo podrá brindar mayor solidez estadística a las diferencias encontradas entre los grupos.

Para un mayor entendimiento de la creciente frecuencia de la DRT, se requieren investigaciones en el futuro que exploren factores psicosociales que puedan influir en el diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo mayor, por ejemplo el afrontamiento, la resiliencia, el apoyo social, el estigma y la violencia, para así poder entender mejor el papel que juegan en la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, el adecuado reconocimiento de esta forma de presentación del TDM abre nuevos retos en el tratamiento farmacológico, con el desarrollo de nuevos medicamentos que tienen por objetivo lograr con mayor rapidez la remisión de los síntomas y mantener a largo plazo la respuesta a tratamiento. Pero también constituye un área de oportunidad para los abordajes psicoterapéuticos y psicosociales con la finalidad de lograr el mantenimiento de la remisión de los síntomas, prevenir discapacidad y mejorar la calidad de vida.

Referencias

1. Abbasi, S.H., Hosseini, F., Modabbernia, A., Ashrafi, M., Akhondzadeh, S., 2012. Effect of celecoxib add on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo- controlled study. *J. Affect. Disord.* 141(2–3), 308–314.
2. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th Ed). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
3. Balestri M., Calati R., Souery D., Kautsky A., Kasper S., Montgomery A., Zohar J., Mendlewicz J., Serretti A. (2016) Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression : A prospective European multicenter study. *Journal of affective disorders.* 189(2016). 224-232.
4. Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Degenhardt L, Whiteford HA. The global burden of mental and substance use disorders: changes in estimating burden between GBD1990 and GBD2010. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2014 Sep;23(3):239-49.
5. Bergman, J., Miodownik, C., Palatnik, A., Lerner, V., 2011. Efficacy of bupropion XR in treatment-resistant elderly patients: a case series study. *Clin. Neuropharmacol.* 34, 17–20.
6. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry.* 2007;52:46-54.
7. Berlim, M.T., Turecki, G., 2007b. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17 (11), 696–707
8. Berlim, M.T., Fleck, M.P., Turecki, G., 2008. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann. Med.* 40, 149–159.
9. Bird D, Haddad PM, Dursun SM. An overview of the definition and management of treatment-resistant depression. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2002;12:92-101

10. Bromet E., Andrade L.H., Hwang I., Sampson N.A., Alonso J., de Girolamo G., de Graaf R., Demyttenaere K., Hu C., Iwata N., Karam A.N., Kaur J., Kostyuchenko S., Lépine J.P., Levinson D., Matschinger H., Mora M.E., Browne M.O., Posada-Villa J., Viana M.C., Williams D.R. & Kessler R.C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, 26(9):90-97.
11. Burrows GD, Norman TR, Judd FK. Definition and differential diagnosis of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(suppl 2):5-10.
12. Cain, R.A.,2007.Navigating the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study :practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. *Prim.Care* 34,505–519,vi.
13. Cha, D.S.,McIntyre,R.S.,2012.Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. *Expert Opin. Pharmacother*. 13(11),1587–1598.
14. Conde. V, Franch .J.L.(1984). Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología de los trastornos angustiosos y depresivos. Madrid: Upjohn SA.
15. Corona R., Berlanga C, Gutiérrez Mora D, Fresán A. La detección de casos de trastorno bipolar por medio de un instrumento de tamizaje: El cuestionario de trastornos del ánimo versión en español. *Salud Mental*, vol. 30, núm. 2, marzo-abril, 2007, pp. 50-57.
16. Covi L, Lipman RS, Alarcon R, Smith VK. Drug and psychotherapy interactions in depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:502–8.
17. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER et al. The impact of treatment resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:963-971.
18. DeBattista, C.,Doghramji,K.,Menza,M.A.,Rosenthal,M.H.,Fieve,R.R.,2003. Adjunct modafinil for the short term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J.Clin.Psychiatr*. 64(9),1057–1064.

19. Diazgranados,N.,Ibrahim,L.A.,Brutsche,N.E.,Ameli,R.,Henter,I.D.,Luckenbaugh,D.A., et al.,2010. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder .*J.Clin.Psychiatr.* 71(12),1605–1611.
20. Downing RW, Rickels K. Predictors of amitriptyline response in outpatient depressives. *J Nerv Ment Dis* 1972;154:248–63.
21. Dunlop,B.W.,Crits-Christoph,P. ,Evans,D.L. ,Hirschowitz,J. ,Solvason,H.B. ,Rickels,K. , et al.,2007. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study .*J.Clin. Psychopharmacol.* 27(6),614–619.
22. Dyck MJ. Treatment-resistant depression: a critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry.* 1994;28:34-41.
23. Dyck MJ. Treatment-resistant depression: a critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry.* 1994;28:34-41.
24. Epping-Jordan JE, Chatterji S, Ustun TB. The World Health Organization Disability Assessment Schedule II. (WHO DAS II): a tool for measuring clinical outcomes. Oral presentation, NIMH Mental Health Services Research Meeting, Washington, DC, July 2000.
25. Fagiolini A & Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry.* 2003;53:640-648.
26. Fagiolini, A., & Kupfer, D. J. (2003). Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry*, 53(8), 640-648.
27. Fava M, Kaji J, Davidson K. Pharmacologic strategies for treatment resistant major depression. In: Pollack MH, OttoMW, Rosenbaum JF, editors. *Challenges in clinical practice: pharmacologic and psychosocial strategies.* NewYork: The Guilford Press; 1996

28. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53:649-659.
29. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Apr 15;53(8):649-59. Review.
30. Fava, M., Davidson, K.G., 1996. Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 19 (2), 179–200
31. Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A., Lagomasino, I., Sonawalla, S., Tedlow, J., Worthington, J., Baer, L., Rosenbaum, J.F., 2002. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and non-responders to fluoxetine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22, 379–387.
32. Fava, M., Thase, M.E., DeBattista, C., 2005. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J. Clin. Psychiatr.* 66(1), 85–93.
33. Fawcett, J., Kravitz, H.M., 1985. Treatment refractory depression. In: Schatzberg, A.F. (Ed.), *Common Treatment Problems in Depression*. American Psychiatric Press, Washington DC
34. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, Cleare AJ. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):177-84.
35. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):952-7.
36. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11)

37. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, Whiteford HA. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013 Mar;43(3):471-81.
38. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley; 1986
39. Flint AJ. Treatment-resistant depression in late life. *CNS Spectr*. 2002;7:733-738.
40. Frenk J, Lozano R, González MA. *Economía y salud: propuesta para el avance del sistema de salud en México*. México DF: Fundación Mexicana para la Salud; 1999
41. Gilbody, S., Sheldon, T., & House, A. (2008). Screening and case-finding instruments for depression: A meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 178, 997–1003.
42. Gray DB, Hendershot GE. The ICIDH-2: developments for a new era of outcomes research. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;12(Suppl 2):S10–4
43. Greden, J. F. (2001). The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 16, 26-31.
44. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 1993;54:405–18.
45. Guscott, R., & Grof, P. (1991). The clinical meaning of refractory depression: A review for the clinician. *Am J Psychiatry*, 148(6), 695-704.
46. Hamilton M (1966) Assessment of change in psychiatric state by means of rating scales. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* **59 (Suppl. 1)**
47. Hamilton, M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. **23**: 56-62
48. Hamilton, M (1980) Rating depressive patients. *Journal of Clinical Psychiatry*.**41**: 21-24
49. Heimann, H., 1974. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol*. 7 (3), 139–144.

50. Hirschfeld RM, Russell JM, Delgado PL, Fawcett J, Friedman RA, Harrison WM, et al. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(12):669–75.
51. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000 Nov;157(11):1873-5.)
52. Howland, R.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Trivedi, M.H., Warden, D., Fava, M., Davis, L.L., Balasubramani, G.K., McGrath, P.J., Berman, S.R., 2009. Concurrent anxiety and substance use disorders among outpatients with major depression :clinical features and effect on treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 99,248–260.
53. Husain MM, Rush AJ, Wisniewski SR, McClintock SM, Fava M, Nierenberg AA, et al. Family history of depression and therapeutic outcome: findings from STAR*D. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70:185-95.
54. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Normand WH. Recovery and major depression: factors associated with twelve-month outcome. *Am J Psychiatry* 1992;149:93–9.
55. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW. Long term outcome of episodes of major depression. *JAMA* 1984;252:788–92.
56. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5 year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(16):809–16.
57. Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(suppl 8):5-12.
58. Kellner, C.H., Greenberg, R.M., Murrough, J.W., Bryson, E.O., Briggs, M.C., Pasculli, R.M., 2012. ECT in treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatr.* 169(12), 1238–1244.

59. Kennedy, S.H., Giacobbe, P., Rizvi, S.J., Placenza, F.M., Nishikawa, Y., Mayberg, H.S., et al., 2011. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am. J. Psychiatr.* 168(5), 502–510.
60. Kennedy, S.H., Lam, R.W., Parikh, S.V., Patten, S.B., Ravindran, A.V., 2009b. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Introduction. *J. Affect. Disord.* 117 (Suppl 1), S1–S2.
61. Koivumaa-Honkanen H, Honkanen R, Antikainen R, Hintikka J, Laukkanen E, Honkalampi K, et al. Self-reported life satisfaction and recovery from depression in a 1-year prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(1):38–44.
62. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(suppl 16):18-25.
63. Krahn GL. WHO World Report on Disability: a review. *Disabil Health J.* 2011 Jul;4(3):141-2.
64. Kucyi, A., Alsuwaidan, M.T., Liauw, S.S., McIntyre, R.S., 2010. Aerobic physical exercise as a possible treatment for neurocognitive dysfunction in bipolar disorder. *Postgrad. Med.* 122 (6), 107–116.
65. Lam, R.W., Kennedy, S.H., Grigoriadis, S., McIntyre, R.S., Milev, R., Ramasubbu, R., et al., 2009. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J. Affect. Disord.* 117(Suppl. 1), S26–S43.
66. Lara Muñoz M.C., Borges G, Medina-Mora M. E., *et al.* Social cost of mental disorders: disability and work days lost results from the Mexican Survey of Psychiatric Epidemiology. *Salud Mental* 2007; 30 (5):4-11
67. Lozano R, Gómez-Dantés H, Garrido-Latorre F, Jiménez-Corona A, Campuzano-Rincón JC, Franco-Marina F, Medina-Mora ME, Borges G, Naghavi M, Wang H, Vos T, Lopez AD, Murray

- CJ. [Burden of disease, injuries, risk factors and challenges for the health system in Mexico].
 Salud Publica Mex. 2013 Dec;55(6):580-94
68. Luciano JV., Ayuso-Mateos JL., Fernandez A., Aguado J., Serrano-Blanco A., Roca M., Haro JM., (2010) Utility of the twelve-item World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO-DASII) for discriminating depression “caseness” and severity in Spanish primary care patients. *Qual Life Res.* 19(1):97-101
69. Malhi , G. S., Parker, G., Crawford, J., Wilhelm, K., & Mitchell, P. B. (2005). Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(4), 302-309
70. Malhi GS, Parker GB, Crawford J, et al. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:302-309.
71. McIntyre, R.S., O'Donovan, C., 2004. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can. J. Psychiatr.* 49(3 Suppl. 1), 10S–16S.
72. Medina-Mora M.E., Borges G., Lara C., Benjet C., Blanco J., Fleiz C., Villatoro J., Rojas E. & Zambrano J. (2005). Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychol Med*, 35(12):1773-1783.
73. Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: Lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry* 2007; 190:521-528.
74. Medina-Mora, Ma. Elena ; Borges, Guilherme ; Lara Munoz, Carmen ; Benjet, Corina ; Blanco Jaimes, Jerónimo ; Fleiz Bautista, Clara ; Villatoro Velázquez, Jorge ; Rojas Guiot, Estela ; Zambrano Ruíz, Joaquín ; Casanova Rodas, Leticia ; Aguilar-Gaxiola, Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. 2003 *Salud Mental*. vol. 26 4.1-16.

75. Mischoulon D. An approach to the patient seeking psychiatric disability benefits. *J Am Acad Psychiatry Law* 1999;23 (3):128–36.
76. Moos RH. Depressed outpatients' life contexts, amount of treatment, and treatment outcome. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:105–12.
77. Mulsant BH, Pollock BG. Treatment-resistant depression in late life. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998; 11:186-193
78. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197-223.
79. Murray CJL, Lopez AD, editors (1996) *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge (Massachusetts): Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization & the World Bank.
80. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause. 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498–504.
81. Nasso, E.D., Chiesa, A., Serretti, A., DeRonchi, D., Mencacci, C., 2011. Clinical and demographic predictors of improvement during duloxetine treatment in patients with major depression: an open-label study. *Clin. Drug Investig.* 31, 385–405.
82. Nelsen, M. R., & Dunner, D. L. (1995). Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res*, 29(1), 43-50.
83. Nelson, J.C., Papakostas, G.I., 2009. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo controlled randomized trials. *Am. J. Psychiatr.* 166(9), 980–991.

84. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:39-47; discussion 48-50.
85. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:39-47; discussion 48-50.
86. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 16):5-9.
87. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med*. 2010;40:41-50.
88. Organización Mundial de la Salud. (2001). Informe sobre la Salud en el Mundo Salud Mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza: World Health Organization
89. Organización Panamericana de la Salud. CIE-10 : Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., cop. 1995
90. PAHO/WHO Panamerican Health Organization, World Health Organization 2012
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7305&Itemid=1926&lang=en
91. Panzarino P Jr. The costs of depression: direct and indirect; treatment versus nontreatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(supl 20):11-14.
92. Papakostas, G.I.,Petersen,T.,Pava,J.,Masson,E.,Worthington3rd,J.J.,Alpert,J.E., Fava,M.,Nierenberg,A.A.,2003.Hopelessness and suicidal ideation in outpatients with treatment resistant depression: prevalence and impact on treatment outcome. *J.Nerv.Ment.Dis*. 191,444–449.

93. Perlis, R.H., Alpert, J., Nierenberg, A.A., Mischoulon, D., Yeung, A., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2003. Clinical and sociodemographic predictors of response to augmentation, or dose increase among depressed outpatients resistant to fluoxetine 20mg/day. *Acta Psychiatr. Scand.* 108, 432–438.
94. Perlis, R.H., Iosifescu, D.V., Alpert, J., Nierenberg, A.A., Rosenbaum, J.F., Fava, M., 2004. Effect of medical comorbidity on response to fluoxetine augmentation or dose increase in outpatients with treatment-resistant depression. *Psychosomatics* 45, 224–229.
95. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, Kant A, Guyker WM, Iosifescu DV, Yeung AS, Nierenberg AA, Fava M. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Aug;25(4):336-41.
96. Petersen T., Papakostas G., Mahal Y., Guyker WM., Beaumont EC., Alpert JE., Fava M., Nierenberg AA., (2004). Psychosocial functioning in patients with treatment resistant depression. *Eur Psychiatry*; 19 (4):196-201.
97. Petersen, T., Gordon, J.A., Kant, A., Fava, M., Rosenbaum, J.F., Nierenberg, A.A., 2001. Treatment resistant depression and axis I comorbidity. *Psychol. Med.* 31, 1223–1229.
98. Petersen, T., Hughes, M., Papakostas, G.I., Kant, A., Fava, M., Rosenbaum, J.F., Nierenberg, A.A., 2002. Treatment-resistant depression and Axis II comorbidity. *Psychother. Psychosomat.* 71, 269–274.
99. Price LH, Charney DS, Heninger GR. Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1387–92.
100. Riise T, Lund A. Prognostic factors in major depression: a long-term follow-up study of 323 patients. *J Affect Dis* 2001;65(3):297–306.
101. Ros S, Agüera L, de la Gándara J, et al. Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:14-24, 36.

102. Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J, Smith G. Expenditures for the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155(7):883–8.
103. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2012;137(1-3):35-45.
104. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(11):1905-17
105. Rush, A.J., Kraemer, H.C., Sackeim, H.A., Fava, M., Trivedi, M.H., Frank, E., Ninan, P.T., Thase, M.E., Gelenberg, A.J., Kupfer, D.J., Regier, D.A., Rosenbaum, J.F., Ray, O., Schatzberg, A.F., 2006. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol.: Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 31, 1841–1853.
106. Russell, J.M., Koran, L.M., Rush, J., Hirschfeld, R.M., Harrison, W., Friedman, E.S., Davis, S., Keller, M., 2001. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. *Depression Anxiety* 13, 18–27.
107. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:10-7.
108. Sagud, M., Mihaljevic-Peles, A., Uzun, S., Cusa, B.V., Kozumplik, O., Kudlek-Mikulic, S., Mustapic, M., Barisic, I., Muck-Seler, D., Pivac, N., 2013. The lack of association between components of metabolic syndrome and treatment resistance in depression. *Psychopharmacology* 230, 15–21.
109. Sanchez-Moreno J, Villagran JM, Gutierrez JR, Camacho M, Ocio S, Palao D, Querejeta I, Gascon J, Sanchez G, Vieta E; EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group. Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008 May;10(3):400-12.;

110. Scott J, Barker WA, Eccleston D. The Newcastle chronic depression study. Patient characteristics and factors associated with chronicity. *Br J Psychiatry* 1988;152:28–33.
111. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(7):785-795.
112. Serrati A., Chiesa A., Calati R., Sentissi O., Akimova E., Kasper S., Zohar J., De Ronchi D., Mendlewicz O., Amital D., Montgomery S., Souery D. Family history of major depression and residual symptoms in responder and non-responder depressed patients. *Compr Psychiatry* 2014; 55(1):51-5.
113. Simon GE, Revicki DA, Grothaus L, VonKorff M. SF-36 summary scores: are physical and mental health truly distinct? *Med Care* 1998;36:567–72.
114. Slone LB, Norris FH, Murphy AD, Baker CK et al. Epidemiology of major depression in four cities in Mexico. *Depress Anxiety* 2006; 23(3):158-167.
115. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9:83-91.
116. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(suppl 6): 16-22.)
117. Souery D, Van der Auwera K. The multiple facets of treatment-resistant depression. *CNS Spectr.* 2004;9:803-807.
118. Souery, D., Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry, 67 Suppl 6*, 16-22.
119. Souery, D., Amsterdam, J., de Montigny, C., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Lipp, O., Racagni, G., Zohar, J., Mendlewicz, J., 1999. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur. Neuropsychopharmacol.: J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 9, 83–91.

120. Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., Mendlewicz, J., 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J. Clin. Psychiatry* 68, 1062–1070.
121. Spielmans, G.I., Berman, M.I., Linardatos, E., Rosenlicht, N.Z., Perry, A., Tsai, A.C., 2013. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med.* 10 (3).
122. Srijan Sen et al. Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64(6):527-532
123. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Supl13):23-29.
124. Thase, M.E., Rush, A.J., Howland, R.H., Kornstein, S.G., Kocsis, J.H., Gelenberg, A.J., Schatzberg, A.F., Koran, L.M., Keller, M.B., Russell, J.M., Hirschfeld, R.M., LaVange, L.M., Klein, D.N., Fawcett, J., Harrison, W., 2002. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 59 (3), 233–239
125. Trivedi, M.H., Kleiber, B.A., 2001. Using treatment algorithms for the effective management of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 62 (Suppl 18), 25–29.
126. Trivedi, M., Culter, A., Richards, C., Lasser, R., Geibel, B., Gao, J., et al., 2013. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with major depressive disorder treated with an antidepressant. In: *Proceedings of the American Psychiatric Association 164th Annual Meeting*. Honolulu, HI.

127. Trivedi, M.H., Greer, T.L., Church, T.S., Carmody, T.J., Grannemann, B.D., Galper, D.I., et al., 2011. Exercise as an augmentation treatment for non remitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. *J. Clin. Psychiatr.* 72(5), 677–684.
128. Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Warden, D., McKinney, W., Downing, M., Berman, S.R., Farabaugh, A., Luther, J.F., Nierenberg, A.A., Callan, J.A., Sackeim, H. A., 2006. Factors associated with health-related quality of life among out-patients with major depressive disorder: a STAR* Dreport. *J. Clin. Psychiatry* 67, 185–195.
129. Uher, R., Maier, W., Hauser, J., Marusic, A., Schmael, C., Mors, O., Henigsberg, N., Souery, D., Placentino, A., Rietschel, M., Zobel, A., Dmitrzak-Weglarz, M., Petrovic, A., Jorgensen, L., Kalember, P., Giovannini, C., Barreto, M., Elkin, A., Landau, S., Farmer, A., Aitchison, K.J., McGuffin, P., 2009. Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br. J. Psychiatry: J. Ment. Sci.* 194, 252–259.
130. Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-392.
131. Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, Saxena S, von Korff M, Pull C; WHO/NIH Joint Project. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ.* 2010 Nov 1;88(11):815-23.
132. Vallejo J, Gasto C, Catalan R, Bulbena A, Menchon JM. Predictors of antidepressant treatment outcome in melancholia: psychosocial, clinical and biological indicators. *J Affect Dis* 1991;21:151–62.
133. Vazquez-Barquero JL, Vazquez Bourgon E, Herrera Castanedo S, Saiz J, Uriarte M, Morales F, Gaité L, Herran A, Utsan TB. Spanish version of the new World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO DAS II): initial phase of development and pilot study. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:77–87

134. Villa Romero Antonio R., Moreno Altamirano Laura, García De La Torre Guadalupe S. *Epidemiología Y Estadística En Salud Pública*. Primera Edición. 30 De Noviembre De 2011. Universidad Nacional Autónoma De México Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, C.P. 04510, México D.F. Editado, Impreso y publicado por la UNAM. Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. De C.V.
135. Wagner F.A., González-Forteza C., García-Peña S., Lara C., Gallo J.J. Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. 2012. *Salud Mental*. 35(1).3-11.
136. Ware J, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 Health Profile and Summary Measures: summary of the results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995;33:AS264–279
137. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJL, Vos T (2013a). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382, 1575–1586
138. Wiersma D, DeJong A, Ormel J. The Groningen Social Disabilities Schedule: development, relationship with ICIDH, and psychometric properties. *Int J Rehabil Res* 1988;11:213–24
139. Wiles, N., Thomas, L., Abel, A., Ridgway, N., Turner, N., Campbell, J., et al., 2013. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet* 381(9864), 375–384.
140. Wong ML, 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.

141. World Health Organization 2008, The Global Burden of Disease 2004 update.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
142. World Health Organization 2011. World report on disability, 2011.
www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf
143. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health.
Geneva: WHO; 2001.
144. Worthington JJ, Fava M, Agustin C, et al. Consumption of alcohol, nicotine, and caffeine among depressed outpatients. Relationship with response to treatment. *Psychosomatics*. 1996;37: 518-522.

Anexos

Carta de Consentimiento Informado



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Carta de consentimiento informado para pacientes

Factores clínicos, socio-demográficos y discapacidad asociados a la depresión resistente a tratamiento en una clínica especializada en trastornos del afecto en un tercer nivel de atención psiquiátrica

Código para el estudio: _____

Se le invita a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Esto requiere de su consentimiento voluntario. Lea con cuidado la siguiente información, todas sus preguntas serán contestadas, no dude en preguntar.

Objetivo del estudio:

El objetivo de este estudio es **detectar a los pacientes que presenten depresión resistente a tratamiento**. Se llevará a cabo por medio de entrevistas mediante las cuales nos interesa conocer las **características clínicas y socio-demográficas** que se presentan con este padecimiento. Además mediante este estudio buscamos validar en nuestra población las escalas que se utilizan para clasificar la resistencia al tratamiento. También es nuestra intención evaluar si **la depresión ha influido en el funcionamiento de su vida cotidiana**.

Procedimiento del estudio:

Debido a su padecimiento de depresión, a su historial de tratamiento farmacológico y la respuesta al tratamiento, se le invita a participar en un estudio.

Si usted acepta participar en este estudio será entrevistado por médicos psiquiatras, los cuales aplicarán 4 cuestionarios; el primero dirigido a determinar algunas características demográficas, como la edad, la escolaridad, la ocupación etc., y algunas características clínicas del padecimiento, como la edad de inicio, el número de hospitalizaciones etc. Posteriormente, se aplicará un cuestionario para determinar la severidad de los síntomas de su depresión. Una vez concluido, se procederá a realizarle preguntas acerca de la historia del tratamiento farmacológico que ha tomado desde el inicio de su padecimiento, tanto los nombres, dosis, el tiempo que lo tomó y el efecto que lo produjo. Con eso podremos determinar si usted padece depresión resistente a tratamiento. Así mismo se le aplicará un cuestionario para saber en qué áreas de su vida le ha afectado la depresión.

Este estudio tiene un riesgo mínimo ya que durante la entrevista se podrían tocar algunos temas delicados que pudieran causarle incomodidad o si durante la evaluación presentara una exacerbación de la sintomatología *se le proporcionará atención por parte del investigador principal y si fuera necesario se le canalizará al servicio de atención psiquiátrica continua*.



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ

Consignas a seguir:

1. Se pedirá su *cooperación* como participante en la que será necesaria su asistencia a una entrevista y su cooperación para aplicar los cuestionarios e instrumentos de evaluación cuya duración aproximada de 60 minutos. La evaluación coincidirá con el día que usted tenga cita programada para consulta en el Instituto.
2. **Todos sus datos serán manejados de forma anónima.**
3. No se le cobrará ningún recargo económico adicional por la realización de las evaluaciones clínicas relacionadas con esta investigación.
4. Su participación en el estudio es **voluntaria**. En caso de cambiar de opinión o decidir, por cualquier motivo, no colaborar en el estudio, puede retirarse de él en cualquier momento en que usted lo decida, sin que esto genere inconvenientes en su atención y tratamiento por parte del Instituto. Le solicitamos que nos lo informe.
5. En caso de que se detecte alguna condición médica no psiquiátrica que amerite tratamiento por parte de otro especialista, ó alguna condición por la que usted requiera atención en alguna de las clínicas de subespecialidades se le proporcionara la hoja de referencia correspondiente para su adecuada atención, como se haría con cualquier paciente de nuestra institución. Si usted llegara a presentar otras condiciones psiquiátricas acompañantes que ameriten internamiento, se le ofrecerá el mismo de acuerdo a las políticas del INPRF, como se haría con cualquier otro paciente de la institución que lo necesitara.

Ventajas:

- a) Las valoraciones que se realizarán a lo largo del estudio permitirán conocer la naturaleza y características de la depresión resistente
- b) Este estudio le ofrece el beneficio de que en caso de que le sea detectada resistencia al tratamiento según el modelo que estamos investigando, el resultado será notificado a su médico tratante, y se canalizará al paciente a la Clínica de T. Afectivos del INPRFM para que continúe su seguimiento con alguno de los médicos adscritos de la C. de T. Afectivos donde se encuentran médicos especializados en depresión con resistencia al tratamiento y podrán ofrecerle atención y tratamiento especializado.
- c) Además con su participación obtendremos información acerca de la diferente presentación y evolución de la depresión resistente a tratamiento, lo cual apoyará la investigación al respecto y la manera de mejorar la detección. De manera indirecta, usted ayudará a otras personas a conocer la naturaleza de este trastorno e identificar los síntomas tempranamente. Así mismo participará en el desarrollo y adaptación de instrumento de evaluación que permita detectar y valorar de forma certera los casos de depresión resistente a tratamiento.

Confidencialidad:

Los datos obtenidos durante el estudio son completamente confidenciales. No se utilizará el nombre de ningún participante. Se le asignará un código numérico para su identificación. Su nombre no aparecerá en ningún reporte o publicación.



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído la carta de consentimiento informado y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Puedo hacer cualquier pregunta en cualquier momento de la investigación.

ACEPTO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi relación con la institución. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la carta de consentimiento.

Si tengo dudas o requiero información adicional respecto al estudio, puedo comunicarme con la Dra. Claudia Becerra o la Dra. Lorena Bores en el 41605000 ext 5326 de Lunes a Viernes en horario laboral del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan. 3er piso, en el consultorio #3 o 14, de 08:00 a 17:00 horas.

Nombre del participante	Firma del participante <small>(huella digital del participante en caso de no tener firma + firma de un representante legal)</small>	Fecha
Nombre del Investigador	Firma del Investigador	Fecha
Nombre del Testigo 1	Firma del Testigo 1	Fecha
Nombre del Testigo 2	Firma del Testigo 2	Fecha

Aprobación por Comité de Ética

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PSYQUIATRÍA
RASCÓN DE LA FUENTE MÉDICA

Comité de Ética en Investigación

"2015 Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Ref: CEIC/005/2015.

Febrero 09, 2015

Dra. Lorena Rodríguez Borez Ramirez
Investigador Principal
Presente

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
APROBADO

Por este medio, me permito informarle que el proyecto titulado: "Factores clínicos, socio-demográficos, psicosociales y discapacidad asociados a la depresión resistente a tratamiento en una clínica especializada en trastornos del afecto en un tercer nivel de atención psiquiátrica", ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requerimientos éticos y metodológicos establecidos.

Atentamente,

Lic. María Teresa López Jiménez
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Dr. Héctor Senties Castelló, Director de Enseñanza y Presidente del Comité de Tesis.-
Presente.
Dr. Carlos Berlanga Cisneros, Subdirector de Investigaciones Clínicas y Secretario
Técnico del Comité de Investigación.-Presente.