

**Curso 2012/13**  
**HUMANIDADES Y CIENCIAS SOCIALES/2**  
**I.S.B.N.: 978-84-15910-62-6**

**ALIA INÉS PÉREZ WEHBE**

**La depresión resistente al tratamiento  
farmacológico y/o psicológico en adultos:  
una revisión sistemática**

**Directores**

**LILISBETH PERESTELO PÉREZ**  
**JUAN MANUEL BETHENCOURT PÉREZ**



**SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS**  
**Serie Tesis Doctorales**

**A todas las personas que sufren la depresión,... en cualquiera de sus formas.**

**Hay algo tan necesario como el pan de cada día y es la paz de cada día;**

**la paz sin la cual el mismo pan es amargo”**

**Amado Nervo (1870-1919)**

## AGRADECIMIENTOS

*A Wenceslao Peñate Castro, por su dirección continuada de esta tesis, por la confianza absoluta que depositó en mí ante las diferentes circunstancias, sin la que no hubiera podido finalizar esta investigación; por ser un ejemplo inequívoco del trabajo bien hecho, la constancia y la importancia de los detalles.*

*A Lilisbeth Perestelo Pérez, por su codirección minuciosa y constante en la realización de esta revisión, por su apoyo cercano, su excelencia en el hacer y por transmitirme seguridad en los momentos menos fáciles. Gracias por ser.*

*A Juan Manuel Bethencourt Pérez, por mantener el contacto durante mis años en Inglaterra, por contar conmigo aún en la distancia y ayudarme a crecer profesional y académicamente. Gracias por 'entender' y respetar ciertas decisiones forzadas por imprevistos. Gracias por codirigir este trabajo, por creer en mí desde el primer momento y ser la motivación re-encontrada para la consecución del Doctorado.*

*A Antonio Del Pino Pérez, por su constante apoyo. Por haber dirigido con excelencia y dedicación mi DEA, enseñándome el valor de una metodología minuciosa de trabajo. Gracias por tus sugerencias de actuación cuando estuve desorientada, convirtiéndote en un amigo a través del tiempo. Gracias por tu presencia.*

*A Amado Rivero Santana por su intervención como revisor y su ayuda desinteresada con los análisis estadísticos. Gracias por tu tiempo, disposición y explicaciones. Gracias por hacerme comprender en cierto grado la complejidad del meta-análisis.*

*A Pedro Serrano Aguilar, por compartir conmigo su visión y ampliar la mía. Gracias por confiar en mí y buscar siempre otra opción.*

*A Leticia Cuéllar Pompa por su valiosa ayuda con el proceso de documentación de este proyecto, por las tardes invertidas volviéndonos locas con las estrategias específicas de cada base de datos y su aportación a la búsqueda de los términos correctos para cada una. Gracias por tu pronta disposición, por el tiempo invertido y por compartir conmigo más de un café matutino.*

*A Jose Mari, gracias por pensar en mi para compartir contigo ese proyecto común que teorizamos en un papel y hoy es una realidad más grande que ayer y sigue creciendo -a pesar de todo- y sigue autoinventándose bajo la convicción de los valores de ICOT.*

*Gracias por hacerme partícipe de ello, ha dado más sentido a este trabajo de investigación y me ha permitido contar con tu apoyo. Gracias por creer en mí entonces, confiar en mí cada día y contar conmigo cuando lo necesitas.*

*A Agi, por su constante estar, por el enriquecimiento simbiótico durante nuestras charlas de inestimable valor, con sus preguntas provocadoras de pensamiento alternativo y creativo, siendo un excelente 'sparring', inspirador, para el encuentro de nuevas perspectivas y la autosuperación. Gracias por ser parte de mi vida.*

*A mis padres, por su amor y apoyo incondicional, por su empuje, aliento y motivación a lo largo de toda mi vida, sentando las bases de quien soy y haciendo posible la consecución de todos y cada uno de mis proyectos. Gracias por animarme a seguir, a volar, a vivir. Gracias por la vida.*

*A mis hermanas, 'hermanos', ahijado y sobrina, por comprender mis ausencias y hacerme sentir valiosa en la familia. Amy, gracias por tu admiración; tu perseverancia como rasgo ha sido mi modelo y sin ti no estaría aquí hoy. Feida, gracias por tu tiempo, sensibilidad y disposición, gracias por mantenerte constante en la comunicación incluso cuando yo no estoy. Javi, gracias por ser tu, por tu dedicación y conocimientos, que me ahorraron más de un quebradero de cabeza informático. Manolo, gracias por estar, por ser parte de esta familia y aceptarnos como somos. Ibrahim y Aurora, mis pequeños tesoros, gracias por existir y recordarme que siempre hay tiempo de jugar.*

*A Mónica, mi gran amiga. Por estar, por ser, por mostrarme la otra cara de mí misma en momentos de vida muy límites. Tu complicidad permanente, tu fe en mí, han sido sustento en los momentos más difíciles. Gracias por existir.*

*A Rubén, amigo de la infancia, por ser tú, por apoyarme y/o retarme todos estos años a lo largo de subidas, bajadas y cambios de rasante... por el tiempo invertido, la superación autoimpuesta y el compartir con todos tu búsqueda de la felicidad.*

*A Raquel, por ser ella misma, por cuestionarme y tener siempre esa perspectiva tan única y diferente. Gracias por tus inagotables ánimos, nuestros desayunos/cenas semanales tú en Londres y yo en Canarias han sido y seguirán siendo de un incalculable valor para mí.*

*A Eva, "compañera de fatigas" durante el desarrollo de nuestras tesis, pero sobre todo una amiga por sorpresa que valoro. Gracias por tu apoyo emocional y moral.*

*A “Los Ángeles de Charlie” por su fortuita creación durante la realización de este trabajo; por las misiones compartidas y las que están aún por venir, por los ánimos constantes, bromas (im)pertinentes y la aceptación de mi ‘marido’. Gracias por enriquecer mi experiencia en cada encuentro.*

*A Silvia, por compartir conmigo tantas experiencias y mostrarme que nuestra realidad es, al fin y al cabo, la forma en la que percibimos lo que vivimos. Siento que no le diéramos el mismo significado.*

*A todas aquellas personas que estando cerca o lejos, más directa o más indirectamente han hecho posible la finalización de este trabajo, amigos, conocidos, autores en el tema, compañías farmacéuticas, compañeros y ex-compañeros de trabajo y a cada una de las experiencias de vida que me han hecho mantenerme firme en la consecución de este objetivo y flexible ante las circunstancias adversas.*

*A todos y cada uno, gracias por darme la oportunidad de conocerme más a mi misma a través de ustedes. Gracias por aportar a mi vida pequeños detalles que han hecho una gran diferencia.*

## **RECONOCIMIENTOS**

*Este proyecto ha sido financiado por*

*La Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS):*

*“Revisión sistemática de la depresión resistente al tratamiento y propuesta de un programa de actuación” (ref. 51/09). FUNCIS. Gobierno de Canarias.*

*Esta tesis ha sido un trabajo con la colaboración de El Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud.*



**ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>17</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>22</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO</b>	<b>26</b>
1.1. Breve desarrollo histórico del concepto de la depresión.	27
1.2. Epidemiología de la depresión	40
1.2.1. Depresión y género	41
1.2.2. La depresión a lo largo de la vida	45
1.2.3. Depresión: Comorbilidad	49
1.2.4. La depresión: Cultura y etnia	53
1.2.5. La depresión: autolesiones y suicidio	56
1.2.6. Los costes de la depresión	58
1.2.6.1. Coste de la depresión infantil o juvenil.	59
1.2.6.2. El absentismo y la reducción del desempeño laboral.	60
1.2.6.3. Costes de la depresión para los ancianos.	62
1.2.6.4. Roles no remunerados.	62
1.2.6.5. Los costes para las familias.	63
1.2.6.6. Costes adicionales de la mortalidad y la morbilidad.	63
1.2.6.7. Los costes del suicidio.	65
1.3. Clasificación y diagnóstico de la depresión	66
1.3.1. CIE-10	67
1.3.2. DSM-IV- TR	74
1.3.3. Diferencias y similitudes entre el DSM-IV y el CIE-10.	80
1.4. Tratamientos para la depresión	87
1.4.1. Tratamientos farmacológicos para la depresión	90

---

1.4.1.1. Optimización de un antidepresivo	97
1.4.1.2. Cambio de antidepresivo	98
1.4.1.3. Combinación de antidepresivos	99
1.4.1.4. Aumentación de los antidepresivos	99
1.4.2. Tratamientos psicológicos para la depresión	100
1.4.2.1. Terapia conductual	102
1.4.2.2. Terapia cognitiva	105
1.4.2.3. Terapia cognitivo conductual	111
1.4.2.4. Terapia interpersonal	113
1.5. Depresión resistente al tratamiento	116
1.5.1. Definición de la depresión resistente al tratamiento	119
1.5.2. Modelos de clasificación por fases	120
1.5.2.1. Modelo de Thase y Rush	121
1.5.2.2. Modelo del Hospital General de Massachusetts	122
1.5.3. Prevalencia y factores contributivos	122
1.5.3.1. Subtipos de depresión	123
1.5.3.2. Factores sociodemográficos	123
1.5.3.3. Factores clínicos	124
1.5.3.4. Factores biológicos	124
1.5.3.5. Comorbilidad psicopatológica	125
1.5.3.6. Comorbilidad médica	125
1.5.4. Evaluación de la adecuación de los tratamientos farmacológicos para la depresión resistente al tratamiento	126
1.5.4.1. Adecuación en términos de dosis	127
1.5.4.2. Adecuación en términos de duración	128

---

1.5.4.3. Adecuación en términos de cumplimiento del tratamiento	129
1.5.4.4. Adecuación en términos de resultados del tratamiento	129
1.5.5. Tratamientos de estimulación cerebral para la depresión	130
1.5.5.1 Terapia electroconvulsiva	131
1.5.5.2. Estimulación magnética transcraneal (repetitiva) y magnetoestimulación	132
1.5.5.3. Estimulación del nervio vago	134
1.5.6. Combinación de tratamientos	136
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>137</b>
2.1. Objetivos	140
<b>3. MÉTODO</b>	<b>142</b>
3.1 Diseño	143
3.1.1. Protocolo y registro	143
3.2. Criterios de selección	144
3.2.1. Tipo de estudios	144
3.2.2. Tipo de participantes	145
3.2.3. Tipos de intervención	147
3.2.4. Tipo de medidas de resultado	150
3.3. Estrategia de búsqueda	154
3.4. Selección de los estudios	155
3.5. Extracción de datos	156
3.6. Evaluación crítica de la calidad de los estudios	157
3.7. Síntesis de la evidencia científica	159
3.7.1. Análisis cualitativo de los datos	159
3.7.1.1. Revisiones sistemáticas	159

---

3.7.1.2. Ensayos clínicos aleatorizados	159
3.7.2. Análisis cuantitativo de los datos: Meta-análisis	159
<b>4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA: RESULTADOS.</b>	<b>162</b>
4.1. Selección de los estudios	163
4.1.1. Estudios incluidos	165
4.1.1.1. Revisiones sistemáticas	165
4.1.1.2. Estudios clínicos aleatorizados	166
4.1.2. Estudios excluidos	166
4.1.2.1. Revisiones sistemáticas	166
4.1.2.2. Estudios clínicos aleatorizados	167
4.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos	168
4.2.1. Revisiones sistemáticas	168
4.2.2. Ensayos clínicos aleatorizados	170
4.3. Características de los estudios incluidos	172
4.3.1. Revisiones sistemáticas	172
4.3.2. Estudios clínicos aleatorizados	176
4.3.2.1. Características de los participantes	176
4.3.2.2. Características de las intervenciones	179
4.3.2.3. Medidas de resultado	181
4.4. Resultados evaluados	184
4.4.1. Revisiones sistemáticas	184
4.4.1.1. Resumen de las revisiones sistemáticas	196
4.4.2. Ensayos clínicos aleatorizados	200
4.4.2.1. Tratamiento farmacológico	200
4.4.2.1.1. Terapia de aumento de los antidepresivos	200

---

4.4.2.1.2. Antidepresivos frente a otros antidepresivos	201
4.4.2.1.3. Antipsicóticos atípicos frente a otros tratamientos	202
4.4.2.1.4. Prescripción de antidepresivos guiada por EEG	203
4.4.2.2. Tratamientos de estimulación	205
4.4.2.2.1. Magnetoestimulación	205
4.4.2.2.2. Estimulación magnética transcraneal profunda	206
4.4.2.2.3. Estimulación magnética transcranial repetitiva	208
a) EMTr y TEC	209
b) Lóbulo frontal izquierdo	210
c) Lóbulo prefrontal	211
d) Corteza prefrontal dorsolateral izquierda	213
e) Frecuencias alta y baja en la EMTr	215
4.4.2.3. Otros tratamientos	217
4.4.2.3.1. Estimulación cortical epidural	217
4.4.2.3.2. Anestesia de supresión repentina	219
4.5. Otras medidas de resultado	220
4.5.1. Abandonos	220
4.5.2. Funcionamiento global y social	220
4.5.3. Calidad de vida relacionada con la salud	221
4.5.4. Funcionamiento cognitivo	221
4.5.5. Evaluación psicomotora	223
4.5.6. Efectos secundarios al tratamiento	224
4.6. Resultados del Meta-análisis	228
4.6.1. EMT frente a EMT simulada.	229
4.6.2. EMT en el hemisferio izquierdo frente a EMT simulada.	231

4.6.3. EMT en el hemisferio izquierdo frente a EMT en el hemisferio derecho.	232
4.6.4. EMT a alta intensidad frente a EMT simulada.	233
4.6.5. EMT a baja intensidad frente a EMT simulada.	235
4.6.6. EMT guiada frente a EMT estándar.	236
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>238</b>
5.1. Definición y modelos por fases	239
5.2. Tratamientos	244
5.2.1. Estrategias con antidepresivos	244
5.2.2. Tratamiento psicológico	247
5.2.3. Tratamientos de estimulación cerebral	248
5.3. Meta-análisis sobre EMTr	257
5.4. Limitaciones	262
<b>6. CONCLUSIONES: IMPLICACIONES Y CONSIDERACIONES FUTURAS</b>	<b>266</b>
<b>CONCLUSSIONS: FUTURE CONSIDERATIONS AND IMPLICATIONS</b>	<b>271</b>
<b>7. REFERENCIAS</b>	<b>276</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>368</b>
ANEXO I. Estrategias de búsqueda	369
Tabla resumen de las bases consultadas en la búsqueda	369
Cinahl. Febrero_2012.	370
Cochrane Central. Febrero_2012.	370
Embase. Febrero_2012.	371
Medline y Medline-In process. Febrero_2012.	371

---

PsycInfo. Febrero_2012.	372
ANEXO II. Hoja de extracción de datos RS	373
ANEXO III. Hoja de extracción de datos ECA	374
ANEXO IV. Escala Oxman para RS	375
ANEXO V. Escala Jadad para ECA	377
ANEXO VI. Tablas de evidencia RS incluidas	378
ANEXO VII. Tablas de evidencia ECA incluidos	395
ANEXO VIII. Hoja extracción de datos Meta-análisis	422
ANEXO IX. Referencias de RS excluidas	425
ANEXO X. Referencias de ECA excluidos	428

## RESUMEN

De entre todos los trastornos psicopatológicos la depresión es uno de los más prevalentes, junto con los trastornos de ansiedad. Las tasas de depresión son tan altas que la Organización Mundial de la Salud, en su estudio sobre la *Gravedad Global de las Enfermedades*, ratificó a la depresión como la enfermedad con más peso del mundo en cuanto al total de los años de vida de discapacidad ajustada entre la población de mediana edad (Murray y Lopez, 1996). El desarrollo de diversas teorías de la depresión y la proliferación de la investigación sobre sus causas, desarrollo, mantenimiento y tratamientos refleja la importancia de la depresión como problema de salud mental.

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura científica es conocer el estado actual de lo que se ha denominado depresión resistente al tratamiento (DRT). Se analizará el estado actual de la investigación y se resumirá la evidencia científica disponible de lo que se entiende por DRT con la finalidad de facilitar un consenso profesional sobre los factores que determinan una aproximación y gestión adecuados de este trastorno tan incapacitante para quienes lo sufren y sus familias, y que tiene un impacto muy elevado en las sociedades de todo el mundo.

En primer lugar, se desarrolla brevemente el marco teórico sobre el que se sustenta esta revisión, incluyendo un breve desarrollo histórico del concepto depresión a lo largo del tiempo, su epidemiología, los costes asociados a diferentes niveles, sus posibles causas y factores de mantenimiento, los tipos de clasificación occidental y la diferencia entre ellos. Se pasa a describir los tratamientos psicológicos y farmacológicos con mayor evidencia científica para la depresión mayor y a continuación se desarrolla un apartado para la depresión resistente al tratamiento, su definición, los modelos por fases más aceptados, su prevalencia y factores que contribuyen a la misma así como su



evolución. Se termina este primer apartado hablando de las diferentes técnicas de estimulación cerebral utilizadas en el tratamiento de la DRT.

En segundo lugar, se presenta el planteamiento del problema actual y los objetivos específicos de este trabajo de investigación sobre la DRT, frecuentemente entendida como la ausencia de respuesta a dos antidepresivos que se consideran adecuados. El objetivo principal de este estudio de investigación es identificar y analizar las condiciones de la DRT con el fin de extraer algunas conclusiones sobre su definición clínica, identificar los tratamientos y combinación de tratamientos utilizados y su eficacia, así como los factores que influyen en los diferentes tipos de intervención disponibles, incluyendo los tratamientos farmacológicos, psicológicos y de estimulación cerebral.

En tercer lugar, se presenta la metodología seguida en esta RS, siguiendo las prescripciones de la Cochrane Collaboration (Higgins y Green, 2011). Se presentan los criterios de inclusión y exclusión para las RS y los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y las estrategias de búsqueda utilizadas hasta el 10 de enero de 2012, en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Embase, PreMedline, PsycInfo, Centre for Review and Dissemination (CRD), Cochrane Library, Cinahl y Science Citation Index (SCI). El análisis bibliográfico se complementó con una búsqueda manual. Por el procedimiento de análisis por pares se seleccionaron los artículos que cumplían los criterios de inclusión en relación con: el tipo de estudios (RS por un lado y ECA por el otro), los participantes con DRT de acuerdo a los criterios más utilizados (modelo de Thase-Rush), los tratamientos farmacológicos, psicológicos y de estimulación cerebral y las medidas de resultados. La calidad de los trabajos seleccionados se valoró de acuerdo con la escala de Oxamn (para las RS) y de Jadad (para los ECA). Como criterios de efectividad se tomaron la remisión de síntomas, la respuesta al tratamiento y los

cambios en los niveles de gravedad de la depresión. Se termina este apartado con la presentación de la síntesis cualitativa (de RS y ECA) y cuantitativa llevada a cabo con los ECA que permitieron la combinación de datos.

En cuarto lugar, se presentan los resultados encontrados en este trabajo, por un lado, de las RS publicadas y, por otro, de los ECA, indicando para ambos casos, el proceso de selección, las características y calidad de los estudios incluidos y los resultados encontrados para cada revisión y para cada ECA, agrupados por grupo de intervención. Se identificaron un total de 21.446 referencias. Tras eliminar los duplicados, se revisaron 13.367 referencias, de las que se seleccionaron 286 de ellas para la lectura a texto completo. Finalmente, de esta búsqueda se incluyeron 39 estudios, de los que 16 son RS y 23 ensayos clínicos a los que se añadió uno de los ECA encontrados en la búsqueda manual.

Los resultados se desarrollan siguiendo las tablas de evidencia presentadas, por un lado para las RS agrupadas según temática abordada por la revisión, resultando en 8 temas investigados; y, por otro lado, para los ECA, analizando las características de los estudios según la intervención utilizada.

Dentro de este apartado se presentan los resultados del meta-análisis (MA) realizado con algunos de los estudios encontrados sobre la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) que resultaron comparables y permitieron un análisis cuantitativo de los datos. Se realizaron 5 MA que comparaban los siguientes tratamientos: 1) 6 estudios que comparan EMTr frente EMTr simulada (Avery, 2006; Boutros, 2002; García-Toro, 2001a, García-Toro, 2006; Kaufman, 2004; Padberg, 2002). 2) 4 izquierda alta frecuencia frente a simulada (Avery, 2006; Boutros, 2002; García-Toro, 2001a; Padberg, 2002). 3) 4 alta intensidad frente a simulada (Avery,

2006; García-Toro, 2006; Kaufman, 2004; Padberg, 2002 (la submuestra con frecuencia de 100%). 4) 3 baja intensidad frente a simulada (Boutros, 2002; García-Toro, 2001a; Padberg, 2002 (la submuestras con frecuencia de 90%)). 5) 2 estándar frente a guiada por: resonancia magnética (Fitzgerald, 2009a) o Tomografía por Emisión de Positrones (García-Toro, 2006).

En quinto lugar se desarrolla una discusión de los diferentes resultados encontrados en esta RS. La discusión incluye la diversidad de definiciones existentes en la actualidad de DRT, la heterogeneidad de parámetros utilizados y factores o variables consideradas en los tratamientos para la DRT y la variabilidad metodológica encontrada en estos estudios. En esta línea, se describe que el concepto de DRT ha sido utilizado habitualmente para describir la depresión que no ha respondido al tratamiento con antidepresivos (AD) con una dosis y duración adecuadas, aunque existe gran diversidad de definiciones que van desde el fallo de un AD hasta la conceptualización de la resistencia en modelos por fases según los tratamientos fallidos. Así mismo, aunque con resultados modestos, se encuentran numerosos tratamientos farmacológicos y de estimulación cerebral que se muestran eficaces para la DRT (con una casi inexistente representación de los tratamientos psicológicos). La posibilidad de establecer conclusiones generalizables se ve limitada por la escasez de estudios comparativos entre estos tratamientos de diferente índole y la variedad de parámetros y metodología utilizados en los estudios incluidos.

En sexto lugar, se describen las limitaciones de este trabajo de investigación, tanto las referidas a la evidencia científica disponible como aquellas derivadas de la heterogeneidad encontrada en el campo de la DRT.

En séptimo y último lugar, se desarrollan las conclusiones principales de esta revisión, señalando también algunas implicaciones clínicas y de investigación para el futuro derivadas de esta tesis. En general, añadida a la necesidad de realizar más estudios de investigación con una metodología más robusta y consensuada, se concluye -basados en los estudios incluidos en esta revisión y siguiendo la propuesta del National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2009a)- la necesidad de entender la DRT desde un punto de vista dimensional (y no tanto categorial como hasta la actualidad) que incluya un modelo de atención escalonado con abordaje multidisciplinar, que tenga en cuenta -entre otros- los factores psicosociales implicados y la individualidad de cada paciente a la hora de considerar los tratamientos disponibles.

## SUMMARY

Among all psychiatric disorders, depression is one of the most prevalent diagnostic disorders, together with anxiety disorders. The rates of depression are so high that the World Health Organization *Global Burden of Disease Study* ranked depression as the single most burdensome disease in the world in terms of total disability adjusted life years among people in the middle years of life (Murray y Lopez, 1996). The development of different theories of depression and the proliferation of research into causes and treatment of depression reflects the significance of depression as a mental health problem.

The aim of this systematic review of the literature is to know the current status of what has been termed treatment-resistant depression (TRD). The present situation of research it will be discussed and the available scientific evidence will be summarized in order to facilitate a professional consensus on the factors that determine an adequate approach to and management of this disorder so disabling for sufferers and their families, and with a very high impact on societies around the world.

First, it discusses briefly the theoretical framework that underpins this review, including a brief historical development of the concept of depression over time, its epidemiology, costs associated with different levels, their possible causes and maintenance factors, Western classification types and the difference between them. It goes on to describe the psychological and pharmacological treatments with more scientific evidence for major depression and continues with the description of treatment-resistant depression, its definition, the most widely accepted staging models, its prevalence and contributing factors and its evolution. This first section finishes describing the most commonly used brain stimulation techniques for TRD treatments.

Second, the problem statement and objectives of this research are presented. It consists of a systematic review (SR) of TRD, often understood as the absence of response to two antidepressants that are considered adequate. The main objective of this research study is to identify and analyse the conditions of TRD in order to draw some conclusions about its clinical definition, identify what treatments and their combinations are used and their effectiveness, and the factors that influence different types of interventions available, including pharmacological, psychological and brain stimulation techniques.

Thirdly, the methodology followed in this SR, following the Cochrane Collaboration requirements (Higgins y Green, 2011) it is described. It is presented the inclusion and exclusion criteria for the SR and randomised controlled trials (RCT), and the search strategies used until January 10<sup>th</sup>, 2012, in the following electronic databases: Medline, Embase, Premedline, PsycInfo, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane Library, Cinahl and Science Citation Index (SCI). The literature review was supplemented by a manual search. By the pair analysis method, there were selected the articles that met the inclusion criteria regarding the following: type of studies (on the one side for SR and, on the other side, for RCT), participants with TRD according to the wider used criteria (Thase-Rush staging model), pharmacological, psychological and brain stimulation techniques, and outcome measures. The quality of selected papers was assessed according to Oxamn Scale (for SR) and Jadad Scale (for RCT). Remission of symptoms, treatment response and changes in depression severity levels were taken as criteria for effectiveness. This section ends with the presentation of qualitative (SR and RCT) and quantitative synthesis conducted with the RCTs which permitted combination.

Fourth, the results obtained in this research are summarised. First, for the included SR and, secondly, for the RCT indicating, in both cases, the selection process,

characteristics and quality of the included studies, and results for each SR and RCT grouped by intervention. A total of 21,446 references were identified. After eliminating duplicates, we reviewed 13,367 references of which 286 of them were selected for full-text reading. Finally, from these searches, 39 studies were included of which 16 are SR and 23 RCT, plus one RCT included from the manual search. Results are presented in tables of evidence throughout the text and as attachments, firstly for SR grouped by the topic addressed by the review, resulting in 8 different themes, secondly for RCT, analyzing the characteristics of the studies according to the treatment used.

In this section, the results of the meta-analysis (MA) performed with some of the studies found on repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) that are comparable and allow quantitative analysis of the data, are also presented. 5 MA were performed comparing the following treatments: 1) 6 studies comparing rTMS versus sham rTMS (Avery, 2006; Boutros, 2002; García-Toro, 2001a, García-Toro, 2006; Kaufman, 2004; Padberg, 2002). 2) 4 left high frequency versus sham (Avery, 2006; Boutros, 2002; García-Toro, 2001a; Padberg, 2002). 3) 4 high intensity versus sham (Avery, 2006; García-Toro, 2006; Kaufman, 2004; Padberg, 2002 (100% frequency subsample)). 4) 3 low intensity compared to sham (Boutros, 2002; García-Toro, 2001a; Padberg, 2002 (90% frequency subsample)). 5) 2 standard versus guided area by: Magnetic Resonance Imaging scan (Fitzgerald, 2009a) or Positron Emission Tomography (García-Toro, 2006).

Fifth, a discussion of the different results found in this systematic review is developed. The discussion includes, in general, a diversity of currently existing definitions for TRD, the heterogeneity of parameters or variables used and factors considered in TRD treatments and the methodological variability found in these studies. In this line, it is described that TRD concept has been commonly used to describe

depression that has not responded to antidepressants (AD) treatments with adequate dose and duration, although there is a great diversity of definitions ranging from the failure of an AD to the conceptualization of resistance within staging methods according to the failed treatments. Thus, although with modest results, there are numerous pharmacological treatments and brain stimulation techniques showing efficacy for TRD (with an almost nonexistent representation of psychological treatments). The possibility of establishing general conclusions is limited due to the scarcity of comparative studies between those treatments types and the range of parameters and methodology used by the included studies.

Sixth, the limitations of this research are described, those referred to the available scientific evidence as much as those derived from the heterogeneity found in the TRD field.

Seventh and lastly, the main conclusions of this work are developed together with some future research and clinical implications derived from this thesis. In general, added to the need for further research with a more robust methodology and consensus, it is concluded, based on the studies included in this review and following the proposal of the National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2009a), the need to understand TRD from a dimensional perspective (and not categorical as to the present) that includes a stepped care model with a multidisciplinary approach which takes into account, among others, the psychosocial factors involved and the individuality of each patient, at the time of considering available treatments.



## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1. Breve desarrollo histórico del concepto de la Depresión.**

La Depresión no es un concepto exclusivo de nuestro tiempo. Cualquier intento de identificación y diagnóstico actual puede tomar en cuenta las definiciones y etiquetas con las que se la ha identificado a través de la historia. No obstante, el avance científico se produce a veces en incrementos del conocimiento profundamente influidos por las actitudes y el ambiente de la época específica en que se desarrollan y no siempre están relacionados con la ciencia. Crear una descripción de los periodos en los que las distintas conceptualizaciones de la depresión se han desarrollado, nos ayudará a conseguir una mejor comprensión.

Se cree que los antiguos veían la enfermedad mental como una posesión por fuerzas sobrenaturales, o que eran causadas por fuerzas malignas. Grandes culturas de la antigüedad, como las de Egipto y Mesopotamia, fluctuaban entre las explicaciones naturalistas y sobrenaturales de las enfermedades (Ackerknecht, 1959). De manera similar, los griegos clásicos realizaron intentos para explicar el fenómeno físico y psicológico con un enfoque más científico. Así, Empédocles (490-430 AC) desarrolló la teoría de los humores, basada en lo que él consideró los cuatro elementos básicos: el fuego, la tierra, el agua y el aire, cada uno caracterizado respectivamente con su cualidad específica, esto es: calor, sequedad, humedad y frío, y su correspondiente humor corporal, esto es: sangre (en el corazón), flema (en el cerebro), bilis amarilla (en el hígado) y bilis negra (en el bazo), respectivamente. Un desequilibrio en estos humores producía la enfermedad y la cura consistía en administrar una medicina con la cualidad opuesta al humor que se encontraba en desequilibrio (Alexander y Selesnick, 1966).

Hipócrates (460-377 AC) aplicó la teoría de Empédocles a la enfermedad mental y en el *Corpus Hipocrático* describió que toda enfermedad o trastorno mental debe ser explicado a través de causas naturales, basándose en cuatro diferentes temperamentos: colérico, flemático, sanguíneo o melancólico, los cuales dependen del humor dominante. Así, habló de la melancolía y de la locura puerperal (lo que se conoce hoy como la depresión asociada al embarazo y/o parto), describiendo que eran causadas por uno de los cuatro humores corporales que estaban relacionados con problemas psicopatológicos: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema. La melancolía es una palabra que se deriva de los vocablos griegos melan “negro” y chole “bilis” ya que Hipócrates creía que ésta era causada por una corriente súbita de bilis negra que entraba en el cerebro. Ésto producía diversa sintomatología, principalmente somática, como los problemas de sueños y apetito, la desesperación, la intranquilidad y la ansiedad producidos por la sequedad y frialdad asociadas a la bilis (Gelder, Gath, Mayou y Cowen, 1988).

Con Platón (427-347 AC) se produjo un replanteamiento de las condiciones psicopatológicas por la reintroducción de un elemento místico (Zilboorg y Henry, 1941): la creencia de que existían dos tipos de alma que generaban dos tipos de locura cuando se producía un desequilibrio en ellas, tal y como se explicaba en la teoría de los humores de Hipócrates (Jackson, 1986). La primera alma era de inspiración divina, racional y localizada en el cerebro, dando a la persona poderes proféticos. La segunda alma era irracional, localizada en varias partes del cuerpo (Ackerknecht, 1959) y causaba la enfermedad mental cuando cortaba su conexión con el alma racional, resultando en un exceso de felicidad, tristeza, búsqueda del placer o evitación del dolor. Aristóteles (384-322 AC) creía que la inmortalidad de la razón la hacía inmune a la enfermedad, de manera que toda enfermedad, mental o cualquier otra, debía estar

enraizada en la estructura física del hombre. Sin embargo, siguiendo la idea de las dos almas de Platón, Aristóteles incluye la idea de los sentimientos de tristeza y la importancia del equilibrio humoral en el entendimiento de la melancolía como enfermedad, cuando la bilis se enfría (Zax y Cowen, 1976).

Posteriormente, durante las guerras Púnicas (264-146 AC) Roma llegó a dominar gran parte del mundo civilizado. Se suele señalar que Roma produjo pocos médicos notables porque utilizaban médicos griegos para tratar a los soldados romanos heridos. Uno de ellos fue Asclepiades (fechas desconocidas) quien consideraba que los trastornos mentales surgían de trastornos emocionales (Zilboorg y Henry, 1941). Otra persona destacada traída por los romanos fue el filósofo Cicerón (106-43 AC) quien fue más lejos que Asclepiades y rechazó la teoría de los humores de Hipócrates declarando que los factores emocionales podían causar la enfermedad física, ya que esta ocurre cuando la persona es trastornada no solo por la bilis negra, sino también por una rabia violenta, miedo o pena, lo que fue llamado por unos *furor* y por otros *melancolía* (Jackson, 1986). La diferencia entre los trastornos mentales y los físicos era que los primeros podían ser causados puramente por factores externos, pero las perturbaciones de la mente como la melancolía, podían venir de un abandono de la razón. El hombre podía ayudar en su propia curación a través de la filosofía, dando cuenta de una suerte de psicoterapia antigua (Zilboorg y Henry, 1941).

Areteo Arateus (30-90 DC) fue el primero en sugerir que el origen del trastorno mental podría no estar específicamente localizado, pero que podría originarse en la cabeza o el abdomen y verse afectado como una consecuencia secundaria. Pensaba que el individuo funcionaba como un sistema unitario y trabajó en ideas sobre personalidades pre-patológicas aportando ideas diferentes para aquella época como, por ejemplo, que aquellos individuos que se volvían maniáticos eran característicamente

volubles por naturaleza, fácilmente irritables; que aquellos individuos que desarrollaban melancolía tendían a la depresión en sus estados pre-patológicos (Zax y Cowen, 1976); que los trastornos emocionales eran simplemente una extensión o exageración de los rasgos de carácter existentes; o que la manía y la depresión podían ocurrir en el mismo individuo, una idea que anticipó en muchos siglos el trabajo de Kraepelin (1976) sobre la manía y la melancolía como partes del mismo trastorno.

El último autor cuyo pensamiento se encuadra en lo que podríamos llamar la era Greco-Romana fue Galeno (30-90 DC) quien, aunque no desarrolló ideas originales, resumió el pensamiento de ese periodo, describiendo la melancolía como una alteración crónica que no se acompaña de fiebre y presenta síntomas como temerosidad, suspicacia misantropía y cansancio de la vida, entre otros. Él creía que el alma poseía dos áreas: una racional, localizada en el cerebro y que controlaba las funciones internas (imaginación, juicio, memoria, percepción, movimiento) y externas (los cinco sentidos); y otra alma irracional que estaba localizada en el corazón y el hígado y que tenía la función de controlar todas las emociones. Galeno volvió a la idea de que la infección de un área podría ser secundaria a algo más y que la enfermedad mental o la perturbación de los espíritus de los animales era causada, o bien porque el cerebro estaba directamente afligido (manía o melancolía), o bien porque estaba afectada por un trastorno en otro órgano (Alexander y Selesnick, 1966).

Posteriormente, Sorano de Éfeso (siglo I), principal representante de la escuela metodista, considera la melancolía como un tipo de enfermedad asociada a un estado excesivamente fluido y laxo del organismo, creía que la melancolía y la manía eran dos entidades distintas pero que compartían síntomas prodrómicos y requerían tratamientos similares. Para Sorano, la manía era un trastorno de la razón con delirios, estados fluctuantes de ira y euforia, y algunas veces de tristeza e inutilidad (Jackson, 1986).

Pero estas teorías del periodo Greco-Romano contrastan sobremanera con el siguiente periodo de pensamiento. Con la caída del Imperio Romano, hubo mucha inseguridad en la población y por el siglo IV DC, el Cristianismo paso de ser una minoría perseguida a ser la religión oficial, jugando un papel importante al dar a las masas el consuelo que necesitaba: poder confiar en las explicaciones sobrenaturales de fenómenos que no podían ser explicados en aquellos tiempos a través del pensamiento racional. Probablemente el precio pagado fue la pérdida del pensamiento científico de la era Greco-Romana.

Así que el racionalismo temprano fue aplacado y el aprendizaje racional confinado a los monasterios donde eruditos lo leían y recopilaban, mientras la sociedad se tornaba cada vez más supersticiosa con creencias en lo sobrenatural. Los conventos se centraron en un aprendizaje más creativo, a través de las artes y la naturaleza, usando -como los laicos- remedios de hierbas y plantas para sanar a los enfermos (Ackerknecht, 1959). La naturaleza era una vez más vista como curación. La Iglesia generó una aparente contradicción, por un lado favoreciendo las creencias en la existencia de lo sobrenatural y, por otro considerando determinadas prácticas de esta naturaleza, como el uso de la magia, como la evidencia de comunión con los demonios. Algunas patologías mentales también tenían ese status demoniaco (Zilboorg y Henry, 1941). Otro elemento paradójico es el papel de las mujeres: aunque tenían poco poder en esta época, las autoridades cristianas empezaron a considerar a la mujer como inferior y sucia, frecuentemente fuente de transmisión de los elementos demoniacos.

Aún cuando las autoridades cristianas estaban preocupadas por el fenómeno de la perturbación mental porque no podían culpar siempre al diablo de la locura, o parecería que la locura tuviera un significado religioso (Baxter, 1990), a inicios del siglo VII el diablo fue aceptado como el culpable de toda conducta aberrante y la

Demonología se convirtió en la psiquiatría del momento. Así que buscaban marcas en la piel como síntomas y colocaban reliquias religiosas en los afligidos para curarlos.

Caelius Aurelianus (siglo V) sigue apoyando la descripción de Hipócrates afirmando que la bilis negra era la causa de la melancolía y su efecto era la depresión; si bien en ese entonces no se conocía con exactitud lo que era la depresión o la melancolía, los síntomas descritos ya eran bastante parecidos a los que en la actualidad conocemos. La melancolía se caracterizaba por aversión a la comida, irritabilidad, cansancio, somnolencia, ansiedad, silencio, rechazo, en ocasiones deseos de vivir y en ocasiones deseos de morir, llantos y quejas sin sentido,

En el siglo VI los beduinos experimentaron una transformación religiosa con Muhammad. Un siglo más tarde, con los árabes conquistando Babilonia, Persia, Siria, Egipto y penetrando en Europa hasta España, la medicina alcanzó cotas no vistas desde la época griega en unos pocos siglos. Así que, aunque se produjo poco trabajo original porque el Corán era considerado como la autoridad para todo el conocimiento, se construyeron hospitales para los afectados de locura, las teorías de Hipócrates y Galeno todavía abundaban y las terapias eran las tradicionales, tales como la administración de purgativos. Pero Europa Occidental permaneció dormida en este re-despertar del mundo árabe, la medicina se restringía al cuerpo y a los enfermos mentales se les consideraba responsabilidad de los clérigos, como parte de las teorías demonológicas. La tortura y ejecución de brujas y magos prosperó mucho más tarde, desde el siglo XIII al XVI, coincidiendo con los comienzos del espíritu del Renacimiento en Europa cuando la Iglesia sufría fuertes ataques y trataba de impedir la Reforma. En este momento, también hubo amenazas dentro de los estamentos de la Iglesia debido a la falta de respeto a los votos de celibato, así que la Iglesia necesitaba mantener su status quo y empezó con la caza de brujas.

En 1012, Avicena (980-1037), médico islámico persa, escribió su obra *El canon de la medicina*, un compendio estructurado de todos los conocimientos médicos existentes en la época: Hipócrates, Galeno, Dioscórides y Aristóteles, que constaba de 5 libros, el primero consagrado a las generalidades sobre el cuerpo humano, la salud y el tratamiento, que se mantendría vigente durante más de cinco siglos. Su entendimiento de la melancolía era muy similar al de Hipócrates, añadiendo la importancia de la dirección y movimiento de la respiración, y considerándola una enfermedad de la cabeza (Garde Herce, 2002).

La crítica de las ideas del momento iniciada en el período renacentista, en el que destaca la inclusión del trastorno bipolar por Paracelso (1493-1541), siguió presente durante el Barroco (finales del siglo XVI a mediados del siglo XVIII). Durante los siglos XVI y XVII ya existía consenso generalizado sobre la implicación del cerebro en los trastornos mentales. Así, aparece en esta época el libro *La Anatomía de la melancholia* (1621) de Robert Burton (1577-1640), constituyendo aún hoy una de las más importantes contribuciones a la historia de los trastornos afectivos. En él, Burton describe una etiología multifactorial de la melancolía, reconociendo la existencia de un continuo entre factores psicológicos y no psicológicos, destacando la herencia, la falta de afecto en la infancia y las frustraciones sexuales. Muy propio para su época fue la extensa descripción de factores causales para la melancolía, entre los que incluía a Dios, el diablo, las brujas, las estrellas, la vejez, la desesperanza y la soledad, la malicia, los celos y los abusos del placer. A pesar de seguir a veces la teoría humoral, también hizo referencia a la alternancia de accesos hipertímicos y melancólicos (Starobinski, 1960).

Hacia el fin del siglo XV, los problemas psicológicos no se consideraban solos, sino en gran manera entrelazados con problemas legales y religiosos (Jackson, 1985). Aunque la teoría de los humores de Galeno fue rechazada, se veía al diablo como causa



de toda afección y el trastorno mental equivalía a pecado. Así, aquellos trastornos mentales para los que los médicos no podían hallar una causa, o aquellas conductas de trastornos mentales que no respondían a los tratamientos tradicionales, se creían causados por el diablo (Johnstone, Freeman y Zealey, 1998). Si, además, a las personas con problemas mentales se les consideraba perturbadores de la jerarquía social-religiosa de la época se les debía quemar vivos, como a las brujas (Gelder, Gath, Mayou y Cowen 1988).

Dentro de una atmósfera en la que el comercio entre los países mediterráneos estaba en auge, la reintroducción del saber helénico por parte de los Árabes crecía, Maquiavelo comenzaba a describir el mundo de la realidad política y los pintores renacentistas pintaban la forma humana de manera realista, el filósofo social y humanista Juan Luis Vives (1492-1540), cuyo interés iba desde la educación pasando por el bienestar social hasta las enfermedades mentales, ayudó a establecer hospitales para tratar a los enfermos mentales, enfatizando que aún los enfermos mentales eran seres humanos que merecían ser tratados con humanidad (Zax y Cowen, 1976). Describió un proceso que adelantaba la futura comprensión de la idea de la inconsciencia, describiendo que algunos sucesos son registrados en nuestra mente fuera de nuestra conciencia y que luego pueden ser recordados por medio de una cadena de asociaciones. De manera similar, precedió a la formulación de la ambivalencia de Freud y Bleuler cuando declaró que algunas emociones eran a menudo una mezcla de un tipo de sentimiento y de su opuesto.

Pero el siglo XVI no sólo fue analítico. Fue durante este periodo que se produjo un gran crecimiento en el interés por la astrología, la lectura de la mano y otros modelos de predecir el destino, reflejado en la creencia de que los cuerpos celestiales controlaban los sucesos en la tierra. Así mismo en España surge la labor de San Juan de Dios (1495-

1550), quien desarrolla métodos de atención pioneros en su época abogando por la atención integral de la persona necesitada, incluyendo el respeto por la dignidad y los derechos de todo ser humano.

Al siguiente siglo se le conoce como la era de la razón y la observación (Zax y Cowen, 1976), porque el siglo XVII sirvió como expansión de los horizontes del ser humano; se descubrieron nuevos territorios y diversos filósofos y figuras literarias comunicaron ideas importantes sobre el funcionamiento mental, cambiando las actitudes sobre el orden social de la época.

Se estudiaron las emociones y se reconoció su impacto sobre los órganos físicos, particularmente el corazón. El filósofo Spinoza (1632-1677) escribió sobre la inseparabilidad de la mente y el cuerpo, y que los procesos físicos son experimentados psicológicamente como emociones, pensamientos y deseos, considerando la supervivencia propia como la causa que subyace en todos los procesos psíquicos y por lo tanto rechazando la idea de que el hombre posee libre albedrío. Éste fue considerado el principio del enfoque psicodinámico (Steadman's Medical Dictionary, 2006) ya que declara que los seres humanos retienen conscientemente sólo las experiencias que realzan positivamente el poder del cuerpo, una noción que anticipó la idea de la represión de Freud (Wallace IV y Gach, 2008).

También los escritores colaboraron en la comprensión de los procesos psicológicos humanos. Particularmente William Shakespeare (1564-1616) con sus descripciones precisas de los conflictos vitales del ser humano, o Miguel de Cervantes (1547-1616) con su profusa descripción de dos aspectos de una misma personalidad, fantasía y realidad, en dos personajes como Don Quijote y Sancho Panza.

En el siglo XVIII e inicios del XIX, muchos de los hospitales psiquiátricos creados en el pasado fueron reformados para alojar, no sólo a los que padecían problemas mentales graves, sino a personas socialmente indeseables (Wing, 1978). Se exhibía a los enfermos mentales al público y se les faltaba al respeto (Johnstone et al., 1998). Fue en este contexto que varias autoridades con una visión humanitaria comenzaron las reformas: el Padre Feijoo en España, Phillipe Pinel en Francia, Chiarugi y Pisani en Italia y Tuke en Inglaterra, aportando justamente nuevas ideas con las que enriquecer nuestra comprensión de las causas de la enfermedad mental y mejorando el tratamiento de los sujetos (Wallace IV y Gach, 2008). Pinel desarrolló algunas teorías y apuntó una serie de causas por las que se desarrollaba la locura, enfatizando la importancia de volver al conocimiento científico de los factores biológicos (Ackerknecht, 1959). Entre estas causas estaban las hereditarias, los factores dañinos en el ambiente social, p. ej. educación defectuosa, las pasiones espasmódicas u homosexuales, un estilo de vida irregular, o los factores físicos, p. ej. alcoholismo, fiebre o herida en la cabeza.

Franz Joesph Gall creía que áreas específicas del cerebro controlaban funciones específicas del cuerpo (Gelder et al., 1988) y además que los rasgos del carácter estaban relacionados con la estructura de ciertas áreas localizadas dentro del cerebro. Gall también creía que la forma del cráneo, particularmente las protuberancias, reflejaban fielmente la forma del cerebro y con ella el infra o súper desarrollo de rasgos de carácter particulares. Se concibió este método directo de lectura del carácter, llamado “Frenología” (Zax y Cowen, 1976). Desde aquí, el creciente interés por la patología del cerebro condujo a teorías de que las diferentes formas del trastorno mental estaban asociadas con lesiones en diferentes partes del cerebro (Davison et al., 2000).

Durante los inicios del siglo XIX, la psiquiatría se tiñó principalmente de la corriente romántica cuyo representante más prominente fue Johann Christian Heinroth (1773-1843) quien entendía el pecado como la ofensa a la moral de un individuo hecha por sus propios pensamientos, refiriéndose así a un conflicto interno entre impulsos inaceptables y la conciencia (Zilboorg y Henry, 1941). Desarrolló una teoría de los procesos psicológicos enfatizando tres niveles de funcionamiento: fuerzas instintivas, ego y conciencia, que ya anunciaba las ideas de Freud. De manera similar, J. Moreau de Tours (1804-1884), un discípulo de Jean Esquirol, quien creó los psiquiátricos para tratar a gente que sufría enfermedades mentales y consideró la melancolía como una incapacitación parcial, creía que la comprensión sólo podía venir de la introspección y la experiencia (Wallace IV y Gach, 2008). Postuló que el hombre existe en dos mundos, uno en comunión con el mundo exterior y otro en contacto con sus propias fuentes internas. Los sueños constituyen el puente entre estos dos dominios. Estas ideas, como las de Heinroth, suenan muy parecidas a las de Freud.

A mitad del siglo XIX, los teóricos se concentraron en las causas orgánicas como base de las enfermedades mentales y las ideas pioneras descritas anteriormente fueron así eclipsadas a final de siglo, cuando las teorías de Freud sobre el inconsciente aparecen en escena siendo consideradas completamente nuevas. Aunque no fue el inventor de la mente consciente e inconsciente, desarrolló toda una teoría sobre el funcionamiento de éstos y la importancia de la mente inconsciente como la fuente de nuestras motivaciones. Sin embargo, estas teorías no fueron el resultado de observaciones cuidadosas, sino mayoritariamente de las intuiciones y especulaciones basadas en la casuística. Por lo tanto era inevitable una reacción científica y el hombre que la ejemplificó fue el psiquiatra alemán Wilhelm Griesinger (1817-1868). Para él las enfermedades mentales eran enfermedades somáticas y la causa de la enfermedad

mental siempre se encontraba en el cerebro (Johnstone et al., 1998). Esto es una simplificación excesiva de sus ideas, pero mientras él se concentraba en la causa orgánica de la enfermedad, el trabajador clínico estaba particularmente interesado con el curso de dicha enfermedad. Así, Karl Ludwig Kahlbaum (1843-1899) observó las formas que pueden tomar las conductas anormales y escribió sobre una locura cíclica caracterizada por la alternancia del estado de humor desde depresión leve a euforia leve, llamándola *ciclotimia* (Berrios, 1998).

El trabajo de Emil Kraepelin (1855-1926) empezó en los últimos veinte años del siglo XIX y se desarrolló desde la creencia en los factores hereditarios como causa de la enfermedad mental, hasta la creencia en la importancia de los factores metabólicos, aportando la primera descripción nosológica con criterios etiológicos de las enfermedades mentales como la depresión, la psicosis maniaco-depresiva y la melancolía evolutiva (Davison, Neale y Hindman, 2000). Pero su trabajo podría verse como la culminación de la corriente neurofisiológica que empezó con Griesinger y continuó dominando el mundo científico hasta que el enfoque dinámico de Freud reavivó el interés por el paciente como un individuo único con una historia única (Mathews, 2004). Freud aportó que el conocimiento neurofisiológico y el psicológico no tienen por qué ser contradictorios, incluyendo al mismo tiempo las causas genéticas, bioquímicas y neuropatológicas de la enfermedad mental que llegarían a constituir la psiquiatría biológica.

Este contexto del complejo desarrollo del conocimiento de los trastornos mentales ejemplifica la comprensión del desarrollo de las ideas sobre la depresión. Sirven como una toma de conciencia de los obstáculos comunes en el pasado y nos proporciona un mayor entendimiento de las dificultades que podríamos encontrar en los intentos de hacer progresos en nuestra época (Wallace IV y Gach, 2008). Al mirar a la

historia del concepto de depresión y a cómo es entendida hoy, parece evidente que cada periodo entendió lo que hoy llamamos depresión a través de la lente y el conocimiento disponibles en su propio tiempo. A veces estas ideas eran mágicas, otras psicológicas, a veces neuropatológicas y a veces genéticas o biológicas. De acuerdo con la afirmación de Mathews (2004), es una realidad que las actitudes más abiertas de una época, el clima cultural, político y social influyen en los enfoques científicos, así que el ideal sería que todas las personas involucradas en la formulación de teorías sobre la depresión pudieran mantener un punto de vista tan abierto como fuera posible.

## 1.2. Epidemiología de la depresión

La depresión es uno de los trastornos mentales más comunes en las sociedades occidentales actuales que continúa creciendo en número en todas las culturas, constituyendo una de las principales causas de discapacidad, particularmente en las naciones y regiones con rentas más altas, como los Estados Unidos y Europa Occidental (McKenna, Michaud, Murray y Marks, 2005; Murray y Lopez, 1997). En 2002, la depresión sumaba el 4,5% del total de las enfermedades en relación a los años de discapacidad. También es la responsable de la mayor proporción del peso atribuible a los resultados de salud no fatales, alcanzado casi el 12% del total de los años vividos con discapacidad en todo el mundo según la Organización Mundial de la Salud (WHO; World Health Organization, 2005). En las décadas venideras, se ha calculado que la depresión unipolar será la segunda causa de incapacidad en el mundo entero y la primera causa en los países de rentas altas, incluyendo los EE.UU. (Mathers y Loncar, 2006). Aunque varios problemas técnicos han entorpecido la habilidad para identificar disparidades en el predominio de la depresión y en el acceso a los tratamientos y su calidad (González, Tarraf, Whitfield y Vega, 2010), el impacto en la salud física sitúa a la depresión al mismo nivel que otras afecciones físicas como la diabetes, artritis e hipertensión según el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE: National Institute for Clinical Excellence, 2007, 2009b). Aparte del sufrimiento subjetivo de las personas que padecen depresión, el impacto en el funcionamiento social y ocupacional, la salud física y la mortalidad asociadas a ella son primordiales en relación al curso de esta enfermedad.

La publicación de la WHO, *Carga mundial de enfermedades* (Global Burden of Disease; Murray y Lopez, 1996) proporciona una metodología para determinar la morbilidad y mortalidad totales asociadas con los diferentes problemas de salud. Las

personas con poder de decisión en todo el mundo las calculan para ayudarles a identificar prioridades potenciales para el fomento y el cuidado de la salud. La principal medición utilizada es el *Año de vida ajustado por discapacidad* (DALY: Disability Adjusted Life Year), que estima la caída en la esperanza media de vida teniendo en cuenta la gravedad de la discapacidad asociada con una afección. Una segunda medición utilizada es *Años vividos con discapacidad* (YLD: Years Lived with Disability) que de nuevo utiliza pesos ajustados de discapacidad reflejando la naturaleza crónica de muchas afecciones de la salud.

En el *Informe de Salud Mundial: Nueva comprensión, nuevas esperanzas* (The World Health Report - New understanding, new hopes) de la WHO (2001b) se estimó que tan sólo la depresión unipolar ya sumaba más del 6,1% del los DALYs totales en la región Europea (4,5% en el mundo). También se identificó la depresión como la primera causa de los años vividos con discapacidad, sumando el 11,9% de YLDs aunque se registraron diferencias por sexo; para los hombres la cifra es de 9,7% de todos los YLDs, mientras que para las mujeres de 14.0%. Cuando nos fijamos en la gente entre 15 y 44 años de edad, estas cifras fueron aún más elevadas y llegaron hasta un 16,4% de todos los YLDs. Además, hacia 2020, se espera que la depresión unipolar sea la primera causa de muerte e incapacidad en los países desarrollados (WHO, 2005).

### **1.2.1. Depresión y género**

En epidemiología psicopatológica, cuando se habla de las diferencias de género en relación al predominio de la depresión, el hallazgo más común y ampliamente documentado es su predominio en las mujeres (Kessler, 2003; You, Merritt y Conner, 2009). Este hallazgo fue revisado por Nolen-Hoeksema (1987) quien señaló que aún utilizando una variedad de esquemas de diagnóstico y de métodos de entrevista, el



predominio de la depresión mayor en las mujeres representaba entre un 1,5 y 3 veces la de los hombres (p. ej. Kessler, 2003). Sin embargo, a pesar de esta regularidad, el predominio estimado de la depresión mayor en la población total de hombres y mujeres en diferentes países muestra una elevada variación (Van de Velde Bracke y Levecque, 2010) con una prevalencia estimada de entre el 6 y el 17% (Blazer, Kessler, McGonagle y Swartz, 1994).

Este hallazgo repetido a través de la historia ha fomentado un interés en el campo de las diferencias de género en la depresión, favoreciendo una ampliación del área de investigación para cubrir también las diferencias de género en relación al curso, expresión, respuesta al tratamiento, factores de mantenimiento y efectos de la depresión sobre diferentes aspectos de la vida de hombres y mujeres a lo largo de su existencia (Leach, Christensen, Mackinnon, Windsor y Butterworth, 2008). Las discusiones sobre posibles explicaciones se han centrado no sólo en la posible propensión a la depresión (Goodman y Gotlib, 1999; Margitics y Pauwlik, 2008), las diferencias genéticas o biológicas entre los géneros, p. ej. con relación a la estabilidad hormonal del cerebro y la morfología de los genes (Chopra et al., 2009; Ozan et al., 2010), o en factores asociados con las diferencias de género en lo que toca a los roles sociales (Judd, Armstrong y Kulkarni, 2009; Seedat et al., 2009; Seidel et al., 2010; WHO, 2001a) y neuro-cognición (Sárosi et al., 2008) sino también en las diferencias en el curso del desarrollo de la depresión (Essau, Lewinsohn, Seeley y Sasagawa, 2010; You y Conner, 2009), entre el primero y los subsiguientes episodios (Bukh, Bock, Vinberg, Gether y Kessing, 2010), la voluntad de informar de los síntomas depresivos (Bertakis, Callahan, Azari, Leigh y Robbins, 2001; Chang et al., 2009), la respuesta a la medicación antidepressiva (Bigos, Pollock, Stankevich y Bies, 2009; Kennedy, 2008; Shin, Hagerty y Williams, 2010; Unschuld et al., 2010) o la psicoterapia (Parker, Blanch y Crawford,

2010) y también diferencias de género en relación a los pensamientos, ideaciones y conductas suicidas (Fairweather-Schmidt, Anstey y Mackinnon, 2010; Ladwig et al., (KORA), 2010; Lizardi, Thompson, Keyes y Hasin, 2009; Sebestyan et al., 2010) o los efectos de la depresión en diferentes aspectos y momentos de la vida de los hombres y de las mujeres (Gabriel, Beach y Bodenmann, 2010; Khuwaja y Kadir, 2010; Koopmans et al., 2010).

Se ha mostrado que los índices de depresión en la mujer superan a los del hombre por 2:1 en los países occidentales (p. ej. Crowley-Jack, 1991; Kessler, 2003; Stoppard, 2000). Algunos investigadores están de acuerdo en que los más altos índices de depresión en la mujer no son un indicador de una conducta de búsqueda de ayuda o una mayor voluntad para informar de los síntomas, sino que de hecho, reflejan una diferencia real de género en la salud mental (p. ej. Borowsky et al., 2000; De Wit et al., 2010; Mirowsky y Ross, 1995).

También se ha descrito que cuando las mujeres y hombres experimentan los mismos factores de estrés (van Noorden et al., 2010), las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar una depresión debido a las diferencias de género en las respuestas biológicas a los factores de estrés, auto-conceptos, o estrategias de afrontamiento (p. ej. Fast y Funder, 2010; Kendler, Thorton y Prescott, 2001; Nolen-Hoeksema, 2001; Rossenfield, 2000; You y Conner, 2009).

La literatura reciente (p. ej. Cochran y Rabinowitz, 2000; Real, 1997; Seidel et al., 2010) sugiere que los hombres experimentan una aflicción mental y emocional similar a la depresión pero que la manifiestan de forma diferente, en maneras que se ajustan a las expectativas sociales. Mientras que el doble de las mujeres padecen depresión unipolar, los hombres sobrepasan a las mujeres en trastornos relacionados con

el alcohol y las drogas y en el diagnóstico de personalidad antisocial (Fisher, Ransom y Terry, 1993). Los ideales de masculinidad a menudo disuaden a los hombres de la toma de conciencia y la expresión del dolor psíquico y la admisión de debilidades y vulnerabilidades (p. ej. Borowsky et al., 2000; Brommelhoff, Conway, Merikangas y Levy, 2004). La literatura también sugiere que las diferencias de género se muestran en el hecho de que los eventos relacionados con la familia o redes sociales estrechas suponen un impacto mayor en las mujeres, mientras que los problemas relacionados con el trabajo y asuntos legales y de divorcio afectan más a los hombres (p. ej. Essau et al., 2010; Kendler, Neale, Kessler, Heath y Eaves, 1993; Kendler y Prescott, 1999).

Lo que parece claro es que los modelos de la etiología de la depresión incorporan cada vez más la necesidad de especificar las diferencias de género en la depresión (p. ej. Bebbington, 1998; Brown, Bifulco y Veiel, 1990; Cochran y Rabinowitz, 2000; Craig y Pathare, 2002; Harris y Bancroft, 1991; Heim et al., 2000; Kessler et al., 1993; Lehti, Johansson, Bengs, Danielsson y Hammarström, 2010), las cuales parecen surgir en la adolescencia (p. ej. Adkins, Wang y Elder, 2009; Nolen-Hoeksema y Keita, 2003).

En años recientes se ha descubierto que este patrón también puede aplicarse a casi todas las culturas estudiadas mediante la evaluación diagnóstica sistemática (p. ej. Hankin y Abranson, 2001; Haskell et al., 2010; van de Velde et al., 2010; Weissman y Olfson, 1995; Zlotnick, Shea, Pilkonis, Elkin y Ryan, 1996). Sin embargo, una de las limitaciones de la mayoría de los estudios es que éstos tienden a olvidar que las similitudes y diferencias entre los géneros no son estáticos sino variables en relación a las diferentes etapas de desarrollo que las personas atraviesan en sus vidas, porque estos cambios pueden incrementar o disminuir las diferencias de género, como ocurre en los trastornos depresivos (p. ej. Bebbington et al., 2003; Lehti et al., 2010).

### **1.2.2. La depresión a lo largo de la Vida**

A pesar de algunas creencias, los estudios revelan que el envejecimiento per se no parece ser un factor de riesgo para la depresión (p. ej. Merry, McDowell, Hetrick, y Muller, 2004; Romanoski et al., 1992; Rood, Roelofs, Bögels, y Alloy, 2010), aunque cada vez más se considera esta afección como un trastorno con comienzo temprano y potencialmente de por vida. Hace solo unas décadas, a menudo se veía la depresión en muestras de pacientes de mediana edad y se la consideraba frecuentemente como un trastorno de comienzo en la edad adulta. No obstante, se reconoce cada vez más que los diagnósticos mejorados de la depresión en niños y la inclusión de adolescentes en las muestras epidemiológicas muestran un predominio de la depresión del 2% en niños y del 2 a 5% en adolescentes (Birmaher et al., 1996). Entonces, el estudio de la depresión en niños y adolescentes ha crecido exponencialmente con avances importantes en casi todas las áreas, p. ej. epidemiología, diagnóstico, transcurso, continuidad, modelos biológicos, sociales y psicosociales de riesgo, tratamientos somáticos, psicosociales y resultados (p. ej. Cottrell, 2003; Heim et al., 2009; Kaslow, McClure y Connel 2002; Luby et al., 2009; Narrow, Rae, Robins y Regier, 2002; Uddin et al., 2010). Algunos de estos estudios se han centrado en diversos elementos de la depresión infantil y juvenil, como los factores biológicos y genéticos (p. ej. Goodyer, 2008; Middeldorp et al., 2010), el ambiente general de la familia, dinámicas y problemas maritales (p. ej. Clavarino et al., 2010; Nagar, Sherer, Chen, y Aparasu, 2010; Najman et al., 2005; Oqburn et al., 2010), roles de género infantiles y juveniles (p. ej. Cox, Mezulis y Hyde., 2010), estilos cognitivos infantiles y juveniles (p. ej. Stone, Uhrlas, y Gibb, 2010), pobreza (p. ej. Najman et al., 2010), adversidad infantil (p. ej. Nederhof, Bouma, Oldehinkel, y Ormel, 2010), depresión materna pre- y post-parto (p. ej. Avan, Richter, Ramchandani, Norris, y Stein, 2010), apego (p. ej. Luijk et al., 2010), resultados

adversos en la educación (p. ej. Jonsson et al., 2010), riesgo de suicidio (p. ej. Pérez-Amezcu et al., 2010) o enfermedad comórbida en resultados de tratamiento (p. ej. Cheung et al., 2010).

Se ha constatado repetidamente que las primeras experiencias depresivas ocurren frecuentemente en la adolescencia (p. ej. Burke, Burke, Regier y Rae, 1990; Cyranowski, Frank, Young y Shear, 2000; Kessler, 2000; Nolen-Hoeksema, 2004) lo que incrementa el riesgo de futuros episodios en la edad adulta (p. ej. Bach and Louw, 2010; Kennedy, Bybee, Sullivan, y Greeson, 2010). Hoy día existe un volumen considerable de investigaciones que sugieren que la familia, los factores ambientales y la violencia están estrechamente relacionados con la depresión en los niños y jóvenes y que el comienzo temprano de la enfermedad depresiva en la vida puede tener graves consecuencias funcionales y de desarrollo (p. ej. Bach y Louw, 2010; Hanson et al., 2008; Harrington y Clark, 1998; Kashani y Schmid, 1995; Kennedy et al., 2010; Nolen-Hoeksema, 2001; Rao y Chen, 2009). Así, por ejemplo, los abusos sexuales en la niñez pueden incrementar el riesgo de padecer depresión a lo largo de la vida, porque las experiencias de abuso alteran negativamente las respuestas biológicas y psicológicas al estrés (p. ej. Fletcher, 2009; Nguyen, Dunne, y Le, 2010; Weiss, Longhurst y Mazure, 1999) alterando negativamente las perspectivas que tienen de sí mismos y de otros niños y adolescentes y contribuyendo a su vulnerabilidad a la depresión (p. ej. Guerry y Prinstein, 2010; Weber, Puskar, y Ren, 2010; Zahn-Waxler, 2000).

En relación con la primera etapa de la vida, actualmente, los tratamientos de la depresión en pediatría alcanzan un índice de respuesta mantenido de hasta el 80% y un índice de remisión del 60% a los seis meses (Maalaouf y Brent, 2010), los trastornos depresivos en niños y adolescentes prevalecen y deshabilitan diversas áreas psicológicas, funcionales y sociales (Nagar et al., 2010; Pinto-Folt, Hines-Martin, y

Logsdon, 2010; Rood et al., 2010; Weber et al., 2010). Sin embargo, el diagnóstico no es simple y los sistemas de puntuación diseñados para diagnosticar la depresión y evaluar su gravedad en este grupo de población son controvertidos porque en la práctica el diagnóstico no se basa en una simple lista de síntomas (p. ej. “Diagnosis”, 2010; Mabry-Hernandez y Koenig, 2010), sino en la conjunción de los factores biológicos, psicológicos y familiares que determinan su gravedad (Nagar et al., 2010). Estos factores subrayan la importancia de enfatizar un tratamiento más personalizado para optimizar la respuesta a dicho tratamiento (p. ej. Sherrill y Kovacs, 2002; Tamminen, 2010). Entre los tratamientos actuales respaldados empíricamente para la depresión infantil y juvenil están incluidos los fármacos psicotrópicos, la psicoterapia (incluyendo la terapia cognitivo-conductual asistida por computador, p. ej. Calear y Christensen, 2010; Kaltenthaler et al., 2006; Richardson, Stallard y Velleman, 2010) y una combinación de ambos tratamientos, seleccionando la estrategia más apropiada dependiendo de la gravedad de los síntomas. Además, varios estudios muestran una mayor efectividad de estos tratamientos cuando son aplicados conjuntamente en el ambiente escolar (p. ej. Jacobson, Marrocco, Kleinman, y Gould, 2010; Sawyer et al., 2010).

En relación con la última etapa de la vida, aunque no abundan los estudios, la prevalencia de la depresión en personas mayores no es diferente a las de otras cohortes, sin embargo esos estudios han establecido que la incidencia de la depresión en los ancianos es aún un trastorno debilitante común y su identificación, diagnóstico y tratamiento se ha convertido en uno de los mayores retos en un mundo que envejece (p. ej. Alexopoulos et al., 2002; Kohn y Epstein-Lubow, 2006; Luijendijk et al., 2008; Meyer, Gudgeon, Thomas, y Collerton, 2010). Esto es debido a la complejidad del número de factores implicados, como la discapacidad cognitiva o velocidad de

procesamiento más lenta asociada a la vejez (p. ej. Baldwin, 2010; Butters et al., 2004; Ganguli, Du, Dodge, Ratcliff, y Chang, 2006; Wilkins, Mathews, y Sheline, 2009). Así, existen pruebas crecientes que sugieren que la depresión de comienzo en etapas tardías de la vida puede suponer una mayor carga de enfermedad que la depresión que tiene un comienzo temprano (p. ej. Brodaty et al., 2001; Gallagher et al., 2009) y que la gravedad va unida a la comorbilidad médica, psicológica y/o psiquiátrica (p. ej. Harpole et al., 2005; Kales y Valenstein, 2002; Pincus, Tew y First, 2004; Small, 2009) estando asociada a peores resultados (Rojas-Fernández, Miller, y Sadowski, 2010). Estos factores han fomentado la investigación en el área de prevención (p. ej. Chang-Quan et al., 2010; Snowdon, 2010) y ponen de relieve la gran importancia que tiene monitorizar la depresión grave de una manera sistemática e integral para poder establecer un diagnóstico diferencial lo más preciso posible en esta población. La mala salud física y cognitiva o su deterioro, el duelo, el género, la enfermedad física o mental comórbida y la depresión previa son solo algunos de los factores de riesgo importantes en cuanto a la depresión en los ancianos (p. ej. Butters et al., 2008; Kennedy, Kelman y Thomas, 1991; Kennedy, Kelman y Thomas, 1990; Powers, Thompson, Futterman y Gallagher-Thompson, 2002; Thielke, Diehr, y Unutzer, 2010) lo que convierte su reconocimiento en una tarea importante para mejorar la calidad de vida de las personas mayores. Esto ha estimulado la investigación sobre la aplicación y la adherencia a los tratamientos de psicoterapia y farmacoterapia en este grupo de población (p. ej. Alexopoulos, 2010; Barg et al., 2010; Callahan et al., 1994; Lenze et al., 2008; Tadger, Paleacu, y Barak, 2010; Zivin y Cales, 2008) para mejorar los cuidados y la gestión de la enfermedad en esta población frecuentemente abandonada (p. ej. Callahan et al., 1994; Dolder, Nelson, y Stump, 2010; Raue et al., 2009).

El trastorno de depresión profunda es uno de los trastornos más predominantes que afecta no solamente a adultos sino también a niños, adolescentes y ancianos. Las importantes discapacidades sociales, funcionales y de salud mental asociadas con este trastorno varían dependiendo del estado de desarrollo en que se encuentra el individuo. Esto, junto con la alta incidencia de las recaídas (Elmqvist, Melton, Croarkin, y McClintock, 2010), subraya la necesidad de continuar los esfuerzos para optimizar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento con el fin de mejorar la vida de los que padecen este trastorno afectivo.

### **1.2.3. Depresión: Comorbilidad**

Hoy en día se sabe que diferentes factores farmacológicos, enfermedades físicas y enfermedades de la glándula tiroides y el sistema nervioso central están científicamente asociadas con el comienzo de la depresión (Akiskal, 2000). Durante las pasadas décadas diversos investigadores han examinado la asociación entre la depresión y otras enfermedades. Varios estudios han mostrado que desde la niñez a la edad adulta las enfermedades somáticas y las mentales están relacionadas mutuamente y que la presencia o ausencia de una puede facilitar o disminuir no solo el riesgo de un nuevo comienzo de un trastorno depresivo mayor en todas las edades, sino también el empeoramiento de la salud general de un individuo (p. ej. Cohen y Herbert, 1998; Kessler et al., 2010). En esta misma línea, Lehtinen, Sohlman y Kovess-Masfety (2005), llevaron a cabo el primer estudio epidemiológico transnacional publicado centrado en la incidencia de salud mental positiva en 11 países de la Unión Europea, esto es, todos los antiguos estados miembros de la UE salvo Dinamarca, Grecia, Irlanda, Finlandia y Gran Bretaña que tuvieron que ser excluidos debido a un índice de respuesta menor del 45%. Aunque ellos declaran que debido a las limitaciones metodológicas presentes los resultados deben tomarse con cautela, encontraron -conjuntamente con estudios previos



en un único país- que la relación positiva entre un buen estado de salud general y el sentimiento subjetivo de bienestar podría considerarse como un factor importante que contribuye a disminuir la probabilidad de padecer depresión (Happonen et al., 2009; Meeks Murrell y Mehl, 2000).

La depresión está asociada a los trastornos de salud crónicos. Como se recoge en la última actualización de la guía del NICE (2009b) un problema crónico de salud física como el dolor, el deterioro funcional o la discapacidad asociada con problemas crónicos de salud puede causar y agravar la depresión, así como la depresión también pueden exacerbar el dolor y el malestar asociado con enfermedades físicas y afectar negativamente a los resultados de tratamiento. Así, la evidencia científica muestra que la cronicidad está asociada con un aumento del predominio de la depresión mayor (p. ej. Caruso, Rossi, Barraco, Quail, y Grassi, 2010; Curtis y Luby, 2008; Patten, 2001) y lo opuesto, que la depresión debida -en parte- a la menor actividad física e interacción social, aumenta el riesgo de discapacidad en las actividades de la vida diaria y movilidad (p. ej. Landi et al., 2010; Martinsen, 2008; Murphy et al., 2010; Penninx et al., 1999). En esta línea, se ha constatado que el estado de ánimo deprimido constituye, de entre todas las causas, un buen predictor de la mortalidad, en un año, en pacientes hospitalizados (Herrmann-Lingen, Klemme y Meyer, 2001).

En la actualidad, la literatura e investigación científica que relaciona la depresión con otras enfermedades físicas y mentales es extensísima. Aunque no es el principal objetivo de este trabajo examinar dicha literatura, es sumamente importante resaltar las importantes consecuencias de la depresión en el mundo actual ya que es la causa de un inmenso sufrimiento de millones de personas de diferentes edades y culturas. Así, por nombrar las áreas más investigadas, está bien documentada la existencia de una relación entre la depresión y -entre otros- el cáncer (p. ej. Gill, Chen, y

Lieberman, 2008; Hinz et al., 2010; Knekt et al., 1996), cambios y enfermedades cerebro- y cardio-vasculares, p. ej. síndromes coronarios, infarto de miocardio, fallo del corazón (p. ej. Appels, 1997; Aromaa et al., 1994; Glassy, Lemus, Cronan, Glassy, y Talavera, 2010; Hansen, Hanash, Rasmussen, Hansen, y Birket-Smith, 2010; Pratt et al., 1996; Shin et al., 2010; Steffens, Helms, Krishnan y Burke, 1999; Williams et al., 2002), diabetes o enfermedades metabólicas (p. ej. Anderson, Freedland, Clouse, y Lustman, 2001; Cherrington, Wallston, y Rothman, 2010; de Groot, Anderson, Freedland, Clouse, y Lustman, 2001; Klarić et al., 2009; Rajala, Keinänen-Kiukaanniemi y Kivelä, 1997; van der Feltz-Cornelis et al., 2010), enfermedades autoinmunes, p. ej. síndrome de artritis reumatoide de Sjögren (p. ej. Bagnato et al., 2006; Cohen y Herbert, 1996; Dickens, McGowan, Clark-Carter y Creed, 2002; Dohrenbusch, Gruterich y Genth, 1996; Godha, Shi, y Mavronicolas, 2010; Mella, Bértolo, y Dalgalarrrondo, 2010; Namendys, Posadas-Calleja, y Domínguez-Cherit, 2005; Vitali et al., 1989), síntomas o trastornos gastrointestinales o renales, p. ej. síndrome de colon irritable, enfermedad del riñón (p. ej. Bedmar, 2009; Jackson et al., 2004; Lopes et al., 2010; Masand et al., 1995; Sonikian et al., 2010; Trikas et al., 1999; Walker, Katon, Jemelka y Roy-Bryne, 1992), infecciones (revisadas por Cohen y Herbert, 1996), insomnio (p. ej. Hsu et al., 2009; Rosekind y Gregory, 2010; Staner, 2010), demencia o Alzheimer (p. ej. Asghar-Ali y Braun, 2009; Devanand et al., 1996; Geerlings et al., 1999; Usman, Chaudhary, Asif y Yahya, 2010), enfermedad de Parkinson (p. ej. Becker et al., 2010; Caap-Ahlgren y Dehlin 2001; Jasinska-Myga, Putzke, Wider, Wszolek y Uitti, 2010; Robins, 1976) y ansiedad (p.ej. Kaiser, Sjölander, Liljegren, Jacobsson, y Renberg, 2010; Nutt, 2000; Wiethoff et al., 2010).

La somatización y el dolor relacionados con la depresión también cuentan con evidencia constatable de una relación recíproca (p. ej. Clark y Smith, 2000; Hanel et al.,

2009; Servan-Schreibe, Kolb y Tabas, 2000; Stein y Muller, 2008). Se ha identificado que los pacientes que somatizan a menudo se quejan selectivamente de las manifestaciones somáticas de la depresión minimizando los componentes afectivos y cognitivos, lo que hace que solo obtengan tratamiento para los síntomas físicos (Katon, Kleinman y Rosen, 1982) o que la depresión pase desapercibida en atención primaria donde entre el 12% y el 55% de las personas que padecen depresión buscan ayuda para trastornos físicos (Betrus, Elmore, Woods y Hamilton, 1995).

De manera similar, un estudio que investigó esta relación con 25.916 pacientes de los cinco continentes, mostró que la prevalencia acumulada de la depresión mayor era del 10,1%; la prevalencia general de pacientes con depresión que sólo informaron sobre síntomas somáticos fue del 69% y la de aquellos que negaron tener síntomas psicológicos de depresión cuando su médico les pregunto directamente fue de un 11% (Simon, von Korff, Piccinelli, Fullerton y Ormel, 1999). Así, el diagnóstico de depresión enmascarada se usa formalmente para aquellas afecciones depresivas en las que predominan los síntomas físicos mientras que los síntomas depresivos quedan ocultos (Bschor, 2002). Según este mismo autor, los diagnósticos actuales de afecciones comparables incluyen el trastorno de somatización, el somatoforme, el psicósomático, el de conversión, la neurastenia y la hipocondriasis.

En lo que concierne al dolor, los resultados de los estudios epidemiológicos han mostrado repetidamente que el dolor está asociado a los trastornos depresivos, como lo revisaron von Korff y Simon en 1996. Por lo tanto, los individuos con dolor crónico generalizado, dolor abdominal, dolores de cabeza o migrañas son más propensos a informar de síntomas depresivos (p. ej. Croft, Rigby, Boswell, Schollum y Silman, 1993; Demyttenaere et al., 2010; Hung, Liu, Juang y Wang, 2006; Ligthart et al., 2010; Magni, Moreschi, Rigatti-Luchini y Merskey, 1994; Wang, 1999), así como el dolor

músculo-esquelético, especialmente fibromialgia, que tiene una alta comorbilidad con la depresión (p. ej. Magni et al., 1994; Mikkelsen, Sourander, Piha y Salminen, 1997; Rajala et al., 1995).

En 2003, Ohayon y Schatzberg descubrieron en unas muestras representativas de la población general de cinco países europeos que la depresión estaba estrechamente relacionada con cinco tipos de afecciones físicas crónicas de dolor. La contribución única y/o comórbida de la depresión y los problemas físicos en relación con la discapacidad funcional necesita de una mayor clarificación empírica (Löwe et al., 2008).

#### **1.2.4. La depresión: Cultura y etnia**

Hasta la pasada década existían pocas investigaciones que examinaran la depresión en diferentes culturas y etnias. Sin embargo, más recientemente ha habido un creciente interés en la exploración de los aspectos únicos de los trastornos en los diferentes contextos culturales (p. ej. Falicov, 2003; Kanazawa, White y Hampson, 2007; Lehti et al., 2009; Ryder et al., 2008; Stompe et al., 2009; van de Velde et al., 2010; Walter y Thomas, 2009) desarrollándose diferentes líneas de investigación sobre sus variaciones, incidencia, significados, experiencia y expresión en diferentes culturas y etnias (p. ej. Chen y Rizzo, 2010; Hirschfeld et al., 2002; Oquendo et al., 2001; Osborn et al., 2010; Satre, Campbell, Gordon, y Weisner, 2010; Skaer, Sclar, Robison y Galin, 2000; Waite, 2006; Weissman et al., 1996).

La depresión es la primera causa de discapacidad entre los mayores grupos étnicos y raciales y -como se ha descrito en apartados anteriores- un problema común de comorbilidad médica desde la infancia a la vejez (p. ej. Furler y Kokanovic, 2010; Javier, Lahiff, Ferrer, y Huffman, 2010; McKenna et al., 2005). Varios estudios han

descrito que existen diferencias en los distintos aspectos de la depresión dentro de los grupos étnicos, que quedan enmascaradas al ser pasadas por alto, p. ej. creencias, transcurso, manifestaciones, respuesta, adherencia y estrategias de tratamiento utilizadas, etc., (p. ej. Alegría et al., 2007; Alegría et al., 2007; Alegría et al., 2008; Gerber, Cho, Arozullah, y Lee, 2010; Heller, Viken, y Swindle, 2010; IOM, 2003; Jimenez, Alegría, Chen, Chan y Laderman, 2010; Nicolaidis et al., 2010; Shen, Lin, y Jackson, 2010; Williams et al., 2007).

Algunos datos clínicos y de investigación de los Estados Unidos de América indican la posibilidad de que las personas de color de clase media y alta que comparten los efectos históricos nocivos del racismo experimentan el mismo grado de depresión que las personas de color en estado de desventaja socio-económica, quienes -a su vez- presentan un grado más alto al ser comparados con los blancos del mismo nivel socio-económico (p. ej. Kaslow y Dreelin, 1998; Pinderhughes, 1986; Szanton, Thorpe, y Whitfield, 2010). Sin embargo, otros estudios étnicos no han encontrado diferencias estables en trastornos del estado del ánimo entre estos grupos que no estuvieran explicadas por diferencias socio-económicas (p. ej. Falicov, 2003; Franić, Middeldorp, Dolan, Ligthart, y Boomsma, 2010; Melchior, Chastang, Leclerc, Ribet, y Rouillon, 2010; Romans, Cohen, y Forte, 2010).

Existen grandes colaboraciones transnacionales que exploran la epidemiología, el transcurso y los tratamientos de la depresión (p. ej. Chentsova-Dutton, Tsai, y Gotlib, 2010; Lehti et al., 2010; Lorant et al., 2007; Nutt et al., 2010; Thornicroft y Tansella, 2002; Weissman et al., 1996; Yen, Robins, y Lin, 2000) así como también el último estudio de revisión que busca similitudes y diferencias en seis directrices europeas y estadounidenses para la depresión (Davidson, 2010), estas son: Asociación Psiquiátrica Americana (American Psychiatric Association), British Association for

Psychopharmacology (Asociación Británica de Psicofarmacología), Red Canadiense para el Tratamiento del estado de ánimo y la ansiedad (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (National Institute for Health and Clinical Excellence), Proyecto Algoritmo de Medicación de Texas (Medication Algorithm Project), y Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry). Aunque tales estudios empleaban definiciones occidentales, hoy por hoy se reconoce que la depresión se entiende y se manifiesta de forma diferente en las distintas culturas (p. ej. Higuchi, 2010; Mair et al., 2010; Simon et al., 1999; Zhang, 2010). Así, se pueden usar varios enfoques para explorar las respuestas a la traducción cultural de los síntomas depresivos y su posible tratamiento (p. ej. Aguilera, Garza, y Muñoz, 2010; Podawiltz y Culpepper, 2010; Tsai y Chentsova-Dutton, 2002). Algunos autores proporcionan un ejemplo de una cultura para la que ellos creen que los significados de los síntomas depresivos son distintos de los de la cultura occidental (Tousignant y Maldonado, 1989). Ellos estudiaron la experiencia de la *pena*, que significa tristeza o sufrimiento en las tierras altas de Ecuador. En su forma grave, los individuos con pena tienen periodos de llanto, poca concentración, anhedonia, retraimiento social, higiene personal pobre, perturbaciones del sueño y el apetito, quejas gastrointestinales y dolor en el corazón. Como la depresión, la pena también se experimenta a veces como respuesta a una pérdida emocional. Sin embargo, los autores argumentan que al contrario que la depresión, la pena es una oportunidad para otros de restablecer la equidad y asegurar la reciprocidad social entre individuos. El círculo social puede intentar remediar la situación compartiendo los sentimientos con el sufridor y reintegrándolo en la red social. Aunque la pena en sus manifestaciones graves se parece a la depresión, los

autores argumentan que las implicaciones personales y sociales son distintas a las de la depresión en las culturas occidentales.

La sección sobre *Fenómenos ligados a la cultura* y el uso de traductores culturales del cuarto Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV; American Psychiatric Association, 2000a) representan la apertura a la noción de diversidad cultural en las manifestaciones de los trastornos. Así, las referencias transculturales en el Trastorno Depresivo Mayor (MDD) son atribuibles a los umbrales diagnósticos, p. ej. tal y como están definidos por el marco de trabajo del DSM-IV, los patrones de síntomas y formas de depresión en Corea no son idénticos a los de los EE.UU. (Chang et al., 2008). No obstante, esta consideración de las diferencias culturales debe ser tomada con cautela ya que podría convertir a otras culturas en exóticas y tal vez vistas como más patológicas en la medida en que carecen de la perspectiva de “los blancos” como una etnia particular con una posición privilegiada (Magnus, Shankar, y Broussard, 2010; McIntosh, 2000; Lipsitz, 1998).

### **1.2.5. La depresión: Autolesiones y suicidio**

Los pacientes con trastornos del ánimo pueden presentar un alto riesgo de muerte por suicidio que puede llegar a ser entre un 15% y un 30% más alto que el de las personas que no sufren de un trastorno psicopatológico (Chang et al., 2009). Como se ha visto, la depresión puede ser una afección grave y potencialmente mortal, lo que puede perjudicar la calidad de vida de las personas que la sufren de una manera más sustancial que las enfermedades físicas crónicas descritas en páginas anteriores. Dentro de la depresión la mortalidad debida al suicidio es también más alta que la de la población general (Marneros, 2006). Aunque el suicidio no va siempre asociado a la depresión, la mayoría de los suicidios en Europa, esto es, del 30% al 80% pueden

atribuirse a los trastornos afectivos (Lönqvist, 2000) y específicamente, cuando un individuo padece depresión existe un alto riesgo de suicidio y de intentos de suicidio. - Aunque la mayoría de los pacientes con depresión mayor tienen ideas suicidas durante los episodios depresivos, un 56% presenta intentos de suicidio y un 15% lo llevan a cabo con éxito (Jamison, 2000). Si bien es cierto que el comportamiento suicida tiene entidad psicopatológica en sí mismo y no puede considerarse sin más como un síntoma de la depresión (Gotlib y Hammen, 2002; KORA, 2010), lo que sí queda constatado es que depresión y suicidio están significativamente relacionados (Fairweather-Schmidt et al., 2009).

La presencia de ciertas circunstancias vitales y de ansiedad contribuyen sustancialmente a la aparición de las tendencias suicidas en algunas personas con depresión (p. ej. Lizardi et al., 2009). Así, existe un área de investigación amplia que estudia los factores de riesgo al suicidio durante el padecimiento de la depresión y varios estudios han constatado diferencias de edad y género. La Comisión Europea (EC; European Commission, 2004) encontró que en la mayoría de los países del mundo los hombres más viejos tienen más riesgo de suicidarse, aunque el riesgo para los hombres jóvenes está aumentando en algunos países europeos. En el caso de las mujeres, este riesgo es mayor en los grupos de edad mediana (de los 35 a los 55 años) y en el caso de las mujeres jóvenes el riesgo de autolesión también aumenta rápidamente (EC, 2004).

Aunque el constructo *desesperanza* parece estar en los elementos tangenciales del diagnóstico, a menudo emerge como un predictor importante del riesgo potencial de suicidio, sin embargo, ningún método de predicción de riesgo ha demostrado ser preciso. Las tendencias suicidas parecen tener un componente familiar coherente con una predisposición genética, posiblemente asociada con procesos deficientes serotoninérgicos, noradrenérgicos y otros -como los encontrados en la depresión (p.ej.



Mann, Bren y Arango, 2001; McGirr et al., 2010). La relación entre depresión y suicidio se complica aún más cuando se analizan a través de una lente cultural, étnica o de clase (p. ej. Fairweather-Schmidt et al., 2010; Falicov, 2003) o cuando hay concomitancia con el abuso de alcohol o drogas (p. ej. Brådvik, Mattisson, Bogren, y Nettelbladt, 2010). Hay estudios que han demostrado sistemáticamente que los hombres de todas las edades y razas corren un mayor riesgo de suicidio que las mujeres, esto es, de 8 a 10 veces más (Cochran y Rabinowitz, 2000). En esta misma línea, es bien sabido que existen diferencias de edad y género en los factores de riesgo para las tendencias suicidas, así como también circunstancias vitales que contribuyen sustancialmente a la aparición de los casos graves además de los síntomas de depresión y ansiedad (Fairweather-Schmidt et al., 2010). Estos hallazgos son particularmente relevantes en el desarrollo de estrategias efectivas de prevención del suicidio en la población, considerando la etiología multifacética del riesgo al suicidio y los factores que afectan a las características y circunstancias individuales que pueden contribuir a la vulnerabilidad a tendencias suicidas.

#### **1.2.6. Los costes de la depresión**

En las últimas páginas se ha mostrado el gran coste personal a todos los niveles, que la depresión supone para los individuos. A este estado de sufrimiento se pueden añadir las penurias emocionales, psicológicas y económicas que la depresión supone para quienes la padecen y para sus familias. A un nivel más elevado, la depresión también tiene muchas consecuencias sociales en los sistemas de salud y económicos, como los costes debidos a la caída en productividad por el absentismo laboral y el coste económico total de por lo menos el 1% del Producto Interior Bruto en diferentes países, por no nombrar el riesgo creciente de problemas relacionados con la salud, la

discapacidad a largo plazo que supone para la mayoría de la gente -especialmente los ancianos- y la trágica pérdida de vidas humanas (European Commission, 2004).

Paradójicamente, los principales costes de la depresión ocurren fuera del sistema de sanidad, tal y como señalaron Rosenbaum y Hylan (1999). En varios estudios internacionales, p. ej. Italia (Berto, D'Ilario, Ruffo, Di Virgilio y Rizzo, 2000), Estados Unidos (Greenberg et al., 2003), Portugal (Ramos, Sennfelt, Amaral y Valente, 1996), Reino Unido (Thomas y Morris, 2003) muestran que la pérdida del empleo, el absentismo, la baja médica, la reducción del desempeño en el trabajo, las oportunidades perdidas de ocio y la mortalidad prematura suponen entre el 60 y el 80% de todos los costes de la depresión.

De acuerdo con la información presentada en el informe *Acciones contra la depresión* (Actions against Depression; EC, 2004), se puede resumir los principales costes de la depresión en siete áreas diferentes: 1) Coste de la depresión infantil o juvenil; 2) Absentismo laboral y reducción del desempeño en el trabajo; 3) Coste de la depresión para gente mayor; 4) Roles no remunerados; 5) Costes para los cuidadores familiares; 6) Costes adicionales de mortalidad y morbilidad; y 7) Costes del suicidio.

#### ***1.2.6.1. Coste de la depresión infantil o juvenil.***

Ha habido pocos estudios socioeconómicos de la depresión y otros trastornos del estado de ánimo en niños y adolescentes. El primero, como se ha visto en páginas anteriores, es la posible relación entre la depresión infantil o juvenil con las consecuencias nocivas en la salud a largo plazo que continúa en la edad adulta y genera la necesidad de servicios y apoyo especializados adicionales (Knapp, McCrone, Fombonne, Beecham y Wostear, 2002). Esto evidentemente conlleva diversos costes asociados con los problemas o trastornos de comportamiento (que también pueden tener

un trastorno depresivo asociado) y que generan costes adicionales cuya mayor parte están relacionados con los servicios del orden y la justicia, seguidos por la provisión de educación adicional, los servicios de acogida y residenciales y los subsidios estatales, sin contar con los costes sanitarios asociados (Scott, Knapp, Henderson y Maughan, 2001). Además de estos costes conocidos, como se declara en el informe *Actions against Depression* (EC, 2004), también pueden haber costes asociados con oportunidades de vida perdidas, p. ej. la oportunidad de acceder a la educación superior o un riesgo más alto de embarazo juvenil.

#### ***1.2.6.2. El absentismo y la reducción del desempeño laboral.***

El impacto de la depresión y los trastornos asociados a ella en los costes en el lugar de trabajo se han observado extensamente en estudios que examinan el absentismo y la productividad reducida durante los días de trabajo (Lo Sasso, Rost, y Beck, 2006; Rost, 2005). Aunque no siempre existe un diagnóstico formal de depresión por el miedo a ser etiquetado y el estigma asociado a este trastorno (Pincus y Pettit, 2001; Pincus, McQueen y Elinson, 2003) cuando se la compara con otros problemas de salud ocupacional se la asocia con periodos más largos sin trabajar (Almond y Healey, 2003; Kessler et al., 1999) y también con niveles más altos de discapacidad y/o solicitudes de subsidio por enfermedad (Mental Health Economics European Network, MHEEN, 2004). En este sentido, existe evidencia limitada de que los costes del lugar de trabajo son significativamente más altos para las mujeres (Birnbaum, Leong y Greenberg, 2003), quienes son más propensas a tomar tiempo por depresión, aunque su periodo medio de días por enfermedad es típicamente más corto que el de los hombres (Dewa, Goering, Lin y Paterson, 2002).

Como se muestra en el informe *Actions against Depression* (EC, 2004), se ha estimado que en Alemania durante 2002, se perdieron 18 millones de días laborables por causa de la depresión, cuyo coste para las compañías se estimó en €1.59 billones. De manera similar, el Health and Safety Executive del Reino Unido ha estimado que a causa de la depresión, se pierden entre 5 y 6 millones de días de trabajo. Además, se podría considerar que en Europa, la jubilación anticipada o la pensión por discapacidad se deben principalmente a problemas de salud mental (MHEEN, 2008).

La mayoría de los gastos descritos anteriormente no tienen en cuenta los costes adicionales creados por la reducción del desempeño laboral asociado a las personas que sufren de depresión y no están siendo tratadas; Koopman, Pelletier y Murray (2002) encontraron que éste alcanzaba hasta el 81% del trabajo productivo perdido o, como otros autores han estimado, representa 5 veces el número de días perdidos por absentismo, para todos los problemas de salud mental (ej., Kessler y Frank, 1997).

A pesar de la importancia de estos enormes costes relacionados con el trabajo, éstos representan sólo una parte de los costes individuales y sociales totales que el padecimiento de depresión genera en nuestra sociedad, como los diferentes costes potenciales relacionados con los efectos de los antidepresivos en la productividad laboral o el pago de terapias psicológicas por centros de salud, así como la posible pérdida del derecho a la pensión y a oportunidades profesionales en algunos países.

Mientras que la falta de precisión estadística no permite alcanzar conclusiones definitivas sobre la pérdida total creada o fomentada por la depresión en esta área, hoy en día, más estudios se centran en otra aspecto del asunto, apoyando la idea de que la remisión de la depresión va asociada con costes más bajos para los servicios sanitarios y menos tiempo de ausencia del trabajo debido a enfermedad (Simon et al., 2002).

Todo esto enfatiza la importancia de una investigación continua sobre la naturaleza de la depresión y el desarrollo de estrategias de prevención que minimicen el impacto en la vida de las personas, así como también la promoción de programas de calidad para el tratamiento de la depresión en las organizaciones, abogando por una relación coste-rendimiento beneficiosa no sólo para sus empleados y su productividad, sino por consecuencia para los empresarios (Gilbody, Bower y Whitty, 2006; Wang et al., 2006).

#### ***1.2.6.3. Costes de la depresión para los ancianos.***

La falta de un adecuado reconocimiento de la depresión en la vejez en atención primaria y sus consecuencias para el individuo están bien documentadas actualmente en la literatura científica, como se ha visto con anterioridad, pero existen pocas investigaciones sobre su impacto en los costes sanitarios (Luppa, Heinrich, Angermeyer, König, y Riedel-Heller, 2008). Sin embargo, es bien sabido que la depresión podría ser también una causa de suicidio en personas de más de 75 años, que en más del 90% de los países es la banda con el índice más alto cuando se compara con otros grupos de edades. Así, los costes relacionados con la salud de los ancianos que sufren depresión pueden ser hasta un 50% más altos que aquellos de los ancianos que no la sufren y que se resume en una admisión más temprana en residencias y en la mayor utilización de ayuda profesional costosa (p. ej. Berkels et al., 2004; Katon, 2010).

#### ***1.2.6.4. Roles no remunerados.***

Se entiende por roles no remunerados aquellos que llevan a cabo varias funciones para mantener el equilibrio dentro de un grupo humano (especialmente en el caso de las familias) y que no reciben ganancia material.

Aunque las funciones de los roles no-remunerados no han sido aun cuantificadas, se deben tener en cuenta los importantes costes asociados con su pérdida de productividad. Así, el hecho de que las personas con responsabilidades familiares no puedan desempeñar bien sus funciones tendrá costes significativos, como podría pasar por ejemplo con la salud, educación, necesidades básicas y funcionamiento social de los hijos de padres con trastornos depresivos, que pueden correr el riesgo de sufrir consecuencias importantes y de largo plazo en su desarrollo (EC, 2004).

#### ***1.2.6.5. Los costes para las familias.***

Los trastornos depresivos también causan una gran aflicción en las personas cercanas y las familias. El impacto emocional de la depresión en la manera de sentir del individuo al mirar su vida y su relación con los otros seres importantes para él cambia de manera significativa y tiene consecuencias para el ambiente familiar y sus dinámicas.

Se ha observado que no solo los individuos deprimidos sino que también sus compañeros tienen dificultades para conservar el empleo, las actividades sociales y de ocio, se quejan de la disminución en los ingresos totales de la familia y es posible que soporten presiones considerables en sus relaciones maritales y parentales (Magliano, McDaid, Kirkwood y Berzins, 2007; Sartorius, 2001).

#### ***1.2.6.6. Costes adicionales de la mortalidad y la morbilidad.***

Además de los costes anteriormente mencionados asociados con la depresión, existen otros costes sustanciales que a veces pueden ser pasados por alto o que son difíciles de incluir en los análisis e investigaciones económicas. Como se vio previamente en el punto 2.2.3., hay niveles altos de comorbilidad asociados a la depresión (NICE, 2009a, 2009b), p. ej. el riesgo de contraer una enfermedad

cardiovascular o de empeorar los resultados de la diabetes o el dolor físico crónico, entre una larga lista de otras afecciones mentales y físicas (Harris y Barraclough, 1998; Lawrence, Holman y Jablensky, 2001; Lloyd, Jenkins y Mann 1996). Así, en el estudio de Rutledge et al. sobre la depresión en mujeres con sospecha de sufrir isquemia miocárdica, la depresión fue asociada con aumentos del 15% al 53% de los costes cardiovasculares en un plazo de 5 años (Rutledge et al., 2009).

De manera similar, se detectó -en lo relacionado con el dolor crónico- que los pacientes con un trastorno depresivo severo y dolor crónico comórbido inhabilitador tenían costes más altos por servicios médicos que otros grupos de pacientes con y sin depresión (Arnouk et al., 2009), aunque los autores también sugieren que los aumentos en los costes al tener ambos dolor y depresión se suman pero no se multiplican. En esta misma línea, varios estudios han explorado el impacto de los síntomas depresivos en pacientes con diabetes en diferentes medidas, p. ej. auto-cuidado de la diabetes, adherencia al tratamiento farmacológico o costes en atención sanitaria, encontrando de manera repetida que la gravedad del síntoma depresivo está asociada a una peor dieta y a la adherencia al régimen de medicamentos, discapacidad funcional y costes más altos en atención sanitaria (Ciechanowski, Katon y Russo, 2000; Katon et al., 2008).

Añadido a estos y otros numerosos hallazgos sobre los costes de la comorbilidad de la depresión, está el incalculable sufrimiento personal, el sufrimiento de las relaciones personales, o la posibilidad de perder el empleo, delinquir, perder el hogar o tener que afrontar el estigma y la discriminación dentro de la sociedad (McNair, Highet, Hickie y Davenport, 2002).

### ***1.2.6.7. Los costes del suicidio.***

Como vimos en el apartado anterior, aunque el suicidio no está necesariamente ligado a la depresión, cuando este ocurre asociado a ésta, ningún coste de la depresión puede ser más alto que la pérdida de una vida humana y sus claras consecuencias. Se ha estimado que del coste total de la depresión, el suicidio constituye aproximadamente el 7% y que del coste total de todas las afecciones mentales en el Reino Unido es de cerca de 2.500 millones de libras esterlinas, más o menos un 10% del coste total de las enfermedades mentales (Patel y Knapp, 1998).

Sumado a las siete áreas descritas en este apartado, identificadas por la EC están los bien conocidos altos costes del tratamiento de la depresión en los sistemas sanitarios de todo el mundo (Perestelo Pérez et al., 2007, 2010). Cada vez es mayor la evidencia de que los tratamientos antidepresivos efectivos pueden ayudar a aliviar la incapacidad funcional (Dombrovski et al., 2007; Wang et al., 2007) y que el coste-efectividad del tratamiento puede mejorarse mediante la incorporación de tratamientos psicológicos dentro de modelos de atención integrados y su adaptación a las necesidades individuales de los pacientes (Bosmans et al., 2008). Así, tenemos datos preliminares disponibles que muestran que el tratamiento de depresión mejorado puede contribuir a reducir los gastos sanitarios totales (Goldman y Drake, 2006; Zhang, Rost y Fortney, 1999); sin embargo, se necesitan más investigaciones para determinar de manera completa el efecto del tratamiento en los costes sanitarios (Katon, 2009).



### 1.3. Clasificación y diagnóstico de la depresión

La última década ha sido testigo del gran desarrollo de herramientas de evaluación para la depresión y el refinamiento de los criterios diagnósticos de los trastornos depresivos, así como una amplia difusión de los criterios y categorías del Diagnostic and Statistical Manual-IV-TR (DSM-IV-TR) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA; American Psychiatric Association, 2000a). Este diagnóstico clínico ha reiterado el constructo *depresión* como una entidad que puede ser tratada como una enfermedad que se cree la gente tiene o no tiene.

Las categorías diagnósticas estándar del DSM-IV (APA, 2000a) y la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10; WHO, 1992) se utilizan en todo el mundo, pero algunos autores señalan que un factor importante en el fracaso de los evaluadores para acordar el diagnóstico final es el distinto énfasis que ponen en los síntomas del paciente. Las investigaciones discuten sobre la línea fundamentalmente arbitraria entre *tener un diagnóstico* y *no llegar a cumplir* con los criterios requeridos (p. ej. Angold y Fisher, 1999).

Otra dificultad que se ha planteado en relación con el diagnóstico es que también podría ser que estamos dando por hecho que las observaciones y construcciones de la depresión de euro-americanos blancos de clase media son el *estándar* de la que las otras son simples variaciones. Un intento de iniciar una nueva comprensión podría ser la incorporación de "las voces no escuchadas, visiones del mundo no contadas, el conocimiento local y las psicologías autóctonas" (Falicov, 2003, p. 385) para ayudar también a situar nuestras categorías actuales en relación a la cultura (Gergen, Gulerce, Lock y Misra, 1996). Asimismo, el uso en la investigación del diagnóstico de

construcciones comunes como el episodio depresivo mayor, pueden, sin querer, ocultar la enorme heterogeneidad de la depresión (Nezu et al., 2002).

El diagnóstico de depresión mayor se basa, como se dijo antes, sobre criterios clínicos estandarizados, como el DSM-IV-R (APA, 2000a) o la CIE-10 (WHO, 1992). Como se verá en los siguientes apartados, estos dos sistemas de clasificación, aunque similares, no son idénticos, especialmente en lo que respecta a las definiciones de la gravedad, sin embargo, los criterios para el diagnóstico de un episodio incluyen por lo menos dos semanas de estado de ánimo deprimido, pérdida de interés, o la disminución de sensación de placer además de otras características que sean suficientes para causar un sufrimiento psicológico o físico o un deterioro funcional clínicamente importantes.

A continuación se describen los aspectos y criterios más importantes de ambas clasificaciones en referencia a la depresión mayor. Seguidamente se comentan las diferencias más importantes entre los dos sistemas de clasificación.

### **1.3.1. CIE-10**

Siguiendo la definición de la WHO, el CIE es la clasificación diagnóstica internacional estándar para todos los fines epidemiológicos generales, muchos objetivos de gestión de la sanidad y el uso clínico. Estos incluyen el análisis de la situación sanitaria general de los grupos de población y el seguimiento de la incidencia y prevalencia de enfermedades y problemas de salud en relación con otras variables como las características y circunstancias de las personas afectadas, el reembolso, la asignación de recursos, la calidad y las directrices. Se utiliza para clasificar las enfermedades y otros problemas de salud registrados en muchos tipos de registros vitales y de salud, incluyendo los certificados de defunción y el historial clínico. Además de permitir el almacenamiento y la recuperación de información diagnóstica para fines clínicos,

epidemiológicos y de calidad, estos registros también sirven de base para la compilación de las estadísticas de mortalidad y morbilidad nacional en los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1992).

El CIE tiene sus orígenes antes de la Segunda Guerra Mundial, en la década de 1850. La primera edición se conoce como la *Lista Internacional de Causas de Muerte* y fue adoptada por el Instituto Internacional de Estadística en 1893. Durante los siguientes 55 años hubo nueve encuentros internacionales donde expertos de varios países de todo el mundo se reunieron para discutir y actualizar la CIE. En 1948, cuando la Sexta Revisión incluyó causas de morbilidad por primera vez, la WHO asumió la responsabilidad de la CIE y se publicó como el *Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de muerte* (CIE-6, WHO, 1948). Esta Sexta Conferencia decenal marcó el comienzo de una nueva era en las estadísticas vitales y de salud internacionales, además de aprobar una lista completa de causas de mortalidad y morbilidad y acordar las reglas internacionales para la selección de la causa subyacente de muerte.

De conformidad con una recomendación del Comité de Expertos de la WHO en Estadística de la Salud (WHO, 1952), la *Conferencia Internacional para la Séptima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades* se limitó a los cambios y modificaciones esenciales de los errores e incoherencias (WHO, 1955a; WHO 1955b). Por el contrario, la *Conferencia de la Octava Revisión* convocada por la WHO en 1965 (WHO, 1965a) fue más radical que la séptima, pero no modificó la estructura básica ni filosofía general de la clasificación de enfermedades sino que, siempre que fuera posible, lo hizo más en relación a la etiología que a una manifestación particular (WHO, 1965b).

La *Novena Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-9; WHO, 1975) mantuvo los conceptos de las psicosis afectivas, en las que puede haber una alteración severa del estado de ánimo acompañada de perplejidad, delirios o trastornos de la percepción y el comportamiento coherentes con el estado de ánimo predominante que incluía la psicosis maníaco-depresiva, así como la reacción psicótica depresiva. La CIE-9 mantiene el concepto de depresión neurótica y el trastorno depresivo de la personalidad (WHO, 1978).

La *Clasificación CIE-10 de los Trastornos Mentales y del Comportamiento* (WHO, 1992) abandonó en gran medida la división tradicional entre la neurosis y la psicosis que se hizo evidente en la CIE-9. Sin embargo, el término *neurótico* se mantuvo como la representación de un grupo de trastornos llamados *trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos*. En lugar de mantener la dicotomía neurótica-psicótica, los trastornos se organizaron de acuerdo con los temas principales o por semejanza. La clasificación de los trastornos afectivos se vio particularmente influenciada por este cambio de tal manera que la depresión neurótica y la depresión endógena no se usan, pero otros tipos de depresión son especificados en la sección de trastornos afectivos como la distimia y la ciclotimia.

En relación con los episodios depresivos, la CIE-10 declara los siguientes criterios como requisitos previos a considerar antes de diagnosticar un episodio depresivo:

- A. Debe durar al menos dos semanas.
- B. Ausencia de síntomas maníacos o hipomaníacos suficientes para tener un diagnóstico de manía o hipomanía

- C. El episodio no es atribuible al abuso de sustancias psicoactivas o a un trastorno mental orgánico.

La Tabla 1.1 muestra los trastornos del estado de ánimo (afectivos) incluidos en el capítulo V de la CIE-10.

<b>Tabla 1.1. Trastornos afectivos en el capítulo V del CIE-10.</b>	
<b>F30-F39</b>	<b>Trastornos del humor (afectivos)</b>
<b>F30</b>	<b>Episodio maníaco.</b>
F30.0	Hipomanía.
F30.1	Manía sin síntomas psicóticos.
F30.2	Manía con síntomas psicóticos.
F30.8	Otros episodios maníacos.
F30.9	Episodio maníaco sin especificación.
<b>F31</b>	<b>Trastorno bipolar.</b>
F31.0	Trastorno bipolar, episodio actual hipomaníaco.
F31.1	Trastorno bipolar, episodio actual maníaco sin síntomas psicóticos.
F31.2	Trastorno bipolar, episodio actual maníaco con síntomas psicóticos.
F31.3	Trastorno bipolar, episodio actual depresivo leve o moderado.
F31.4	Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave sin síntomas psicóticos.
F31.5	Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave con síntomas psicóticos.
F31.6	Trastorno bipolar, episodio actual mixto.
F31.7	Trastorno bipolar, actualmente en remisión.
F31.8	Otros trastornos bipolares.
F31.9	Trastorno bipolar sin especificación.
<b>F32</b>	<b>Episodios depresivos.</b>
F32.0	Episodio depresivo leve.
F32.1	Episodio depresivo moderado.
F32.2	Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos.
F32.3	Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos.
F32.8	Otros episodios depresivos.
F32.9	Episodio depresivo sin especificación.
<b>F33</b>	<b>Trastorno depresivo recurrente.</b>
F33.0	Trastorno depresivo recurrente, episodio actual leve.
F33.1	Trastorno depresivo recurrente, episodio actual moderado.
F33.2	Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave sin síntomas psicóticos.
F33.3	Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave con síntomas psicóticos.
F33.4	Trastorno depresivo recurrente actualmente en remisión.
F33.8	Otros trastornos depresivos recurrentes.
F33.9	Trastorno depresivo recurrente sin especificación.
<b>F34</b>	<b>Trastornos del humor (afectivos) persistentes.</b>
F34.0	Ciclotimia.
F34.1	Distimia.
F34.8	Otros trastornos del humor (afectivos) persistentes.
F34.9	Trastorno del humor (afectivo) persistente sin especificación.
<b>F38</b>	<b>Otros trastornos del humor (afectivos).</b>
F38.0	Otros trastornos del humor (afectivos) aislados.
F38.1	Otros trastornos del humor (afectivos) recurrentes.
F38.8	Otros trastornos del humor (afectivos).
F39	Trastorno del humor (afectivo) sin especificación

Como se describirá más adelante, estos criterios coinciden con el DSM-IV-TR (APA, 2000a) y se clasifican como leve, moderado o grave dependiendo de la intensidad de estos síntomas y el número de síntomas presentes, como sigue: dos o tres

síntomas para un episodio depresivo leve, cuatro o más para un episodio depresivo moderado; y para el episodio depresivo grave, varios de estos síntomas aparecen con una marcada y angustiante presencia, junto con una típica pérdida general de la autoestima y las ideas de inutilidad o de culpa y normalmente acompañados de pensamientos y actos suicidas y una serie de síntomas somáticos.

El individuo por lo general sufre de ánimo deprimido, pérdida de interés y disfrute y la disminución de energía que conduce a un aumento de la fatiga y disminución de la actividad, así como un cansancio marcado después de un esfuerzo muy leve. Otros síntomas comunes son:

- Reducción de la concentración y atención.
- Reducción de la autoestima y la confianza en sí mismo.
- Ideas de culpa e inutilidad (incluso en episodios de tipo leve).
- Visión desolada y pesimista del futuro.
- Ideas o actos de autolesión o suicidio.
- Trastornos del sueño.
- Disminución del apetito.

El bajo estado de ánimo varía escasamente de un día para otro y no suele responder a las circunstancias, sin embargo puede mostrar una variación diurna característica según el día avanza. Aunque para los episodios depresivos de los tres niveles de gravedad, se requiere normalmente para el diagnóstico una duración de al

menos 2 semanas, como se indicó anteriormente, períodos más cortos pueden ser razonables si los síntomas son particularmente severos y de aparición rápida.

Como se dijo al comienzo de este capítulo, se consideran también otros trastornos dentro de los trastornos del estado de ánimo (afectivos) de la CIE-10. Éstos incluyen el trastorno de estado de ánimo (afectivo) *persistente*, que se define por su persistencia y modo fluctuante, pero no de una manera lo suficientemente grave como para justificar que se describa como un episodio depresivo leve o hipomaniaco. Sin embargo, se consideran aquí, porque duran muchos años y a veces durante la mayor parte de la vida adulta del paciente, causando una considerable angustia e incapacidad.

Dentro de estos trastornos la distimia es considerada como una depresión crónica del estado de ánimo, que dura al menos varios años, pero no lo suficientemente grave, o en la que los episodios individuales no son lo suficientemente prolongados para justificar un diagnóstico de trastorno depresivo recurrente grave, moderado o leve.

La Tabla 1.2 muestra un resumen de la clasificación CIE-10 de los trastornos del estado de ánimo (afectivos).

**Tabla 1.2. Trastornos del Estado de Ánimo (CIE-10; WHO, 2002).****F32 Episodio Depresivo**

En los episodios depresivos leves, moderados o graves típicos el paciente sufre de un estado de ánimo bajo, una reducción de energía y de la actividad. La capacidad para el disfrute, el interés y la concentración disminuyen y el cansancio es común, incluso después de un esfuerzo mínimo. Existen perturbaciones en el sueño y por lo general disminuye el apetito. También la autoestima y la confianza en uno mismo se ven casi siempre mermadas y, algunas ideas de culpa o inutilidad están a menudo presentes. El estado de ánimo varía escasamente de un día para otro, no responde a las circunstancias y puede presentarse con los llamados síntomas somáticos, como pérdida del interés y el placer. Por la mañana, puede haber un marcado retardo psicomotor, agitación, pérdida del apetito, pérdida de peso y pérdida de la libido. Dependiendo del número y la gravedad de los síntomas, un episodio depresivo puede ser especificado como leve, moderado o severo.

**Incluye:**

- Depresión reactiva

**Excluye:**

Trastorno de adaptación (F43.2)  
Trastorno depresivo recurrente (F33.)  
Cuando se asocia con trastornos de conducta en el F91 (F92.0)

**F32.0 Episodio Depresivo Leve**

Suelen estar presentes dos o tres de los síntomas antes mencionados. Por lo general el paciente está angustiado, pero probablemente será capaz de continuar con la mayoría de las actividades.

**F32.1 Episodio Depresivo Moderado**

Suelen estar presentes cuatro o más de los síntomas comentados anteriormente y es probable que el paciente tenga grandes dificultades para continuar con las actividades ordinarias.

**F32.2 Episodio Depresivo Severo sin Síntomas Psicóticos**

Un episodio de depresión en la que varios de los síntomas antes mencionados están acentuados y son bastante molestos para la persona que los vive, generalmente con una disminución de la autoestima y un aumento de las ideas de inutilidad o de culpa. Los pensamientos y actos suicidas son comunes y se presentan generalmente con una serie de síntomas somáticos.

Depresión Agitada  
Depresión Mayor  
Depresión Vital

} Episodios aislados sin síntomas psicóticos

**F32.3 Episodio Depresivo Severo con Síntomas Psicóticos**

Un episodio de depresión según lo descrito en F32.2, pero con la presencia de alucinaciones, delirios, retraso psicomotor o estupor tan grave que las actividades sociales ordinarias son imposibles, puede haber peligro de muerte por suicidio, deshidratación o inanición. Las alucinaciones y los delirios pueden o no ser congruentes con el estado de ánimo.

**F32.8 Otros Episodios Depresivos**

Depresión Atípica Episodio único de depresión enmascarada sin especificación

**F32.9 Episodio Depresivo Sin Especificación**

Depresión sin especificación  
Trastorno Depresivo Sin Especificación

**F33 Trastorno Depresivo Recurrente**

Episodios independientes de elevación del humor y aumento de la energía (manía). Puede haber, sin embargo, episodios breves de elevación del humor suave y la hiperactividad (hipomanía), inmediatamente después de un episodio depresivo, a veces precipitados por el tratamiento con antidepresivos. Las formas más graves de trastorno depresivo recurrente (F33.2 y F33.3) tienen mucho en común con los conceptos anteriores, como la depresión maníaco-depresiva, la melancolía, la depresión vital y depresión endógena. El primer episodio puede suceder a cualquier edad desde la infancia hasta la vejez, el inicio puede ser agudo o insidioso y la duración varía desde unas pocas semanas a varios meses. El riesgo de que un paciente con trastorno depresivo recurrente tenga un episodio de manía nunca desaparece por completo, sin embargo si tal episodio ocurre, el diagnóstico debe ser cambiado por el de trastorno afectivo bipolar.

**Incluye:**

Episodios recurrentes de:

- Reacción depresiva
- Depresión psicógena
- Depresión reactiva

Trastorno de Depresión Estacional

**Excluye:**

Episodios Depresivos Breves Recurrentes (F38.1)



**Tabla 1.2. Trastornos del Estado de Ánimo (CIE-10; WHO, 2002).****F33.0 Trastorno Depresivo Recurrente, Episodio Actual Leve**

Un trastorno que se caracteriza por episodios repetidos de depresión, el episodio actual es leve, como en F32.0 y sin antecedentes de manía.

**F33.1 Trastorno Depresivo Recurrente, Episodio Actual Moderado**

Un trastorno que se caracteriza por episodios repetidos de depresión, el episodio actual es de gravedad moderada, como en F32.1 y sin antecedentes de manía.

**F33.2 Trastorno Depresivo Recurrente, Episodio Actual Severo sin Síntomas Psicóticos**

Un trastorno que se caracteriza por episodios repetidos de depresión, siendo el episodio actual grave sin síntomas psicóticos, como en F32.2 y sin antecedentes de manía.

**F33.3 Trastorno Depresivo Recurrente, Episodio Actual Severo con Síntomas Psicóticos**

El episodio actual de depresión es grave con síntomas psicóticos, como en F32.3 y sin episodios previos de manía.

Depresión Endógena con síntomas psicóticos

Psicosis maníaco-depresiva con síntomas psicóticos

Episodios recurrentes graves de:

- Depresión Mayor con síntomas psicóticos
- Psicosis Depresiva Psicógena
- Depresión Psicótica
- Psicosis Depresiva Reactiva

**F33.4 Trastorno Depresivo Recurrente, Actualmente en Remisión**

En el pasado el paciente ha tenido dos o más episodios depresivos como se describe en F33.0-F33.3, pero ha estado libre de síntomas de depresión durante varios meses.

**F33.8 Otros Trastorno Depresivo Recurrente****F33.9 Trastorno Depresivo Recurrente, Sin Especificación**

Depresión Unipolar Sin Especificación

**1.3.2. DSM-IV- TR**

En los Estados Unidos, el estímulo inicial para el desarrollo de una clasificación de los trastornos mentales nació en 1840, estimulado por la necesidad de recopilar información estadística sobre las enfermedades mentales. La frecuencia de la "idiotez/locura", registrada en el censo de 1880 incluyó siete categorías de enfermedades mentales: manía, melancolía, monomanía, paresia, demencia, dipsomanía y epilepsia. Casi 40 años después, en 1917, la Asociación Medico-Psicológica Americana, junto con la Comisión Nacional de Higiene Mental, formuló un plan que fue adoptado por la Oficina del Censo para recopilar estadísticas uniformes en los hospitales psiquiátricos. Aunque el objetivo principal seguía siendo estadístico, este sistema prestó más atención a la utilidad clínica que los sistemas anteriores. La APA posteriormente colaboró con la Academia de Medicina de Nueva York para desarrollar

una nomenclatura psiquiátrica aceptada a nivel nacional, que se incorporaría dentro de la primera edición de la Nomenclatura Estándar Clasificada de las Enfermedades (Standard Classified Nomenclature of Diseases) de la Asociación Médica Americana. Esta nomenclatura fue diseñada principalmente para el diagnóstico de pacientes con graves trastornos psiquiátricos y neurológicos. Al mismo tiempo, la Organización Mundial de la Salud (WHO) publicaba la sexta edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), que estaba muy influenciada por la nomenclatura de la Administración de Veteranos y, por primera vez, incluyó una sección para los trastornos mentales. Entonces, el Comité de la Asociación Americana de Psiquiatría para la Nomenclatura y Estadística desarrolló una variante de la CIE-6, que fue publicada en 1952 como la primera edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico: Trastornos Mentales* (DSM-I; APA, 1952). El DSM-I contenía un glosario de descripciones de las categorías diagnósticas y fue el primer manual oficial de trastornos mentales que se centraba en la utilidad clínica.

Desde entonces, el sistema de clasificación utilizado para el diagnóstico de la depresión ha evolucionado a lo largo de los últimos 50 años. Inicialmente, el DSM-I infraestimaba los aspectos "reactivos" de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, no considerándose -como en la actualidad- la posible comorbilidad con otros trastornos psicopatológicos o físicos. Posteriormente, el DSM-II (APA, 1968) hizo hincapié en la importancia de las formulaciones psicodinámicas, incluyendo la diferenciación entre la neurosis depresiva y la psicosis depresiva. Los sistemas de DSM más recientes han ofrecido un paradigma no etiológico, que enfatizaban los criterios nosológicos para el diagnóstico, tipificados en el DSM-III, el DSM-III-R, DSM-IV y el DSM-IV-TR.

El proceso de desarrollo del DSM-IV, publicado por la APA en 1994 se guió por estudios específicos basados en nueva evidencia empírica para el diagnóstico. En el

DSM-III p. ej., los criterios de estado de ánimo deprimido o pérdida de interés fueron listados como criterio A y se requerían cuatro de un total de ocho síntomas adicionales para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor (APA, 1980). Así, el principal cambio en la clasificación de los trastornos del estado de ánimo del DSM-III y DSM-III-R (APA, 1987) con respecto al DSM-IV es una lista de nueve síntomas de criterios, de los cuales uno de los dos primeros debe estar presente cada día la mayor parte del día, durante por lo menos el mismo período de dos semanas (los criterios A):

- 1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según lo indique el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste o vacío) o por observación realizada por otros (por ejemplo, llanto).
- 2) Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
- 3) Pérdida significativa de peso sin hacer régimen o aumento de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi cada día.
- 4) Insomnio o hipersomnia casi cada día.
- 5) Agitación o aletargamiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no solo meras sensaciones de inquietud o de estar aletargado).
- 6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
- 7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpa por estar enfermo).

- 8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
- 9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para suicidarse.

Además, los síntomas deben estar relacionados con cuatro criterios adicionales, esto es: los síntomas no deben cumplir con los criterios de un Episodio Mixto (criterio B); los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en el funcionamiento en importantes áreas sociales, ocupacionales o de otro tipo (criterios C); los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o a una enfermedad médica general (por ejemplo, hipotiroidismo) (criterio D); y los síntomas no se explican mejor por el duelo, es decir, después de la pérdida de un ser querido, persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por un notable deterioro funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o aletargamiento psicomotor (criterio E).

Otros cambios importantes se realizaron en relación con el Trastorno Distímico. En el DSM-III (APA, 1980), el diagnóstico del estado de ánimo depresivo requería la presencia de al menos tres de los 13 criterios durante dos años y en ausencia de síntomas psicóticos u otro trastorno mental preexistente. Por el contrario, en el DSM-IV (APA, 1994) se requiere la presencia de ánimo depresivo y únicamente a dos de los seis síntomas del criterio. Los criterios de exclusión continúan incluyendo el trastorno psicótico crónico, pero no otros trastornos psicopatológicos comunes como criterios de exclusión específicos para el diagnóstico. Del mismo modo, el DSM-IV requiere un malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento en importantes áreas

sociales, laborales o de otra índole y también considera el diagnóstico de los trastornos secundarios del estado de ánimo, que se categorizados como un trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica general o a un trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, en el que la alteración en el estado de ánimo se juzga como efecto directo de una enfermedad médica general o debido a la intoxicación o abstinencia de sustancias, u otro uso de medicación.

El evaluador tiene que señalar específicamente el nombre de la enfermedad médica general en el Eje I o la sustancia específica involucrado en la intoxicación o la abstinencia. Así, en general, el DSM-IV permite la emisión de más diagnósticos concurrentes en el Eje I sin factores de exclusión específicos que sus predecesores.

La revisión posterior (DSM-IV-TR; APA, 2000a) se llevó a cabo para actualizar y mejorar en texto, mientras tanto apareciera el DSM-V (previsto para el 2013).

Como su predecesor, el DSM-IV-TR sigue siendo el sistema multiaxial (a veces llamado multidimensional) y se utiliza para promover una evaluación inclusiva de la función de cliente. Los ejes son los siguientes:

- Eje I: Trastornos clínicos. El primer eje describe los síntomas de los trastornos clínicos, como los trastornos del estado de ánimo y trastornos de la alimentación.
- Eje II: La personalidad y retraso mental. El segundo eje describe los síntomas de los trastornos que no pueden ser explicados en el eje uno, tales como los trastornos de personalidad.
- Eje III: Condiciones médicas. Este eje incluye las condiciones médicas que pueden afectar a los trastornos de los ejes anteriores, tales como una lesión cerebral.

- Eje IV: Problemas psicosociales y ambientales. Este eje se refiere a los estresores sociales o ambientales que pueden influir en el funcionamiento del cliente, como por ejemplo el duelo.
- Eje V: Evaluación Global del Funcionamiento. Este eje se utiliza para evaluar el funcionamiento del cliente en general.

El objetivo principal del DSM-IV-TR era mantener la actualidad del texto del DSM-IV, que reflejaba la literatura empírica hasta 1992. Así, la mayoría de los principales cambios en el DSM-IV-TR se limitan al texto descriptivo. Se realizaron cambios en unos pocos grupos de criterios con el fin de corregir los errores identificados en el DSM-IV y dentro de cada categoría aun su estructura fija, prestando atención a: la etiología, síntomas, tratamiento y pronóstico. En concreto, los tres principales cambios introducidos por el DSM-IV-TR, en relación con el trastorno depresivo son:

En relación con el Episodio Depresivo Mayor la sección del texto " Hallazgos de Laboratorio Asociados" fue actualizada y ampliada para incluir anormalidades neurobiológicas adicionales (por ejemplo, alteraciones en los neuropéptidos y otras hormonas en respuesta a los tests) y resultados funcionales de imágenes del cerebro y la sección "Características Específicas de Género" fue actualizada para aclarar que el mayor riesgo surge en las mujeres en la adolescencia y puede coincidir con la pubertad.

También en relación con el trastorno depresivo mayor, el texto Condiciones Generales Médicas Asociadas se ha actualizado para enfatizar que las condiciones médicas generales comórbidas empeoran el curso de un trastorno depresivo mayor. La sección "Características Específicas de la Edad" se amplió para incluir información sobre los hallazgos de laboratorio (por ejemplo, la evidencia de las hiper-intensidades

de la materia blanca subcortical) en la depresión de inicio tardío. Los cambios en la sección del "Patrón familiar" indican un mayor riesgo de trastornos de ansiedad en los hijos de las personas con depresión.

La Tabla 1.3 muestra los trastornos incluidos en la categoría de trastornos del estado de ánimo dentro del capítulo de los trastornos psicopatológicos en el DSM-IV-TR.

<b>Trastorno Bipolar (Maniaco-Depresivo)</b>	Bipolar I Bipolar II Trastorno Psiclotímico Trastorno Bipolar Sin Especificación
<b>Trastornos Depresivos</b>	Trastorno Depresivo Mayor Trastorno Distímico Trastorno Depresivo Sin Especificar
<b>Trastornos según su Etiología</b>	Trastornos del Estado de Ánimo inducido por Sustancias Trastornos del Estado de Ánimo inducido por Enfermedades Médicas

En relación con el trastorno distímico, la sección del "Curso" se actualizó para indicar que el resultado de un trastorno distímico es significativamente mejor con un tratamiento activo. Los cambios en el patrón familiar indican tasas elevadas tanto de trastorno distímico como el trastorno depresivo mayor en los familiares de las personas con trastorno distímico.

### **1.3.3. Diferencias y similitudes entre el DSM-IV y el CIE-10.**

Como muestra la Tabla 1.4 existen diferencias y similitudes entre el DSM-IV y la CIE-10.

**Tabla 1.4. Diferencias entre el DSM-IV y el CIE-10 en el Trastorno Depresivo (Gruenberg, Goldstein y Pincus, 2005)**

TRASTORNO DEPRESIVO	DSM-IV	CIE-10
<b>Implicación Clínica</b>	Los síntomas causan estrés clínicamente significativo o deterioro en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.	Alguna dificultad para continuar con el trabajo ordinario y las actividades sociales, pero probablemente no dejará de funcionar por completo en el episodio depresivo leve; una considerable dificultad en continuar con las actividades sociales, laborales o domésticas en el episodio depresivo moderado; considerable angustia o agitación y es improbable que continúe con las actividades sociales, domésticas o laborales, excepto en un grado muy limitado en el episodio depresivo grave.
<b>Duración de los Síntomas</b>	La mayor parte del día, casi todos los días durante al menos 2 semanas.	Normalmente se requiere una duración de al menos 2 semanas para el diagnóstico de los episodios depresivos en cualquiera de los tres niveles de gravedad.
<b>Gravedad</b>	5ó + síntomas; al menos estado de ánimo deprimido o pérdida de interés/ placer: (1) Estado de ánimo depresivo (2) Pérdida de interés (3) Pérdida/ganancia significativa de peso o del apetito (4) Insomnio o hipersomnia (5) agitación o retraso psicomotor (6) Fatiga o pérdida de energía (7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión (9) Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico, o intento de suicidio o un plan específico	Estado de ánimo deprimido, pérdida de interés y del disfrute y una reducción de la energía lo que conduce a una fatiga aumentada y una disminución de la actividad; en los episodios depresivos típicos, otros síntomas comunes son: (1) Reducción de la concentración y la atención (2) Reducción de la autoestima y la confianza en sí mismo (3) Ideas de culpa y de indignidad (incluso en leves tipo de episodio) (4) puntos de vista sombrío y pesimista del futuro (5) Las ideas o actos de autolesión o suicidio (6) Los trastornos del sueño (7) Disminución de la apetito Ejemplos típicos de los síntomas "somáticos" son: pérdida de interés o placer en actividades que anteriormente eran placenteras, falta de reactividad emocional a un entorno o eventos que normalmente se percibían como placentero; despertarse por la mañana 2 horas o más antes de la hora habitual, la depresión empeora por la mañana; evidencia objetiva de retraso psicomotor o agitación definida; marcada pérdida de apetito, pérdida de peso, pérdida marcada de la libido. Para el episodio depresivo leve, dos de los síntomas más típicos de la depresión y dos de los otros síntomas son obligatorios. Si cuatro o más de los síntomas somáticos están presentes, el episodio se diagnostica: "con síntomas somáticos". Para episodio de depresión moderada, dos de tres de los síntomas más típicos de la depresión y al menos tres de los otros síntomas son necesarios. Si cuatro o más de los síntomas somáticos están presentes, el episodio se diagnostica: "con síntomas somáticos". Para episodio depresivo grave, deben estar presentes tres de los síntomas típicos de los episodios depresivos leves y moderados y por lo menos otros cuatro síntomas de intensidad grave.

De forma general, es evidente que ambos sistemas de clasificación cuentan con muchas similitudes en la definición de un episodio, pero la estructura de cómo el episodio se diagnostica es algo diferente por lo que existe la posibilidad de que alguien pueda ser diagnosticado con un episodio de depresión siguiendo el criterio de clasificación de la CIE-10 y la misma persona no alcance el umbral de clasificación mediante el DSM-IV. También parece claro que el DSM-IV hace un uso mucho más



extenso de los especificadores de diagnóstico, mientras que la CIE-10 conceptualiza episodios depresivos mayores que van de leves a severos, con umbrales de síntomas diferentes. Por lo tanto, se podría decir que el DSM-IV provee de criterios de inclusión y exclusión más específicos, que no se contemplan en la CIE-10. Como Gruenberg, Goldstein y Pincus (2005) describen en su artículo, existen 9 diferencias principales, entre el DSM-IV-TR y la CIE-10:

- 1) La descripción de los trastornos del humor en la CIE-10 incluye un párrafo narrativo con criterios menos específicos para el diagnóstico que los encontrados en el DSM-IV.
- 2) Las definiciones de trastorno depresivo, tanto en la CIE-10 como en el DSM-IV tienen ocho síntomas en común, incluyendo el estado de ánimo deprimido, pérdida de interés, disminución de la energía o el aumento de la fatiga, trastornos del sueño, alteraciones del apetito, pensamientos recurrentes de muerte, incapacidad para concentrarse o indecisión, agitación o enlentecimiento psicomotores. El conjunto de criterios se diferencian en que la CIE-10 tiene dos elementos adicionales: reducción de la autoestima o la confianza en sí mismos y las ideas de culpa y desvalorización, mientras que el DSM-IV combina la culpa inapropiada o excesiva con los sentimientos de no valer nada (que es cualitativamente más grave que la pérdida de la confianza en sí mismo o autoestima).
- 3) La estructura de los algoritmos de diagnóstico también difiere entre los dos sistemas. La CIE-10 agrupa los elementos en dos grupos: uno que contiene tres elementos (estado de ánimo deprimido, pérdida de interés y disminución de la energía) y el otro que contiene los siete indicadores restantes.

- 4) Los umbrales diagnósticos de la CIE-10 se especifican en términos del número de elementos requeridos de cada uno de los dos conjuntos. En cambio, el DSM-IV presenta los nueve elementos como parte de un conjunto, indicando que, o bien el estado de ánimo deprimido, o bien la pérdida de interés es necesaria para el diagnóstico de episodio depresivo mayor.
- 5) En la CIE-10 se han establecido umbrales de diagnóstico específicos para diferenciar entre episodios de depresión leve, moderada y severa, dependiendo del número, tipo de síntomas y gravedad de los síntomas presentes. La CIE-10 especifica los niveles de gravedad para cubrir una amplia gama de contextos clínicos. Las personas con episodios depresivos leves se presentan en atención primaria y medicina general, mientras que el contexto psiquiátrico está pensado para hacer frente a episodios de depresión moderada o grave. En contraste, el DSM-IV proporciona un conjunto de nueve criterios que da prioridad al estado de ánimo deprimido y la pérdida de interés, teniendo que estar presente al menos uno de ellos. En el DSM-IV, la gravedad no determina un diagnóstico de episodio depresivo diferente, sino que se le asigna después de que el criterio para un episodio depresivo mayor se ha cumplido. Esta especificación en el DSM-IV se basa en el número de síntomas presentes y el nivel de deterioro funcional.
- 6) La presencia o ausencia de síntomas psicóticos es otro punto que muestra diferencias entre los dos manuales diagnósticos. En la CIE-10, deben cumplirse los criterios para un episodio depresivo grave (ocho de cada 10 síntomas que incluyen el estado de ánimo deprimido, pérdida de interés y disminución de la energía). Si las características psicóticas, incluyendo los delirios no extraños y alucinaciones o estupor depresivo están presentes, entonces puede hablarse de un diagnóstico de episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. Los episodios depresivos con

síntomas psicóticos en los que los síntomas son menos severos no se pueden considerar como indicador de síntomas psicóticos. En el DSM-IV, se observa que los síntomas psicóticos suelen ocurrir en los casos más graves. No es siempre el caso y por lo tanto, el subtipo del DSM-IV con la etiqueta "grave con síntomas psicóticos" no requiere que el individuo tenga todos los síntomas depresivos, sólo que los criterios del episodio depresivo mayor se cumplan y que los delirios o las alucinaciones de cualquier tipo deben estar presentes. Un criterio de importancia clínica no está incluido en la CIE-10 mientras que sí aparece en el DSM-IV y es que los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro importante en áreas de funcionamiento, sociales u ocupacionales.

- 7) En los criterios de la CIE-10 el duelo no se tiene en cuenta en el diagnóstico, mientras que el DSM-IV excluye un diagnóstico de depresión mayor si los síntomas del episodio depresivo se explican mejor por la pérdida. Estas diferencias sugieren mucha superposición en el diagnóstico aunque existirán casos en los que los criterios se cumplen en uno de los sistemas pero no en el otro.
- 8) Los criterios que definen la recurrencia de la depresión son significativamente diferente en los dos sistemas. La CIE-10 requiere que el individuo esté por lo menos 2 meses sin ningún tipo de síntomas afectivos importantes, mientras que el DSM-IV requiere un intervalo de al menos dos meses consecutivos en los que los criterios para un episodio depresivo mayor no se cumplan. Por lo tanto, la CIE-10 es mucho más estricta, lo que requiere una remisión completa entre los episodios, mientras que el DSM-IV se considera que una persona ha tenido episodios separados de depresión, incluso si los síntomas de la depresión se reducen de cinco a cuatro en el período de 2 meses.

- 9) El DSM-IV ofrece múltiples opciones para especificar la situación clínica actual, incluyendo indicadores de gravedad, psicosis y remisión. El DSM-IV también incluye características descriptivas como 'crónica' y otros indicadores descriptivos como: con síntomas catatónicos, con síntomas melancólicos, con características atípicas y con inicio en el posparto. El DSM-IV también incluye indicadores de curso longitudinal como por ejemplo: con patrón estacional, o con un ciclo rápido. Varias de estas especificaciones no están incluidas en la CIE-10.

En cuanto a las similitudes más importantes entre ambos sistemas de clasificación, Gruenberg, Goldstein y Pincus (2005) señalan las siguientes:

- 1) El procedimiento de clasificación de los trastornos depresivos en el DSM-IV y la CIE-10 requiere un trastorno fundamental en el estado de ánimo, el estado de ánimo general deprimido o la pérdida de interés o de placer. Ni el DSM-IV-TR, ni la CIE-10 atribuye una clara causa a los procesos bioquímicos subyacentes ni consideran la respuesta al tratamiento o el resultado como factores en la clasificación del trastorno depresivo.
- 2) Tanto el DSM-IV como el CIE-10 incluyen la categoría de "no especificados en otras categorías" (NOS), en la que las condiciones atípicas se definen como condiciones que no cumplen los criterios sindrómicos para un episodio depresivo mayor. Las posibles sub-formas de depresión son importantes a efectos de clasificación, ya que son frecuentes, tienen importancia clínica en términos de morbilidad y deterioro funcional y se asocian con un aumento de los costos de atención médica y mayores tasas de utilización de los servicios (Wells et al., 1989; Johnson, Weissman y Klerman, 1992; Horwarth, Johnson, Klerman y Weissman, 1992).

- 3) Tanto el DSM-IV y CIE-10 fomentan la especificación de diagnósticos adicionales, además de trastorno depresivo mayor. Los dos criterios de exclusión definidos por el DSM-IV incluyen los efectos fisiológicos directos por la toma de sustancias o una condición médica general y, como se mencionó anteriormente, el duelo. Los criterios recogidos en la CIE-10 requieren que los médicos sigan la regla general de especificar tantos diagnósticos como sea necesario para reflejar adecuadamente el cuadro clínico.

Un aspecto importante que se suele escapar a las clasificaciones psicopatológicas tiene que ver con la intensidad de la depresión. Las clasificaciones acentúan el carácter politético (número de síntomas), frente a su intensidad. Evidentemente, los criterios politéticos facilitan y clarifican el proceso de asignación de categorías diagnósticas, cada vez de manera más objetiva. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, el grado de sufrimiento y sus implicaciones personales, sociales y familiares, apenas son contempladas en el eje V. en este sentido se ha echado de menos el que se cuente con un criterio de gravedad depresiva sólido.

Los diferentes inventarios, escalas y cuestionarios que evalúan la depresión han tratado de aportar ese atributo de *intensidad* en el diagnóstico de los trastornos del estado de ánimo. La proliferación de instrumentos de evaluación hace que hoy día se cuente con una multitud de inventarios y escalas, no todas igualmente validadas psicométricamente. En el apartado de metodología se hará mención a las más relevantes en relación con este estudio.

#### **1.4. Tratamientos para la depresión**

Aunque la literatura científica hasta el momento no es clara en cuanto a qué tipo de depresión es más accesible a qué tipo de tratamiento, sí que ha habido en los últimos años, por ejemplo, un amplio número de nuevos medicamentos que han salido al mercado para el tratamiento de la depresión. Según se ha ido entendiendo cada vez más la depresión como un trastorno recurrente o crónico, se ha ido haciendo necesario investigar la eficacia de un tratamiento prolongado con medicamentos (p.ej. Gitlin, 2002) y terapia psicológica, dando como resultado el desarrollo de protocolos y guías de práctica clínica para la continuación y mantenimiento de estos tratamientos después de la resolución de los síntomas depresivos agudos.

Existen diferentes teorías que enfatizan una serie de supuestas causas y tratamientos de la depresión; unos acentúan el estrés biológico (p.ej. Thase, Jindal y Howland, 2002) y la predisposición genética (p. ej. Inkster et al., 2010; Faraone, Tsuang y Tsuang, 1999; Jabbi, Korf, Ormel, Kema y den Boer, 2008), otros, los problemas psicológicos (Gotlib y Hammen, 2002) e incluso otros atribuyen su aparición a factores socioculturales (Monroe y Hadjiyannakis, 2002) e interpersonales (Beach y Jones, 2002). Esta variedad muestra que la comprensión y el tratamiento de la depresión ha sido un tema difícil para los clínicos y los investigadores (Jessee y L'Abate, 1982). Paralelamente, desde la década de 1990, ha habido una evolución de diferentes modelos que incluyen múltiples factores en lugar de explicaciones simples como, por ejemplo, el enfoque biopsicosocial (Engel, 1984), que incluye aspectos biológicos, psicológicos y socioculturales.

La última década ha sido testigo de avances importantes en los métodos y diseños de estudios en el área de los trastornos del estado de ánimo. Por un lado, ha habido avances significativos en los métodos de:

- *Imágenes cerebrales*: utilizando las imágenes de resonancia magnética para medir aspectos del cerebro y del funcionamiento neuronal, los investigadores han examinado los correlatos estructurales y funcionales de la depresión encontrando, por ejemplo, que los individuos deprimidos pueden tener volúmenes relativamente pequeños del núcleo caudado, la corteza prefrontal y el hipocampo (p. ej. Cole et al., 2010; Krishnan et al., 1992; Coffey et al., 1993; Drevets et al., 1997, Canli et al., 2001).
- *La Neurociencia en general*: a través del electroencefalograma y el examen de los ritmos en vigilia en la depresión se han encontrado pruebas consistentes de una asimetría hemisférica en las ondas alfa de los lóbulos frontales que podría reflejar un déficit en el sistema motivacional de aproximación-relacionada de los individuos vulnerables a la depresión (p. ej. Davidson, 2004; Debener et al., 2000).
- *Psicopatología y análisis genético*: el enorme interés reciente por este ámbito ha contribuido a importantes avances en el reconocimiento de que la depresión unipolar tiene un aspecto genético importante, que se estima en el rango de 20-45% (p.ej. Wallace IV y Gach, 2008).
- *Los procesos celulares implicados en los neurotransmisores y neurohormonas*: los investigadores han demostrado no sólo que los individuos deprimidos se caracterizan por niveles relativamente bajos de norepinefrina (p.ej. Schatzberg et al., 1989), pero además, que los agentes farmacológicos que actúan para aumentar los

niveles de la norepinefrina y la serotonina mejoran el estado de ánimo de los pacientes deprimidos (p.ej. Muscat et al., 1990; Malone y Mann, 1993).

- *Otros procesos biológicos:* atención más que considerable, por ejemplo, se ha prestado a las perturbaciones en el sueño encontrando que los trastornos del sueño no sólo pueden ser un síntoma de la depresión, sino que aun más, pueden estar relacionados con a las recaídas de esta enfermedad (p.ej. Buysse et al., 1996; Thase et al., 2002).

Por otro lado, algunos nuevos desarrollos que han mejorado las bases para una mayor comprensión de los trastornos del estado de ánimo y la integración más completa de las variables biológicas y psicosociales son, entre otros:

- *Las herramientas para evaluar el procesamiento de información:* inicialmente desarrolladas por los psicólogos cognitivos estas metodologías se están utilizando en los estudios que incluyen una muestra de personas deprimidas recuperadas y en los estudios longitudinales de los individuos con alto riesgo de desarrollar un episodio depresivo (p.ej. Alloy et al., 1999).
- *La Cognición:* la mayor parte de los primeros trabajos este área estuvieron dirigidos a dilucidar la naturaleza de las disfunciones cognitivas e interpersonales que caracterizan a los individuos deprimidos p.ej. la teoría cognitiva de Beck de la depresión (1967, 1976) y la formulación de atribución de la depresión de Abramson, Seligman y Teasdale (1978), proporcionaron el impulso para un gran número de estudios que demuestran que las personas deprimidas se caracterizan de hecho por actitudes y atribuciones disfuncionales y por distorsiones específicas en sus procesos de pensamiento.



- *Las características personales e interpersonales:* los estudios prospectivos indican hoy en día que las características específicas interpersonales como la timidez o la dependencia pueden predisponer a las personas a experimentar la depresión (p.ej. Sanjuan y Magallares, 2006; Vázquez, Jimenez, Saura y Avia, 2001).

El campo de la prevención de la depresión se ha desarrollado de manera relativamente lenta en comparación con el campo de tratamiento y aunque la evidencia de los efectos preventivos parece ser más fuerte para los infantes y adolescentes que para los adultos (Kaslow et al., 2002), la evidencia ha ido en aumento desde la pasada década, en lo referido a estrategias preventivas que pueden tener importantes efectos a largo plazo (Muñoz et al., 2003).

A continuación se resumen algunos de los tratamientos que se han probado más eficaces para la depresión, incluyendo los tratamientos farmacológicos y psicológicos. Los tratamientos de estimulación cerebral se describen en el apartado 1.5 dedicado a la depresión resistente al tratamiento (DRT).

#### **1.4.1. Tratamientos farmacológicos para la depresión**

Ha habido una variedad de teorías sobre la etiología neurobiológica de la depresión. La teoría clásica de aminas biógenas de la depresión sugiere que la escasez de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) en las hendiduras sinápticas es la base neurobiológica de la depresión (Schildkraut, 1965; Coppen 1967). Aunque el sistema de la serotonina sigue siendo el sistema más ampliamente estudiado, existe evidencia que sugiere que otros sistemas de neurotransmisores también juegan un papel importante (Blows, 2000). Se sugiere que la depresión, en lugar de ser consecuencia de un simple descenso en las concentraciones de algunos transmisores cerebrales cruciales, puede ser el resultado de un equilibrio perturbado entre diferentes sistemas de regulación y la

consiguiente hiperactividad de transmisores en algunas regiones del cerebro (Nutt, 2008). De acuerdo con una hipótesis de Harro y Oreland (1996), el punto de partida neurobiológico de la depresión se encuentra en el mal funcionamiento de la inervación noradrenérgica del *locus coeruleus*, que, a su vez, conduce a la desregulación de la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica. Una teoría molecular y celular de la depresión postula que la vulnerabilidad inducida por el estrés y la acción terapéutica de los tratamientos antidepresivos ocurren a través de los mecanismos intracelulares que la disminuyen o aumentan, respectivamente, los factores neurotróficos necesarios para la supervivencia y el funcionamiento de neuronas particulares (Duman, Malberg, Nakagawa y DÍSa, 2000) .

Como indicó Sheline (2000) en su revisión, existe una evidencia creciente de los cambios estructurales del cerebro asociados con la depresión mayor. Se han informado cambios cerebrales asociados con la depresión mayor de aparición temprana en el hipocampo, la amígdala, el núcleo caudado, el putamen y la corteza frontal, cuyas estructuras están ampliamente interconectadas. Además, varios estudios que utilizan la tecnología de imágenes de resonancia magnética han informado pérdidas de volúmenes del hipocampo derecho e izquierdo en los sujetos con un historial de depresión grave recurrente (p. ej. Sheline 2000). Por otra parte, los estudios funcionales de neuroimagen, han identificado un flujo de sangre anormal en la corteza prefrontal medial en pacientes con depresión. La corteza prefrontal medial es una región donde la actividad es modulada de manera crucial por los neurotransmisores que se cree implicados en la depresión (para una revisión, véase Elliott 1998).

Hay varios cambios neuroendocrinos que pueden estar asociados con la depresión mayor, por ejemplo, una reducción en la secreción de la tirotrópina (TSH), somatotropina y la hormona luteinizante, así como un aumento en la secreción de

prolactina y cortisol (Owashi et al., 2008; Syvälahti, 1994). La hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en pacientes con depresión mayor, dando lugar a niveles elevados de cortisol, es uno de los hallazgos más consistentes de la psiquiatría biológica como ha sido tratado por Pariante y Miller (2001). El ajuste de la homeostasis del sistema HPA es importante porque ninguna otra molécula es secretada en tan amplio rango de concentraciones dentro de la circulación como el cortisol (Holsboer, 2001). La reducción de la sensibilidad a los efectos inhibitorios del glucocorticoide dexametasona sobre la producción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol durante el test de supresión de dexametasona es una de las características de la hiperactividad del eje HPA (Pariante y Miller, 2001). Posteriormente, un test mucho más sensible a la hormona liberadora de dexametasona-corticotropina (test DEX/CRH) fue presentado para la detección de alteraciones del sistema HPA (Heuser et al., 1994). Las muestras de sangre pueden sustituirse por muestras de saliva en el procedimiento de este test, lo que la convierte en una herramienta adecuada para monitorear el curso de la enfermedad depresiva (Baghai et al., 2002). Como indico Holsboer (2001), el parámetro que se mide realmente con estas pruebas es la capacidad de los receptores de glucocorticoides para ejercer un efecto regulador negativo sobre la liberación de ACTH y, por consiguiente, del cortisol. Por consiguiente, existen un montón de datos que demuestran la asociación entre la reducción de la función receptora de corticoesteroides y la depresión (para revisiones, véase Holsboer 2001 y Pariante y Miller 2001).

La depresión suele ir acompañada de ciertas alteraciones biológicas, que bien pueden explicar la comorbilidad de la depresión y la aparición de diversas enfermedades. La saturación de corticoesteroides y la hiperactividad noradrenérgica presente en la depresión puede afectar las funciones normales del sistema inmunológico (Syvälahti, 1994). Sin embargo, los informes sobre las alteraciones inmunológicas en el

contexto de la depresión son contradictorios. De acuerdo con el MA de Herbert y Cohen (1993), parece que estas alteraciones ocurren principalmente en la inmunidad celular. La asociación entre la depresión y las enfermedades coronarias, artritis reumatoide y el derrame cerebral, así como la mayor incidencia de depresión entre las mujeres han sido explicados con la teoría de los macrófagos de la depresión (Smith, 1991), lo que sugiere que la secreción excesiva de monocinas macrófagas es la causa de la depresión. Muchos aspectos de la inmunidad celular se activan en la depresión, incluyendo el aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos activados en la periferia y el cerebro, la síntesis excesiva de prostaglandina E2 (PGE2) y el óxido nítrico (NO) y el aumento de liberación de proteínas de fase aguda del hígado, mientras que también hay evidencia de la supresión de actividad celular, linfocitos T y neutrófilos. Se sugiere también, que muchos de estos cambios desfavorables en la función inmunológica relacionados con la depresión pueden ser normalizados con el tratamiento antidepresivo. (Para una revisión, consultar Leonard 2001).

Aunque no se conocen de forma precisa los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la depresión y al efecto terapéutico de los antidepresivos, a nivel biológico se acepta que existe una alteración en el funcionamiento de varios neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y dopamina) que puede ser regulado por los antidepresivos (“Grupo”, 2008).

Cuando hablamos de terapia farmacológica, hay algunos conceptos claves a tener en cuenta, como son:

- *Respuesta*: una reducción clínicamente significativa en la sintomatología.
- *Remisión*: la desaparición o práctica ausencia de la sintomatología depresiva.

- *Recuperación*: un estado prolongado de remisión de al menos de 4 meses.
- *Recaída*: la reaparición del episodio depresivo durante el tratamiento de fase aguda o de continuación, tras lograrse la respuesta o remisión (Qaseem et al., 2008).
- *Recurrencia* es la aparición de un nuevo episodio tras lograrse la recuperación (Rush et al., 2006a).
- *Tratamiento de fase aguda*: tiene como objetivo la resolución de los síntomas en el menor tiempo posible (Urretavizcaya et al., 2008). Su duración varía entre un mínimo recomendado de 6 semanas y un máximo de 20 semanas.
- *Tratamiento de continuación*: tratamiento que sigue al de la fase aguda, cuyo objetivo es evitar las recaídas y conseguir la remisión y la recuperación; se mantiene durante el tiempo que corresponde a la evolución total del episodio depresivo si no se hubiese tratado (duración habitual entre 4 y 9 meses) (Baca et al., 2008).
- *Tratamiento de mantenimiento*: se realiza tras el tratamiento de continuación, con el objetivo de mantenerla máxima mejoría obtenida con el tratamiento y prevenir la aparición de nuevos episodios depresivos. Su duración mínima es de un año, pero generalmente es de dos (NICE, 2009a) o tres años (WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bauer et al., 2007) y puede ser indefinida, debiendo usarse la misma dosis del antidepresivo con el que se consiguió la remisión (ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement, 2004).

Los tipos de antidepresivos según su mecanismo de acción y dosis recomendadas se reflejan en la Tabla 1.5.

**Tabla 1.5. Tipos de antidepresivos según su mecanismo de acción y dosis recomendadas.**

NOMBRE GENÉRICO	EJEMPLOS NOMBRE COMERCIAL	RANGO DE DOSIS TÍPICA (MG/D)	MECANISMO DE ACCIÓN
<b>ANTIDEPRESIVOS DE NUEVA O SEGUNDA GENERACIÓN</b>			
<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA (ISRS)</b>			
Fluoxetina	Prozac	20-60	Inhibe de forma selectiva la recaptación de 5-HT in la membrana neuronal presináptica
Fluvoxamina	Luvox	100-300	
Paroxetina	Paxil	20-50	
Sertralina	Zoloft	50-200	
Citalopram	Vitalopram	20-80	
	Cipramil		
	Seralgan		
	Seropram		
Indalpina <sup>a</sup>		Sin determinar	
Tomoxetina <sup>a</sup>	Desconocido	Desconocido	
Litoxetina <sup>a</sup>			
Femoxetina <sup>a</sup>		300-600	
<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)</b>			
Venlafaxina	Effexor Trewilor	75-350	Potente inhibidor de 5-HT y noradrenalina; inhibidor débil de la recaptación de dopamina
Milnacipran	Desconocido	Sin determinar	
Mirtazapina	Remeron Zispin	15-45	
<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA NORADRENALINA (IRNA)</b>			
Viloxazina <sup>a</sup>	Vivalan Vivarint Vicilan	100-400	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina sin la actividad de inhibición de los recaptadores de serotonina
Reboxetina <sup>a</sup>	Edronax	4-12	
<b>INHIBIDORES DE LA MONOAMINOXIDASA (RIMA)</b>			
Moclobemida <sup>a</sup>	Auronix Manerix Moclamine Molcamine	300-600	Inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa. Resulta en un aumento de las concentraciones de noradrenalina, 5-HT y dopamina
Medifoxamina <sup>a</sup>	Cledial Gerdaxyl	150	
Brofaromina <sup>a</sup>	Droga no disponible actualmente	75-150 <sup>b</sup>	
Toloxatona <sup>a</sup>	Humoryl	400-800	
<b>5-HT<sub>2</sub> RECEPTOR ANTAGONISTA (5-HT<sub>2</sub>)</b>			
Nefazodona	Serzone Dutonin	300-600	Ambos son antagonistas de 5-HT <sub>2</sub> e inhibidores de la recaptación de 5-HT. Además la nefazodona tiene bloquea la actividad del alpha <sub>1</sub> -adrenergico y la ritanserina es un receptor antagonista de 5-HT <sub>1C</sub> de larga duración.
Ritanserina <sup>a</sup>	Desconocido	Sin determinar	
<b>5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR AGONISTA (5-HT<sub>1A</sub>)</b>			
Gepirona <sup>a</sup>	Desconocido	Sin determinar	Receptor parcial de 5-HT <sub>1A</sub> que regula la 5-HT <sub>1A</sub> y/o los receptores de 5-HT <sub>2</sub> .
Ipsapirona <sup>a</sup>			
Tandospirona <sup>a</sup>			
Felsinoxan <sup>a</sup>			
<b>GABAMIMÉTICOS (GABA)</b>			
Fengabina <sup>a</sup>	Desconocido	900-1800 <sup>b</sup>	Receptores de GABA <sub>A</sub> y GABA <sub>B</sub> D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> receptores antagonistas de la dopamina que actúan preferentemente en las membranas presinápticas neuronales. Se utilizan mayoritariamente como antipsicóticos.
Amisulprida <sup>a</sup>	Deniban	50	
	Solian		
	Sulamid		
Sulpirida <sup>a</sup>	Arminol Eglonyl Meresa	Sin determinar	
<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA DOPAMINA (ISDOP)</b>			
Bupropion	Wellbutrin Zyban	300-450	Inhibidor de la dopamina con un efecto mínimo en la recaptación de la noradrenalina o 5-HT.

a: No aprobados por US Food and Drug administration. b: Dosis normalmente estudiadas

**Tabla 1.5. Tipos de antidepresivos según su mecanismo de acción y dosis recomendadas.**

MISCELÁNEOS (MISC)			
Minaprina <sup>a</sup>	Cantor Isopulsan	100-300	Facilita la neurotransmisión colinérgica, serotoninérgica y dopaminérgica.
REMEDIOS HERBALES (RH)			
Preparación de hipérico (Hierba de San Juan)	Valeriana Kava kava Hyperforat Sedariston Pscotonina Jarsina Neuroplant Esbericum Kira Desconocido	300-900 de extracto de hipérico <sup>b</sup>	Sin clarificar

a: No aprobados por US Food and Drug administration. b: Dosis normalmente estudiadas

Aunque algunos estudios han cuestionado la eficacia de los antidepresivos (AD) en comparación con el placebo (Moncrieff, Wessely y Hardy, 2008), se ha hallado que:

- 1) La respuesta a éste es inferior a la de los antidepresivos.
- 2) Este efecto puede deberse a otros factores, p.ej. efecto terapéutico de las consecutivas consultas en ensayos clínicos.
- 3) Dicha eficacia es mayor mientras más grave sea la depresión (Khan, Leventhal, Khan y Brown, 2002).

De esta manera, los antidepresivos se han mostrado como fármacos eficaces para el tratamiento de la depresión, tanto para la fase aguda, como para la prevención de recaídas y recurrencias (Geddes et al., 2003).

Una clasificación básica distingue entre antidepresivos de primera generación (tricíclicos e IMAOs) y de nueva o segunda generación (antidepresivos que afectan

selectivamente a la actividad de uno o más neurotransmisores específicos como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, (Hansen et al., 2005).

#### ***1.4.1.1. Optimización de un antidepresivo***

Como se verá posteriormente, la optimización del tratamiento actual constituye el primer paso en el tratamiento de una depresión resistente al tratamiento. La optimización de un antidepresivo consiste en incrementar la dosis del antidepresivo o el tiempo por el cual se seguirá con el mismo AD. Se considera que entre un 20 y 30% de los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente a un AD prescrito en dosis habituales durante entre 4 y 6 semanas responderán a dosis máximas (Thase, 2002) de 1 a 2 semanas más (Cowen, 2005) con la misma medicación. El hecho de que un tratamiento antidepresivo no funcione también puede deberse a que el paciente metabolice más rápido de lo común (Sussman, Joffe y Thase, 1998), por lo que, ante una respuesta parcial a un antidepresivo, sería recomendable ajustar la dosis a las máximas posibles.

Aumentar la dosis "a ciegas" hasta el límite de tolerancia o la máxima recomendada por la compañía farmacéutica es una opción correcta si no se dispone de posibilidades de monitorización. La monitorización se realiza determinando los niveles plasmáticos de la sustancia antidepresiva en sangre lo que realizado de forma rutinaria puede contribuir a una optimización adecuada, sobre todo en aquellos fármacos que muestran una relación dosis-respuesta lineal, como la imipramina (Álvarez, Pérez-Soló y Pérez-Blanco, 2000).



### ***1.4.1.2. Cambio de antidepresivo***

Clínicamente, se ha postulado que los pacientes que no responden en absoluto al primer AD utilizado, pueden beneficiarse de cambiar a otro antidepresivo (Ruelaz, 2006). Si se opta por cambiar de un AD a otro, la primera opción a considerar, la más fácil y segura es el cambio a otro AD dentro de la misma clase terapéutica, p. ej. de un ISRS a otro ISRS. La diversidad estructural entre los AD ISRS es lo suficientemente grande como para mediar en diferentes efectos sobre los sistemas de neurotransmisores o dar lugar a diferentes perfiles de efectos secundarios que pueden mejorar la respuesta (Gotto y Rapaport, 2006) resultando hasta entre un 40% y 70% de respuesta (Rush et al., 2006a).

Una segunda opción es la de cambiar por ejemplo, de un ISRS a un AD con un mecanismo de acción diferente. Se ha demostrado que esto permite la acción en neurotransmisores diferentes que pueden funcionar para ese paciente en particular, (Nemeroff, 1996). Ejemplo de este cambio sería pasar a la venlafaxina o la duloxetina para actuar tanto sobre la actividad de la serotonina como de la norepinefrina, o incluso cambiar a la mirtazapina, bupropión, nefazodona, antidepresivos tricíclicos (ATC), o a inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

El cambio de AD puede hacerse suspendiendo el primer AD antes de iniciar el segundo aunque en muchos casos no se necesitan periodos sin medicamento. Sin embargo, en algunas ocasiones se puede aumentar el riesgo de efectos adversos e interacciones medicamentosas; por ejemplo, en el cambio de fluoxetina por paroxetina, los pacientes experimentan ansiedad debido a que se inhibe el CYP2D6 y la duración de los efectos son proporcionales a la vida media del medicamento en sangre (Marangell, 2001).

### ***1.4.1.3. Combinación de antidepresivos***

La terapia de combinar dos o más agentes para el manejo de un trastorno se conoce con el nombre de combinación (Shelton, 2003). Esta estrategia ayuda a suplir la acción antidepresiva de un medicamento ineficaz o parcialmente efectivo con otro antidepresivo (Nelson, 1998). Se podría decir que esta opción es un paso intermedio entre el cambio de medicación y la terapia de aumentación y se fundamenta en la idea de que la combinación racional de dos agentes produce una actividad más amplia sobre las diferentes vías monoaminérgicas (Cowen, 2005).

### ***1.4.1.4. Aumentación de los antidepresivos***

La terapia de aumentación consiste en la utilización de agentes que, aunque no son AD propiamente dichos, se utilizan para aumentar o mejorar los efectos de éstos. Una sus ventajas sobre la estrategia de cambio de AD es que no existe un periodo de tiempo entre una sustancia y otra por lo que reduce el riesgo de recaída y podría tener un potencial de respuesta más rápida en comparación con el hecho de suspender un primer medicamento y empezar una monoterapia nueva (Marangell, 2001). Después de obtener la remisión de los síntomas, la terapia de aumentación se debe mantener durante un periodo de entre 6 y 9 meses antes de pasar a disminuir la medicación de forma gradual (Fava, 2001). Aunque no hay estudios comparativos directos entre la terapia de aumentación y *el* cambio de medicamento, la aumentación se utiliza hoy por hoy con diversas sustancias. Partiendo de la sustancia con mayor apoyo empírico a la que menos se ha investigado, estas sustancias son: litio, hormona tiroidea, anticonvulsivos, antipsicóticos atípicos, benzodiacepinas, buspirona, pindolol, psicoestimulantes, hormonas sexuales, triptófano, agonistas dopaminérgicos, vitaminas y otras sustancias, dexametasona, opioides e inositol (Alba y Robert, 2007).

### **1.4.2. Tratamientos psicológicos para la depresión**

En los últimos años, además del éxito relativo de la psicoterapia interpersonal (PIP) y la terapia cognitivo-conductual (TCC), se ha producido una expansión de diferentes modalidades y pruebas psicoterapéuticas para la depresión, como el modelo reformulado de la indefensión aprendida (Abramson et al., 1978), la terapia del comportamiento (p. ej. Beach y Jones, 2002), la terapia sistémica de pareja (p. ej. Jones y Asen, 2000; Gupta et al., 2003), la terapia familiar (p. ej. Leff et al., 2003; Torta et al., 2005) y la formación en habilidades sociales (Lewinsohn y Shaw, 1969; Libert y Lewinsohn, 1973) entre otros. En esta línea, las psicoterapias que se había demostrado su eficacia con los adultos fueron modificadas y se aplica a los niños y adolescentes (p. ej. Cottrell, 2003).

Las TCC y la PIP se han convertido en algunos de los tratamientos psicoterapéuticos más eficaces para la depresión y han demostrado producir resultados favorables en la reducción de la angustia comparable a la de los medicamentos, en los pacientes más gravemente deprimidos (APA, 2000b). Del mismo modo, existen indicios de que este tipo de terapias psicológicas pueden poseer un efecto duradero que protege a los pacientes frente a la recaída posterior o la recurrencia después de la terminación del tratamiento (Hollon y Shelton, 2001) y prevenir la aparición inicial de los primeros episodios o la aparición de síntomas en las personas en situación de riesgo (Gillham, Shatté y Freres, 2000).

Existen multitud de estudios que demuestran la eficacia de los tratamientos psicológicos para la depresión mayor (p. ej. de Maat, Dekker, Schoevers y de Jonghe, 2006; Elkin, Parloff, Hadley y Autry, 1985; Feijo, de Jesus, Bacaltchuk, Verdeli y Neugebauer, 2005; Hollon et al., 1992; Jarrett et al., 1999; Simons, 1986).

Antes de pasar a desarrollar más en detalle las terapias psicológicas con mayor evidencia para la depresión, cabe mencionar que existe otro grupo de terapias que se han denominado “terapias de tercera generación” (Pérez y García, 2001). Su característica principal es, entre otras, que adoptan una perspectiva más experiencial y optan por estrategias de cambio de carácter indirecto, en lugar de las de carácter más directo habituales en las terapias de primera (identificada por su carácter empírico, experimental y centrado en el cambio directo de la conducta) y segunda generación (caracterizada por la aportación de los modelos cognitivos). Esto implica la consideración del cambio desde una perspectiva más amplia, no sólo centrada en elementos y aspectos concretos del comportamiento en sí mismo, sino en la importancia del contexto específico donde se presenta este comportamiento y la funcionalidad o el valor adaptativo del mismo (Mañas, 2007).

El grupo de terapias que se consideran dentro de las terapias de tercera generación son: la *Terapia de Aceptación y Compromiso* (Acceptance and Commitment Therapy o ACT; Hayes, Strosahl y Wilson 1999; Hayes, Luoma, Bond, Masuda y Lillis, 2006; Hayes y Strosahl, 2004; Hayes y Wilson, 1994; Luciano, 1999; Luciano, 2001; Luciano y Valdivia, 2006; Wilson y Luciano, 2002), la *Psicoterapia Analítica Funcional* (Functional Analytic Psychotherapy o FAP; Kohlenberg y Tsai, 1991; Kohlenberg et al., 2005; Luciano, 1999), la *Terapia de Conducta Dialéctica* (Dialectical Behavior Therapy o DBT; Aramburu, 1996; Linehan, 1993a, 1993b), la *Terapia Integral de Pareja* (Integrative Behavioral Couples Therapy o IBCT; Jacobson y Christensen, 1996; Jacobson, Christensen, Prince, Cordova y Eldridge, 2000) y la *Terapia Cognitiva Basada en Mindfulness* para la depresión (Mindfulness-Based Cognitive Therapy o MBCT; Scherer-Dickson, 2004; Segal, Teasdale y Williams, 2004; Segal, Williams y Teasdale, 2002).

A continuación se resumen las terapias psicológicas que según la Task Force (Chambless y Ollendick, 2001; Docherty, Herz y Gunderson, 1993; Rush et al., 2006a) y/u otras revisiones importantes de la literatura científica (NICE, 2009a, 2009b; Perestelo Pérez et al., 2007, 2010; Pérez y García, 2001) han mostrado mayor apoyo empírico para el tratamiento de la depresión: Terapia Conductual de Lewinsohn, Terapia Cognitiva de Beck, Terapia Cognitivo-Conductual y Psicoterapia Interpersonal.

#### ***1.4.2.1. Terapia conductual***

Los modelos conductuales incorporan el planteamiento de Skinner (1953) de que sentimientos como la depresión son subproductos respondientes, fruto de las interacciones conducta-ambiente.

De acuerdo con el pensamiento de Skinner (1953), Lewinsohn (Lewinsohn, Youngren y Grosscup, 1979) considera que la depresión es función de la privación de reforzamiento. La idea de que la falta o reducción del reforzamiento positivo produce depresión ha servido como fundamento para la mayoría de las teorías conductuales sobre este fenómeno. Estas teorías han interpretado la depresión, enfatizando la reducción en la frecuencia total del comportamiento y en su variabilidad.

Un modelo clásico del comportamiento de la depresión unipolar (Lewinsohn et al., 1979) postula que la depresión puede ser consecuencia de un factor de estrés que altera los patrones normales de comportamiento que causan una baja tasa de respuesta positiva de refuerzo contingente. La tasa de refuerzo se relaciona funcionalmente con la disponibilidad de los acontecimientos de refuerzo, las habilidades personales para actuar sobre el medio ambiente o el impacto de ciertos tipos de eventos. Si un individuo no puede revertir el saldo negativo de refuerzo y posee un estado elevado de conciencia de

sí mismo, se deduce que puede dar lugar a la autocrítica y la retirada del comportamiento (Lewinsohn, Hoberman, Teri y Hautzinger, 1985).

Este modelo también sugiere que puede haber tanto refuerzos positivos como negativos para la conducta depresiva. Por un lado, postula un bucle de retroalimentación positiva de refuerzo social de conductas depresivas, cuando miembros de la familia y las redes sociales se movilizan para ofrecer apoyo a la persona deprimida. Por otro lado, considera también los refuerzos negativos, diversas conductas depresivas que sirven a la función de evitar y escapar, p. ej. ciertas formas de retraimiento, como evitar el contacto con la comunidad social o el dormir excesivamente, ayudan a evitar la exposición a la estimulación del ambiente que produce pensamientos y sentimientos aversivos, lo que mantiene a la conducta depresiva y reduce el contacto con reforzadores potenciales (Martell, Addis y Jacobson, 2001). Otras conductas depresivas, como el quejarse, caminar de un lado para otro o llorar, pueden funcionar como una manera de evitar condiciones aversivas, tales como el silencio, la inactividad u otras conductas productoras de ansiedad.

El papel de los déficits en habilidades sociales sobre la depresión es otro de los factores a tener en cuenta, que se han investigado durante muchos años por investigadores conductuales (Vargas-Mendoza, 2009). El punto de vista original era que un individuo debería tener en su repertorio las habilidades necesarias para obtener reforzamiento social; si estas habilidades eran deficientes, las tasas de reforzamiento social serían reducidas y surgiría la depresión (Lewinsohn, 1974). Mucha de la investigación que sustenta este modelo se basa en correlaciones y muestran que los individuos deprimidos también ostentan deficiencias en habilidades sociales (Youngren y Lewinsohn, 1980). Una visión más amplia de las habilidades incluye las habilidades de enfrentamiento o confrontación (Lazarus y Folkman, 1984) que el individuo debe

tener en su repertorio no solo para obtener reforzamiento social, sino para lograr exitosamente cualquier ajuste requerido ante los estresores y los eventos adversos de la vida. El beneficio de incluir las habilidades de confrontación para la depresión está en que permite identificar variables ideográficas históricas y situacionales, que puedan resultar en que un individuo en particular le falte el repertorio conductual para obtener el reforzamiento necesario en una situación particular. Así, las deficiencias en habilidades sociales pueden ser relevantes para algunos, pero no para todos los individuos deprimidos.

La psicoterapia conductual consiste en ayudar al paciente a incrementar su frecuencia y calidad de actividades agradables. Se ha encontrado que los pacientes deprimidos no sólo muestran bajos índices de realización de actividades agradables, sino también del placer obtenido de las mismas; así su estado de ánimo covaría entre la búsqueda de estas actividades agradables y el rechazo de las mismas (Lewinsohn et al., 1980).

Posteriormente, este modelo consideró la interacción compleja de los factores cognitivos y situacionales en el desarrollo de la depresión (Lewinsohn et al., 1985), añadiendo datos de estudios epidemiológicos y los procedentes de la psicología social en referencia al fenómeno de la auto-conciencia. Desde este modelo integrado, los individuos deprimidos pueden tener problemas para supervisarse ellos mismos, para formular sus propias reglas en situaciones específicas y mostrar debilidad por las recompensas inmediatas, en detrimento de las de largo plazo. De acuerdo con esta forma de ver, posteriormente se ha presentado considerable evidencia para sustentar la idea de que los déficits en la *conducta gobernada por reglas* se presentan en muchos individuos deprimidos y se ha desarrollado un programa de autocontrol terapéutico

encaminado a mejorar la auto-supervisión, la auto-evaluación y la auto-recompensa basado en el modelo de autodirección de Rehm (Rehm y Rokke, 1988).

Desde esta perspectiva se han diseñado grupos psicoeducativos o pequeños seminarios para enseñar a las personas técnicas y estrategias para hacer frente a los problemas que se supone que están relacionados a su depresión. Estas estrategias incluyen la mejora de las habilidades sociales, abordar el pensamiento depresógeno, el aumento de las actividades agradables y el entrenamiento de relajación. Consta de 12 sesiones de 2 de duración. Las sesiones se realizan 2 veces por semana durante las primeras 4 semanas y los grupos consisten normalmente de 6 a 10 adultos, con un líder de grupo. Al cabo de los 6 meses de seguimiento se realiza una sesión para recoger información sobre la mejora o posibles recaídas. Sin embargo, estas sesiones de refuerzo se pueden construir en la medida necesaria para prevenir una recaída.

Todas las sesiones son muy estructuradas y hacen uso de un texto (Controla tu depresión; Lewinsohn, Muñoz, Youngren y Zeiss, 1986) y un libro de trabajo del participante (Brown y Lewinsohn, 1984). Además, existe un manual del instructor (Lewinsohn, Antonuccio, Steinmetz-Breckenridge y Teri, 1984) que sirve de guía proporcionando las secuencias y ejercicios más útiles.

#### ***1.4.2.2. Terapia cognitiva***

La terapia cognitiva para la depresión tiene sus raíces en la teoría cognitiva de la depresión de Aaron Beck, quién en 1967 publicó la monografía “la depresión” en la que expone su modelo cognitivo para explicar los trastornos psicopatológicos y su tratamiento psicológico. Varios años después publica "La terapia cognitiva y los trastornos emocionales" (1976) donde extiende su enfoque terapéutico a otros trastornos emocionales. Pero es su obra "Terapia cognitiva de la depresión" (1979) la que alcanza



su máxima difusión y reconocimiento en el ámbito clínico. En esta obra no solo expone la naturaleza cognitiva del trastorno depresivo, sino también la forma prototípica de estructurar un caso en terapia cognitiva, así como descripciones detalladas de las técnicas de tratamiento.

La terapia cognitiva de Beck se trata de un enfoque estructurado, que otorga un papel activo al paciente, enfocado en el problema y limitado en el tiempo. El tratamiento se basa en la premisa de que la depresión se mantiene por el procesamiento de información sesgada negativamente y las creencias disfuncionales. El tratamiento está diseñado para ayudar a los pacientes a aprender a pensar de manera más adaptativa y, por tanto experimentar mejoras en el afecto, la motivación y el comportamiento. La eficacia de la terapia cognitiva para la depresión se ha demostrado en más de 30 ensayos clínicos (Dobson, 1989).

La teoría cognitiva hace hincapié en el cambio negativo de los procesos de pensamiento y su papel central en la alteración del procesamiento de la información y la interpretación del mundo que nos rodea. El desarrollo de la depresión, según Beck, requiere de tres estructuras cognitivas específicas:

- 1) *La triada cognitiva*: patrones responsables de un procesamiento negativo de la información de forma generalizada, de manera que tanto uno mismo como el mundo y el futuro se ven de una forma negativa. El individuo tiene una visión totalmente negativa de sí mismo, infravalorándose, atribuyendo todo lo que le ocurre a un defecto propio y sintiéndose desgraciado, solo y desamparado (Costello et al., 2002). Así mismo, el individuo ve y entiende el mundo desde una perspectiva negativa, sintiendo que todo está en su contra, constándole más que a cualquiera conseguir lo que quiere en su vida (Gotlib y Hammen, 2002). Y, de esta misma manera, esta

forma negativa de ver el mundo se extiende al futuro, nublando cualquier pensamiento de lo que está por venir, pensando de una forma derrotista, sin esperanza o ilusión a lo que está por venir, sintiendo que siempre se sentirá como en el presente (Costello et al., 2002).

2) *Los esquemas*: son patrones cognitivos relativamente estables que constituyen la base de la regularidad de la selección, sintetización e interpretación de la realidad. Así las personas utilizan sus esquemas para observar, codificar, diferenciar y atribuir significado a su experiencia. Los esquemas pueden permanecer inactivos a lo largo del tiempo y ante situaciones estresantes (de orden físico, biológico o social), se activan y actúan a través de situaciones concretas produciendo distorsiones cognitivas (procesamiento cognitivo de la información distorsionado) y pensamientos automáticas.

3) *Las distorsiones cognitivas*: son errores en el procesamiento de la información, de carácter involuntario, que mantienen la creencia del individuo de que sus conceptos negativos son válidos, incluso aunque la evidencia sea contraria (Beck, Rush, Shaw y Emery, 1979). Las principales distorsiones cognitivas son las siguientes:

- *Inferencia arbitraria*: es el proceso por el cual se adelanta una conclusión sin evidencia a favor que la sustente o cuando se sostienen ciertas afirmaciones incluso con evidencia contraria.
- *Maximización y/o minimización*: consiste en agrandar y/o subestimar (empequeñecer) ciertos aspectos o cualidades; en el caso de los pacientes depresivos maximizan los errores, las carencias, las faltas, las pérdidas y minimizan los logros, los éxitos, las buenas cualidades, etc.

- *Abstracción selectiva*: consiste en centrarse en un aspecto, atributo o detalle sacándolo del contexto, dejando de lado características relevantes de la situación y a partir de allí elaborar ciertas conclusiones. Los pacientes depresivos tienden a recortar los aspectos negativos y mediante ellos sacar conclusiones que comprueben su inutilidad, su poca valía personal o sus defectos.
- *Generalización excesiva*: se da cuando a partir de uno o varios hechos o situaciones aisladas se sacan reglas que se generalizan para otras situaciones. En el caso de los pacientes depresivos, p. ej. pueden a partir de un fracaso sentimental concluir que nunca van a poder estar en pareja.
- *Personalización*: es la tendencia a autoatribuirse hechos y fenómenos externos que no tienen que ver con ellos mismos y sin evidencia que establezca dicha relación.
- *Pensamiento dicotómico*: también llamado pensamiento absolutista, todo o nada, o blanco o negro. Consiste en la utilización de categorías polares para clasificar a situaciones o personas, sin poder ver matices o grados, todo se evalúa en extremos. P. ej. bueno/malo, justo/injusto. Los pacientes depresivos tienden a atribuirse las categorías del extremo negativo.
- *Descalificación de las experiencias positivas*: es la tendencia a no tener en cuenta las experiencias positivas y seguir manteniendo una creencia negativa, aunque no sea la realidad diaria.

- *Razonamiento emocional*: es la tendencia a asumir que los sentimientos negativos son resultado de las situaciones negativas que le ocurren, tomándolas como verdades objetivas.
- *Debería*: los individuos depresivos suelen centrarse en lo que “debería” ser, sin ser flexibles ante diferentes situaciones, lo que los lleva a sentirse culpables y resentidos, p. ej. “tendría que...”, “debo hacerlo mejor”, etc.
- *Etiquetación*: consiste en la asignación de un nombre a algo en términos absolutos, incambiables y de forma prejuiciosa. P. ej. “soy idiota” (cuando se equivoca).

Los pensamientos automáticos serían los contenidos de esas distorsiones cognitivas derivadas de la confluencia de la valoración de los eventos y los Supuestos personales. Las características generales de los pensamientos automáticos son (Mckay, Davis y Fanning, 1981):

- Son mensajes específicos, a menudo parecen taquigráficos.
- Son creídos a pesar de ser irracionales y no basarse en evidencia suficiente.
- Se viven como espontáneos o involuntarios, difíciles de controlar.
- Tienden a dramatizar en sus contenidos la experiencia.
- Suelen conllevar una visión de tunel: tienden a producir una percepción y valoración de los eventos de una forma determinada.

El enfoque general en la terapia cognitiva para la depresión consiste en orientar a los pacientes a través de una serie de experiencias de aprendizaje estructuradas. Se

enseña a los pacientes a controlar y anotar sus pensamientos negativos y las imágenes mentales para reconocer la relación entre sus pensamientos, sentimientos, la fisiología y el comportamiento. Los pacientes aprenden a evaluar la validez y utilidad de estos conocimientos, ponerlos a prueba empíricamente y cambiar las cogniciones disfuncionales para reflejar un punto de vista más adaptativo. A medida que la terapia avanza, los pacientes aprenden a identificar, evaluar y modificar sus supuestos y sus creencias disfuncionales relacionándolas con las reacciones depresivas. El terapeuta también enseña (o reactiva) las habilidades de adaptación del paciente, ayudándole a hacer frente a sus problemas, p. ej. como romper los problemas grandes en pasos más pequeños y más manejables, como tomar decisiones mediante el análisis de coste-beneficio. La programación de actividades, el auto-gestionar sus pensamientos y las tareas específicas acordadas en la sesión se utilizan comúnmente al inicio del tratamiento para ayudar a los pacientes a superar la inercia de sus hábitos.

Normalmente se requieren unas 8 sesiones para que los pacientes obtengan un nivel razonable de dominio del modelo y las técnicas aplicadas, produciéndose a menudo una reducción significativa de los síntomas durante esta etapa inicial de la terapia. Las sesiones restantes se utilizan para evaluar y modificar las creencias disfuncionales que deterioran el funcionamiento, hacer que el paciente vulnerable desarrolle las habilidades de prevención de recaídas y discutir los temas relacionados con la terminación de la terapia. Muchos pacientes presentan una remisión de los síntomas en 8-12 sesiones. Un ciclo completo de tratamiento se considera que es de 14-16 sesiones, aunque los casos graves pueden llevar más tiempo. El mantenimiento de los logros del tratamiento se ve reforzado por las sesiones de refuerzo ocasionales durante el primer año después de la terminación de las sesiones.

Entiende que lo que sentimos se debe a pensamientos más o menos automáticos por lo que el tratamiento consiste en detectar estos pensamientos negativos del individuo, analizarlos y cambiarlos racionalmente. Una vez que se descubre el pensamiento automático a veces se puede desmontar de forma racional, pero otras es preciso hacer algún experimento para comprobar que no responde a la realidad o realizar cambios conductuales para que el paciente pueda apreciar la realidad. Uno de los problemas que ocurre con este tipo de pensamientos automáticos es que se confirman a sí mismos. El paciente se siente incapaz de actuar y esto le produce una sensación que le deja tan caído que en efecto no puede actuar.

#### ***1.4.2.3. Terapia cognitivo conductual***

Aunque esta corriente terapéutica surge en la década de los 50, la fusión de la Terapia Conductual y la Terapia Cognitiva en la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) cobró fuerzas a fines de la década del 80 y se encuentra actualmente muy avanzada en Europa y en EEUU. Siendo la terapia psicológica más avalada en la actualidad, domina la práctica y la investigación clínica en gran parte del mundo, reportando indicadores altísimos de eficacia para la mayoría de los trastornos (Chambless y Ollendick, 2001).

Las terapias cognitivo conductuales gozan de gran apoyo empírico para un gran número de trastornos, entre ellos para el tratamiento agudo (p ej., Murphy, Simons, Wetzel y Lustman, 1984) y en la posible continuación del mismo (p. ej. Blackburn, Evanson y Bishop, 1986) en la depresión mayor. En la depresión grave, el utilizar la TCC con la terapia farmacológica cuando los pacientes están aún hospitalizados y continuarla durante cinco meses, puede mejorar los resultados (Miller, Norman y Keitner, 1989) teneiendo mejores resultados en pacientes con puntuaciones elevadas en la Escala de actitudes disfuncionales (Miller et al., 1990) y en las medidas de

desesperanza y de distorsiones cognitivas (Whisman et al., 1991). La utilización de la TCC en la depresión unipolar parece tener cierto beneficio profiláctico duradero (p. ej. Hollon, Shelton y Loosen, 1991), así Jarret et al., (1999) encontraron que para aquellos pacientes que responden a la TCC, el período sin trastorno es significativamente más largo.

Las técnicas utilizadas en la TCC se han estandarizado para la depresión de manera que pueden realizarse tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. Para la fase de mantenimiento (junto con el tratamiento farmacológico) los principales objetivos de la TCC son:

- 1) Educar a los pacientes y personas significativas de su entorno sobre el trastorno, su tratamiento y las dificultades asociadas con el mismo.
- 2) Enseñar métodos para registrar la ocurrencia, gravedad y curso de los síntomas depresivos que permitan intervenir antes si los síntomas empeoran.
- 3) Facilitar la adherencia a la medicación prescrita eliminando los obstáculos que interfieren con dicha adherencia.
- 4) Proporcionar estrategias conductuales y cognitivas para afrontar los síntomas depresivos a estos niveles.
- 5) Enseñar habilidades para el afrontamiento de los problemas psicológicos desencadenados, o que quedan como secuelas de los episodios depresivos.

Así, la TCC apuesta por la modificación de los comportamientos y pensamientos de la persona. Aunque se lleva a cabo una historia clínica, poniendo énfasis en los patrones disfuncionales actuales de los pensamientos y conductas, está más orientada

hacia el presente, investigando el funcionamiento actual, trabajando con la participación activa del paciente y cuantificando sus comportamientos y pensamientos, pudiéndose medir los progresos obtenidos desde la primera sesión a través de cuestionarios y planillas en los que se evalúan los síntomas específicos, su frecuencia, duración, intensidad y características.

Con el objetivo de aumentar o reducir conductas específicas, fomenta el funcionamiento independiente del individuo, acentuando el aprendizaje, la modificación de conducta, las tareas de autoayuda y el entrenamiento de habilidades sociales. Para ello, durante la terapia se definen objetivos claros, precisos, concretos que el paciente ha de lograr con la finalidad de eliminar, o al menos reducir los síntomas, lo que produce una mejoría en otras áreas de la vida de la persona. Esto se consigue practicando con el paciente nuevas conductas y cogniciones en las sesiones, poniendo énfasis en alternativas posibles a sus pensamientos y patrones habituales de conducta, para que él mismo pueda posteriormente generalizar este aprendizaje fuera de la consulta. Para ello se utilizan diferentes planes de tratamiento con una continuidad temática entre las sesiones, prescribiendo tareas específicas en cada sesión.

#### ***1.4.2.4. Psicoterapia interpersonal***

Aunque el término *interpersonal* goce de una cierta tradición, lo que hoy conocemos como *psicoterapia interpersonal* (PIT) tiene una historia relativamente corta. Se podría decir que su texto fundacional es el manual de *psicoterapia interpersonal de la depresión* de Klerman, Weissman, Rousanville y Chevron, que vio por primera vez la luz en 1984. En los años 90, junto con la terapia cognitivo-conductual, ya era la terapia que más frecuentemente aparecía mencionada y estudiada en las publicaciones psiquiátricas como las de la Task Force (Docherty, Herz y



Gunderson, 1993) y probablemente, la forma de psicoterapia que con más frecuencia dominan los psiquiatras americanos (Docherty et al., 1993). En el 2000, nuevamente, la PIP fue reconocida como una de las dos estrategias eficaces para el tratamiento de la Depresión Mayor en la Guía de Práctica Clínica publicada por la APA (2000b). En el 2001 fue incluida en las guías clínicas de la Asociación de Psiquiatría Canadiense como uno de los dos tratamientos psicoterapéuticos para los trastornos depresivos que cuentan con fundamento empírico y que están basados en la evidencia (Segal, Whitney y Lam, 2001). Recientemente Gruttert, Huchzermeier y Aldenhoff (2002) publican en Alemania una extensa revisión sobre los fundamentos de la PIT y sus virtudes en el tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos.

La psicoterapia interpersonal de la depresión (PIP) se desarrolló en 1969 el *Proyecto de Investigación Colaborativo de la Depresión de New Haven y Boston* (New Haven-Boston Collaborative Depression Research Project) por Gerald Klerman, Myrna Weissman y sus colegas para el tratamiento del duelo. Las principales características de la PIP para el tratamiento de la depresión son:

- Su racionalidad supone una causalidad biopsicosocial y una limitación en la capacidad de adaptarse o manejar el estrés psicosocial o interpersonal.
- Indicada en pacientes ambulatorios con Depresión Mayor con o sin tratamiento asociado.
- El foco se centra en problemas sociales o dificultades interpersonales actuales, concomitantes al inicio de los síntomas.
- Presenta un enfoque pluralista y una ideología multicultural.
- El terapeuta ocupa un rol activo, de apoyo, esperanzador y no-neutral.

- Se organiza en sesiones semanales individuales.
- El tratamiento de fase aguda es de duración breve (12-20 sesiones).
- Relacionada con trastornos específicos, no con escuelas determinadas.
- Presenta un manual conciso y un programa de entrenamiento concreto.

Para la PIP la depresión muestra tres niveles de abordaje: los síntomas, las relaciones sociales e interpersonales del paciente y sus conflictos explícitos. Su objetivo principal es aliviar los síntomas del paciente y ayudarlo a desarrollar estrategias para afrontar sus dificultades sociales e interpersonales, enfatizando el presente del paciente aunque los episodios depresivos o de otra índole que pertenecen al pasado, así como pautas de comportamiento atribuibles a interrelaciones familiares precoces y demás vivencias tempranas son examinados, pero sólo para entender mejor el estilo interactivo de cada paciente y sin que el espacio terapéutico concedido al pasado supere al espacio concedido a lo actual (Heerlein, 2002).

Durante el tratamiento de la fase depresiva la PIP se desarrolla en tres fases: la inicial o diagnóstica, de la 1 a la 3 sesión; la intermedia o focalizada, de la 4 a la 10 sesión y la final o concluyente, las sesiones 11 y 12 sesión. El número de sesiones por fase es aproximado, siendo éstas flexibles dependiendo del desarrollo de la terapia con cada paciente.

## 1.5. Depresión resistente al tratamiento

Tal y como se ha descrito anteriormente, hoy día se cuenta con tratamientos eficaces para el tratamiento de la depresión, tanto por medio de psicofármacos y terapias somáticas, como por medio de las terapias psicológicas (de Maat et al., 2006; Pampallona, Bollini, Tibaldi, Kupelnick y Munizza, 2004).

A pesar de ello, el alcance de esos tratamientos eficaces tiene limitaciones. Teniendo en cuenta que las tasas de remisión significativa de síntomas no llega a alcanzar al 50% de los pacientes, tanto para los psicofármacos como para las terapias psicológicas (de Maat et al., 2006), el problema parece de cierta gravedad porque se conoce que un grupo importante de personas con depresión van a tener una evolución negativa y quizás una cronificación de su sintomatología. Este problema se agrava con las recidivas de aquellos que evolucionaron favorablemente. Lo que completa un problema dentro del panorama asistencial y de costes sanitarios de primer orden.

A ese grupo de personas se les suele agrupar bajo la denominación de personas con depresión resistente a la medicación, depresión crónica, depresión no respondiente, aunque parece que las denominaciones que han hecho más fortuna son las de depresión refractaria o depresión resistente al tratamiento (DRT). Mucho más importante que este problema terminológico es el problema definicional: ¿qué se entiende por DRT? En un primer momento se ha tomado en cuenta un criterio genérico (fracaso o pobre respuesta a dos ensayos con dos tratamientos de diferentes clases de antidepresivos, Souery et al., 1999) Diferentes aspectos de este criterio han sido reiteradamente cuestionados. De entre éstos cabe destacar cuál es el número de ensayos previos sin resultados, si se toma en cuenta el aumento de la dosis o no, si se distingue entre medicación de la misma

clase o de clases diferentes. Esto ha dificultado la búsqueda de tratamientos eficaces, aún cuando se disponga de alguna evidencia (Sourey, Papakostas y Trivedi, 2006).

Así, se han elaborado varios modelos que poseen diferentes criterios (usualmente polietápicos). De esta manera, Thase y Rush (1997), han propuesto un modelo de cinco etapas con carácter incremental (de resistencia): fracaso de un ensayo con un antidepresivo, fracaso con otro antidepresivo diferente, fracaso con Tricíclicos (ATC), fracaso con inhibidores de la monoaminaoxidasa (IMAO) y fracaso con la terapia electro convulsiva (TEC). Las críticas más relevantes a este modelo se han dirigido a que no contempla la intensidad de los ensayos, no incluye respuesta a otro antidepresivo de la misma clase (se asume que es más difícil la no respuesta a un fármaco cuando se utiliza uno de diferente clase), no tiene en cuenta el aumento de dosis o la existencia de tratamientos combinados y no está clara la prelación de psicofármacos.

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 haberse realizado intervenciones adecuadas. De acuerdo con este modelo, la DRT se define como la falta de respuesta a 2 tratamientos antidepresivos diferentes en dosis adecuadas durante un período de 6 a 8 semanas (Bakish, 2001). Así, para este modelo, los pacientes son considerados refractarios cuando no responden a los antidepresivos ATC, ISRS o IMAO prescritos. Las fases de la DRT se corresponderían al número de tratamientos fallidos. El problema de este modelo es que la duración de los tratamientos adecuados y la distinción entre la DRT y la depresión crónica resistente fueron establecidas de forma arbitraria.

En este sentido, el modelo por etapas del Hospital General de Massachusetts (MGH-S, Fava, 2003), sí toma en cuenta el fracaso en el número de ensayos y la intensidad de cada ensayo, contemplados en tres etapas: no respuesta durante al menos seis semanas a medicación antidepressiva; no respuesta con modificación de la dosis, duración y combinación de tratamientos; y fracaso de la TEC. Las críticas a este modelo se han dirigido a que no diferencia entre psicofármacos y le da una prelación a la TEC.

Se han propuestos otros desarrollos con la finalidad de cubrir esas lagunas. Así, Berlim y Turecki (2007) han propuesto un modelo a partir de dos fracasos con dos tipos diferentes de medicación, se incorporan dosis, duración y adherencia al tratamiento; por otra parte Fekadu et al., (2009) toma en cuenta la duración (agudo hasta crónico), gravedad de los síntomas (subsindrómicos hasta grave con síntomas psicóticos) y tratamientos (con inclusión del aumento de dosis). Con todo, estos dos modelos no han sido validados aún. Mientras, el modelo de Thase y Rush y el modelo MGH-S han recibido cierto apoyo empírico, con ligera superioridad del MGH-S (Peterson et al., 2005).

El panorama ante esa disparidad es complejo a la hora de conocer qué es eficaz y efectivo para el abordaje adecuado de la DRT. Así la revisión de Berlim y Turecki (2007) pone en evidencia esa complejidad terminológica y definicional, amén de otras dificultades analíticas (no siempre se indica la dosis mínima y máxima, no siempre la duración previa / cronificación de los episodios depresivos, la duración de los ensayos, las medidas respuesta a los psicofármacos y las medidas de eficacia y efectividad, o la adherencia al tratamiento). Con estas condiciones, algunos de los datos disponibles sobre criterios de eficacia (duración del ensayo, gravedad y recurrencia de la depresión, respuesta a fármacos de diferentes clases, adherencia al tratamiento) son cuestionables.

Además, este tipo de estudios están orientados claramente hacia las terapias somáticas/psicofármacos antidepresivos y rara vez se contempla el papel de variables psicosociales (psicoterapia, apoyo social), a pesar del papel mediador de estos recursos, especialmente de los tratamientos psicológicos (Fava, 2003; Souery et al., 2006; Vittengl, Clark, Dunn y Jarrett, 2007).

En este sentido, el presente proyecto pretende llevar a cabo una revisión sistemática que identifique los componentes biológicos, psicosociales y procedimentales que favorecen un mejor abordaje de la DRT, tomando como referencia los criterios de clasificación de Thase y Rush y MGH-S.

### **1.5.1. Definición de la depresión resistente al tratamiento**

En los últimos 20 años se han hecho avances considerables en el tratamiento de la depresión que han reducido significativamente el sufrimiento de muchas personas. Gran parte de responsabilidad de esta mejora clínica lo tiene no solo la introducción de varias clases de antidepresivos que se han demostrado eficaces en mejorar la sintomatología depresiva aguda, sino también la introducción sistemática de la psicoterapia como tratamiento de la depresión. Sin embargo, a pesar de estos avances importantes, muchas áreas de intervención requieren más investigación científica ya que una resolución sintomática no es lo mismo que una remisión sostenida y aún hoy aproximadamente sólo la mitad de los pacientes tratados logran una recuperación completa sin intervenciones de tratamiento adicionales (Álvarez et al., 2008). En particular, esta investigación se hace necesaria para con los subgrupos de pacientes con un trastorno depresivo difícil de tratar, que son pacientes que no responden a los tratamientos habituales, pero sí a intervenciones específicas que no están habitualmente disponibles en los centros de atención primaria.

Al observar la literatura actual existente sobre la DRT, se puede constatar la gran heterogeneidad existente sobre los diferentes factores relacionados con la depresión resistente, desde su concepto y definición hasta los métodos por fases, tratamiento u otros factores metodológicos relacionados con los tratamientos. Esto enfatiza la necesidad de una mayor estandarización de los diferentes aspectos a tener en cuenta en la DRT.

### **1.5.2. Modelos de clasificación por fases**

Fundamentado en la impresión clínica de que cuanto mayor sea el grado de resistencia al tratamiento, menor será la probabilidad de respuesta a cualquier tratamiento (Keller, 2005), se ha propuesto recientemente la clasificación de la DRT en fases. Esta clasificación está asociada a la idea de que existe una mayor resistencia cuantos más tratamientos antidepresivos fallidos ha pasado la persona (Fava, 2003; Ruhé, van Rooijen, Spijker, Peeters y Schene, 2011; Souery et al., 1999).

A pesar de que esta perspectiva aún no se ha probado empíricamente, es importante tener en cuenta que todas las clasificaciones de la DRT no son diagnósticas por sí mismas. Además, cualquier sistema de clasificación basado en los tratamientos administrados tiene la limitación de depender de las opciones terapéuticas disponibles a medida que evolucionan con el tiempo (Souery, Lipp, Massat y Mendlewicz, 2001; O'Reardon y Amsterdam, 1998). Sin embargo, los modelos por fases para la DRT son prometedores a la hora de guiar la selección del tratamiento y ayudar a predecir la duración (O'Reardon y Amsterdam, 2001). Los dos modelos más utilizados en la estadificación de la DRT se describen a continuación.

### 1.5.2.1. Modelo de Thase y Rush

Thase y Rush (1997) fueron los primeros en proponer un modelo por fases de 5 niveles de resistencia. En este modelo, los pacientes se clasifican de acuerdo al número y clases de antidepresivos que han fallado en producir una respuesta, considerando desde los tratamientos más comunes (Tricíclicos -ATC- y los ISRS) a los menos comunes (terapia electroconvulsiva o IMAO). Este enfoque podría ser una herramienta muy útil en la clasificación de la DRT (ver Tabla 1.6), aunque su valor predictivo con respecto a los resultados del tratamiento aún no ha sido evaluados sistemáticamente (Fava, 2003).

**Tabla 1.6. Modelo de Clasificación por fases de la DRT de Thase y Rush (1997).**

<b>FASE I</b>	Fracaso de un ensayo adecuado con un antidepresivo de una clase
<b>FASE II</b>	Fracaso de ensayos adecuados con dos antidepresivos de diferente grupo
<b>FASE III</b>	Estadio II más fracaso de un ensayo adecuado con Antidepresivos Tricíclicos
<b>FASE IV</b>	Estadio III más fracaso de un ensayo adecuado con IMAO
<b>FASE V</b>	Estadio IV más fracaso de un tratamiento adecuado con TEC

Otras limitaciones de este modelo incluyen el hecho de que el grado de intensidad de cada ensayo, en términos de dosis y/o duración no se tiene en cuenta. Además, no considera las estrategias de aumento o combinación y asume que la falta de respuesta a 2 agentes farmacológicos de clases diferentes es más difícil de tratar que la falta de respuesta a 2 agentes de la misma clase. De esta manera asume de forma indirecta que los antidepresivos de la misma clase son menos eficaces que el cambio a antidepresivos de una clase diferente. Aunque esto puede ser el caso de los ATC, el cambio entre los ISRS parece que a veces se asocia con una respuesta clínica favorable (Stimpson, Agrawal y Lewis, 2002).

También hay una jerarquía implícita de los antidepresivos, en el que los IMAO se consideran superiores a los ATC y los ISRS y los ATC son más efectivos que los ISRS. Esta jerarquía no ha recibido apoyo de los MA de ECA sobre antidepresivos.



### 1.5.2.2. Modelo del Hospital General de Massachusetts

Un grupo del Hospital General de Massachusetts ha propuesto un enfoque ligeramente diferente a los anteriores (Tabla 1.7), que tiene en cuenta tanto el número de ensayos fallidos como la intensidad o la optimización de cada ensayo, pero sin hacer suposiciones con respecto a una jerarquía de clases de antidepresivos. Este método genera una variable continua que refleja un grado de resistencia en la depresión (Stimpson, et al., 2002).

<b>FASE I</b>	Sin respuesta a un ensayo adecuado (al menos seis semanas con dosis adecuadas de un antidepresivo) que genera una puntuación general de resistencia (un punto por cada ensayo).
<b>FASE II</b>	Optimización de la dosis, optimización de la duración y aumento/ combinación de cada ensayo (basado en un cuestionario del HGM de respuesta al tratamiento antidepresivo), lo que permite incrementar el puntaje total en 0.5 puntos por cada ensayo de optimización o aumento.
<b>FASE III</b>	El uso de terapia electroconvulsiva incrementa el puntaje total en tres puntos.

Si bien este enfoque tiene el mérito de proponer una clasificación aparentemente más sólida, la fiabilidad de los datos sigue estando limitada por la precisión del recuerdo del paciente y los registros médicos. Además, las puntuaciones atribuidas a cada tratamiento realizado parece algo arbitraria y no está claro, por ejemplo, por qué la terapia de aumento suma 0,5 puntos a la puntuación global mientras que la terapia electroconvulsiva suma 3 puntos, es decir, estos valores no parecen estar validados empíricamente, sino más bien, elegidos arbitrariamente.

### 1.5.3. Prevalencia y factores contributivos

Cerca de un 60% de las depresiones actuales pueden considerarse DRT (Eby y Eby, 2010). A corto plazo, la DRT es muy recurrente, con casi un 80% de recaídas dentro del primer año, en los pacientes que requieren múltiples tratamientos. Para aquellos con una enfermedad más prolongada, la probabilidad de recuperación dentro de los 10 años es del 40% (Ayuso-Mateos y Vázquez-Barquero, 2001).

Los pacientes con DRT son más propensos a sufrir de trastornos físicos y mentales comórbidos, experimentar una acusada incapacidad funcional, e incurrir en mayores costos de atención médica física y mental (Fekadu et al., 2009).

#### ***1.5.3.1. Subtipos de depresión***

Un elemento importante en la evaluación y gestión de la DRT es el reconocimiento de los subtipos de depresión (especialmente melancólica, psicótica, atípica y estacional) porque los individuos con diferentes subtipos de depresión pueden responder de manera diferente a las terapias disponibles (Bird, Haddad y Dursun, 2002; Fagiolini y Kupfer, 2003).

Además, la resistencia al tratamiento también puede estar relacionada con un mal diagnóstico de un trastorno depresivo unipolar en pacientes que realmente sufren una depresión bipolar. Estos pacientes presentan la fase depresiva de 2 a 3 veces más que la fase maniaca (Judd et al., 2002) y se estima que la bipolaridad no se detecta hasta en un 45% de los pacientes (Ghaemi, Sachs, Chiou, Pandurangi y Goodwin, 1999). Por esto es importante evaluar la presencia de episodios maníacos o hipomaniacos en los pacientes con DRT con el fin de descartar trastornos del espectro bipolar.

#### ***1.5.3.2. Factores sociodemográficos***

En la actualidad hay poca evidencia de que el sexo femenino sea un factor de riesgo para la DRT, aunque investigaciones recientes sugieren que las mujeres pueden ser menos sensibles que los hombres a los antidepresivos ATC y pueden responder preferentemente a los ISRS o IMAOs (Kornstein y Schneider, 2001). En términos de edad de inicio, parece que ambos extremos del continuo presentan mayor riesgo para sufrir de DRT (Kornstein y Schneider, 2001).

### ***1.5.3.3. Factores clínicos***

Aunque los eventos estresantes recientes en la vida y los traumas en la primera infancia parecen no estar asociados a un peor resultado a largo plazo, algunos estudios han demostrado que una historia familiar de trastornos afectivos se asocia con la aparición temprana de la depresión y su cronicidad (Amital, Silberman, Beckman y Spivak, 2008; Berman, Narasimhan y Charney, 1997; Fava y Davidson, 1996).

Así mismo, a pesar de que las formas crónicas de depresión se han asociado a peores resultados en solo algunos de los estudios realizados hasta el momento (Kornstein y Schneider, 2001), la demora en la iniciación de los tratamientos resultó ser un mejor predictor de la cronicidad y la refractoriedad (O'Reardon, Brunswick y Amsterdam, 2000).

### ***1.5.3.4. Factores biológicos***

Existen numerosas investigaciones sobre la importancia o validez de los marcadores biológicos, p. ej. la prueba de supresión con dexametasona, los marcadores de la monoamina o las características del sueño como predictores de la respuesta al tratamiento de las personas que sufren depresión, sin embargo la evidencia no es concluyente (Jenkins y Goldner, 2012; Schwartz, 2006).

### ***1.5.3.5. Comorbilidad psicopatológica***

Muchos estudios (Fagiolini y Kupfer, 2003; Kornstein y Schneider, 2001; Souery et al., 2001) han informado de la asociación entre DRT y la presencia de trastornos psicopatológicos concomitantes, especialmente la ansiedad, el alcohol o el uso de sustancias y los trastornos de la personalidad. Estos trastornos comórbidos a menudo pasan inadvertidos o se tratan de forma insuficiente, pudiendo confundir tanto la evaluación como la gestión de la depresión (Grote y Frank, 2003).

Para evitar la consolidación de la resistencia al tratamiento es importante considerar todas estas condiciones al mismo tiempo (Berman et al., 1997; Sackeim, 2001; O'Reardon y Amsterdam, 2001; Souery et al., 2001).

### ***1.5.3.6. Comorbilidad médica***

En pacientes con sospecha de sufrir de DRT se hace fundamental evaluar la presencia de trastornos médicos subyacentes (NICE, 2009b), ya que no sólo los factores orgánicos pueden contribuir a la enfermedad afectiva hasta en un 50% de los pacientes (Fava, 2003) sino que un diagnóstico de depresión secundaria se asocia generalmente con una probabilidad significativa de cronicidad, a pesar de llevar a cabo un tratamiento adecuado (Masellis, Rector y Richter, 2003; Wilson y Rapee, 2005).

Algunos ejemplos de condiciones médicas que pueden contribuir a la DRT incluyen el síndrome de Cushing, trastornos neurológicos (tanto corticales como subcorticales), carcinoma de páncreas, deficiencias de vitaminas y ciertos virus infecciosos, existiendo además varios tipos de medicamentos, como los inmunosupresores, los esteroides y los sedantes que también pueden precipitar o contribuir a la resistencia en la depresión (Kennedy, Lam, Nutt y Thase, 2004).

#### **1.5.4. Evaluación de la adecuación de los tratamientos farmacológicos para la depresión resistente al tratamiento**

Especialmente cuando se habla de DRT, una de las tareas fundamentales del clínico es revisar la adecuación del tratamiento para la depresión en cada nivel de intervención recibido por el paciente (Rush, Thase y Dube, 2003). Esto implica que el paciente ha recibido al menos uno o más antidepresivos con eficacia establecida para la depresión, en dosis estándar (es decir, las dosis que se han mostrado eficaces en ensayos aleatorios) por un período de tiempo suficiente como para producir efectos terapéuticos significativos. Esto es imprescindible porque actualmente existen indicios de que hasta un 60% de los pacientes clasificados inicialmente como pacientes con DRT, en realidad no cumplen los criterios mayormente aceptados para la DRT, sufriendo lo que se ha dado en llamar una pseudo-DRT (Malhi, Parker, Crawford, Wilhelm y Mitchell, 2005). La pseudo-DRT surge de la realidad mostrada en diversas encuestas sociales que han revelado que menos del 50% de los pacientes con depresión reciben en realidad una dosis y duración del tratamiento adecuados (Fava, 2003); y esta cifra no tiene en cuenta la alta tasa de incumplimiento de la toma de los medicamentos tal y como han sido prescritos por el médico (Souery et al., 2001). Este hecho es preocupante, teniendo en cuenta que estudios recientes muestran una disminución en el resultado terapéutico, de manera que los pacientes que no han respondido a un antidepresivo tienen 20% menos de probabilidad de responder a los siguientes antidepresivos (O'Reardon et al., 2000).

Sackeim (2001) elaboró el Formulario de Historia de Tratamientos Antidepresivos (ATHF: Antidepressant Treatment History Form) para evaluar la adecuación del tratamiento, entendiéndose ésta como la correcta dosificación, duración y adherencia al tratamiento como requisitos de imprescindible cumplimiento para poder catalogar a una depresión como DRT. Este documento pro-forma permite un registro

sistemático de todos los tratamientos previos para el episodio depresivo actual, junto con detalles sobre la historia de la enfermedad y registro de hospitalización, cuantificando de forma objetiva los diferentes tratamientos farmacológicos con una escala del 1 al 5 y facilitando la evaluación de la no respuesta a éstos.

#### **1.5.4.1. Adecuación en términos de dosis**

Históricamente, la infradosificación de los antidepresivos ha sido una de las principales causas de la falta de respuesta al tratamiento y las dosis adecuadas recomendadas se han incrementado de 150 mgs diarios hasta entre 250 mgs y 300 mgs diarios de imipramina o su dosificación equivalente (Souery et al., 2001). De acuerdo con las recomendaciones de dosificación, debe utilizarse la dosis máxima tolerada ya que, debido a la existencia de una metabolización diferente de los fármacos en cada paciente en relación (p. ej. a factores tales como edad, sexo, peso y condición física), no es raro que al menos en algunos pacientes esta no respuesta sea debida a la concentración del fármaco en plasma por debajo del nivel óptimo (Burrows y Norman, 1999). Así, se ha encontrado que hasta un 50% de los pacientes tratados con dosis moderadas de imipramina (de 200 mg a 225 mg al día), presentan niveles subterapéuticos de ésta en plasma (Berlim y Turcki, 2007). En estos casos, los ajustes en las dosis prescritas pueden producir una mejora significativa (Fleck y Horwath, 2005).

Para algunos antidepresivos como la imipramina, la desipramina y la nortriptilina, la eficacia del fármaco puede estar relacionada con los niveles adecuados del fármaco en plasma. El problema con algunos antidepresivos más nuevos (p. ej. ISRS) es que algunos estudios realizados hasta la fecha sugieren que el aumento de la dosis no aumenta la probabilidad de respuesta, pero sí puede aumentar no sólo los

costes del tratamiento sino también los efectos secundarios (Bird et al., 2002). Así, la falta de respuesta en ausencia de cualquier efecto secundario puede ser indicativa de que los niveles en sangre del antidepresivo son inadecuados.

Por último, entre un 10% y un 25% de los pacientes muestran intolerancia a las dosis estándares de los antidepresivos. Aunque muchos de los efectos secundarios producidos por la intolerancia a los medicamentos se reducen eventualmente y pueden ser tolerados después del inicio de la mejora clínica, en la práctica se les prescriben dosis subterapéuticas (Berman et al., 1997; Fuentes, 2005).

#### **1.5.4.2. Adecuación en términos de duración**

El cambio de antidepresivos de forma incorrecta por la creencia de que un antidepresivo no es efectivo sin haberle dado un tiempo adecuado también puede ser una causa de la falta de respuesta (O'Reardon y Amsterdam, 2001). Es importante tener en cuenta que las diferentes clases de antidepresivos tienen formas diferentes de actuación y períodos de tiempo de acción distintos. La mayoría de los ATC y los ISRS tienen una vida media de 20 a 58 horas, lo que implica que las concentraciones plasmáticas se alcanzan en un promedio de 5 a 12 días después de comenzar el tratamiento. Sin embargo, la fluoxetina tiene una vida media de alrededor de 150 horas, lo que podría explicar su efecto más prolongado en el tiempo (Bird et al, 2002). Así, mientras algunos estudios sugieren que los tratamientos que se prolongan más de 10 semanas pueden dar lugar a una respuesta terapéutica en determinados casos de DRT (Rush et al., 2003) e incluso que en algunos pacientes puede ser necesarias 12 semanas o más para observar una mejora satisfactoria (Burrows y Norman, 1999; Sackeim, 2001), otros estudios apoyan la utilización de antidepresivos entre 6 y 8 semanas (Bird et al., 2002)

Actualmente, la mayoría de las definiciones de la longitud de un tratamiento adecuado se derivan de las pruebas de medicamentos patrocinadas por las farmacéuticas que establecen por consenso unas 6 semanas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la duración óptima del tratamiento farmacológico antidepresivo arroja diversidad de resultados en los ensayos clínicos y que podría esperarse que la duración del tratamiento farmacológico para los pacientes con DRT sea considerablemente más larga.

#### **1.5.4.3. Adecuación en términos de cumplimiento del tratamiento**

La falta de adherencia al tratamiento es un aspecto importante en la DRT ya que se ha estimado que puede representar hasta un 20% de los casos considerados resistentes y que está fuertemente asociada a la no respuesta adecuada a los tratamientos (Fagiolini y Kupfer, 2003).

Aunque la prevalencia real del incumplimiento es difícil de evaluar una historia fiable de los tratamientos pasados puede ser muy útil para determinarla ya que existen muchas razones para el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, entre las que se incluyen la relación médico-paciente, los efectos secundarios y una psicoeducación inadecuada (Little, 2009).

#### **1.5.4.4. Adecuación en términos de resultados del tratamiento**

Dada la naturaleza prolongada e incapacitante de algunos casos de DRT, se puede argumentar que incluso una reducción del 30% al 40% en la gravedad de los síntomas iniciales, ofrece beneficios clínicamente significativos (Ananth, 1998). Aunque lo que constituye una respuesta inadecuada al tratamiento de la depresión ha sido objeto de considerable debate, la mayoría de los expertos coinciden en que consiste en la imposibilidad de lograr la remisión (Keller, 2005). El reciente estudio *Alternativas*



*secuenciadas de tratamientos para curar la depresión* (STAR\*D; Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos de América (National Institute of Mental Health) usó este criterio para definir la DRT (Rush et al., 2004).

La no remisión de la depresión a pesar de un tratamiento adecuado se traduce por lo general en la presencia de síntomas depresivos residuales p. ej. insomnio, fatiga, ansiedad psíquica o somática, exceso de estrés social, etc., que se han encontrado asociados a peores resultados, un aumento del riesgo de recaída y un deterioro del funcionamiento social (Nierenberg y DeCecco, 2001; Rush et al., 2006b). A pesar de que la remisión es el objetivo por excelencia que se persigue con el tratamiento, sólo entre el 25% y el 50% de los pacientes logran remitir su sintomatología en los ensayos clínicos por lo que algunos autores han sugerido que para definir la resistencia al tratamiento, en lugar de considerar la falta de remisión a un tratamiento previo, sería más práctico utilizar como criterio la falta de respuesta o la persistencia de síntomas depresivos a niveles clínicamente significativos (Rush et al., 2003).

### **1.5.5. Tratamientos de estimulación cerebral para la depresión**

Algunos de los factores que contribuyen a la falta general de eficacia terapéutica y los diferentes niveles de resistencia al tratamiento en la población refractaria son los esquemas subjetivos de diagnóstico, las diferentes manifestaciones de la depresión en diferentes individuos y los tratamientos antidepresivos utilizados en cada caso. Los tratamientos psiquiátricos basados en la estimulación cerebral como la estimulación del nervio vago, la estimulación magnética transcraneal y la estimulación cerebral profunda presentan también resultados diversos en relación a su eficacia y los efectos secundarios variables, presentación que se debe mayoritariamente al desconocimiento de los

mecanismos de la patogénesis del trastorno depresivo y que dificulta el desarrollo de tratamientos que se dirijan a las causas específicas subyacentes de la enfermedad (Cornwell et al., 2010). Sin embargo, estos tratamientos se consideran hoy en día alternativas prometedoras para el tratamiento de los pacientes resistentes al tratamiento.

Los tratamientos que implican *técnicas de estimulación cerebral*, tienen como objetivo modular la actividad de ciertas regiones cerebrales involucradas en mayor o menor medida en la regulación del afecto.

#### ***1.5.5.1 Terapia electroconvulsiva***

A pesar de medio siglo de avances en la terapia farmacológica de las enfermedades afectivas, la terapia electroconvulsiva -utilizada para tratar la depresión desde 1930- sigue siendo una modalidad terapéutica importante, en particular para la DRT. Sin embargo, el estigma asociado con este tratamiento y las crecientes opciones farmacológicas y psicoterapéuticas para la depresión han contribuido a que la TEC se vea frecuentemente como un tratamiento de último recurso (McGall, 2001).

La TEC consiste en la administración de corriente eléctrica en el cerebro a través del cuero cabelludo y el cráneo, ya sea de forma unilateral o bilateral. Aunque no se conoce muy bien el mecanismo de acción ni los parámetros de estimulación más eficaces, diversos ensayos clínicos han mostrado la eficacia de la TEC para la depresión (Block, 2008). Un curso medio de la TEC se compone de 6 a 8 tratamientos, aunque algunas personas pueden requerir más tratamientos para optimizar la respuesta antidepressiva.

Aunque la presencia de ideación suicida aguda, delirios o catatonia son generalmente indicaciones para el uso de la TEC (Kellner et al., 2005), la polaridad del

episodio depresivo no parece influenciar los resultados (Greenberg y Kellner, 2005). Desde hace unos años, la probabilidad de ofrecer la TEC como tratamiento para la depresión es mayor cuanto mayor es la persona, más resistente parece la depresión al tratamiento farmacológico o existe una intolerancia a los antidepresivos (Rapoport, Mamdani, Herrmann, 2006). Algunos predictores de mala respuesta a la terapia electroconvulsiva son la cronicidad y los trastornos comórbidos de la personalidad aunque se ha encontrado que el predictor más fuerte de la respuesta favorable a la TEC es una historia previa de resistencia a los AD, encontrándose que más del 50% de los pacientes que no han respondido a dos o más AD a dosis adecuadas en los estudios clínicos responden a la TEC (de Vreede, Burger y van Vliet, 2005). Mientras que la evidencia a apoyar el uso de la TEC como tratamiento de primera línea en pacientes que han recibido tratamiento con antidepresivos de forma inadecuada es limitada, las tasas de respuesta favorable varía entre un 80% y un 90% (Dougherty y Rauch, 2007).

#### ***1.5.5.2. Estimulación magnética transcraneal (repetitiva) y magnetoestimulación***

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una intervención cerebral no invasiva que por inducción de fuertes corrientes cerebrales modula la actividad en regiones corticales determinadas y circuitos neuronales asociados (George y Belmaker, 2000; George, Lisanby y Sackeim, 1999). Estimula el cerebro por medio de una bobina magnética mantenida fuera del cráneo que puede ser movida sobre diferentes partes del cerebro. Los campos magnéticos creados por la bobina inducen corrientes eléctricas diminutas dentro del cráneo que altera la actividad de las vías neurales, estimulando o inhibiendo la actividad en partes del cerebro (Fox et al., 1997).

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) hace referencia a la EMT aplicada de forma repetida durante una sesión (Padberg y George 2009;

Schlaepfer, George y Mayberg, 2009) y puede ayudar en la asignación de funciones a zonas cerebrales específicas y la conectividad entre éstas (Shajahan et al., 2002), así como aportar datos sobre la excitabilidad cortical (Speer et al., 2009; Wassermann, Wedegaertner, Ziemann, George y Chen, 1998) siendo una herramienta de investigación muy útil para abordar cuestiones clave en la relación cerebro-conducta (Schlaepfer, Kosel y Nemeroff, 2003).

El uso de campos magnéticos variables mucho más débiles (conocido como magnetoestimulación) que los utilizados en la EMTr también han sido utilizados para causar cambios en la actividad del sistema nervioso central y el comportamiento. Sin embargo, en el ámbito clínico la experiencia más amplia en el aplicaciones de los campos magnéticos se ha obtenido gracias a la estimulación magnética transcraneal (EMT) con campos de inducción elevados en tiempos muy cortos (Eitan y Lerer, 2006; O'Reardon et al., 2005). Este método se ha evaluado en varios ensayos y puede conducir a beneficios clínicos en el tratamiento de la depresión, especialmente en los pacientes resistentes al tratamiento (García-Toro et al., 2006; Fregni et al., 2006; Rossini et al., 2005a; Avery et al., 2008, 2007, O'Reardon et al., 2007; Stern, et al., 2007; Brakemeier et al., 2008) y también pueden mostrar efectos aumentativos del tratamiento antidepresivo (Rossini et al., 2005b; Bretlau et al., 2008).

Los mecanismos por los que la magnetoestimulación actúa sobre el tejido neural no se entienden completamente (tales mecanismos, en el caso de campos magnéticos mayores utilizados en la EMT se han estudiado mucho más extensamente). Por tanto, es difícil formular los criterios para elegir bien un campo magnético de baja o alta inducción en el ámbito clínico. Las investigaciones futuras podrán centrarse en la comparación de ambos métodos, con cohortes de pacientes más grandes y con una gestión adecuada de los grupos de control y grupos simulados (Sobis, 2010).

Aunque hasta la actualidad se han realizado algunos estudios con la EMTr y muchos menos con la magnetoestimulación, que han dado resultados positivos con la DRT, aún existen incongruencias en cuanto a cuáles son los parámetros más efectivos, como p. ej. el grado de estimulación, la intensidad, las zonas cerebrales a estimular y los intervalos de tiempo que son más efectivos para producir una respuesta o remisión de la DRT.

### ***1.5.5.3. Estimulación del nervio vago***

La estimulación del nervio vago (ENV) también se ha estudiado para la demencia de Alzheimer, dolores de cabeza por migraña y los trastornos de ansiedad (George et al., 2002; Merrill et al., 2006) siendo aprobada como tratamiento para la DRT en Europa y Canadá desde el año 2001. Aunque las ventajas de la ENV son el alto índice de adherencia y la ausencia de interacciones con los medicamentos, también existen algunas desventajas posibles, entre las que cabe destacar el retraso en la percepción de un efecto antidepressivo apreciable y la necesidad de una intervención quirúrgica para la implantación.

La ENV consiste en la implantación subcutánea de un generador de pulso cardíaco similar al marcapasos en la parte superior del pecho izquierdo del paciente. El generador es de 6,9 mm de espesor y pesa 25 g. Dos electrodos helicoidales se extienden desde el dispositivo y se envuelven alrededor del nervio vago izquierdo en el cuello. La operación para la implantación dura unas 2 horas y generalmente se realiza de forma ambulatoria por un neurocirujano. Los electrodos están conectados al nervio vago a través de una incisión en el cuello y a su vez están conectados con el generador de impulsos a través de un túnel subcutáneo. Esta implantación teóricamente permite el 100% de adherencia eliminando el riesgo de interacciones medicamentosas. Los

pacientes pueden desactivar el dispositivo si sienten alguna incomodidad. El ajuste de la dosis y el seguimiento tras la implantación son bastante simples. El dispositivo envía impulsos eléctricos al nervio vago izquierdo cada pocos segundos. Los parámetros estándar de estimulación se muestran en la siguiente Tabla 1.8.

<b>Frecuencia</b>	20 a 30 Hz
<b>Intensidad</b>	Inicial: 0.25 mA Rango: 0.25 a 0.30 mA
<b>Pulso</b>	250 a 500 microsegundos
<b>Ciclo</b>	30 segundos con 5 minutos sin estimulación

Aunque en la actualidad no hay directrices de cuándo utilizar la ENV dentro del algoritmo de tratamiento para la DRT (Demitrack, 2007) por lo general no se utiliza a menos que el paciente haya fallado al menos a cuatro tratamientos adecuados con AD. Como se señaló anteriormente, el beneficio antidepresivo de la ENV parece ser gradual, y puede requerir semanas o meses para hacerse evidente por lo que puede ser más útil como terapia de mantenimiento a largo plazo para la depresión crónica más que para la estabilización de un episodio en fase aguda.

La ENV se compara favorablemente con la TEC, dada la falta de efectos secundarios cognitivos. Sin embargo, a diferencia de la TEC y debido a consideraciones éticas, la falta de ensayos clínicos aleatorizados con grupo de terapia simulada sigue siendo una limitación fundamental para determinar su eficacia. En esta misma línea, hasta que no haya un número suficiente de pacientes clínicamente expuestos a ENV durante un período prolongado de tiempo (Rado y Janicak, 2007) estas preocupaciones no podrán resolverse adecuadamente.

### **1.5.6. Combinación de tratamientos**

Las terapias farmacológicas y psicológicas han mostrado diferentes grados de eficacia para disminuir los síntomas depresivos y/o producir una respuesta clínicamente significativa en el tratamiento de la depresión mayor. Sin embargo, la heterogeneidad de éstos resultados en los numerosos ensayos clínicos es indicativo de que aún quedan muchos interrogantes que requieren nuevas estrategias de acercamiento para entender los fundamentos de éste trastorno y así optimizar los resultados clínicos (Perestelo Pérez al., 2010).

A medida que la depresión es tratada cada vez más en los centros de atención primaria, los psiquiatras se han ido encontrando cada vez más con los casos de depresión mayor que no han respondido a las intervenciones de primera línea. Al mismo tiempo, la mayoría de antidepresivos y psicoterapias se han estudiado en gran medida en estos pacientes y no para la DRT, encontrando que la Food and Drug Administration (FDA) aún no ha aprobado específicamente ninguna de éstas para el tratamiento de la DRT (Khan y Schwartz, 2005).

Los tratamientos más estudiados en estas poblaciones son los tratamientos de estimulación cerebral descritos anteriormente, por lo que existe una gran diferencia entre la evidencia de las necesidades terapéuticas reales de los pacientes que sufren DRT en comparación con lo que se ha estudiado en ensayos clínicos aleatorizados controlados y ha demostrado ser eficaz (O'Reardon, 2009).

Así, la combinación de tratamientos en la DRT se ha convertido en la estrategia más ampliamente utilizada por los investigadores, existiendo un mayor número de estudios que combinan terapias farmacológicas entre sí o éstas con terapias de estimulación cerebral, que aquellos que las combinan con terapia psicológica.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**



Puede ocurrir que la resistencia al tratamiento de algunos tipos de procesos depresivos está en la naturaleza de la depresión en sí, aunque también es cierto que se sabe que ciertas condiciones pueden revertir esta resistencia y obtener una remisión de los síntomas depresivos o una respuesta clínica satisfactoria. Conocer esas condiciones y las terapéuticas que permiten un mejor abordaje de la DRT sería de especial utilidad para poder tratar con aquellos trastornos depresivos que no responden adecuadamente a los tratamientos empíricamente validados.

Para el conocimiento de esas condiciones nos encontramos con una dificultad inicial de carácter conceptual: no hay una definición aceptada para la depresión resistente al tratamiento o depresión refractaria. A pesar de ello, en prácticamente todas las definiciones se acepta que un episodio depresivo mayor puede ser considerado como resistente al tratamiento cuando hay una respuesta insuficiente posterior a uno o dos esquemas de tratamiento antidepresivo que ha sido optimizado en dosis, administrado por un tiempo adecuado (usualmente entre ocho y 12 semanas) y en el que se tiene un nivel de certeza elevado sobre la adherencia y cumplimiento del mismo por parte del paciente. En cualquier caso, se hace necesario aclarar cuándo se va a entender que estamos ante una DRT o, en último término, si la DRT puede ser considerada una condición clínica unitaria.

Una segunda cuestión se refiere al abordaje terapéutico. Como hemos podido constatar existen diversos tratamientos para tratar la DRT, pero aún no existen directrices uniformes sobre cuáles son los tratamientos más efectivos para tratar la DRT. El análisis de los tipos de terapias, sus combinaciones y aumentos y las condiciones que favorecen su éxito terapéutico sería también un avance en el abordaje de la DRT.

El objetivo de este estudio de investigación es identificar y analizar las condiciones de la DRT con el fin de extraer algunas conclusiones sobre su definición clínica, identificar los tratamientos utilizados y su eficacia, así como los factores que influyen en los diferentes tipos de intervención disponibles y la eficacia de las terapias combinadas, en las que los tratamientos psicológicos y somáticos están incluidos. Además, la información se recogerá en relación con la eficacia diferencial de los tratamientos de acuerdo con la duración del episodio, comorbilidad y la presencia de una red de apoyo social a los pacientes.

Para conseguir este objetivo, se llevará a cabo una revisión sistemática de la literatura científica. En primer lugar, se identificarán las revisiones sistemáticas (RS) existentes en la literatura científica sobre DRT para definir y establecer cuál es el estado de la cuestión. En segundo lugar, se identificarán los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evalúen la eficacia de los tratamientos para el abordaje de la DRT. Este proceso se detalla más adelante en este documento.

## 2.1. Objetivos

Como objetivo general se plantea el conocimiento de los tratamientos más efectivos para el abordaje de la DRT, la naturaleza de esos tratamientos y las condiciones de su aplicación, identificando a su vez los factores que influyen en el mantenimiento de este trastorno en personas adultas, entre 18 y 65 años de edad, así como los tratamientos eficaces. Este análisis se llevará a cabo por medio de una revisión sistemática de revisiones sistemáticas (meta-revisión) y el análisis de los ensayos clínicos disponibles sobre la DRT en los últimos 10 años.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- Conocer los tratamientos con psicofármacos eficaces en el abordaje de la DRT por medio de las revisiones sistemáticas disponibles y la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos.
- Conocer los tratamientos eficaces de combinación y aumento de psicofármacos para el abordaje de la DRT por medio de las revisiones sistemáticas disponibles y la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos.
- Conocer los tratamientos de estimulación cerebral eficaces en el abordaje de la DRT por medio de las revisiones sistemáticas disponibles y la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos.
- Conocer los tratamientos psicológicos eficaces en el abordaje de la DRT por medio de las revisiones sistemáticas disponibles y la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos.

- Conocer las condiciones psicosociales que favorecen el abordaje con éxito de la DRT.
- En aquellos casos donde los ensayos clínicos aleatorizados sean combinables, se llevará a cabo un MA para estimar la potencia de la eficacia terapéutica.
- Finalmente, ante las dificultades conceptuales, se pretende identificar y describir las principales definiciones establecidas para la DRT que han recibido más apoyo empírico y el consiguiente status de la DRT como concepto unitario.

### **3. MÉTODO**

### **3.1 Diseño**

Se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de la literatura científica publicada hasta enero de 2012 para identificar los tratamientos más efectivos para el abordaje terapéutico de la DRT.

La revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la definición y procedimiento metodológico de la Colaboración Cochrane (Higgins y Green, 2011) en la que se establece que una revisión sistemática de una pregunta claramente formulada utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, recopilando y analizando datos de los estudios que incluye (Green y Higgins, 2005). Los métodos estadísticos (metaanálisis) pueden o no ser utilizados para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos (Green y Higgins, 2005).

#### **3.1.1. Protocolo y registro**

Se desarrolló un protocolo antes de iniciar el proceso de revisión. Este protocolo especifica las siguientes etapas del proceso: 1) definición de los criterios de selección (criterios de inclusión y de exclusión), 2) búsqueda de los artículos relevantes que han sido publicados, 3) selección de los títulos y resúmenes que cumplieran los criterios de selección, 4) revisión de los artículos completos que representaban los estudios potencialmente incluidos, 5) evaluación crítica de la calidad de los estudios incluidos y la extracción de los datos de interés, 6) análisis y síntesis de los datos.

### **3.2. Criterios de selección**

Los estudios fueron seleccionados a partir de los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

#### **3.2.1. Tipo de estudios**

La RS se divide en dos revisiones sistemáticas de la evidencia científica, por un lado, una RS de las RS previas sobre la eficacia de los tratamientos para la DRT y, por otro lado, una RS de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, sobre la efectividad del tratamiento farmacológico y/o somático y/o psicológico para la DRT. No se aplicó restricción por idioma ni por año de publicación.

Se excluyeron los siguientes tipos de estudio:

- Estudios observacionales.
- Estudios de comparación intragrupo (antes-después) sin grupo control.
- Estudios de evaluación económica.
- Estudios cualitativos.
- Revisiones históricas.
- Estudios de un solo caso.
- Consenso de expertos.

### 3.2.2. Tipo de participantes

Se incluyeron estudios con personas adultas (se excluyeron los niños y/o adolescentes y/o ancianos) con un trastorno depresivo según los criterios diagnósticos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10; WHO, 1992) o el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales (DSM-IV-TR, APA, 2000a), que también cumplían con los criterios de al menos la fase II del modelo por fases de Thase-Rush (1997) para la DRT.

Siguiendo la nomenclatura y los criterios diagnósticos de la CIE-10 y el DSM-IV, respectivamente se incluyeron estudios que incorporaban a personas con:

- F32.x [296.2] Episodios depresivos o trastorno depresivo mayor, episodio único.
- F33.x [296.3] Trastorno depresivo mayor, recurrente.
- F34.1x [300.4] Trastorno distímico.

Siguiendo el modelo descriptivo de clasificación por fases de Thase y Rush para la depresión (1997) se incluyeron personas que estaban al menos en la fase II:

- *Fase I*: termina cuando se ha fracasado en un ensayo adecuado con una de las principales clases de antidepresivos.
- *Fase II*: se ha fracasado con un segundo ensayo adecuado utilizando un antidepresivo de diferente clase al usado en la primera etapa.
- *Fase III*: se han cumplido las etapas I y II y nuevamente se fracasa con un ensayo adecuado utilizando un antidepresivo tricíclico.



- *Fase IV*: después de cumplir con la etapa III, fracaso clínico con la utilización de un antidepresivo IMAO.
- *Fase V*: se ha cumplido con las primeras cuatro etapas y utilizándose ahora terapia electroconvulsiva (TEC) bilateral, el resultado final es nuevamente negativo.

Los estudios con personas que cumplían los criterios de al menos la fase II de Thase-Rush (1997) también fueron incluidos si eran reclutados de acuerdo a su puntuación en un cuestionario validado para medir la depresión, como el Inventario de Depresión de Beck (BDI; 1993), la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D; Hamilton, 1960), la escala de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS; Montgomery y Asberg, 1979) o la subescala de depresión del SCL-90-R (Derogatis, 1975).

Según los criterios diagnósticos de la CIE-10 o el DSM-IV, se excluyeron los estudios en los que se reclutaban personas que presentaban:

- Un episodio o trastorno que fuese atribuible al consumo de sustancias psicoactivas (F10-F19; p. ej. drogas, medicamentos).
- Un episodio o trastorno que fuese atribuible a una enfermedad médica (p. ej. hipotiroidismo).
- Antecedentes de episodios hipomaníacos (F30.0), maníacos (F30.1, F30.2) o mixtos (F38.00) o un trastorno ciclotímico (F34.0).
- Un episodio depresivo mayor que estuviese superpuesto o se explicara mejor por otro trastorno mental (p. ej. esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno psicótico no especificado).

- Otro trastorno mental orgánico (F00-F09; p. ej. demencia, delirium).
- Pacientes infantes, adolescentes o geriátricos.
- Pacientes con depresión post-parto o relacionada con el embarazo.

### **3.2.3. Tipos de intervención**

Se incluyeron todos los estudios que utilizaron una intervención terapéutica farmacológica y/o somática y/o psicológica con el objetivo de mejorar, directa o indirectamente el estado depresivo. Esto es, la mejora del episodio depresivo considerando su efecto en los siguientes aspectos:

- Funcionamiento social y laboral.
- Calidad de vida relacionada con la salud.
- Disminución de la morbilidad y mortalidad.
- Prevención de recaídas y/o minimizar los efectos adversos del tratamiento.
- Las intervenciones terapéuticas incluidas en ambas revisiones sistemáticas fueron:

#### **Fármacos Antidepresivos:**

- Tricíclicos o Clásicos.
  - Imipramina.
  - Clomipramina.
  - Desipramina.
  - Amitriptilina.

- Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).
  - Fluoxetina.
  - Paroxetina.
  - Sertralina.
  - Fluvoxamina.
  - Citalopram.
  - Escitalopram.
  
- Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina (ISRNS).
  - Venlafaxina.
  - Milnacipran.
  - Duloxetina.
  - Mirtazapina.
  
- Inhibidores de la monoamina-oxidasa (IMAOs).
  - Moclobemida.
  - Toloxatona.
  - Isocarboxazida.
  - Nialamida.
  - Fenelzina.

- Tranilcipromina.
- Iproniazida.
- Iproclozida.
- Fenilalanina.
- Propanolol.
- Neonatalico.

#### Estrategias terapéuticas para la respuesta insuficiente a los AD

- Aumentar la dosis del AD utilizado.
- Cambiar el AD utilizado por otro AD.
- Potenciar el tratamiento del AD utilizado con un fármaco distinto de los AD.
- Combinar el primer AD utilizado con otro AD.

#### **Terapias somáticas**

- Estimulación Cerebral Transcranial repetitiva (EMTr).
- Estimulación del Nervio Vago (VNS).
- Terapia Electroconvulsiva (TEC).
  - Unilateral.
  - Bilateral.
  - Bifrontal.

### **Tratamientos Psicológicos (no grupales).**

- Terapias Cognitivo-Conductual.
- Terapia Interpersonal.

#### **3.2.4. Tipo de medidas de resultado**

Las medidas de resultado se clasificaron de la siguiente manera:

- Resultado al finalizar el tratamiento.
- Seguimiento a corto plazo (hasta seis meses después del tratamiento).
- Seguimiento a medio plazo (de siete a doce meses después del tratamiento).
- Seguimiento a largo plazo (más de doce meses después del tratamiento).

En las revisiones sistemáticas se incluyeron los estudios que evaluaron medidas de resultado en relación con la eficacia o efectos adversos. Los criterios que han sido considerados para cada uno de estos parámetros son los siguientes:

- Efectividad Para evaluar la efectividad de los tratamientos farmacológicos, somáticos y psicológicos, solos o en combinación, fueron consideradas las siguientes medidas de resultado:
  - Remisión del trastorno.

Se tomó en cuenta el estado final satisfactorio, definido por el criterio general de los investigadores originales del estudio. Para ello se valoró si la remisión del trastorno era parcial o total, en función de la presencia/ausencia de los síntomas, según los criterios de la CIE-10 (WHO, 1992) o el DSM-IV (APA, 2000) y cambios en las

puntuaciones obtenidas en las diferentes escalas de diagnóstico validadas como el Cuestionario de Depresión de Beck (BDI; 1993), la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D; Hamilton, 1960), la escala de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS; Montgomery y Asberg, 1979) o la subescala de depresión del SCL-90-R (Derogatis, 1975).

*Por ejemplo: "sin depresión" y "ningún síntoma o síntoma mínimo" según la Escala de Cambio de la Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression Change Scale - CGI), o "sin depresión" según la puntuación en el Cuestionario de Depresión de Beck.*

- Respuesta al tratamiento.

Comprendía la mejoría significativa de los participantes con relación al inicio del estudio, definida por los investigadores. La mejoría se considera en función de la disminución de los síntomas según los criterios de la CIE-10 (WHO, 1992), DSM-IV (APA, 2000) o puntuaciones obtenidas en las diferentes escalas de diagnóstico validadas como el Cuestionario de Depresión de Beck (BDI; 1993), la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D; Hamilton, 1960), la escala de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS; Montgomery y Asberg, 1979) o la subescala de depresión del SCL-90-R (Derogatis, 1975).

*Por ejemplo: "bastante mejorado o muy mejorado" según la Clinical Global Impression Change Scale - CGI, una reducción de más del 40% de la puntuación en el Cuestionario de Depresión de Beck y una reducción del 50% en la Escala de Desesperanza de Beck. También se tomaron en cuenta los cambios clínicamente significativos que se derivaran de otros algoritmos estadísticos que mostraran la eficacia del tratamiento.*

- Nivel de gravedad de la depresión,

Según la puntuación en diferentes escalas de diagnóstico validadas como el Cuestionario de Depresión de Beck (BDI; 1993), la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D; Hamilton, 1960), la escala de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS; Montgomery y Asberg, 1979) o la subescala de depresión del SCL-90-R (Derogatis, 1975).

Se consideraron otras medidas de resultado de acuerdo a los siguientes parámetros:

- Mantenimiento de la remisión de síntomas o de la respuesta al tratamiento en el seguimiento.
- Recurrencia de los síntomas (recaídas).
- Frecuencia de los síntomas (medida p.ej. con registros diarios del estado de ánimo).
- Tiempo hasta el comienzo de la reducción de los síntomas o de la respuesta al tratamiento, es decir, cuánto tiempo pasa desde que se inicia el tratamiento hasta que se produce una respuesta al tratamiento.
- La calidad de vida relacionada con la salud (16-QLES-Q, SF-36, EQ-5D, etc.).
- Funcionamiento social (Global Assessment of Functioning, Life Satisfaction Rating -Scale, etc.).
- Satisfacción del paciente con el tratamiento.
- Muerte: suicidio y causas naturales.

- Efectos Adversos. Se consideraron los siguientes resultados:
  - Número total de abandonos por cualquier causa como una medida aproximada de la aceptabilidad del tratamiento.
  - Número de abandonos debido a los efectos adversos.
  - Número de participantes que experimentaron al menos un efecto adverso, incluido el aumento de los niveles de la sintomatología o los cambios conductuales, como p. ej. el aumento del uso de alcohol.



### 3.3. Estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática de la literatura se realizó para identificar, por un lado, las RS publicadas y, por otro lado, los ECAs publicados hasta febrero de 2012.

Las estrategias de búsqueda utilizadas en cada base de datos (Anexo I) incluyeron términos de texto libre y términos MeSH, sin límite de fecha o tipo de estudio con el fin de obtener el mayor número de estudios posibles. Se incluyeron los siguientes términos: pharmacology, pharmacotherapy, antidepressant, antidepressive agents, psychology, psychotherapy, psychoeducation, somatic treatments, combination, depression, depressive disorders. Además se incluyeron los términos de los principios activos de los AD más comercializados (imipramine, clomipramine, desipramine, amitriptyline, tricyclic, fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, serotonin re-uptake inhibitors, venlafaxine, milnacipram, duloxetine, mirtazapine, antipsychotics, etc). En la Tabla 3.1 se muestran las bases de datos consultadas y el período de búsqueda.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>PERÍODO DE BÚSQUEDA</b>
CINAHL	Desde: 1982 Hasta: febrero 2012
Cochrane	Desde: 1898 Hasta: febrero 2012
EMBASE	Desde 1973 Hasta: febrero 2012
MEDLINE: Medline, Medline-in- Process y OldMedline	Desde: 1947 Hasta: febrero 2012
PsycInfo	Desde: 1887 Hasta: febrero 2012

El análisis bibliográfico se complementó con la consulta manual de referencias extraídas de los artículos incluidos. También se llevaron a cabo búsquedas adicionales en Internet, capítulos de libros y se contactó con autores relevantes en el campo.

### **3.4. Selección de los estudios**

El proceso de selección de los estudios se llevó a cabo de forma independiente por dos revisores con el fin de reducir el sesgo de selección. Se siguió una estrategia cegada y jerárquica consistente en los siguientes pasos: a partir del número total de los estudios recuperados en las búsquedas hubo una primera lectura de títulos y resúmenes. Los estudios encontrados que cumplían los criterios de inclusión anteriormente expuestos fueron seleccionados en esta fase, junto con aquellos que presentaban dudas al solo leer título y resumen para poder verificar si quedaban o no incluidos. Por último, se realizó una lectura comprensiva de estos artículos completos, seleccionándose sólo los que cumplían con los criterios de inclusión específicos establecidos en este estudio. En caso de discrepancia entre los dos revisores, un tercer evaluador verificaba los criterios de selección para llegar a un consenso.

### **3.5. Extracción de datos**

Una vez identificadas las referencias que cumplían con los criterios de selección para su inclusión, se realizó la extracción de los datos de forma independiente por dos revisores y verificados por un tercero. Posteriormente estos datos se introdujeron en las hojas de extracción de datos prediseñadas, una para las RS (Anexo II) y otra para los ECA (Anexo III). Los desacuerdos fueron discutidos hasta llegar a un consenso. En el caso de requerir información adicional, se contactó con el primer autor de los artículos.

### 3.6. Evaluación crítica de la calidad de los estudios

Tanto los artículos indexados en las bases de datos electrónicas, como otros artículos obtenidos en la búsqueda manual de la literatura científica, han sido valorados críticamente en función de su calidad metodológica con el objeto de seleccionar aquellos de valor científico que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión especificados previamente.

Dos revisores evaluaron la calidad de los estudios incluidos de forma independiente. En caso de duda o discrepancia entre los dos revisores, se procedió a resolverlas comprobando inicialmente los criterios del protocolo de este estudio y, posteriormente, por consenso.

La calidad de los estudios se valoró utilizando las siguientes escalas:

- Escala de Oxman (Oxman, Cook y Guyatt, 1994) para las RS (anexo IV).
- Escala de Jadad (Jadad et al., 1996) para los ECAs (anexo V).

Las puntuaciones de la escala de calidad de Oxman oscilan entre 0 y 10 puntos. La escala evalúa cinco categorías: i) definición del tema de estudio de la revisión (2 puntos), ii) selección de los artículos de la revisión (2 puntos), iii) importancia y relevancia de los artículos incluidos en la revisión (2 puntos), iv) valoración de la calidad de los estudios incluidos en la revisión (2 puntos) y v) combinación de los resultados de los estudios incluidos en la revisión (2 puntos).

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la escala de Jadad teniendo en cuenta, además, el ocultamiento de la asignación. Esta es una escala en la que se obtienen puntuaciones que oscilan entre 0 y 5 puntos. La escala

utiliza tres criterios: i) la aleatorización, ii) el enmascaramiento o cegamiento y iii) el control de las pérdidas en el seguimiento. El método de puntuación consiste en asignar un punto cuando se cumple el criterio y cero puntos cuando no se cumple, además se da un punto adicional (bonificación) cuando se describe el método de aleatorización y éste es adecuado y un punto más cuando se describe el método de enmascaramiento (del paciente y del investigador) y también es adecuado. Se resta un punto si el método de aleatorización se describe pero es inadecuado, así como también se resta un punto si se describe el método de enmascaramiento pero es inadecuado. En general, el ocultamiento de la asignación ofrece una evaluación de la buena ejecución del esquema de asignación.

### **3.7. Síntesis de la evidencia científica**

A continuación se presenta el procedimiento seguido para la síntesis de la evidencia científica.

#### **3.7.1. Análisis Cualitativo de los datos**

El análisis cualitativo de los datos se llevó a cabo primero para las RS y en segundo lugar para los ECA. El procedimiento se describe a continuación.

##### ***3.7.1.1. Revisiones sistemáticas***

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos (Anexo VI). Se realizó una síntesis por estudio encontrado y posteriormente por subgrupos de los temas tratados en las RS seleccionadas (apartado 4.4).

##### ***3.7.1.2. Ensayos clínicos aleatorizados***

Los estudios finalmente seleccionados se han sintetizado en diferentes tablas de evidencia que contienen las características de los estudios incluidos (Anexo VII) que analizan los resultados según la intervención. Posteriormente se ha realizado un análisis por separado de cada medida de resultado (apartado 4.4). Los ensayos clínicos se clasificaron según el tipo de intervención utilizada.

#### **3.7.2. Análisis cuantitativo de los datos: Meta-análisis**

El meta-análisis (MA) es la combinación estadística de al menos dos estudios independientes para obtener una estimación o suma única del efecto de la intervención en salud que se está evaluando. Se basa en la hipótesis de que los diferentes estudios

incluidos forman parte de una población de estudios potenciales que intentan responder a una misma pregunta de investigación utilizando una metodología similar. Así, una vez seleccionados los estudios, hay que identificar una medida de efecto común que sea comparable entre los diferentes estudios, haciendo posible el cálculo de una medida del efecto (Higgins, Thompson, Deeks y Altman, 2003).

En esta revisión sistemática, debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, el análisis cuantitativo de los datos solo fue posible para un grupo de estudios. Así, el MA se llevó a cabo para los ECA que evaluaron la EMTr frente a un procedimiento de EMTr simulada y contaran con una medida de resultado que definiera una respuesta clínica o una puntuación continua en una escala de depresión y una descripción de los parámetros utilizados (Avery, 2006; Boutros, 2002; Fitzgerald, 2007, Fitzgerald, 2009a, Fitzgerald, 2009b, García-Toro, 2001, García-Toro, 2006; Kauffman, 2004 y Padberg, 2002). Todos los análisis fueron realizados con el programa Review Manager 5.1.

Se extrajeron datos (Anexo VIII) sobre medidas continuas (puntuación en un cuestionario de síntomas de depresión) y dicotómicas (respuesta y remisión, según los criterios establecidos en cada estudio). Para los datos continuos se calculó la Diferencia Estandarizada de Medias (DEM) en los sujetos que completaron cada estudio, mientras que para los datos dicotómicos se calculó el Riesgo Relativo (RR) sobre el total de sujetos aleatorizados a los diferentes grupos (considerando por tanto que los sujetos que no completaron el estudio no alcanzaron el nivel de respuesta y/o remisión establecido).

El grado de heterogeneidad se calculó mediante el estadístico  $I^2$ , que estima el porcentaje de variación total entre los estudios y que puede atribuirse a la heterogeneidad entre éstos. Valores de  $I^2$  superiores al 50% pueden interpretarse como

un nivel moderado de heterogeneidad, mientras que valores superiores a 75% se consideran altos (Higgins et al., 2003).

Todos los análisis se realizaron tanto mediante un modelo de efectos fijos como de efectos aleatorios, si bien dado el bajo nivel de heterogeneidad estadística obtenida en la mayoría de los casos, se presentarán los resultados producidos por el modelo de efectos fijos y en su caso se comentarán los obtenidos mediante efectos aleatorios cuando las diferencias entre ambos sean relevantes.



#### **4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA: RESULTADOS.**

#### 4.1. Selección de los Estudios

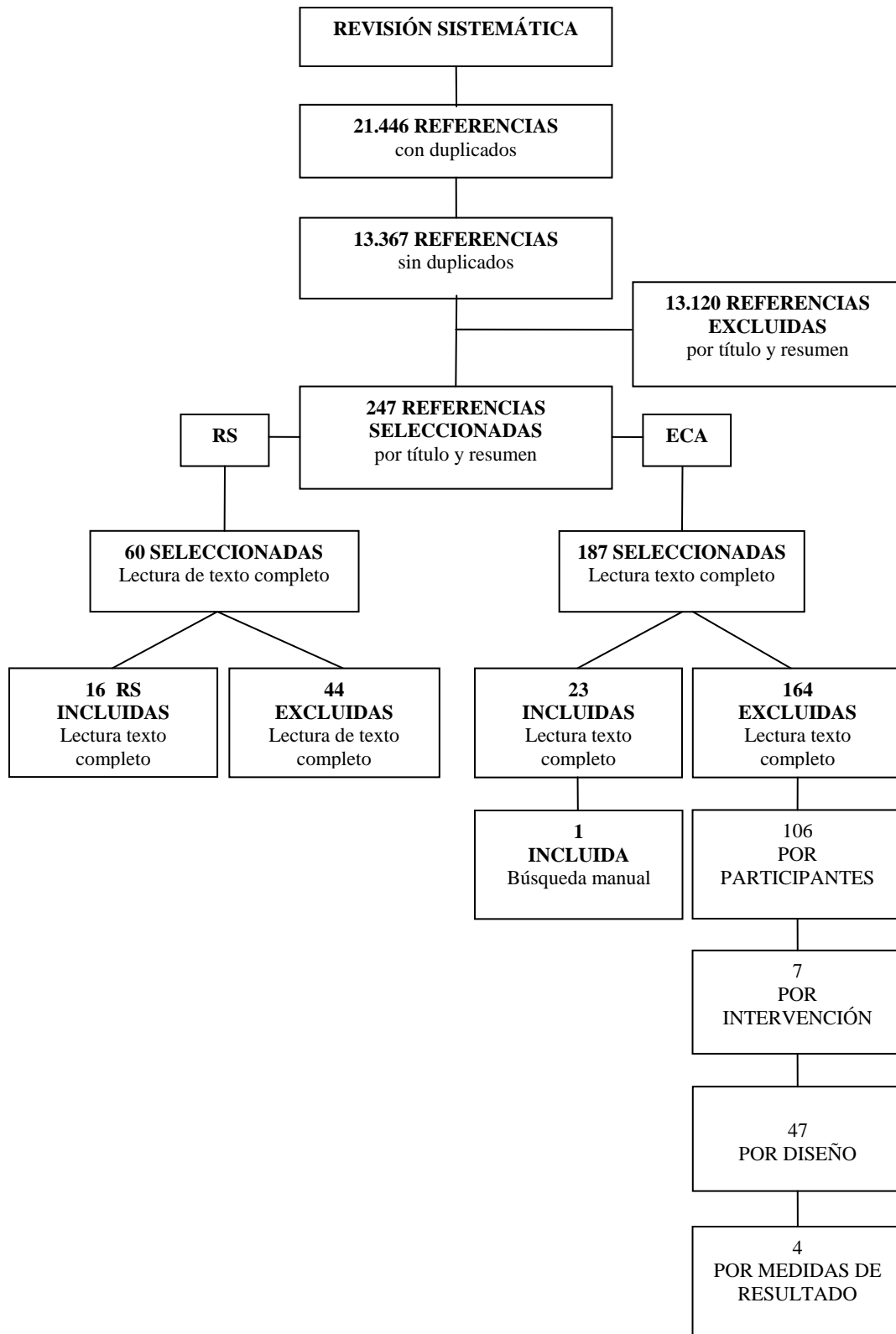
En conjunto se obtuvo un total de 21.446 referencias, quedando 13.367 referencias después de un proceso de eliminación de las referencias duplicadas (en la Tabla 5.1 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos electrónicas consultadas).

<b>Tabla 5.1. Bases de datos consultadas.</b>	
<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
CINAHL	5.660
Cochrane	713
EMBASE	3.741
MEDLINE: Medline, Medline-in- Process y OldMedline	4.181
PsycInfo	7.151
<b>TOTAL</b>	<b>21.446</b>
<b>TOTAL sin duplicados</b>	<b>13.367</b>

De las 13.367 referencias encontradas hasta enero de 2012, se seleccionaron 247 referencias por título y resumen.

El proceso de selección de las referencias identificadas en las bases de datos se muestra en la Figura 5.1.

**Figura 5.1. Proceso de selección de referencias**



No se estableció un límite temporal en la estrategia de búsqueda con el fin de identificar las RS y ECA sobre la eficacia de los fármacos antidepresivos, de los tratamientos psicológicos, de las terapias de estimulación cerebral y de la combinación de éstos para el tratamiento de la DRT (que cumplieran con los criterios de selección de esta revisión).

Dado el amplio número de RS identificadas, se decidió acotar el período de revisión, abarcando sólo aquellas RS y ECA publicados a partir del año 2000, asumiendo que todas las RS y ECA publicados desde entonces incluirían la información relevante de los años anteriores.

#### **4.1.1. Estudios incluidos**

Del total de las referencias seleccionadas, 16 RS y 24 ECA fueron incluidos en esta revisión sistemática.

##### ***4.1.1.1. Revisiones sistemáticas***

De las 60 RS seleccionadas y revisadas a texto completo, 16 fueron incluidas: Barowsky y Schwartz, 2006; Bauer, Tharmanathan, Volz, Moeller y Freemantle, 2009; Berlim y Turecki, 2007; Bschor y Bauer, 2006; Bschor y Baethge, 2010; Daban, Martinez-Aran, Cruz y Vieta, 2008; Dodd, Horgan, Malhi y Berk, 2005; Fekadu et al., 2009; Lam, Chan, Wilkins-Ho y Yatham, 2008; Lam, Wan, Cohen y Kennedy, 2002; McPherson et al., 2005; Ruhe, Van Rooijen, Spijker, Peeters y Schene, 2011; Sarnecki y Temel, 2011; Stimpson, Agrawal y Lewis, 2002; Thomas, Nandhra y Jayaraman, 2010; Trivedi, Nieuwsma y Williams, 2011. En adelante, los estudios incluidos se nombrarán por el apellido del autor principal y el año de publicación.

#### ***4.1.1.2. Estudios clínicos aleatorizados***

Después de revisar el texto completo de los 187 ECA seleccionados, quedaron incluidos 23 artículos de las búsquedas en las bases de datos electrónicas: Avery et al., 2006; Boutros et al., 2002; Chaput, Magnan y Gendron, 2008; Fang et al., 2010; Fang, 2011; Fitzgerald et al., 2007; Fitzgerald, Hoy, Daskalakis y Kulkarni, 2009b; Fitzgerald et al., 2009a; García-Toro et al., 2001a; García-Toro et al., 2001b; García-Toro et al., 2006; Kauffman, Cheema y Miller, 2004; Kopell et al., 2011; Levkovitz et al., 2009; Rosa et al., 2006; Rosso, Rigardetto, Bogetto y Maina, 2011; Santos, Rocha y Hara, 2008; Schindler y Angheliescu, 2007; Shelton et al., 2001; Siwek et al., 2009; Sobis et al., 2010; Sokolski, Conney, Brown y DeMet, 2004 y Suffin et al., 2007. En adelante, los estudios incluidos se nombrarán por el apellido del autor principal y el año de publicación.

En la búsqueda manual se identificó un ECA que cumplía con los criterios de inclusión de este estudio: Padberg et al., 2002.

#### **4.1.2. Estudios excluidos**

En el proceso de lectura completa, se excluyeron 208 estudios en total.

##### ***4.1.2.1. Revisiones sistemáticas***

En el proceso de lectura completa de los artículos para identificar las RS sobre el tema, se excluyeron 44 de las 60 referencias previamente seleccionadas (anexo IX), comprobándose que no eran revisiones sistemáticas de la literatura científica, sino revisiones teóricas de la literatura o revisiones no sistemáticas que no cumplían los criterios de inclusión descritos en el protocolo. No obstante, algunas de estas referencias

fueron consideradas como relevantes para este estudio, dado que establecían criterios clínicos y conceptuales relevantes sobre la definición y el tratamiento de la DRT.

#### ***4.1.2.2. Estudios clínicos aleatorizados***

En el proceso de lectura completa para identificar los ECA, de los 187 estudios previamente seleccionados 164 fueron excluidos (anexo X) por no cumplir con los criterios de selección de esta revisión. Los motivos para la exclusión de las referencias fueron los siguientes:

- 106 referencias no cumplían con los criterios de inclusión con respecto al tipo de participantes, p. ej. los pacientes no cumplían los criterios de DRT fase II según el modelo de Thase y Rush, incluían pacientes con antecedentes de episodios hipomaníacos (F30.0), maníacos (F30.1, F30.2) o mixtos (F38.00) o un trastorno ciclotímico (F34.0).
- 7 referencias no cumplían con los criterios de inclusión con respecto al tipo de intervención, p. ej. suplementación con testosterona, opio y otras sustancias.
- 47 referencias no cumplían con los criterios de inclusión con respecto al tipo de estudio, p. ej. estudios observacionales, sin grupo control, descriptivos, estudios de caso, capítulos de libro, etc.
- 4 referencias no cumplían con los criterios de inclusión con respecto al tipo de medidas de resultado.

## 4.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos

Tanto las RS como los ECA incluidos en esta revisión sistemática se evaluaron conforme a su calidad metodológica.

### 4.2.1. Revisiones sistemáticas

La Tabla 4.2 muestra las puntuaciones de calidad metodológica para las revisiones sistemáticas incluidas, de acuerdo con la escala de Oxman (Oxman et al., 1994).

**Tabla 4.2. Nivel de calidad de las RS. Escala de Oxman.**

AUTOR	Oxman 1 TEMA (/2)	Oxman 2 SELECCIÓN (/2)	Oxman 3 IMPORTAN CIA Y RELEVANCIA (/2)	Oxman 4 CALIDAD DE ESTUDIO (/2)	Oxman 5 COMBINACIÓN DE RESULTADOS (/2)	Oxman TOTAL (/10)
Barowsky, 2006	2	2	1	2	0	7
Bauer, 2009	2	2	2	0	2	8
Berlim, 2007	2	2	2	1	0	7
Bschor, 2006	2	2	1	0	1	7
Bschor, 2010	2	2	2	0	1	7
Daban, 2008	2	2	1	0	0	5
Dodd, 2005	2	2	2	1	0	7
Fekadu , 2009	2	2	2	0	0	7
Lam, 2008	2	2	2	2	1	9
Lam, 2002	2	2	1	0	0	5
McPherson, 2005	2	2	2	2	0	8
Ruhé, 2011	2	2	2	2	0	8
Stimpson, 2002	2	2	2	2	0	8
Sarnecki, 2011	2	2	1	1	0	6
Thomas, 2010	2	1	1	1	0	5
Trivedi, 2011	2	2	2	2	0	8

Las 16 revisiones sistemáticas incluidas alcanzaron entre 5 y 9 puntos en la escala de Oxman, con una puntuación media de la calidad global de 6,44 sobre 10 y una desviación típica de 1,23 puntos.

Todos los estudios tuvieron la puntuación más alta (2 puntos) en las categorías de "Tema" y "Selección", a excepción del estudio de Thomas (2010), quien obtuvo 1 en ésta última. La puntuación máxima en la categoría "Tema" significa que la RS define claramente el tema central de la investigación, la población de estudio, las intervenciones a evaluar y las principales medidas de resultado. Así mismo, una puntuación alta en la categoría de "Selección" denota que los autores se centraron en la identificación de los artículos más adecuados para el tema evaluado y eligieron aquellos con el diseño de estudio más adecuado para responder a la pregunta de investigación planteada.

En cuanto a la categoría de "Importancia y Relevancia", 10 de los 16 estudios obtuvieron una puntuación máxima de 2 y 6 de ellos obtuvieron un 1. La puntuación obtenida en esta sección está relacionada con las bases de datos bibliográficas consultadas, el control de las referencias identificadas como relevantes, la búsqueda o no de estudios no publicados, así como los publicados en un idioma distinto del inglés. En esta categoría se evaluó también si los autores de la revisión tuvieron contacto con otros autores y expertos en el campo de interés. Después de valorar todas estas cuestiones, la puntuación media de los 16 RS de esta categoría fue de 1,63 puntos sobre 2, con una desviación típica igual a 0,23 puntos.

Las puntuaciones más bajas se obtuvieron en la categoría "Calidad de los artículos" donde sólo 6 de las RS incluidas informaron de que evaluaron la calidad de los estudios que seleccionaron y de cómo lo hicieron, por lo que la puntuación alcanzada fue de 2 en esta categoría. En las otras 10 RS incluidas, 4 de ellas mencionaron que habían evaluado la calidad de los estudios que incluían, pero no especificaron cómo; y 6 no obtuvieron puntuación en este aspecto, ya que no especificaron si habían tenido en cuenta ese factor o no. La puntuación media de los 16



RS de esta categoría fue de 1 punto sobre 2, con una desviación típica igual a 0,89 puntos.

En la categoría de "Combinación de resultados", la mayoría de los estudios no llevó a cabo un MA por lo que no obtuvieron una puntuación para esta categoría. De los 4 estudios que sí realizaron MA, sólo Bauer (2009) obtuvo la máxima puntuación en esta categoría (2 puntos). Por lo tanto, la puntuación media en esta categoría fue de 1,25 puntos sobre 2 con una desviación típica de 0,25 puntos.

#### **4.2.2. Ensayos clínicos aleatorizados**

Sólo 1 de los 24 estudios obtuvo la puntuación más alta posible (5 puntos). Siete estudios obtuvieron una calificación de 4, un total de 10 estudios obtuvieron una puntuación de 3 y los otros 6 estudios obtuvieron una puntuación de 2. En un tercio de los estudios (8 de 24) se mencionó la forma en la que se llevó a cabo la asignación al azar y si ésta fue adecuada, obteniendo la máxima puntuación en este indicador, mientras que el resto de los estudios comentaron la asignación al azar pero no el proceso llevado a cabo para la misma. Sólo 6 de los 24 estudios informaron del procedimiento de cegamiento que se llevó a cabo. De los 24 estudios incluidos, 15 ensayos informaron las pérdidas y dentro de los 9 que no lo mencionan, Kauffman (2004) indica únicamente que la mayoría de los participantes sufrieron una recaída durante el seguimiento.

La Tabla 4.3 muestra las puntuaciones de calidad para cada ECA incluido en esta revisión de acuerdo con la escala de Jadad (Jadad et al., 1996).

**Tabla 4.3. Nivel de calidad de los ECA. Escala de Jadad.**

<b>AUTOR</b>	<b>JADAD ALEATORIZACIÓN (/2)</b>	<b>JADAD CEGAMIENTO (/2)</b>	<b>JADAD SEGUIMIENTO Y ABANDONOS (/1)</b>	<b>JADAD TOTAL (/5)</b>
Avery, 2006	2	1	1	4
Boutros, 2002	2	1	1	4
Chaput, 2008	2	1	1	4
Fang, 2010	2	1	1	4
Fang, 2011	1	1	1	3
Fitzgerald, 2007	1	1	0	2
Fitzgerald, 2009a	2	2	1	5
Fitzgerald, 2009b	2	2	0	4
García-Toro, 2001a	1	1	1	3
García-Toro, 2001b	1	2	0	3
García-Toro, 2006	1	1	1	3
Kauffman, 2004	1	1	0	2
Kopel, 2011	1	1	1	3
Levkovitz, 2009	2	0	1	3
Padberg, 2002	1	1	1	3
Rosa, 2006	1	1	0	2
Rosso, 2011	1	1	1	3
Santos, 2008	2	2	0	4
Schindler, 2007	1	0	1	2
Shelton, 2001	1	0	1	3
Siwek, 2009	1	2	1	4
Sobis, 2010	1	1	0	2
Sokolski, 2004	1	1	0	2
Suffin, 2007	1	2	0	3

### 4.3. Características de los estudios incluidos

A continuación se analizan las características principales de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

#### 4.3.1. Revisiones sistemáticas

Partiendo de la hoja de extracción de datos (AnexoII) se desarrolló la tabla 4.4. En ella se identifica el autor, el año de publicación, las bases de datos consultadas y el proceso de búsqueda manual, el período de la búsqueda, el diseño de los estudios incluidos, el número de estudios identificados y el número de participantes incluidos en cada una de las RS.

<b>Tabla 4.4. Características de las RS incluidas.</b>					
<b>AUTOR</b>	<b>BASE DE DATOS</b>	<b>BÚSQUEDA MANUAL</b>	<b>PERÍODO DE BÚSQUEDA</b>	<b>DISEÑO DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>Nº ESTUDIOS (Nº PARTICIPANTES)</b>
Barowsky, 2006	- Medline	- No	- 1989-2005	- Todo tipo de estudios	- NE (NE)
Bauer, 2009	- Embase - Cochrane Library - Medline	- Petición a los laboratorios de posibles ensayos no publicados	- hasta 2007	- ECA sobre el tratamiento con venlafaxina	- 63 estudios: • 34 (N=7155): venlafaxina frente a ISRS • 18 (N=2769): venlafaxina frente a tricíclicos - • 5 (NE): venlafaxina frente a otros AD en un EDM • 5 (NE): venlafaxina frente a otros AD • 3 (NE): placebo frente a venlafaxina
Berlim, 2007	- Cochrane Library - Embase - Medline - PsycInfo	- Bibliografía de artículos relevantes	- enero 1996 hasta junio 2006	- ECA sobre tratamientos de estimulación	- 47 estudios

AD: Antidepresivo; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CCDANCTR: Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register; CRD: Centre for Review and Dissemination; DRT: Depresión Resistente al Tratamiento; EDM: Episodio Depresivo Mayor; ENV: Estimulación del Nervio Vago; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; NE: No especificado.

<b>Tabla 4.4. Características de las RS incluidas.</b>					
<b>AUTOR</b>	<b>BASE DE DATOS</b>	<b>BÚSQUEDA MANUAL</b>	<b>PERÍODO DE BÚSQUEDA</b>	<b>DISEÑO DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>Nº ESTUDIOS (Nº PARTICIPANTES)</b>
Bschor, 2006	- Medline	- Lista de referencias de otras revisiones publicadas y libros de texto	- 1980 hasta diciembre 2003	- ECA de terapia de potenciación con Litio después de no respuesta a un AD	- 28 estudios (N=838)
Bschor, 2010	- Central - Embase - Medline	- Lista de referencias de los estudios incluidos, otras revisiones y libros de texto	- NE	- ECA sobre el tratamiento con la venlafaxina	- 3 estudios (N=1111)
Daban, 2008	- Current Contents - Medline - Psychological Abstracts	- NE	- enero 2000 hasta septiembre 2007	- ECA con seguimiento - Pacientes implantados con ENV	- 18 estudios (N=1085)
Dodd, 2005	- Embase - Medline - Psyclit	- Lista de referencias de los estudios incluidos y otras revisiones, capítulos de libro, artículos conocidos por los autores y contacto con laboratorios	- hasta enero 2005	- ECA sobre la combinación de AD	- 8 ECA - 16 ensayos clínicos abiertos
Fekadu, 2009	- Embase - Medline - PsycInfo	- Bibliografía de los artículos seleccionados	- 1960 hasta junio 2008	- Estudios observacionales de seguimiento - Mínimo seguimiento de 6 meses	- 9 estudios (N=1279)
Lam, 2002	- Medline	- Lista de referencias de estudios incluidos	- 1986 hasta junio 2001	- ECA de cualquier combinación de 2 AD	- 27 estudios (22 abiertos y 5 ECA) (N=667)
Lam, 2008	- CCTR - Embase - Medline - PsycInfo	- Lista de referencias de estudios incluidos y otras revisiones	- 1966 hasta 15 mayo 2008	- ECA sobre la EMTr	- 24 estudios (N=1092)
McPherson, 2005	- CRD	- Contacto con investigadores y amplia selección de revistas relevantes en el tema	- 1988 hasta 2001	- Todos los diseños de estudio e idiomas	- 12 estudios

AD: Antidepresivo; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CCDANCTR: Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register; CRD: Centre for Review and Dissemination; DRT: Depresión Resistente al Tratamiento; EDM: Episodio Depresivo Mayor; ENV: Estimulación del Nervio Vago; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; NE: No especificado.

<b>Tabla 4.4. Características de las RS incluidas.</b>					
<b>AUTOR</b>	<b>BASE DE DATOS</b>	<b>BÚSQUEDA MANUAL</b>	<b>PERÍODO DE BÚSQUEDA</b>	<b>DISEÑO DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>Nº ESTUDIOS (Nº PARTICIPANTES)</b>
Ruhé, 2011	- Embase - PsycINFO - Pubmed	- Lista de referencias de los estudios incluidos	- 1985 hasta enero 2010	- Artículos definiendo algún modelo por fases para la DRT	- 11 estudios
Sarnecki, 2011	- CCTR - Embase - Lilacs - Medline - Psychlit - PsycInf	- Contacto con los autores de los artículos e investigadores en el campo	- 1966 hasta enero 2001	- ECA sobre tratamientos psicológico y farmacológico	- 17 estudios (N=645)
Stimpson, 2002	- Medline	- No	- hasta marzo 2010	- ECA en depresión unipolar	- 6 estudios (N=50)
Thomas, 2010	- CCDANCTR - CCTR - CENTRAL - Cinahl - Embase - Medline/ - Pubmed, - PsycInfo	- Lista de referencias, libros y laboratorios	- Medline/ - Pubmed: 1966 hasta: NE - Embase: 1980 hasta: NE - Cinahl: 1982 hasta: NE - PsycInfo: 1974 hasta: NE	- ECA sobre lamotrigina en DRT	- 10 estudios (N=23)
Trivedi, 2011	- CCTR - Embase - PsycInfo - PubMed	- Bibliografías de los artículos seleccionados	- hasta 7 septiembre 2010	- ECA sobre el tratamiento con psicoterapia	- 13 estudios (N=592)

AD: Antidepresivo; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CCDANCTR: Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register; CRD: Centre for Review and Dissemination; DRT: Depresión Resistente al Tratamiento; EDM: Episodio Depresivo Mayor; ENV: Estimulación del Nervio Vago; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; NE: No especificado.

La Tabla 4.5 muestra el principal objetivo de las revisiones sistemáticas incluidas. Dentro de las 16 RS incluidas, 6 hacen una revisión de la evidencia con respecto a las estrategias más utilizadas para la DRT de aumentar, cambiar y combinar tratamientos: Barowsky, 2006; Bschor, 2006; Bschor, 2010; Dodd, 2005; Lam, 2002; Thomas, 2010. Dos revisiones hacen referencia a cómo se entiende la DRT, según sus definiciones (Berlim, 2007) y según los modelos por fases existentes (Ruhé, 2011). Una revisión evalúa la efectividad de la Venlafaxina comparada con otros AD o placebo (Bauer, 2009); tres revisiones evalúan la evidencia sobre las terapias somáticas:

estimulación del nervio vago (VNS, Daban, 2008), estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr; Lam, 2008) y estimulación cerebral profunda (ECP; Stimpson, 2002); una revisión incluyó sólo estudios observacionales para analizar los resultados a largo plazo en pacientes con DRT (Fekadu, 2009); dos revisiones analizaron la evidencia sobre los tratamientos psicológicos en la DRT (McPherson, 2005; Trivedi, 2011); y una revisión evaluó la evidencia sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos y psicológicos para la DRT (Sarnecki, 2011).

**Tabla 4.5. Objetivo principal de las RS incluidas.**

AUTOR	OBJETIVO	TEMA
Barowsky, 2006	Establecer el estado actual en relación a las estrategias de aumentar y combinar AD con litio, hormonas tiroideas y otros compuestos, para la DRT	Estrategias de aumentar y combinar AD
Bauer, 2009	Meta-análisis de ensayos sobre la venlafaxina en el tratamiento del TDM, incluyendo la depresión resistente al tratamiento y la prevención de recaídas a largo plazo	Venlafaxina
Berlim, 2007	Resumir y discutir las definiciones conceptuales y operacionales de la DRT mediante la revisión sistemática de ECA en sus tratamientos somáticos	Definición de la DRT
Bschor, 2006	Revisar la evidencia clínica y las hipótesis sobre el modo de acción de la estrategia de aumentar el efecto AD con litio	Estrategia de aumentar con Litio
Bschor, 2010	Resumir los hallazgos científicos sobre cambiar de AD para el tratamiento de los pacientes con DRT.	Estrategia de cambiar de AD
Daban, 2008	Evaluar la seguridad y eficacia de la estimulación del nervio vago en pacientes con DRT	Estimulación Nervio Vago
Dodd, 2005	Revisar los ensayos publicados sobre la combinación de AD para informar la práctica clínica.	Estrategia de combinación de AD
Fekadu, 2009	Evaluar cómo las personas con DRT responden a largo plazo, a partir de información recopilada en estudios observacionales.	Resultados a largo plazo para la DRT
Lam, 2008	Encontrar evidencia clara sobre la estimulación magnética transcraneal repetitiva basada en los resultados clínicos relevantes para los clínicos.	Estimulación Magnética Transcraneal
Lam, 2002	Evaluar críticamente la evidencia sobre la eficacia de combinar AD.	Estrategia de combinación de AD
McPherson, 2005	Evaluar las terapias psicológicas en la DRT	Tratamientos psicológicos
Ruhé, 2011	Identificar los modelos de fases de la DRT y compararlos en relación a su predictividad, utilidad y fiabilidad	Métodos de fases en la DRT
Stimpson, 2002	Resumir los resultados de los estudios clínicos realizados hasta el momento sobre la estimulación cerebral profunda en la DRT	Estimulación Cerebral Profunda
Sarnecki, 2011	Resumir los resultados de todos los ECA que han evaluado la eficacia de un tratamiento farmacológico o psicológico para la DRT	Tratamientos farmacológico y psicológico en la DRT
Thomas, 2010	Revisar todas las pruebas de la eficacia de la lamotrigina en la DRT después de al menos un ensayo AD fallido	Estrategia de aumentar con lamotrigina
Trivedi, 2011	Examinar la utilidad de la psicoterapia en el manejo de la DRT	Psicoterapia

### 4.3.2. Estudios clínicos aleatorizados

Las principales características de los ECA incluidos se analizan a continuación.

#### 4.3.2.1. Características de los participantes

La Tabla 4.6 muestra los criterios utilizados para el diagnóstico, los criterios de resistencia establecidos (adaptado al modelo por fases de Thase y Rush), el ámbito sanitario en el que se aplicó la intervención, la media de edad y desviación típica de los participantes, así como el porcentaje de hombres en cada estudio.

**Tabla 4.6. Características de los participantes.**

ESTUDIO	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	THASE y RUSH	ÁMBITO	EDAD (% HOMBRES)
Avery, 2006	DSM-IV	≥ Fase II (clase AD NE)	A	44,25 ± 10 (46)
Boutros, 2002	DSM-IV	Fallo de 2 AD (= clase)	A	50,2 ± 7,5 (76,19)
Chaput, 2008	DSM-IV	≥ Fase II (8S)	A	43,7 ± 11 (77)
Fang, 2010	DSM-IV	Fallo de 2 AD (= clase)	H/A	40,5 ± 11,5 (54)
Fang, 2011	DSM-IV	≥ Fase II	H/A	NE
Fitzgerald, 2007	DSM-IV	Fallo de 2 AD (= clase)	NE	41 ± 10,6 (50)
Fitzgerald, 2009a	DSM-IV	≥ Fase II (6S) (clase AD NE)	A	40,95 ± 12,3 (43,13)
Fitzgerald, 2009b	DSM-IV	≥ Fase II (6S) (clase AD NE)	A	44,33 ± 10,22 (55,55)
García-Toro, 2001	DSM-IV	≥ Fase II (6S) (AD = clase)	A	50,75 ± 13,45 (57,14)
García-Toro, 2001	DSM-IV	Fallo de 2 AD (= clase)	H/A	8,35 ± 10,03 (40)
García-Toro, 2006	DSM-IV	Fallo de 2 AD (= clase)	A	48,93 ± 12,97 (50%)
Kauffman, 2004	DSM-IV	Fallo de 2 AD(8S) (= clase)	A	51,7 ± 17,2 (5,88)
Kopel, 2011	DSM-IV	≥ Fase II	NE	49,18 ± 5,95 (54,54)
Levkovitz, 2009	DSM-IV	Fallo de 2 AD (6S) (= clase)	A	NE
Padberg, 2002	DSM IV	≥ Fase II (clase AD NE)	H	58,37 ± 4,8 (30)
Rosa, 2006	DSM-IV	≥ Fase II (4S)	H/A	43,6 ± 10,5 (52,38)
Rosso, 2011	DSM-IV-TR	Fallo de 2 AD (= clase) (sólo ISRS)	A	47,1 ± 12,86 (32,61)
Santos, 2008	DSM-IV	≥ Fase II (6S)	A	40,4 ± 10,2 (26,47)
Schindler, 2007	DSM-IV-TR	≥ Fase II (6S) (clase AD NE)	H	47,7 ± 13,5 (50)
Shelton, 2001	DSM-IV	≥ Fase II (no ISRS, > 4S)	A	42 ± 11 (25)
Siwek, 2009	DSM-IV	≥ Fase V	A	45,93 ± 5,93 (33,33)
Sobis, 2010	DSM-IV	≥ Fase II (6S)	A	NR (15,38)
Sokolski, 2004	DSM-IV	Fallo de 2 AD (8S) (= clase)	A	NR (NR)
Suffin, 2007	DSM-IV	Fallo de 2 AD (= clase)	NE	43,5 ± 19,19 (69,23%)

A: pacientes ambulatorios; AD: antidepresivo; AD = clase: antidepresivos de la misma clase; ECF: N° de ensayos clínicos fallidos; H: pacientes hospitalizados; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NE: no especificado; S: semanas.

La edad media de los pacientes de los estudios incluidos fue de 47,28 años de edad con una desviación típica de 11,2. En los estudios de Sobis (2010) y Sokolsky (2004) no se informa de la edad media ni de la desviación típica de sus participantes. Con respecto al diagnóstico de los participantes, todos los estudios incluyeron pacientes con depresión mayor según lo especificado en el DSM-IV que no habían respondido al menos a dos tratamientos con AD (fase II del modelo de Thase y Rush). La mayoría de los estudios se llevaron a cabo con participantes ambulatorios, a excepción de Fang (2010), Fang (2011), García-Toro (2001) y Rosa (2006) que incluyeron también pacientes hospitalizados; y en Padberg (2002) y Schindler (2009) en los que se incluyeron únicamente pacientes hospitalizados.

Todos los estudios incluidos en esta revisión entendían que un paciente sufre de DRT cuando al menos 2 AD han fallado en producir una respuesta, sin embargo la heterogeneidad entre los 24 ECA incluidos en cuanto a las especificidades de estos tratamientos previos ‘fallidos’ puede agruparse en 4 grandes grupos:

- *Fallo de 2 AD*: 11 estudios (Boutros, 2002; Fang, 2010; Fitzgerald, 2007, García-Toro, 2001a, García-Toro, 2001b; García-Toro, 2006; Kaufman, 2004; Levkovitz, 2009; Rosso, 2011; Sokolsky, 2004 y Suffin, 2007).
- *Fallo de 2 o más AD*: 5 estudios (Avery, 2006; Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; Padberg, 2002; Schindler, 2007).
- *Fallo de 2 o más AD de diferentes clases*: 6 estudios (Chaput, 2008; Fang, 2011; Rosa, 2006; Santos, 2008; Shelton, 2001; Sobis, 2010).
- *Fallo de, al menos, 4 AD*: 2 estudios (Kopell, 2011; Siwek, 2009).



La Tabla 4.7 muestra los instrumentos de medida que han sido utilizados para evaluar el nivel de gravedad de los pacientes, la puntuación mínima requerida en las escalas de gravedad para incluir a los pacientes en el estudio, así como la medida de refractariedad.

**Tabla 4.7. Instrumentos de gravedad y refractariedad.**

ESTUDIO	NIVEL DE GRAVEDAD	REFRACTARIEDAD
Avery, 2006	SCID, 17-HDRS $\geq$ 17	NE
Boutros, 2002	ECNE + 25-HAMD $\geq$ 20	CPSHC
Chaput, 2008	21-HRSD $\geq$ 20 + CGI-S $\geq$ 4	CPSHC
Fang, 2010	17-HRSD $\geq$ 17	CPSHC
Fang, 2011	17-HRSD $\geq$ 17	CPSHC
Fitzgerald, 2007	MADRS $\geq$ 20	NE
Fitzgerald, 2009b	MINI + MADRS $\geq$ 20	CPSHC
Fitzgerald, 2009a	MINI + MADRS $\geq$ 20	NE
García-Toro, 2001a	MADRS	NE
García-Toro, 2001b	21-HDRS, MADRS, CGI, and 17-BDI	NE
García-Toro, 2006	21-HAMD, CGI	NE
Kauffman, 2004	21-HAMD	NE
Kopel, 2011	28-HAMD $\geq$ 20 + GAF < 60	NE
Levkovitz, 2009	HAM-A + CGI-I + BDI-II-SR + PSQI + CANTAB	NE
Padberg, 2002	ECNE	NE
Rosa, 2006	SCID + 17-HAMD $\geq$ 22	NE
Rosso, 2011	SCID + 17-HAMD $\geq$ 18	ATHF
Santos, 2008	NSCI	NE
Schindler, 2007	17-HRSD $\geq$ 17	NE
Shelton, 2001	21-HRSD $\geq$ 20	NE
Siwek, 2009	CGI + BDI + HADRS + MADRS	CPSHC
Sobis, 2010	21-HRSD $\geq$ 18	NE
Sokolski, 2004	SCID + HAMD $\geq$ 21	NE
Suffin, 2007	BDI + HAMD + CGI	NE

ATHF: Antidepressant Treatment History Form; AID: Axis I Disorders; BDI-II-SF: Beck Depression Inventory II (self rated); CANTAB: The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CGI-S/I: Clinical Global Impression Scale-Severity/Improvement; CPSHC: Criterio Psiquiátrico Según Historia Clínica; ECNE: Entrevista clínica no estandarizada; HAMD/HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; NE: No especificado; NSCI: Non-structures Clinical Interview; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV.

Se encontraron 4 estudios que utilizaron la Entrevista Clínica Estructurada para el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) en sus versiones IV o IV-Texto Revisado y/o la Escala de Hamilton para la Depresión, en sus versiones 17, 21, 24 o 25 ítems, para medir la gravedad de la depresión en los participantes.

Fitzgerald (2007; 2009a; 2009b) y García-Toro (2001b) utilizaron la Escala de Valoración de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, Montgomery y Asberg, 1979) y dos de éstos estudios la utilizaron junto con la escala Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI; Lecrubier et al., 1997).

De los 24 estudios 3 utilizan una entrevista clínica no estructurada o una escala clínica para medir la gravedad de los pacientes (Boutros, 2002; Padberg, 2002; Santos, 2008). Tres estudios (García-Toro, 2001; Kauffman, 2004; Siwek, 2009) no informan si se estableció como criterio de inclusión de los pacientes en el estudio una puntuación mínima en las escalas que utilizaron como medidas de resultado.

Para medir la refractariedad, sólo Rosso (2011) utilizó el Antidepressant Treatment History Form (ATHF; Sackheim, 2001). De los otros 23 estudios, 6 utilizaron el criterio del psiquiatra, guiándose por los registros clínicos existentes de los pacientes (Boutros, 2002; Chaput, 2008; Fang, 2010; Fang, 2011; Fitzgerald, 2009b; Siwek, 2009) y los otros 17 estudios no informaron de ningún instrumento o procedimiento para evaluar la refractariedad.

#### ***4.3.2.2. Características de las intervenciones***

En general, se encontraron 8 estudios que investigaron sobre AD (Fang, 2011; Fang, 2010; Rosso, 2011; Santos, 2008; Schindler, 2007, Siwek, 2009; Sokolsky, 2004; Suffin, 2007), 2 estudios sobre antipsicóticos atípicos (AA; Chaput, 2008 y Shelton 2001), 12 estudios sobre terapias de estimulación cerebral (Avery, 2006; Boutros, 2002; Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; Fitzgerald, 2007; García-Toro, 2001a; García-Toro, 2006; Kauffman, 2004; Levkovitz, 2009; Padberg, 2002; Rosa, 2006; Sobis, 2010) y 2 estudios sobre otros tratamientos (García-Toro, 2001b y Kopell, 2011).

El tipo de intervenciones utilizadas en los ECA incluidos se muestran en la Tabla 4.8.

<b>Tabla 4.8. Tipo de intervenciones incluidas en los ECA.</b>	
<b>ESTUDIO</b>	<b>TIPO DE INTERVENCIÓN</b>
Avery, 2006	EMTr DLPF-I (10Hz) frente a EMTr Simulada (rotado 90°)
Boutros, 2002	EMTr PF-I (20Hz) frente a EMTr Simulada (rotado 90°)
Chaput, 2008	AA con TCC frente a Placebo con TCC
Fang, 2010	AD: venlafaxina-XR, mirtazapina y paroxetina
Fang, 2011	Aumentar Paroxetina con: Risperidona o Valproato o Buspirona o Trazodona u Hormona Tiroidea
Fitzgerald, 2007	BF-D-EMTr frente a AF-I-EMTr
Fitzgerald, 2009b	EMTr DLPC-I (10Hz) frente a EMTr en área según resonancia (10Hz)
Fitzgerald, 2009a	EMTr AF-DLPC-I frente aEMTr BF-DLPCD
García-Toro, 2001a	EMTr LF-I (20Hz) frente aEMTr Simulada (rotado 90°)
García-Toro, 2001b	ASR
García-Toro, 2006	EMTr en área según TEP frente a EMTr Simulada
Kauffman, 2004	EMTr PF-D frente a EMTr Simulada
Kopel, 2001	ECE
Levkovitz, 2009	EMTp unilateral frente a EMTp bilateral
Padberg, 2002	EMTr 100% (10Hz) frente a EMTr 90% (Hz) frente a EMTr Simulada
Rosa, 2006	TEC frente a EMTr
Rosso, 2011	AD duloxetine y buopron
Santos, 2008	Aumentar AD con lamotrigina frente a AD con placebo
Schindler, 2007	Aumentar AD con lamotrigina frente a AD con litio
Shelton, 2001	AA con AD frente a AA frente AD
Siwek, 2009	Aumentar imipramina con zinc frente a imipramina con placebo
Sobis, 2010	Magnetoestimulación
Sokolski, 2004	Aumentar paroxetina con: pindolol o placebo
Suffin, 2007	Prescripción habitual frente a prescripción guiada por EEG

AA: Antipsicótico Atípico; AD: Antidepresivo; AF: alta frecuencia; ASR: Anestesia de Supresión Repentina; BF: baja frecuencia; D: derecha; ECE: Estimulación Cortical Epidural; EEG: Electroencefalograma; EMTr/p: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva/profunda; FD/I: frontal derecho/ izquierdo; DLPC-I/D: corteza dorsolateral prefrontal izquierda/derecha; LF: lóbulo frontal; PF-D/I: prefrontal derecho/izquierdo; TEC: Terapia Electroconvulsiva. TEP: Tomografía por Emisión de Positrones

De los 8 ensayos que utilizan AD, 5 de ellos lo hacen como parte de una estrategia de aumento: 2 de ellos con la lamotrigina (Santos, 2008 y Schindler, 2007), otros 2 aumentan la paroxetina con diferentes sustancias (Fang, 2011 y Sokolsky, 2004), entre ellas AA y 1 ensayo utiliza la estrategia de aumento con zinc (Siwek, 2009). Dos ensayos investigan la eficacia de los AA como la quetiapina (Chaput, 2008) o la olanzapina (Shelton, 2011). Tres estudios evalúan diversos tratamientos AD: uno de ellos compara 3 grupos, 2 de ellos con un IRSN (venlafaxina o mirtazapina) y el tercero

con un ISRS (paroxetina) (Fang, 2010); otro compara un IRSN (duloxetina) con un DopRI (buroprion) (Rosso, 2011); y un tercer estudio compara la eficacia de las prescripciones médicas habituales con la prescripción guiada por los datos obtenidos en un electroencefalograma (EEG) (Suffin, 2007).

Entre los 12 estudios que investigaron sobre técnicas de estimulación cerebral, 10 lo hicieron sobre la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr; Avery, 2006; Boutros, 2002; Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; Fitzgerald, 2007; García-Toro, 2001a; García-Toro, 2006; Kauffman, 2004; Padberg, 2002; Rosa, 2006), uno sobre la estimulación magnética transcraneal profunda (EMTp; Levkovitz, 2009) y el último sobre la magnetoestimulación (Sobis, 2010).

Se encontraron dos estudios que investigaron otras técnicas para el tratamiento de la DRT. Uno utilizó la anestesia de supresión repentina (García-Toro, 2001b) y otro la estimulación cortical epidural (Kopell, 2011).

#### ***4.3.2.3. Medidas de resultado***

Todos los estudios incluyeron medidas para evaluar la sintomatología y el nivel de gravedad de la depresión. La escala más utilizada (en 20 de los 24 estudios) fue la Hamilton Depression Rating Scale en sus versiones de 17 ó 21 ítems (HAMD ó HDRS; Hamilton, 1967 y 1960 respectivamente). La segunda escala más utilizada fue la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery y Åsberg, 1979) usada en 11 estudios, 8 de los cuales la utilizaron conjuntamente con la HAMD (Chaput, 2008; Fitzgerald, 2009a; Kopell, 2011; García-Toro, 2001b; Padberg, 2002; Shelton, 2001; Siwek, 2009; Sobis, 2010). La siguiente escala más utilizada como medida de resultado secundaria fue la Beck Depression Inventory (BDI y BDI-II; Beck, 1993 y 1996 respectivamente) en 8 estudios. Otras escalas utilizadas para medir el nivel

de gravedad de la depresión han sido: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADR; Zigmond y Snaith (1983), Inventory of Depressive Symptoms, en su versión de auto-informe (IDS; Rush et al., 1986) y el Zung Depression Inventory (Zung, 1965). La mayoría de los estudios utiliza la Clinical Global Impression Scale para el paciente (CGI; Guy, 1976) para evaluar la respuesta al tratamiento desde la perspectiva del paciente.

En cuatro estudios (Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; Kopell, 2006; Rosso 2011) se evaluó el funcionamiento social y ocupacional: Global Assessment of Functioning Scale (GAF; Luborsky, 1962).

En nueve de los estudios (Avery, 2006; Chaput, 2008; Fang, 2011; Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; Kopell, 2011; Levkovitz, 2009; Rosa, 2006; Sokolsky, 2004) se utilizaron además otras medidas secundarias como por ejemplo medidas de funcionamiento cognitivo, percepción subjetiva de mejora por parte del paciente, calidad de vida, o escalas para la evaluación de efectos emergentes u otros trastornos.

La Tabla 4.9 muestra las principales medidas de resultado e instrumentos utilizados en los estudios incluidos.

**TABLA 4.9. INSTRUMENTOS DE MEDIDAS DE RESULTADOS Y CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA RESPUESTA/REMISIÓN**

ESTUDIO	INSTRUMENTOS	DEFINICIÓN DE RESPUESTA Y REMISIÓN
Avery, 2006	17-HDRS + BDI + RAVLT + DSyS-WAIS-R + TMT-AB + MMSE + COWAT + CST + GOAT + SAFTEE	Rp: ↓ HDRS ≥ 50%. Rm: HDRS < 8
Boutros, 2002	HDRS + M-HAMD	Rp: ↓ HDRS ≥ 30%. Rm: NS
Chaput, 2008	21-HAMD + MADRS + CGI-S + CGI-I + EPSS + BAS + HADS + Q-LES-Q	Rp: ↓ HAMD ≥ 40% (o puntuación < 18)
Fang, 2010	17-HDRS + CGI	Rp: ↓ HDRS ≥ 50%. Rm: HDRS < 7
Fang, 2011	17-HAMD + SRDS + CGI-I + PNSS + TESS + SF-36 + LSR	Rp: ↓ HDRS ≥ 50%, Rm: HDRS < 7.
Fitzgerald, 2007	MADRS	Rp: ↓ HDRS ≥ 30%
Fitzgerald, 2009b	MADRS + BDI-II + BPRS + CORE + GAF + CGI + HVLT + COWAT + DSS-WAIS + BVMT-R	Rp: ↓ MADRS ≥ 50%. Rm: MADRS ≤ 10
Fitzgerald, 2009a	MADRS + BDI + HAMD + BPRS + CORE + GAF + BVMT + HVLT + COWAT + DSS-WAIS	Rp: ↓ MADRS ≥ 50%. Rm: MADRS ≤ 10
García-Toro, 2001a	MADRS + 21-HAMD + HARS + CGI + 17-BDI-SR	Improvement: ↓ MADRS ≤ 50%
García-Toro, 2001b	21-HDRS + MADRS + CGI + 17-BDI	Rp: ↓ 21-HDRS ≥ 50%
García-Toro, 2006	21-HAMD, CGI	NE
Kauffman, 2004	21-HAMD + SCL-90	Rp: ↓ HAMD ≥ 50%. Rm: NE
Kopell, 2011	28-HAMD + MADRS + CGI + GAF + QLES + MINI	Rp: ↓ 28-HDRS ≥ 50%
Levkovitz, 2009	HAM-A + CGI-I + BDI-II-SR + PSQI + CANTAB	Rp: 24-HAMD ≥ 50%. Rm: 24-HAMD < 10
Padberg, 2002	21-HAMD + MADRS + CGI	Rp: ↓ HAMD ≥ 50%. Rm: HAMD < 9
Rosa, 2006	17-HAMD + VAS + CGI + WAIS-R (vocabulario y cubos) + secciones del WMS + RBMT	Rp: ↓ 17-HAMD ≥ 50%. Rm: 17-HAMD ≤ 7
Rosso, 2011	17-HDRS + CGI-S + CGI-I + GAF	Rp: ↓ HDRS ≥ 50%. Rm: HDRS < 7
Santos, 2008	MADRS + CGI	Rp: ↓ HAMD ≥ 50% + CGI < 2. Rm: NE
Schindler, 2007	HDRS + CGI	Rp: ↓ HDRS ≥ 50%. Rm: HDRS < 7
Shelton, 2001	MADRS + HDRS	Rp: ↓ MADRS ≥ 50%. Rm: NS
Siwek, 2009	MADRS + BDI + CGI + HDRS	Rp: ↓ MADRS/CGI o HADR/CGI ≥ 50%. Rm: MADRS/CGI criterio ≤ 10 o HADR/CGI ≤ 7 o BDI/CGI criterio ≤ 9
Sobis, 2010	21-HAMD + MADRS + BDI	Rp: NE. Rm: NE
Sokolski, 2004	HAMD, HARS, BRMS + ZDI	Rp: HAMD score < 21
Suffin, 2007	BDI + HAMD + CGI	NE

BAS: Barnes' Akathisia Rating scale; BDI-II-SR: Beck Depression Inventory II (self report); BPRS: Brief Psychiatry Rating Scale; BRMS: Bech-Rafaelsen Melancholia Scale; BVMT (R): Brief Visuospatial Memory Test (Revised); CANTAB: The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CGI-I/S: Clinical Global Impression Improvement/Severity; CORE: Psychomotor dysfunction; COWAT: Controlled Oral Word Associated Test; CST: Color Stroop Test; DSS-WAIS: Digit Span Subtest from the Weschler Adult Intelligence Scale; DSyS-WAIS: Digit Symbol Test from the Weschler Adult Intelligence Scale; EPSS: Extra-pyramidal Symptom Rating Scale; GAF: Global Assessment of Function; GDS: Global Depression Scale; GOAT: Galveston Orientation and Amnesia Test; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD/HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; HVLT: Hopkins Verbal Learning Test; IDS-SR: Inventory of Depressive Symptoms—Self Report; M: Modified to reflect preceding 24h; LSR: Life Satisfaction Rating; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; NE: No especificado; PGI-I: Patient Global Impressions Improvement Scale; PNSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RBMT: Rivermead Behavioral Memory Test; RM: Remisión; RP: Respuesta; SRDS: Self Reporting Depression Scale; SAFTEE: Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects; TESS: Treatment Emergent Symptom Scale; SF: Short Form; SF-36-HS: Short Form 36 Health Survey; TMT-AB: Trail Making Test Parts A and B; 16-Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; VAS: patients' subjective perception of improvement; WAIS-R: Weschler Adult Intelligence Scale - Revised; WMS: Weschler Memory Scale; ZDI: Zung Depression Inventory.

#### **4.4. Resultados evaluados**

A continuación se presentan los resultados obtenidos de las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados incluidos en esta revisión.

##### **4.4.1. Revisiones sistemáticas**

Los resultados de cada una de las revisiones sistemáticas incluidas en esta revisión se presentan a continuación (por orden alfabético).

##### **Barowsky (2006)**

Los ECA incluidos en esta revisión (se refieren a unos 200 estudios, aunque no se especifica el número exacto) evalúan la efectividad de las estrategias de aumento con litio, antipsicóticos (risperidona, ziprasidona, yaripiprazol), hormona tiroidea, buspirona, esteroides (estrógenos, testosterona, prednisona), pindolol, omega-3 los ácidos grasos trans, modafinilo, estimulantes, yohimbina, las benzodiazepinas, la pergolida y la lamotrigina. También revisan las estrategias de combinación con mirtazapina, trazodona, nefazodona, AD tricíclicos, buopron e IRSN. La DRT se definió incluyendo todas las fases del modelo de Thase y Rush (1997).

Basados en la evidencia científica disponible, los autores concluyen que el litio, algunos antipsicóticos y la hormona tiroidea son las sustancias que más apoyo empírico presentan para la estrategia de aumento. Para las estrategias de combinación, especialmente con los ISRS, la sustancia más estudiada son los heterocíclicos, como la trazodona, mirtazapina y la nefazodona, que fueron llamados desde los años 80' AD de segunda y tercera generación.

No obstante, los autores afirman que las estrategias de aumento más comúnmente utilizadas en la práctica clínica para tratar la depresión son precisamente

las que presentan menor evidencia científica (Barowsky, 2006) y que existe una gran heterogeneidad en cuanto al tipo de agentes utilizados.

Los autores sugieren que antes de prescribir, los profesionales sanitarios han de sopesar no sólo las sustancias homologadas por la FDA, sino también la farmacodinamia y evidencia científica sobre estas estrategias de aumento y combinación. Además, recomiendan que teniendo en cuenta la evidencia existente en éstas áreas, los profesionales sanitarios tendrían que tener en cuenta el contexto clínico donde realizan su trabajo (p. ej. ambulatorio u hospitalario), para tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica que estén acordes con las necesidades específicas y situaciones reales de los pacientes que sufren de DRT.

### **Bauer (2009)**

Esta revisión estudia la evidencia del efecto de la venlafaxina con otros AD para la DRT definida como la falta de respuesta a un ensayo AD adecuado. Entre los 63 estudios incluidos en la revisión, hay treinta y cuatro ensayos que compararon la eficacia de la venlafaxina con los ISRS, dieciocho con los AD tricíclicos, diez estudios con AD alternativos y tres estudios con placebo. Después de revisar la evidencia, sólo se encontraron cinco ECA sobre el efecto de la venlafaxina frente a sertralina y bupropion, fluoxetina, citalopram, paroxetina y varios agentes (principalmente ISRS), para la DRT. En la mayoría de estos estudios se define la DRT como el fracaso de un tratamiento previo.

Los autores concluyen que la venlafaxina se presenta más eficaz que otros antidepresivos, tanto para la respuesta y la remisión de la DRT. Asimismo destacan el papel de la venlafaxina en la prevención a largo plazo de recaídas y recurrencia de la depresión en pacientes resistentes al tratamiento.



**Berlim (2007)**

En esta revisión, los autores resumen las definiciones conceptuales y operacionales de la DRT mediante la revisión sistemática de los ECA. La revisión incluye un total de 47 estudios, encontrando seis criterios diferentes para definir DRT (variando desde la falta de respuesta a un tratamiento AD a la falta de respuesta a dos o más antidepresivos de diferente clase), once términos para describir la resistencia o refractariedad en la depresión y una amplia variedad de lo que se considera dosis mínima de medicación y duración de los ensayo clínicos en depresión para que pueda ser considerada refractaria. En general, los autores concluyen que los ECA difieren con respecto a la mayoría de los problemas conceptuales y metodológicos relacionados con la DRT, incluyendo la falta de métodos sistemáticos para reunir datos y evaluar los tratamientos anteriores.

**Bshor (2006)**

Esta revisión evalúa la evidencia clínica y las hipótesis sobre el modo de acción de la adición de litio a un antidepresivo en la fase aguda del tratamiento de los pacientes con DRT, que no han respondido satisfactoriamente al tratamiento con monoterapia AD. En esta revisión se incluyeron 28 estudios, con un total de 838 pacientes de los cuales un 10% sufría de depresión bipolar.

La mayoría de los estudios incluidos demuestran una eficacia significativa con el aumento de litio en los pacientes que muestran una respuesta parcial (o no respuesta) al tratamiento con AD y recomiendan la administración de la estrategia de aumento con litio durante al menos un período de dos a cuatro semanas, para permitir la evaluación de la respuesta del paciente. En general, aproximadamente 50% de los pacientes en

estos estudios fueron sensibles al aumento con litio y aproximadamente el 20% de los pacientes respondieron en la primera semana.

Los autores concluyen que el aumento de litio se recomienda como una estrategia de tratamiento de primera línea para pacientes con un episodio depresivo mayor, que no respondieron adecuadamente al tratamiento con AD. No obstante, afirman que se necesitan más estudios doble-ciego y aleatorizados con mayores muestras, que estudien los efectos de la monoterapia con litio en comparación con la estrategia de aumento de los AD con esta sustancia.

### **Bschor (2010)**

El principal objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis ha sido evaluar los estudios controlados que comparan la estrategia de cambio a otro antidepresivo con la continuación del antidepresivo inicial en pacientes con DRT. La DRT se define con una falta de respuesta a la monoterapia AD durante al menos 4 semanas de duración, a una dosis estándar o superior.

Se encontraron sólo 3 estudios, por lo que los autores afirman que a pesar de que la estrategia de cambio de AD es una práctica muy extendida, no hay suficiente evidencia científica que la avale por lo que los autores llaman la atención de los clínicos a utilizar otras estrategias como la TEC o el aumento con litio, a pesar de que éstas tampoco están exentas de efectos secundarios.

La generalización de los resultados de este estudio es limitada, poniendo de relieve la necesidad de más estudios controlados sobre la estrategia de cambio de AD.

**Daban (2008)**

Esta revisión sistemática evalúa la seguridad y la eficacia de la estimulación del nervio vago (VNS, por sus siglas en inglés) en pacientes con DRT (unipolar y bipolar), entendida como la no respuesta en la fase aguda del tratamiento o la existencia de una recaída temprana después de haber alcanzado la remisión. Se incluyeron 18 estudios, 17 fueron estudios abiertos y sólo un ECA, por lo tanto, el MA no fue posible.

Los autores discuten las numerosas ventajas que tiene la VNS en comparación con los tratamientos AD disponibles, entre los que cabe destacar su efecto AD a largo plazo, la solución al problema de cumplimiento, generalmente asociado a los tratamientos habituales, la ausencia de efectos adversos cognitivos o efectos adversos durante el embarazo, la posibilidad de remisión sostenida de la depresión, las posibles mejorías en las fases del sueño, así como un efecto positivo ante la ansiedad por comer alimentos dulces. No obstante, a pesar de estas ventajas y aunque la VNS podría ser vista como una nueva y prometedora forma de tratamiento, los autores concluyen que no se puede utilizar en todo tipo de pacientes, sino en aquellos con depresión severa ya que se trata de un tratamiento del que se desconoce su mecanismo de acción, efectos secundarios a largo plazo y su relación coste-efectividad para la DRT.

**Dodd (2005)**

Esta revisión incluyó 24 estudios, 8 ECA y 16 ensayos abiertos. Todos ellos utilizan la estrategia de combinar AD con diferentes mecanismos de acción, excepto 2: un ECA con un grupo de TEC y un estudio abierto que combina dos AD con el mismo mecanismo de acción, los ISRS fluoxetina y citalopram. En esta revisión, la DRT es entendida como la falta de respuesta o respuesta parcial a la monoterapia con AD.

Los autores afirman que la evidencia científica disponible sugiere que la combinación de AD con diferentes mecanismos de acción produce algunos resultados favorables en las siguientes combinaciones: bupropión con un ISRS, reboxetina con un ISRS, venlafaxina con mirtazapina y un IMAO con un tricíclico (ATC). Sin embargo, los autores concluyen que son necesarios estudios bien diseñados, con grupos placebo controlados que evalúen la eficacia de la combinación de AD; así mismo es necesaria la elaboración de directrices para la utilización de esta estrategia, que incluyan la dosis y la duración de los ensayos. Los autores llaman la atención sobre los posibles riesgos potenciales como el síndrome de la serotonina cuando la combinación incluye inhibidores de la MAO.

#### **Fekadu (2009)**

Esta RS incluye 9 estudios observacionales para sintetizar la evidencia científica sobre los resultados a largo plazo para pacientes con DRT, definida ésta como la falta de respuesta a por lo menos un medicamento AD (Thase y Rush, fase I). Se incluyeron nueve estudios de seguimiento con resultados dimensionales o categoriales. De los datos extraídos en relación con el resultado global de la remisión, recaída, recurrencia, resultados sociales y factores pronóstico, los autores concluyen que la DRT tiene graves consecuencias clínicas y sociales, pero los datos científicos disponibles sobre el curso a largo plazo de la misma son muy limitados.

Los autores sugieren la necesidad de un criterio estándar de diagnóstico, tratamiento y modelos por fases de la DRT que incluyan los factores relevantes que pueden contribuir a este trastorno como el seguimiento a largo plazo, el papel de los síntomas residuales en el curso de la DRT y las medidas globales de resultado.

**Lam (2002)**

Esta revisión tuvo como objetivo evaluar críticamente la evidencia de la eficacia de la combinación de AD en el tratamiento de la DRT (respuesta parcial o no respuesta al tratamiento AD). Se hallaron 27 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, 5 eran ECA y 22 estudios abiertos, todos ellos evaluaron las siguientes estrategias de combinación: IMAO (Inhibidores de Monoamino Oxidasa) con ATC (Antidepresivos Tricíclicos), ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) con ATC/AHC (Antidepresivos Heterocíclicos), los ISRS con los ISRS, RIMA (Reversibles Inhibidores de la recaptación de la Monoamino Oxidasa) con ATC, RIMA con ISRS, BUP (Buroprión) con ISRS/IRSN (Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina), NRI (Inhibidores de la Recaptación de la Noradrenalina) con ISRS, Nassa (Antidepresivos de Noradrenalina y Selectivos de la Serotonina) con ATC, Nassa con los ISRS y los IRSN con ATC. A partir de los 24 estudios que informaron sobre las tasas de respuesta, la tasa media de respuesta global fue 62,2%.

Los autores mencionan algunas limitaciones importantes a la hora de describir la eficacia de la combinación de AD en pacientes con DRT debido a: la heterogeneidad de las definiciones de DRT, la variedad de tratamientos previos utilizados antes de la utilización de la estrategia de combinación, la variedad de dosis y duración de los tratamientos de combinación, la heterogeneidad de las medidas de resultado y las definiciones de respuesta clínica utilizadas, el pequeño tamaño muestral y los efectos no específicos o placebo que podrían no estar siendo considerados debido al diseño de los estudios (la mayoría abiertos). En este sentido, es difícil comparar los tratamientos de combinación, en particular con la monoterapia, con lo que los autores concluyen que aún cuando algunos pacientes pueden responder a tratamientos de combinación, éste no puede ser recomendado como tratamiento de primera línea para DRT ni como

tratamiento de mantenimiento. Los autores insisten en que aún no existen pruebas suficientes sobre estas cuestiones y que los profesionales deben evaluar el estado clínico de los pacientes, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos de diferentes enfoques de tratamiento.

### **Lam (2008)**

En esta RS los autores incluyeron 24 estudios con una muestra total de 1092 pacientes. Los ECA incluidos tienen tamaños muestrales pequeños, tratamientos de corta duración (media de dos semanas) y sin un seguimiento sistemático después de interrumpir el tratamiento. En esta revisión se consideró DRT a todos los episodios de depresión que son refractarios a uno o más AD.

Con una tasa de respuesta y remisión del 25% y 17% y del 9% y 6% para los grupos de tratamiento con ETMr y los grupos de terapia simulada, respectivamente, los autores concluyen que el tratamiento conjunto con ETMr tiene pocos efectos adversos, es bien tolerado por los pacientes y puede ser eficaz para los pacientes con DRT. Sin embargo, futuras investigaciones deben tener en cuenta no sólo la definición de DRT sino también el uso de muestras homogéneas en relación a la fase de resistencia al tratamiento y con referencia al uso de las mismas medidas de respuesta y remisión.

### **McPherson (2005)**

Se trata de una RS de todos los estudios (controlados y no controlados) para evaluar las intervenciones psicológicas en el abordaje de la DRT, entendida ésta como la falta de respuesta a al menos un AD. Se incluyeron 12 estudios, de los que sólo 4 fueron ECA. Todos los estudios incluidos usaron tratamientos cognitivo-conductuales, excepto uno que utilizó un tratamiento psicoeducativo.

Después de revisar la calidad de los estudios, las definiciones de resistencia al tratamiento, las muestras, los tratamientos utilizados y su duración, las medidas de resultado, pruebas estadísticas y el seguimiento, los autores hacen algunas recomendaciones sobre las cuestiones metodológicas relativas a la investigación en el campo de la psicología.

Concluyen que, dada los resultados limitados que el uso de la farmacoterapia muestra en el campo de la DRT, existe un vacío significativo de evidencia científica sobre la eficacia de las intervenciones psicológicas; en este sentido, se recomienda realizar ensayos clínicos sobre tratamientos psicológicos para la DRT. Estos estudios deberían utilizar grandes muestras y poner a prueba una amplia variedad de terapias psicológicas, un amplio repertorio de medidas de resultado como el funcionamiento global y la calidad de vida y considerar períodos de seguimiento mayores que pudieran reflejar la naturaleza clínica crónica y recurrente de la DRT.

### **Ruhé (2011)**

Esta revisión tuvo como objetivo identificar los modelos por fases para la DRT y compararlas con respecto a su utilidad predictiva y fiabilidad.

Se incluyeron 11 estudios. Los autores encontraron cinco modelos por fases: el Formulario de Historia de Tratamientos con AD (ATHF: Antidepressant Treatment History Form), el modelo de Thase y Rush (TRSM; Thase and Rush Staging Model), el modelo por fases europeo (European Staging Model; ESM), el modelo del Hospital General de Massachusetts (Massachusetts General Hospital Staging Model; MGHSM) y el modelo por fases del Hospital Maudsley (MSM; Maudsley Staging Model).

Los autores encontraron que la estratificación de la DRT es parte de una aproximación más general al trastorno depresivo mayor (TDM), con tres perspectivas principales:

- 1) El curso natural del TDM se basa exclusivamente en el curso y la gravedad de la enfermedad;
- 2) Hay determinadas variables pronósticas o biomarcadores (análogos a los utilizados en oncología).

Estas dos perspectivas se combinan en el MSM.

- 3) Las experiencias previas de tratamiento se toman como guía a diferentes opciones de tratamiento.

Esta última perspectiva es abordada por el ATHF, TRSM, ESM y los modelos de MGHSM.

Después de revisar estos modelos por fases, los autores concluyen que a pesar de que la validez de estos modelos fue evaluada en seis estudios, la fiabilidad aún tiene que ser valorada en profundidad. Se recomienda continuar el estudio de la fiabilidad y la sensibilidad/especificidad de los modelos por fases para la DRT.

Los autores recomiendan que estos modelos han de tener en cuenta posibles factores asociados, como la existencia o no de comorbilidad psicopatológica y somática y/o el uso previo de tratamiento con psicoterapia, enriqueciendo la forma de estratificar por fases a la DRT. Así los clínicos podrían identificar mejor a los pacientes y, por tanto, mejorar la selección de los tratamientos y disminuir la duración de la enfermedad.



**Sarnecki (2011)**

En esta revisión de ensayos clínicos se evalúa la efectividad de la estimulación cerebral profunda para la DRT (en diferentes fases del modelo de Thase y Rush). De los 5 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, los datos de cincuenta pacientes fueron analizados en conjunto. Se encontró respuesta en el 58% de los pacientes y el 26% por ciento fueron considerados en remisión. Estos resultados implican que las posibilidades de mejora de la DRT con la estimulación cerebral profunda (ECP) son favorables y que parece que el procedimiento no causa efectos adversos neuropsicológicos (aparte del enlentecimiento de la velocidad motora).

Los autores concluyen que debido a la falta de rigor metodológico en los estudios, los pequeños tamaños muestrales, las diferentes zonas de estimulación cerebral utilizadas y la falta de resultados a largo plazo, es necesario realizar más estudios de investigación para determinar con mayor fiabilidad factores que pueden estar influyendo, como las áreas de estimulación más beneficiosas, los parámetros de estimulación y el riesgo y los efectos secundarios para los pacientes con DRT.

**Stimpson (2002)**

El objetivo de esta RS es resumir los resultados de los ECA que han evaluado la eficacia de una intervención farmacológica o psicológica para la DRT, entendida como la no respuesta a una dosis de AD recomendada por un mínimo de 4 semanas. Se incluyeron 16 ECA, ninguno de los cuales evaluó la eficacia de la psicoterapia para la DRT. Los estudios incluidos se clasifican en una de las siguientes cuatro categorías: comparación de un tratamiento con AD frente a un tratamiento placebo, comparación de una estrategia de aumento en comparación con placebo, comparación de dos tratamientos y estrategias de aumento sin grupo placebo.

Los estudios incluidos en esta revisión tenían limitaciones metodológicas, que junto con la diversidad de las intervenciones utilizadas, no permitieron realizar una síntesis cuantitativa. Entre todos los tratamientos incluidos en esta revisión, hay cierta evidencia sobre el beneficio de aumentar el efecto de un AD con litio, pero esta evidencia es muy débil. Los autores llegan a la conclusión de que incluso cuando la DRT es común en la práctica clínica, se necesitan más investigaciones porque la evidencia no es lo suficientemente fuerte como para establecer una guía clínica a seguir para el manejo de este trastorno.

### **Thomas (2010)**

En este estudio se revisa la evidencia disponible sobre la eficacia de la lamotrigina en la DRT después de al menos un ensayo AD. Se incluyeron 10 estudios, un ECA con 23 pacientes (incluyendo el trastorno bipolar), 3 estudios retrospectivos y 6 estudios abiertos observacionales o aleatorizados.

Los autores encontraron que sólo existe evidencia preliminar en el uso de lamotrigina como terapia de aumento, con un solo ECA publicado hasta la fecha sobre este tema cuya muestra incluye pacientes con depresión tanto unipolar como bipolar. Por lo tanto, concluyen que se necesitan más investigaciones para evaluar la eficacia de la terapia de aumento con lamotrigina en pacientes unipolares con DRT.

### **Trivedi (2010)**

El objetivo de esta RS fue examinar la utilidad de la psicoterapia en el tratamiento de la DRT, entendida ésta como una no remisión o remisión parcial después del tratamiento con una dosis adecuada de AD durante seis semanas o más. Se incluyeron 13 artículos con un total de 592 pacientes evaluados. De estos estudios 7

incluyen la psicoterapia: 5 como una estrategia de aumento de los AD y 2 como tratamiento de sustitución.

A partir de sus resultados, los autores observaron que, si bien la evidencia científica muestra resultados mixtos en cuanto al uso de la psicoterapia en la DRT, existe heterogeneidad en los diseños de estudio, diversas definiciones de DRT, limitaciones en las muestras y medidas de resultado utilizadas, así como un número limitado de ensayos de buena calidad que han de mejorarse para garantizar la aplicabilidad de los resultados de la investigación a la práctica clínica habitual. Teniendo en cuenta que los estudios presentan diferentes niveles de calidad, éstos muestran que la psicoterapia parece ser beneficiosa para el tratamiento de la DRT y tiene varias ventajas como por ejemplo, las cogniciones y comportamientos desadaptativos característicos del TDM pueden ser modificados con técnicas de psicoterapia, como la reestructuración cognitiva, activación conductual o entrenamiento de habilidades. Utilizar la psicoterapia puede ayudar a mitigar el problema de los efectos secundarios que disminuyen la calidad de vida de las personas e influyen en la adherencia al tratamiento.

#### ***4.4.1.1. Resumen de las revisiones sistemáticas***

De entre las 16 RS incluidas en este trabajo, 13 entienden la DRT como el fallo a un tratamiento AD, con la consideración especial que una incluye respuesta parcial (Lam, 2008) y 6 especifican la falta de respuesta a 1 o más AD (Berlim, 2007; Bschor, 2006; Fekadu, 2009; Lam, 2002; McPherson, 2005; Thomas, 2010). Dos RS (Barowsky, 2006; Sarnecki, 2011) consideran todas las fases de Thase y Rush (1997) y una de las revisiones habla de los modelos por fases para la DRT.

En general, las revisiones sistemáticas incluidas en esta revisión, se pueden agrupar en ocho áreas de investigación: 1) definición de la DRT y modelos por fases, 2) resultados a largo plazo, 3) fármacos antidepresivos (venlafaxina), 4) estrategia de cambio de AD, 5) estrategia de combinación de AD, 6) estrategia de aumento de AD; 7) tratamientos psicológicos y, 8) tratamientos somáticos.

1) *Definición de la DRT y modelos por fases*: En general, los resultados de los ECA difieren en relación con la mayoría de los aspectos conceptuales y metodológicos relacionados con la DRT, esto es: número y tipo de ensayos previos fallidos necesarios para establecer un diagnóstico de DRT, la definición de la idoneidad del tratamiento (la dosis, pasos y la duración), la definición de la respuesta al tratamiento y la evaluación de los diagnósticos primarios y de la comorbilidad. Dentro de los cinco modelos por fases que se encuentran en la literatura, el de Thase y Rush es el más ampliamente utilizado. Sin embargo, dada la diversidad de modelos utilizados en la literatura, se hace necesaria la realización de investigación adicional sobre la fiabilidad y la utilidad predictiva de éstos con el fin de mejorar la generalización de los resultados de los estudios clínicos y la prestación de servicios a los pacientes con DRT.

2) *Resultados a largo plazo para los pacientes con DRT*: a pesar de que la DRT se asocia con un peor curso clínico, con peores consecuencias clínicas y sociales, sobre todo entre aquellos que requieren de múltiples medicamentos AD, hasta la fecha la evolución a largo plazo de la DRT se basa en un grupo heterogéneo de estudios de calidad metodológica limitada. Para poder ampliar los conocimientos existentes sobre la DRT y sus efectos a largo plazo, se hace necesario un mayor número de investigaciones que cuenten con una buena calidad conceptual y metodológica.

- 3) *Fármacos antidepressivos (venlafaxina)*: un MA ofrece evidencia sobre la eficacia clínica de la venlafaxina en la consecución de la respuesta terapéutica y la remisión en pacientes con depresión y parece ser más eficaz en su tratamiento que los ISRS y por lo menos tan eficaz como los antidepressivos tricíclicos.
- 4) *Estrategia de cambio de AD*: en un MA el cambio de AD no fue superior a continuar con el AD inicial ni mostró ventajas significativas. Existe una discrepancia entre la evidencia publicada y la decisión de cambiar con frecuencia los AD en la práctica clínica, esto indica la importancia de realizar más estudios controlados en este ámbito de incertidumbre terapéutica.
- 5) *Estrategia de combinación de AD*: los datos de la literatura sugieren que la combinación de AD con diferentes mecanismos de acción es una estrategia que parece efectiva, con cierto éxito observado en la combinación de bupropión con un ISRS, reboxetina con un ISRS, mirtazapina con venlafaxina y un IMAO con un ATC. Sin embargo, es importante evaluar mejor la eficacia del tratamiento de combinación de AD utilizando diseños de investigación que puedan determinar la eficacia de la combinación frente a la monoterapia con un fármaco diferente.
- 6) *Estrategia de aumento*: a pesar de que añadir litio se recomienda como una estrategia de tratamiento de primera línea para pacientes con un EDM que no responden adecuadamente al tratamiento estándar de AD en las directrices internacionales y revisiones, aún existe escasa evidencia de la utilización de otros compuestos como la lamotrigina. Aunque hoy en día hay pocos estudios controlados sobre las estrategias de aumento, siguen siendo las más comúnmente utilizadas en DRT, junto con la estrategia de cambio de AD.

- 7) *Tratamientos psicológicos para la DRT*: los tratamientos psicológicos para la depresión son una práctica usual y frecuentemente se recomienda tras el fracaso de la medicación, no obstante la evidencia científica sobre su efectividad es escasa. Se requieren estudios con un diseño controlado sobre la efectividad de los tratamientos psicológicos para los pacientes con DRT, así como una evaluación del uso de la psicoterapia como tratamiento de segunda opción en pacientes que no han respondido al tratamiento inicial con AD. Desde esta disciplina también es importante elaborar una definición estandarizada y normalizada de la DRT para facilitar las comparaciones entre estudios.
- 8) *Tratamientos somáticos*: con la estimulación cerebral profunda (ECP), sólo un porcentaje moderado de pacientes obtiene una mejora, pero los resultados no son generalizables ya que los tamaños de las muestras son pequeños y se necesita una metodología de investigación más adecuada. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en los pacientes con DRT parece proporcionar beneficios significativos en los estudios de tratamiento a corto plazo, pero las tasas de respuesta y de remisión relativamente bajas, la corta duración del tratamiento y la ausencia de estudios de seguimiento sugieren que es necesario más investigación en este ámbito antes de poder considerar la EMTr como tratamiento de monoterapia de primera línea para el abordaje terapéutico de la DRT. En lo que respecta a la estimulación del nervio vago (VNS) a pesar de que parece ser un enfoque prometedor para el tratamiento de la DRT, los resultados favorables se presentan fundamentalmente en estudios abiertos, siendo necesario ECA adicionales para confirmar su eficacia. En general, para estos tres tratamientos somáticos las áreas de estimulación más beneficiosas, los parámetros específicos de estimulación y los efectos secundarios están aún por definir.

#### **4.4.2. Ensayos clínicos aleatorizados**

Los resultados encontrados en los 24 ECA incluidos en esta revisión sistemática se describen a continuación atendiendo al tipo de tratamiento investigado.

##### ***4.4.2.1. Tratamiento farmacológico***

A continuación se presentan los resultados obtenidos en los artículos incluidos en esta revisión sistemática en relación a diferentes sustancias utilizadas -solas o en combinación- para el tratamiento de la DRT. Los efectos adversos se presentan dentro del apartado 4.5, otras medidas de resultado.

###### ***4.4.2.1.1. Terapia de aumento de los antidepresivos***

Cinco estudios comparan la eficacia del tratamiento con AD actual con el aumento de otras sustancias, incluyendo: pindolol (Sokolosky, 2004), litio y lamotrigina (Schindler, 2007), lamotrigina (Santos, 2008), zinc (Siwek, 2009) y risperidona (AA), valproate, buspirona, trazodona y hormona tiroidea en una muestra de pacientes chinos que sufrían de DRT (Fang, 2011). En todos los ensayos se entiende la DRT como la falta de respuesta al tratamiento con al menos dos AD de diferentes clases, a dosis máxima tolerada (Thase y Rush fase II). Sólo uno de los estudios llevó a cabo un seguimiento (Fang, 2011). Aunque este estudio incluye un AA (risperidona) entre las sustancias utilizadas, los resultados se comentan en este apartado porque la risperidona se compara con otras sustancias para el aumento de la paroxetina (variable independiente).

En general, no se observaron diferencias significativas desde un punto de vista dimensional o categorial (de respuesta y remisión) en las puntuaciones obtenidas en relación a la intensidad de los síntomas de acuerdo a las medidas de resultado primarias

(17-HAMD, MADRS, CGI) que se utilizaron en los estudios con lamotrigina (Santos, 2008), zinc (Siwek, 2009) o risperidona, valproate, buspirona, trazodona y hormona tiroidea (Fang, 2011).

Sin embargo, dos estudios mostraron una respuesta clínicamente significativa mejor en el grupo de tratamiento frente al grupo placebo (Schindler, 2007; Sokolski, 2004). En el estudio de Schindler (2007) los porcentajes para remisión y respuesta en el grupo de tratamiento con lamotrigina fueron del 23% y 53% respectivamente, frente a un 18% y 41% de remisión y repuesta en el grupo de litio. En el estudio de Sokolski (2004) los sujetos tratados con pindolol experimentaron una disminución del 50% en las puntuaciones del HAMD en una media de 2,5 semanas y el 75% de los pacientes que recibieron pindolol obtuvieron puntuaciones en el HAMD menores a 7 al finalizar el tratamiento.

#### *4.4.2.1.2. Antidepresivos frente a otros antidepresivos*

Dos estudios compararon la eficacia de un AD con otro para la DRT, definida ésta como dos ensayos AD consecutivos fallidos (Thase y Rush fase II). Uno de ellos (Fang, 2010) compara tres antidepresivos, dos de ellos IRSN (venlafaxina y mirtazapina) y un ISRS (paroxetina). El segundo estudio (Rosso, 2011) compara la duloxetina (un IRSN) con el buopron (un Inhibidor de la recaptación de Dopamina IRDop). Ninguno de ellos llevó a cabo un seguimiento.

Fang (2010) compara la eficacia de la venlafaxina, mirtazapina y paroxetina en una muestra de pacientes chinos que sufren de DRT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las tasas de remisión ( $HRSD-17 \leq 7$ ), aunque los resultados fueron más altos en el grupo de paroxetina (46%), seguidos por el grupo de venlafaxina (42,0%) y por último el de mirtazapina (36,4%).



Del mismo modo, no hubo diferencias significativas entre los grupos ni en las medidas de resultados secundarias sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes (The Short Form-36 Health Survey) y el funcionamiento social (Life Satisfaction Rating -Scale), ni en la presencia o gravedad de los eventos adversos.

El estudio de Rosso (2011) tenía como objetivo comparar la eficacia de seis semanas de tratamiento con dos compuestos de diferente mecanismo dual de acción (duloxetina y bupropión), en pacientes que no respondieron previamente a dos ensayos clínicos consecutivos con un ISRS en dosis terapéutica completa por lo menos durante cuatro semanas. Estos autores encontraron tasas de respuesta y remisión relativamente altas en los grupos de tratamiento, comprendidas entre un 60% y 70% de pacientes que respondieron al tratamiento y aproximadamente 30%- 40% de remisión. A pesar de que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en la evaluación al final del tratamiento, ni en las puntuaciones medias de las escalas de calificación, ni en las medidas de eficacia cualitativa, se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas intragrupo, para cada una de las condiciones de tratamiento, desde el inicio hasta la evaluación final (HAM-D-17 y CGI).

#### *4.4.2.1.3. Antipsicóticos atípicos frente a otros tratamientos*

Se encontraron 2 estudios que investigan sobre la efectividad de los antipsicóticos atípicos (AA). Uno de ellos (Chaput, 2008) investiga sobre la efectividad de la quetiapina (AA) con Terapia Cognitivo Conductual (TCC) frente a placebo con TCC. El otro compara el AD fluoxetina (un ISRS) frente a la olanzapina (AA) y la combinación de ambos (Shelton, 2001). La DRT es entendida como la no respuesta ante 2 o más tratamientos AD de clases diferentes, tras 8 y 4 semanas de tratamiento, respectivamente. Ninguno de los dos estudios llevó a cabo un seguimiento.

Chaput (2008) compara el antipsicótico atípico quetiapina con la TCC frente a placebo con TCC. Los resultados de este estudio mostraron una mejoría significativa, aunque modesta en las medidas de eficacia primaria (HRSD y MADRS) y secundarias (HADS, Q-LES-Q) del grupo que recibió la combinación de quetiapina y TCC, siendo el porcentaje medio de reducción en estas escalas de un 30%. Aunque los pacientes en el grupo placebo con TCC tuvieron una tasa de abandonos más alta, los pacientes que terminaron el estudio (50%, n= 5) mostraron una mejora en las medidas de resultado primarias, no obstante las diferencias con respecto a la línea base no fueron significativas en la mayoría de las medidas, excepto en dos medidas secundarias relacionadas con la gravedad (CGI-S) y la mejora de la depresión (CGI-I).

En el estudio de Shelton (2001) se encontró que la combinación del AD fluoxetina con el AA olanzapina produjo mejorías significativamente superiores en la reducción media de las puntuaciones (-13, 6 puntos) en el MADRS en comparación con cualquiera de estas sustancias por separado (olanzapina -2,8 puntos y fluoxetina -1,2 puntos). El 60% de los pacientes de este grupo respondieron al tratamiento (mejoría  $\geq$  50% en la MADRS), encontrándose una diferencia significativa sólo con respecto al porcentaje de pacientes que respondieron en el grupo tratado con olanzapina (0%), pero no en comparación con el grupo de pacientes tratados con fluoxetina (10%). Estos resultados se mantuvieron durante las siguientes 8 semanas de mantenimiento (fase abierta) solo en el caso de los pacientes en el grupo que recibió la combinación de ambas sustancias.

#### *4.4.2.1.4. Prescripción de antidepresivos guiada por EEG*

Se encontró un estudio sobre la eficacia de la prescripción de AD guiada por los datos de un encefalograma. Aunque Suffin (2007) no especifica en este estudio los AD

utilizados, parte de la idea de que la heterogeneidad de la respuesta a la medicación indica una diversidad dentro de la neurofisiología de los trastornos, hipotetizando que el poder distinguir la anormalidad neurofisiológica en cada individuo, guiará a los médicos en la selección de la medicación neuroactiva en base a criterios fisiológicos, mejorando así la adecuación terapéutica a cada individuo.

En este estudio, sin fase de seguimiento y sin efectos adversos reportados, se comparan los resultados de las prescripciones psiquiátricas de medicación con o sin la predicción de resultados siguiendo un electroencefalograma (EEG). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el post-tratamiento en la reducción media de las puntuaciones en el HAMD y BDI para los pacientes tratados sin la ayuda del EEG (25% y 11%, respectivamente) frente a los tratados con la ayuda del EEG (60% y 50%, respectivamente). Así mismo, las puntuaciones en la CGI en los pacientes tratados sin la ayuda del EEG fue de 0 ó 1 mientras que del grupo tratado siguiendo el EEG 3 pacientes tuvieron una puntuación final de 3, y 4 pacientes una puntuación final de 2. Sólo uno de seis pacientes (16,7%) mostró una mejora clínica (respuesta) con la opción de medicación no guiada por el EEG, comparado con seis de siete (85,7%) pacientes tratados siguiendo la lectura del EEG. Un resultado que los autores describen como inesperado en una muestra de pacientes con depresión crónica y refractaria, es que 3 de los 7 pacientes en el grupo de tratamiento guiado por el EEG alcanzaron la remisión (CGI= 3).

Aunque los autores informan que el tamaño de la muestra y la falta de cegamiento de los clínicos son limitaciones importantes en este estudio, concluyen que el tratamiento de los pacientes con depresión refractaria siguiendo los datos del EEG puede ayudar a realizar una elección más adecuada de la medicación para cada paciente, consiguiendo así mejores efectos antidepresivos.

#### ***4.4.2.2. Tratamientos de estimulación***

En este apartado se recogen todas las técnicas comúnmente llamadas “somáticas”, técnicas de estimulación cerebral que pueden ser invasivas o no. En la revisión se encontraron un total de 12 estudios que utilizan variaciones en la intensidad y duración de la estimulación. En uno de los estudios se explora la eficacia de la magnetoestimulación para la DRT (Sobis, 2011), en otro estudio se evalúa la eficacia de la Estimulación Magnética Transcraneal Profunda (EMTp; Levkovitz, 2009) y en el resto de estudios (n=10) se analiza la eficacia de la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr; Avery, 2006; Boutros, 2002; Fitzgerald, 2007; Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; García-Toro, 2001a; García-Toro, 2006; Kauffman, 2004; Padberg, 2002; Rosa, 2006).

##### ***4.4.2.2.1. Magnetoestimulación***

El estudio de Sobis, 2010 tuvo como objetivo verificar si la estimulación de campos magnéticos variables, como los utilizados en la EMT, pero mucho más débiles y con bajo valor de inducción, eran capaces de mejorar los efectos del tratamiento farmacológico con fluvoxamina en la DRT, entendida ésta como dos tratamientos AD fallidos, con al menos dos medicamentos de diferentes grupos, administrados en dosis relativamente altas durante por lo menos seis semanas. Después de 15 días de tratamiento se encontró una diferencia significativa entre el grupo tratado con magnetoestimulación y el grupo de pacientes con magnetoestimulación simulada: en el grupo activo las puntuaciones en el HDRS, BDI y MADRS fueron un 40,64%, 38,98% y 45,98% menores que en el grupo de tratamiento simulado. Los autores concluyen que la adición de magnetoestimulación durante dos semanas al tratamiento farmacológico reduce la intensidad de los síntomas en pacientes con trastornos depresivos resistentes a

los medicamentos, haciendo un llamado a la investigación de la estimulación magnética con campos magnéticos débiles, ya que podría aportar los mismos resultados que la estimulación con campos magnéticos más intensos, como los utilizados en la EMTr.

#### *4.4.2.2.2. Estimulación magnética transcraneal profunda*

El estudio de Levkovitz (2009) parte de la hipótesis de que la eficacia de la EMTr está limitada debido a que su efecto es en la corteza cerebral superficial, aunque se sabe que gran parte de la fisiopatología de la depresión está asociada con las regiones cerebrales más profundas. Así, llevan a cabo este estudio para probar la eficacia y seguridad de un nuevo instrumento de estimulación magnética transcraneal que permite la estimulación directa de las regiones del cerebro más profundas.

El estudio consistió en 20 sesiones (5 sesiones a la semana) durante 4 semanas a cuatro grupos de tratamiento, uno bilateral (intensidad 120%), otro bilateral con mayor efecto en el lado izquierdo (intensidad 120%), otro en el lado izquierdo a intensidad 110% y el último en el lado izquierdo a intensidad 120%. Durante el estudio hubo 10 abandonos: 2 pacientes respondieron bien antes de finalización del estudio, 1 tuvo molestias sensoriales, 3 no deseaban colaborar con el personal, 1 empezó TEC y 3 quisieron dejarlo.

En cuanto a la respuesta (disminución de al menos el 50% en el HAMD) los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos. El porcentaje de pacientes que respondieron fue del 47% (9/19) en los pacientes tratados bilateralmente, el 30% (6/20) en los pacientes tratados bilateralmente con mayor efecto en lado izquierdo y el 60% (6/10) en los pacientes del grupo tratado con estimulación izquierda a intensidad de 120%. Ninguno de los pacientes en el grupo de tratamiento en el lado izquierdo a intensidad de 110% mostró una respuesta. En las tasas de remisión

(puntuación en HAMD menor a 10) también se encontraron diferencias significativas entre estos tres grupos, siendo el porcentaje de remisión del 42% (8/19), el 10% (2/20) y el 50% (5/10), respectivamente, no mostrándose ninguna remisión en el grupo de estimulación izquierda a intensidad de 110%. Este mismo patrón se repitió en los resultados de la evaluación subjetiva de los pacientes en la escala BDI-II auto-administrada. Los resultados para la gravedad y ansiedad asociados, medidos con la CGI-S y la HAM-A no mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio, sin embargo sí mostraron una interacción significativa en la interacción grupo de tratamiento por número de sesión, que aunque no se detalla, mostrando patrones de cambio diferentes para los distintos grupos de tratamiento aunque los autores no especifican la diferencia entre estos patrones de cambio. Asimismo la edad de los pacientes se encontró asociada a la eficacia del tratamiento, beneficiando a los pacientes de mayor edad.

Se realizó un seguimiento a los tres meses, con la participación del 52% de los pacientes. El 41% de los participantes habían reanudado los medicamentos antidepressivos. Aunque no se especifica si fueron significativas o no, las tasas de respuesta entre los pacientes que participaron de este seguimiento fueron del 63%, 50%, 60% y 37% y las tasas de remisión en estos pacientes fueron del 52%, 25%, 50% y 25%, para el grupo estimulado bilateralmente, para el estimulado bilateralmente con mayor efecto en el lado izquierdo y para los dos grupos estimulados en el lado izquierdo a intensidad del 110% y 120%, respectivamente.

De acuerdo a los autores, estos resultados apoyan la eficacia de esta modalidad de EMTp ya que proporciona, de forma segura, estimulación a las regiones profundas del cerebro, siendo especialmente relevante con respecto a la zona izquierda de la corteza prefrontal que arrojó mayores tasas de respuesta y remisión en todas las medidas

tomadas, que los inducidos por la estimulación profunda bilateral, o la estimulación simulada, que no fue efectiva; esta respuesta clínica se mantuvo a los 3 meses de seguimiento. Los autores concluyen que no sólo ha de tenerse en cuenta que la intensidad de la estimulación es un factor crítico en el efecto terapéutico de EMTp, destacando la importancia de las intensidades de estimulación más altas, sino también que la lateralidad de la estimulación es un aspecto importante a tener en cuenta ya que los resultados sugieren que en los pacientes con depresión, la estimulación de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal izquierda es más eficaz que la estimulación en ambos hemisferios.

#### *4.4.2.2.3. Estimulación magnética transcranial repetitiva*

Entre los 10 estudios que evaluaron la eficacia de la EMTr, uno de ellos la comparó con la terapia electroconvulsiva (TEC; Rosa, 2006). Otro estudio comparó la estimulación en el lóbulo frontal izquierdo frente a un grupo de tratamiento simulado (García-Toro, 2001a). Dos estudios compararon la estimulación izquierda (Boutros, 2002) o derecha (Kauffman, 2004) del lóbulo prefrontal (DLPFC-I/D) frente a un grupo de terapia simulada. Tres estudios investigaron la eficacia de la EMTr en la DLPFC-I: 1 estudio frente a grupos de terapia simulada (Avery, 2006), 2 estudios frente a un área cortical establecida mediante una resonancia magnética (Fitzgerald, 2009a) o por tomografía computarizada por emisión de positrones (TEP; García-Toro, 2006). Y, por último, tres estudios evaluaron la eficacia diferencial de la frecuencia (alta o y baja), con o sin grupo de tratamiento simulado: un estudio exploró la estimulación con frecuencia alta de la DLPFC-I en comparación con un grupo estimulado con baja frecuencia en DLPFC-D (Fitzgerald, 2009b); uno comparó LDLPFC de alta frecuencia frente a LDLPFC de baja frecuencia, con un grupo de tratamiento simulado (Padberg, 2002); y

uno comparó el tratamiento a frecuencia alta en DLPFC-I frente a estimulación a baja frecuencia en DLPFC-D (Fitzgerald, 2007).

a) EMTr y TEC

El estudio de Rosa (2006) tenía como objetivo definir los efectos de la EMTr en comparación con la TEC. El porcentaje de respuesta tras 4 semanas de tratamiento (reducción de al menos el 50% en las puntuaciones de HDRS) fue del 40% en el grupo de TEC y 50% en el grupo de EMTr. No obstante esta diferencia no fue estadísticamente significativa, como tampoco lo fue en el porcentaje de remisiones (puntuación final de al menos 7 en HDRS) en ambos grupos, siendo de un 20% en el grupo de TEC y de un 10% en el grupo de EMTr. Aunque no hubo efecto significativo del grupo o de la interacción grupo por tiempo, sí apareció un efecto significativo de tiempo, encontrándose que las medidas de resultado mejoraron de forma similar en los dos grupos de tratamiento. Hubo 7 abandonos (5 del grupo de TEC), aunque no se especifica en qué momento del estudio ni los motivos de abandono. Por esto se llevó a cabo un análisis por intención a tratar en el que tampoco se encontraron diferencias significativas ni en la respuesta ni en la remisión.

Los autores concluyeron que la tasa de respuesta para el tratamiento de EMTr fue similar a la de la TEC. Este resultado apoya el uso de la EMTr como tratamiento alternativo en casos graves de depresión mayor, con la ventaja de evitar la anestesia general y otras complicaciones relacionadas con la TEC (por ejemplo, complicaciones cardiovasculares y pulmonares), además de ser más coste-efectiva que la TEC.



## b) Lóbulo frontal izquierdo

García-Toro (2001a) presenta un estudio de dos fases en las que los pacientes fueron tratados con tratamiento simulado o de alta frecuencia en el lóbulo frontal izquierdo (LFI). Los pacientes que después de la primera fase seguían cumpliendo los criterios de inclusión se sometieron a otro conjunto de estimulaciones de mayor intensidad. En este estudio los pacientes fueron considerados resistentes al tratamiento si habían fracasado a dos ensayos de AD a las dosis máximas toleradas, por lo menos durante 6 semanas.

En la primera fase, la estimulación a alta frecuencia (AF-EMTr) produjo una disminución significativamente mayor que la estimulación simulada en las puntuaciones de la HDRS y CGI al final del tratamiento (dos semanas) y al final del seguimiento (dos semanas después de terminar el estudio), mientras que las puntuaciones en el BDI no cambiaron de forma significativa. En este punto, sólo 5 de 17 pacientes en el grupo de EMTr real y 1 de 18 en el grupo de tratamiento simulado experimentaron una respuesta con una disminución de hasta un 50% en la puntuación de la HDRS. En la segunda fase, los pacientes que estaban en el grupo simulado en la primera fase experimentaron una disminución del 30% en las puntuaciones de HDRS, junto con 4 pacientes (de los catorce) que también mostraron una disminución superior al 50% en la puntuación de la HDRS. Del mismo modo, 9 pacientes en el grupo del tratamiento real, que entraron en la segunda fase del estudio para recibir EMTr a un 110% de intensidad, disminuyeron su puntuación media global en la HDRS de 22,38 a 16,63 y tres de estos pacientes mostraron además una disminución superior al 50% en la HDRS. Los 5 pacientes que no mejoraron tanto en la primera fase de doble ciego ni en la segunda (abierta) se les ofreció un ensayo de TEC con el que 3 de ellos experimentaron una clara mejoría (reducción de hasta un 50% en la HDRS con respecto a línea base).

Del mismo modo, 9 pacientes en el grupo de tratamiento real, que entraron en la segunda fase del estudio para recibir EMTr a un 110% de intensidad, disminuyeron su puntuación media global en la HDRS de 22,38 a 16,63 y 3 de estos pacientes mostraron además una disminución superior al 50% en la HDRS.

Los 5 pacientes que no mejoraron tanto en la primera fase (doble ciego) ni en la segunda (abierta) se les ofreció un ensayo de TEC en el que 3 de ellos experimentaron una clara mejoría (reducción de hasta un 50% en la HDRS con respecto a la línea base).

En general, la reducción media de las puntuaciones en la HDRS fue de aproximadamente un 30% en el grupo de estimulación y de un 10% en el grupo de tratamiento simulado. De la muestra total (n=35), 12 disminuyeron las puntuaciones en HDRS en más del 50% con la estimulación real, en comparación con 1 en el grupo de tratamiento simulado.

Los autores concluyen que la EMTr a alta frecuencia en combinación con una amplia gama de AD muestra ser un procedimiento seguro y bien tolerado, aunque la intensidad y la ubicación de la estimulación requieren más investigación, ya que parece tener un efecto diferencial en la eficacia a favor de la alta intensidad aplicada al lóbulo frontal izquierdo.

### c) Lóbulo prefrontal

Dos estudios compararon la eficacia de la EMTr en el lóbulo prefrontal en pacientes con DRT que no habían respondido a dos ensayos de AD con adecuadas dosis y duración del tratamiento (Boutros, 2002 y Kauffman, 2004).

En el estudio de Boutros (2002) se evaluó la eficacia y seguridad (incluyendo un período de seguimiento de 5 meses) para el uso de EMTr con una intensidad sub-umbral

(80%) como una estrategia de aumento en pacientes con DRT, sin ninguna modificación en su tratamiento farmacológico actual. El estudio consistió en la estimulación subumbral del lóbulo prefrontal durante dos semanas, para medir su efecto en las puntuaciones de la HAMD y el EEG. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio en las puntuaciones HAMD y las variables del EEG no mostraron cambios (incluyendo un participante que presentó en los datos de línea base una mínima anormalidad). Los autores concluyen que aún cuando los datos sugieren que el uso de la EMTr en estos parámetros ofrece algún efecto, éste efecto no parece tener eficacia clínica. Los datos de seguimiento sugieren que la mejoría clínica no perdura en la mayoría de los pacientes, mostrando un empeoramiento de los síntomas depresivos a las dos semanas de la finalización del tratamiento inicial. Por otra parte, los autores sugieren que las anormalidades leves del EEG observadas antes de la EMTr no deberían impedir que los pacientes reciban esta terapia de estimulación.

Kauffman (2004) tuvo como objetivo evaluar la eficacia del la EMTr en el lóbulo derecho prefrontal con estímulos lentos repetitivos en pacientes con DRT. En este estudio los 12 pacientes completaron el tratamiento y no se informaron efectos adversos. Un 57% y un 40% de los pacientes en grupo activo y grupo simulado, respectivamente, mostraron una respuesta (reducción  $\geq 50\%$  en la puntuación total HAM-D, con respecto a la línea de base) estadísticamente significativa. Aun cuando este estudio encontró que la EMTr prefrontal derecha a baja frecuencia (1 Hz) en el tratamiento antidepresivo para pacientes con DRT puede ser un complemento beneficioso a los AD, los autores concluyen que se necesitan más estudios sobre las características de los pacientes, la magnitud y persistencia de los efectos terapéuticos, la capacidad de mantener la mejoría mostrada y los riesgos de las formas de tratamiento

óptimo en cuanto a la administración del tratamiento (frecuencia, intensidad, duración del pulso y sitio de estimulación).

d) Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC-I)

Tres estudios investigaron la EMTr en la DLPFC-I en pacientes ambulatorios entre 18 y 75 años de edad. Uno la comparó con la estimulación de ésta misma área en un grupo de tratamiento simulado (Avery, 2006) y los otros dos frente a un área cortical: neuro-navegada con una resonancia magnética (Fitzgerald, 2009a), o mediante la técnica de TEP, incluyendo un grupo simulado (García-Toro, 2006).

Sólo uno de los estudios no llevó a cabo un seguimiento después de seis meses (Fitzgerald, 2009a). Todos los estudios comparten la definición de DRT como un fracaso de al menos dos tratamientos AD, aunque difieren en el período de tiempo considerado adecuado, que varía de cuatro (Avery, 2006; García-Toro, 2006) a seis semanas (Fitzgerald, 2009a). Asimismo, estos estudios utilizan diferente umbral motor en el grupo de tratamiento, que oscila entre 100% en Fitzgerald (2009a) y 110% en el estudio de Avery (2006) y en el de García-Toro (2006).

Avery (2006) encontró que el grupo de EMTr tuvo una tasa de respuesta (30,6% frente a 6,1%) y remisión (20,0% frente a 3,0%) significativamente mayor que el grupo de tratamiento simulado, respectivamente, mostrando en la media diferencial de la disminución de la gravedad de los síntomas depresivos (HDRS) una diferencia significativa entre la puntuación de 7,8 puntos para el grupo de tratamiento y de 3,7 puntos para el grupo simulado. De los 11 participantes que respondieron al tratamiento, el 44% no tuvo recaídas durante el período de seguimiento de 6 meses, con una puntuación media en la HDRS de  $4,6 \pm 2,7$ , el 12% no tuvo una recaída hasta el tercer mes y el otro 44% de los participantes que habían respondido al tratamiento recayeron

en 1, 2, 3, 4 y 5 meses. De los dos que respondieron al tratamiento simulado, uno inició un tratamiento con fluoxetina y tuvo una recaída después de 2 semanas y el otro comenzó un tratamiento con venlafaxina, fue intolerante a la misma y no mostró una recaída hasta los 3 meses, cuando se perdió el seguimiento. Al no encontrar diferencias significativas entre los grupos EMTr y simulado en cualquiera de los síntomas emergentes, se realizó una evaluación sistemática de éstos (SAFTEE; Levine y Primaria 1983). Los autores concluyen que una respuesta antidepressiva clínicamente relevante puede obtenerse con el uso de la EMTr en DLPFC-I, sin evidencia científica que comprometa el estado cognitivo o revele efectos adversos. No obstante, se necesitan más estudios para determinar el mejor uso de esta técnica a diferentes intensidades para la DRT.

El estudio de Fitzgerald (2009a) tuvo como objetivo evaluar si el uso de la EMTr aplicada mediante la técnica de localización estándar en la DLPFC-I sería más efectiva que la aplicada en el sitio específico del cruce de las áreas de Brodmann 46 y 9, en la corteza prefrontal dorsolateral (establecido con resonancia magnética para cada participante). Los resultados de las medidas de resultado primaria (MADRS) y secundarias (HAMD, BDI, BPRS, CORE, GAF y CGI) mostraron una mejoría significativamente mayor en el grupo estimulado en las áreas de Brodmann. En general, el 42% de los pacientes en el grupo estimulado en el área especificada y el 18% de los pacientes en el grupo estándar cumplieron con los criterios de respuesta y el 30% de los pacientes en el grupo objetivo y el 11% en el grupo estándar cumplieron con los criterios de remisión. Los autores concluyen que la EMTr en la localización específica neuro-navegada a través de la resonancia magnética estructural parece mejorar la respuesta del tratamiento en el área habitual, para la DRT, sin efectos adversos asociados.

El estudio de García-Toro (2006) tenía como objetivo explorar, valiéndose de la TEP, si la estimulación de determinadas áreas cerebrales con un hipermetabolismo o hipometabolismo aumentaría la eficacia de la EMTr en el área habitualmente estimulada, incluyendo un grupo simulado como grupo control. En las comparaciones de los tres grupos de dos en dos, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación del HAMD o el CGI. Sin embargo, especifican que cuando tomaron los dos grupos de tratamiento activo combinados, la disminución en estas puntuaciones fue significativamente mayor al final del tratamiento. De esta manera los autores concluyen, que aunque la EMTr es efectiva, no se establece ninguna ventaja adicional al tener en cuenta las áreas de alta o baja actividad funcional con la TEP.

#### e) Frecuencias alta y baja en la EMTr

Se encontraron tres estudios que evaluaron la eficacia diferencial de la EMTr de alta y baja frecuencia en los pacientes con DRT (Fitzgerald, 2007; Fitzgerald, 2009b; Padberg, 2002). Todos ellos comparten la definición de DRT como la no respuesta a un mínimo de dos tratamientos AD durante al menos 6 semanas durante el episodio actual. Dos de ellos tenían el objetivo de investigar la eficacia de la EMTr de alta frecuencia en la corteza prefrontal izquierda (PFC-I) en comparación con la estimulación a baja frecuencia en el derecho (PFC-D) ya que ambos han demostrado tener propiedades AD (Fitzgerald, 2007; Fitzgerald, 2009b) y el tercero (Padberg, 2002) investigó si la eficacia antidepressiva de la EMTr puede estar relacionada con la intensidad de la estimulación aplicada.

El estudio de Fitzgerald, (2007) no encontró en las tasas de respuesta (30% de reducción en el MADRS) diferencias significativas: 6/11 (54.5%) en el grupo de estimulación derecha frente a 9/15 (60%) en el grupo de estimulación izquierda. Por

otra parte, la reducción media de las puntuaciones fue de 28.43% en el grupo de estimulación derecha y 27.74% en el grupo de estimulación izquierda, diferencia que tampoco resultó significativa. No obstante, los autores concluyen que aún es necesario determinar si el tratamiento combinado de estimulación baja en el lado derecho y alta en el lado izquierdo es más eficaz que el tratamiento unilateral, así como la naturaleza de los cambios cerebrales que se producen con este tratamiento. De esta manera se podría adquirir mayor conocimiento sobre las regiones del cerebro que están estrechamente relacionadas con la respuesta al tratamiento.

Fitzgerald (2009b) encontró una mejoría significativa en la sintomatología depresiva a través del tiempo, según las puntuaciones en la MADRS, HAMD, BDI, BPRS, CORE y GAF, obteniéndose respuesta en un 44% de los pacientes en el grupo de alta frecuencia PFC-I y el 45% los pacientes en el de baja frecuencia PFC-D y una remisión al final del estudio en el 19% de los pacientes del primer grupo y el 36% del segundo grupo (aunque sin diferencias significativas entre los dos grupos). Los autores concluyen que la eficacia de la EMTr de alta frecuencia en la PFC-I es comparable a la EMTr de baja frecuencia en la PFC-D.

En el estudio de Padberg (2002), después de dos semanas de tratamiento, se encontró que las puntuaciones MADRS y HRSD disminuyeron de forma diferente para los tres grupos (grupo simulado y grupos estimulados al 90% y 100% del umbral motor), observándose una significativa mayor reducción de la sintomatología en el grupo con mayor estimulación. Sólo dos participantes mostraron respuestas parciales en la EMTr simulada. En el grupo EMTr al 100% hubo 2 pacientes con remisión ( $HRSD \leq 9$ ), 3 con respuesta (50% reducción en las puntuaciones del HRSD) y 2 con respuesta parcial (reducción en HRSD entre el 25% y 50%). En el grupo EMTr al 90% un paciente mostró remisión, dos respondieron y no se encontró ninguno con respuesta

parcial. Los autores también encontraron una relación entre el tratamiento y la condición simulada, con el número de ensayos de medicamentos antidepresivos y la duración de la estancia en el hospital después de la EMTr, resultando ser significativamente mayor y más largo, para el grupo de EMTr simulado.

Los autores concluyen que la mejoría clínica después de la EMTr aumenta significativamente en los tres grupos, con mejores resultados en el grupo 100%, poca mejoría en el grupo 90% y ninguna mejoría en el grupo simulado.

#### ***4.4.2.3. Otros tratamientos***

En la revisión se incluyeron dos estudios que evaluaron la eficacia de otro tipo de tratamientos más recientes y menos habituales para el tratamiento de la DRT.

##### *4.4.2.3.1. Estimulación cortical epidural*

Se incluyó un estudio (Kopell, 2011) que evaluó la seguridad y eficacia de la estimulación epidural cortical en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda para la DRT, entendida ésta como 4 tratamientos fallidos con AD de diferentes clases a dosis terapéuticas por un período de tiempo adecuado (según investigador) incluyendo TEC, ENV y psicoterapia.

La estimulación epidural cortical requiere la implantación de un neuroestimulador y un electrodo en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Una vez implantado, un grupo (grupo simulado) recibió estimulación simulada por 8 semanas, pasando luego a estimulación real por 8 semanas y el segundo grupo estuvo en estimulación activa desde el principio por 8 semanas. Una vez terminada las 16 semanas, la estimulación se realizaba dependiendo de la respuesta de cada paciente y se hizo un seguimiento durante 2 años. Los autores observaron una tendencia hacia la



mejoría en todas las medidas de resultado importantes para el grupo activo frente al grupo de tratamiento simulado, aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Durante las primeras 16 semanas del estudio, se observó que la mejoría clínica en la medida de resultado primaria (HDRS) se correlacionó significativamente con la distancia de los electrodos del surco precentral, con una distribución bimodal de los electrodos que se colocan por detrás del la corteza prefrontal dorsolateral izquierda que parecía ser menos eficaz que los colocados anteriormente a ésta área. Durante los siguientes 21 meses, se observó una mejoría significativa en las puntuaciones de los resultados de la HDRS y la MADRS para todos los grupos. Con respecto a la medida de resultado primaria HDRS, aunque no se especifica de qué grupo de tratamiento, 6 pacientes tuvieron una mejoría  $\geq 40\%$  y 5 pacientes tuvieron una mejoría  $\geq 50\%$ . En general, 4 participantes alcanzaron la remisión, en algún momento durante el estudio aunque tampoco se especifica cuándo exactamente (puntuación menor a 10 en la HDRS).

Aunque los autores indican que este estudio es preliminar, concluyen que la estimulación cortical epidural puede ser un enfoque potencialmente seguro en el tratamiento de la DRT ya que dentro de los tratamientos invasivos, es el que menos invade el cerebro del paciente. Esto pone de relieve la ventaja potencial de la estimulación cortical epidural como un medio de neuromodulación quirúrgica para el DRT.

Además, los estudios de TEP han demostrado que el aumento inicial en la corteza prefrontal dorsolateral del ratio de glucosa metabólico en la zona cerebral correlaciona con la respuesta clínica posterior a la estimulación cortical epidural y que el tratamiento a largo plazo con ésta resultó en un incremento en la corteza prefrontal dorsolateral del metabolismo de la glucosa cerebral. Aunque se requieren más ensayos

clínicos controlados, estos estudios complementarios preliminares sugieren que la TEP de neuroimagen en última instancia, puede ser útil para la selección de pacientes y puede dar pistas sobre el mecanismo de acción de la estimulación cortical epidural.

#### *4.4.2.3.2. Anestesia de supresión repentina*

Se encontró un estudio (García-Toro, 2006) que compara la eficacia de la aplicación de anestesia de supresión repentina con la aplicación simulada para la DRT, entendida ésta como 2 tratamientos AD fallidos a dosis máximas y durante al menos 6 semanas.

La anestesia de supresión repentina es un patrón electroencefalográfico en el cual episodios cortos (que duran unos pocos segundos) de supresión total o relativa de la actividad eléctrica de la corteza cerebral son seguidos por repentinamente picos de gran amplitud y ondas lentas.

El estudio consistió en dos grupos, uno activo al que se le aplicó anestesia de supresión repentina y otro simulado. Se llevaron a cabo 4 sesiones de una hora, dos veces por semana. Los resultados mostraron respuestas limitadas (mejora superior al 25%, pero inferior a 50%) en dos participantes del grupo de tratamiento y en 1 del grupo simulado, sin diferencias significativas. También se apreció un cambio en las puntuaciones del HDRS dentro del grupo de tratamiento en la segunda semana, aunque no fue significativo. En los dos participantes que mostraron respuesta limitada, al cabo de 1 y 3 meses, las puntuaciones en la HDRS presentaron los valores previos al tratamiento.

Los autores concluyen que en este ECA el tratamiento con anestesia de supresión repentina no muestra una eficacia superior al tratamiento simulado en pacientes con DRT.

#### **4.5. Otras medidas de resultado**

A continuación se presentan otras variables que pueden influir en la efectividad de los tratamientos y otras medidas de resultado que ofrecen información sobre algunos factores que pueden estar afectando al curso de la depresión o verse afectados durante el tratamiento de la misma.

##### **4.5.1. Abandonos**

Aunque la mayoría de los estudios (16 de 24) ofrece la tasa de abandonos por grupo, en la mayoría de ellos no se informa si las diferencias son estadísticamente significativas entre los grupos. Solo dos estudios ofrecieron estos datos, por una parte en el estudio de Levkovitz (2009) sobre estimulación cerebral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, mientras que en el estudio de Chaput (2008) sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, mostrando menos abandonos el grupo de quetiapina y TCC.

##### **4.5.2. Funcionamiento global y social**

Cuatro estudios utilizaron la Global Assessment of Functioning (GAF): (Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; Kopell, 2011; Rosso, 2011). En el estudio de Fitzgerald (2009a) se informa de un efecto significativo de la interacción tiempo x grupo favorable al grupo que fue estimulado en el área neuro-navegada. En el estudio de Fitzgerald (2009b) se encuentra una mejoría significativa en ambos grupos de tratamiento (EMTr izquierdo y derecho), pero sin diferencia significativa entre los

grupos. Rosso (2011) no encontró diferencias entre los dos grupos de tratamiento en ningún momento y en el estudio de Kopell (2011) se observó una mejoría significativa en el grupo de tratamiento activo con la anestesia de supresión repentina en comparación con el grupo simulado.

Un estudio (Fang, 2011) utilizó la Life Satisfaction Rating (LSR; Wang, 1999) encontrando una mejoría significativa -sin diferencias intergrupo- desde el inicio hasta el final del estudio en todos los grupos (aumento de la paroxetina con: risperidona, valproato, buspirona, trazodona y hormona tiroidea).

#### **4.5.3. Calidad de vida relacionada con la salud**

Dos estudios utilizaron el Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (16-Q-LES-Q; Endicott, Harrison y Blumenthal, 1993) para medir la calidad de vida (Chaput, 2008; Kopell, 2011). Chaput (2008) encontró un mejor resultado para el grupo de tratamiento con quetiapina y TCC basado en las últimas puntuaciones observadas durante la intervención. Kopell (2011) no encontró diferencias significativas entre los grupos simulado y real tratados con la anestesia de supresión repentina.

#### **4.5.4. Funcionamiento cognitivo**

Cinco estudios midieron el funcionamiento cognitivo (Avery, 2006; Fitzgerald, 2009a; Fitzgerald, 2009b; Levkovitz, 2009; Rosa, 2006). En ninguno de los estudios se encontró diferencias significativas entre los grupos.

Avery (2006) utiliza una batería neuropsicológica que incluye el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Rey, 1964), Digit Symbol Test and Digit Span from the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R; Wechsler, 1981), Trail Making

Test Parts A and B (Wechsler, 1987), Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein y McHugh, 1975), the Controlled Word Association Test (COWAT; Benton y Hamsher, 1976), the color Stroop Test (Spreen y Strauss 1991), the Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT; Levin, O'Donnell y Grossman, 1979) the Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE; Levine y Schooler 1983). En los resultados no se encontraron interacciones estadísticamente significativas de tiempo por grupo de tratamiento para cualquiera de las medidas de las pruebas neuropsicológicas así como tampoco se encontró efecto adverso de confusión asociado a los tratamiento de EMTr, que indica que el patrón de cambio en el funcionamiento cognitivo fue similar tanto para el EMTr activo como para los grupos de tratamiento simulado.

Fitzgerald (2009a) utilizó una batería de cuestionarios diseñados para medir la memoria y los procesos cognitivos frontales: Test Breve Memoria Visuoespacial (BVMT), la Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins (HVLTL), COWAT y el subtest de retención de dígitos de la Escala de Inteligencia de Weschler para adultos (WAIS). En los resultados obtenidos en estas escalas no se observó deterioro cognitivo a lo largo del tiempo, observándose mejoras significativas en las medidas de la memoria verbal inmediata y la fluidez verbal (Stroop, 1935).

Fitzgerald (2009b) utilizó una batería breve para medir el funcionamiento cognitivo: la Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins, COWAT, Digit Span y la Brief Visuospatial Memory Test-Revised (Benedict, Schretlen, Groninger, Dobraski y Shpritz, 1996). Los resultados mostraron una mejora global de todos los participantes en el estudio en relación con la generación de palabras, pero sin diferencia entre los grupos.

Levzokivtz (2009) utilizó The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) un conjunto de pruebas neuropsicológicas para evaluar los componentes específicos de la cognición incluyendo la atención sostenida, la memoria viso-espacial y las funciones ejecutivas como la planificación cognitiva y la memoria espacial. El efecto del tratamiento se observó en la rehabilitación de la función cognitiva deteriorada, que se aprecia en el hecho de que muchos dominios cognitivos en los que los pacientes con depresión estaban significativamente afectados al inicio del estudio, se vieron mejorados con el tiempo y normalizados.

Rosa (2006) utilizó tres escalas para medir diferentes aspectos de la cognición, estas fueron: la Weschler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R; Wechler, 1981), la Weschler Memory Scale (WMS; Wechler, 1987) y la Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT; Wilson, Baddeley y Cockburn, 1991). Los autores no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (EMTr y TEC) en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas después de 2 y 4 semanas de tratamiento. Sin embargo, encontraron una tendencia de empeoramiento en el rendimiento neuropsicológico en el grupo de TEC, después de 2 semanas y 4 semanas de tratamiento, mientras que para el grupo de EMTr, las pruebas no mostraron cambio o mostraron una ligera mejoría después del tratamiento. Por ejemplo, para el perfil RBMT, el grupo de TEC mostró un empeoramiento después de la segunda y cuarta semanas mientras que en el grupo de EMTr, hubo una tendencia de mejoría.

#### **4.5.5. Evaluación psicomotora**

Dos estudios midieron los posibles efectos del tratamiento en la respuesta psicomotora (Chaput, 2008; Fitzgerald, 2009a). Chaput (2008) utilizó la Escala de Valoración de los Síntomas Extrapiramidales (Chouinard, Ross-Chouinard, Annable y

Jones, 1980) y la Barnes' Akathisia Rating scale (BAS; Barnes, 1989) para medir estos cambios. A pesar de que se observó que un paciente (grupo placebo) sufría de acatisia leve y rigidez muscular, en general, no se observaron cambios significativos en las escalas en ninguno de los grupos en la última medida realizada.

En Fitzgerald (2009a) se utilizó la calificación en el CORE (Hickie, Parsonage y Parker, 1990) de la perturbación psicomotora, pero no se informa sobre los resultados en esta medida.

#### **4.5.6. Efectos secundarios del tratamiento**

De los 24 estudios, sólo 2 utilizaron una escala estructurada para medir los efectos secundarios asociados al tratamiento (Avery, 2006; Fang, 2011). Avery utilizó el Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE; Levine y Schooler, 1983) no encontrando diferencias significativas entre los grupos de EMT real y simulada en cualquiera de los síntomas emergentes. Fang (2011) utilizó la Treatment Emergent Symptom Scale (TESS; Wang, 1999) para evaluar la percepción de efectos adversos ocurridos durante el tratamiento desde la perspectiva del paciente. No encontró diferencias significativas entre los 5 grupos en las puntuaciones totales de la escala, ni en la gravedad de eventos adversos evaluados por los psiquiatras que participaron en la investigación.

De los 22 estudios restantes, 8 no informaron sobre los efectos secundarios (Fitzgerald, 2007; Fitzgerald, 2009b; García-Toro, 2001a; Kauffman, 2004; Rosa, 2006; Rosso, 2011; Sobis, 2010; Suffin, 2007) y los restantes 14 informaron de diferentes efectos adversos de una forma general o presentando los porcentajes generales de estos efectos en la muestra de pacientes. A continuación se describen los efectos adversos encontrados en estos estudios atendiendo al tipo de tratamiento utilizado.

Dentro del grupo de los tratamientos farmacológicos, todos los estudios que investigaron sobre las estrategias de aumento informaron de efectos secundarios adversos o colaterales en los pacientes que recibieron el tratamiento activo. Así, para el grupo de la lamotrigina (Santos, 2008 y Schindler, 2007) y risperidona (AA), valproate, buspirona, trazodona y hormona tiroidea (Fang, 2011), se informaron efectos adversos similares, como: boca seca, visión borrosa, náuseas, dolor de cabeza, temblor, aumento de peso, vértigo (sólo en el grupo de litio), estreñimiento y diarrea. Para el grupo de zinc (Siwek, 2009), los efectos adversos reportados fueron: sequedad de boca, vértigos, sueño, estreñimiento, taquicardia, alteraciones al orinar, dolores de cabeza y alteraciones visuales. Además, los pacientes tratados con el aumento de zinc mostraron mareos y una disminución de cinco puntos en la presión arterial sistólica-diastólica.

Para los estudios que investigaron sobre un tratamiento antidepresivo frente a otro (Fang, 2010; Rosso, 2011), sólo el estudio de Fang (2010) reporta que los efectos adversos significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con venlafaxina fueron la pérdida de apetito, mareos, estreñimiento, boca seca, náuseas y vómitos; los pacientes tratados con mirtazapina presentaron más efectos adversos relacionados con la boca seca, mareos, aumento de peso, estreñimiento y sudoración.

De los dos estudios que investigaron sobre la eficacia del tratamiento con antipsicóticos frente a otros tratamientos, Chaput, (2008) lo comparó con TCC y aunque no se produjeron abandonos debido a efectos adversos, se encontraron algunos de éstos en relación con el uso de quetiapina, como fueron: somnolencia, insomnio, dolor de cabeza, boca seca, malestar gastrointestinal, náuseas e hipertensión, aunque la única que resultó ser estadísticamente diferente para el grupo de quetiapina fue la somnolencia. En el caso de Shelton (2001), en el tratamiento con fluoxetina, olanzapina o la combinación de ambos, en general aún cuando el tratamiento fue bien tolerado en los tres grupos, se



informaron algunos efectos adversos como: somnolencia, aumento del apetito y peso (significativamente más frecuentes en pacientes tratados con olanzapina tanto en monoterapia como en combinación; con un promedio de más de 6 kg en 8 semanas), astenia, dolor de cabeza, sequedad de boca y nerviosismo.

Dentro del grupo de estudios sobre EMT, el estudio de la Levkovitz (2009) con EMT profunda no encontró efectos adversos importantes en los participantes, excepto dolor de cabeza que respondía al paracetamol. En el estudio de Avery (2006) en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda ambos grupos (EMTr frente a simulada) toleraron bien el tratamiento y, con excepción de dolor en el sitio de la estimulación (mayor en el grupo de tratamiento real), no se encontró ningún otro efecto adverso. Para el grupo de estudios que investigaron sobre alta y baja frecuencia Padberg (2002) reporta que no se encontró ningún efecto adverso grave de la EMTr, aunque algunos pacientes en los grupos al 90% y 100% del umbral motor manifestaron quejas de aversión al tacto durante la estimulación, una sensación desagradable, dolores de cabeza leves y entumecimiento de la sien izquierda.

Para los dos estudios que investigaron sobre otros tratamientos, en el estudio de García-Toro (2006) sobre anestesia de supresión repentina se informa de efectos adversos como dolor de cabeza, náuseas matutinas e hipotensión arterial. En el estudio realizado con estimulación cortical epidural (Kopell, 2011) reporta algunos efectos adversos relacionados con la cirugía, como hemorragia intracraneal, infección o complicaciones. No se observaron efectos adversos serios relacionados con la estimulación (p. ej. convulsiones), con fenómenos neuropsicopatológicos (por ejemplo, hipomanía, manía o psicosis), o con la cognición (p. ej. déficit de la memoria de trabajo). Desde las 16 primeras semanas a la explantación del neuroestimulador ocurrieron dos acontecimientos adversos: una infección de colgajo óseo después de la

cirugía de explante y un suicidio (como este paciente había violado el protocolo en el período de referencia no informando de intento de suicidio previo, quedó excluido de los análisis).

#### 4.6. Resultados del Meta-análisis

En la línea de los resultados que se han descrito anteriormente, los MA se han podido desarrollar solo para los estudios que evalúan la EMTr.

A continuación se describen las comparaciones entre los estudios, según su grupo comparador, frecuencia, intensidad y modalidad de la EMTr:

- 1) 6 comparan EMTr frente EMTr simulada (Avery, 2006; Boutros, 2002; García-Toro 2001a, García-Toro 2006, Kaufman, 2004; Padberg, 2002).
- 2) 4 izquierda alta frecuencia frente a simulada (Avery, 2006; Boutros, 2002; García-Toro 2001a; Padberg, 2002).
- 3) 4 alta intensidad frente a simulada (Avery, 2006; García-Toro, 2006; Kaufman, 2004; Padberg, 2002 (la submuestra con frecuencia de 100%)).
- 4) 3 baja intensidad frente a simulada (Boutros, 2002; García-Toro, 2001a; Padberg, 2002 (la submuestras con frecuencia de 90%)).
- 5) 2 estándar frente a guiada por: resonancia magnética (Fitzgerald, 2009a) o Tomografía por Emisión de Positrones (García-Toro 2006).

Como se discute en el apartado de resultados de la síntesis cualitativa de los ensayos, la información presentada en los estudios sobre los efectos secundarios y las recaídas en aquellos pacientes que respondieron es escasa y no se presenta de forma sistemática por lo que no son analizables mediante el MA.

#### 4.6.1. EMTr frente a EMTr simulada.

En cuanto a las puntuaciones obtenidas en el HAMD (diferentes versiones), tres estudios ofrecen para cada grupo la media y desviación típica de la reducción en las puntuaciones (Avery, 2006; García-Toro, 2001; García-Toro, 2006). García-Toro (2006) ofrece estos datos de forma combinada para los dos grupos de tratamiento activo (EMTr estándar y EMTr guiada por tomografía de emisión de fotones). Para Boutros (2002) se calcularon estos datos a partir de las puntuaciones individuales. Padberg (2002) ofrece las medias y desviaciones típicas del porcentaje de reducción en las puntuaciones para los dos grupos de tratamiento activo (100% y 90% del umbral motor) y estos datos fueron combinados en un sólo grupo de EMTr. Kauffman (2004) ofrece las medias y desviaciones típicas de las puntuaciones basales y post-intervención; a partir de ellas se calculó la media y desviación típica de las diferencias para cada grupo (en el caso de las desviaciones típicas, al no disponer de la covarianza entre las puntuaciones pre- y post-, se trata de una aproximación -valor máximo- y por tanto este estudio obtiene un peso en el MA inferior al que debiera corresponderle realmente). Como muestra la Tabla 4.9, el MA de estos seis estudios produjo una diferencia significativa a favor de la intervención (N= 187; DEM\*= 0,84; IC 95%: 0,53 - 1,14;  $I^2=0\%$ ). La exclusión de Kauffman (2004) no modifica sustancialmente este resultado (N= 175; DEM= 0,82; IC 95%: 0,50 - 1,14;  $I^2=4\%$ ).

**Tabla 4.9. Reducción de la puntuación en el HAM-D**

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Avery 2006	7.8	7.8	32	3.7	6.3	30	36.8%	0.57 [0.06, 1.08]	
Boutros 2002	13.09	9.87	11	7.86	11.45	7	10.3%	0.47 [-0.49, 1.44]	
García-Toro 2001	7.05	5.66	17	1.77	3.78	18	18.6%	1.08 [0.36, 1.79]	
García-Toro 2006	7.05	7.3	20	1.5	5.9	10	15.3%	0.78 [-0.00, 1.57]	
Kauffman 2004	10.57	3.92	7	6.4	2.93	5	6.0%	1.08 [-0.18, 2.35]	
Padberg 2002	22.25	11.47	20	7.1	5.8	10	12.9%	1.47 [0.62, 2.33]	
<b>Total (95% CI)</b>			<b>107</b>			<b>80</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.84 [0.53, 1.14]</b>	

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 4.32$ ,  $\text{df} = 5$  ( $P = 0.50$ );  $I^2 = 0\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 5.30$  ( $P < 0.00001$ )

-2   -1   0   1   2  
 Favorece simulada   Favorece EMT

\* Diferencia Estandarizada de Medias

Los mismos seis estudios compararon las tasas de respuesta entre la EMTr y EMTr simulada (Avery, 2006; García-Toro, 2001; García-Toro, 2006; Kauffman, 2004; Boutros, 2002; Padberg, 2002). Boutros (2002) utilizó el criterio de un 30% de reducción en las puntuaciones en el HAMD-25, pero a partir de los datos individuales se calculó la tasa de respuesta con un criterio del 50% de reducción en las puntuaciones y fue este dato el que se introdujo en el MA ya que ese fue el criterio utilizado por el resto de estudios. En el caso de García-Toro (2006), se combinaron los datos de los dos grupos de tratamiento activo (EMTr estándar y EMTr guiada por TEP).

La Tabla 4.10 muestra los resultados en referencia a la tasa de respuesta con un RR acumulado estadísticamente significativo a favor de la EMTr (N= 202; 28,1% frente a 8%; RR= 3,22; IC 95%: 1,58 - 6,56; I<sup>2</sup>= 0%).

**Tabla 4.10. Tasa de Respuesta**

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Avery 2006	11	35	2	33	23.2%	5.19 [1.24, 21.66]	
Boutros 2002	3	12	2	10	24.6%	1.25 [0.26, 6.07]	
García-Toro 2001	5	20	1	20	11.3%	5.00 [0.64, 39.06]	
García-Toro 2006	4	20	0	10	7.4%	4.71 [0.28, 79.82]	
Kauffman 2004	4	7	2	5	26.3%	1.43 [0.41, 4.99]	
Padberg 2002	5	20	0	10	7.4%	5.76 [0.35, 94.91]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>114</b>		<b>88</b>	<b>100.0%</b>	<b>3.22 [1.58, 6.56]</b>	
Total events	32		7				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 3.84, df = 5 (P = 0.57); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.22 (P = 0.001)							

Cuando en el caso de García-Toro (2006) se introdujeron sólo los datos del grupo de EMTr estándar, los resultados apenas variaron (N= 192; 28,9% frente a 8%; RR\*= 3,21; IC 95%: 1,58 - 6,53; I<sup>2</sup>= 0%). Cuando el análisis se realizó con un modelo de efectos aleatorios se obtuvo un menor tamaño del efecto aunque también estadísticamente significativo (N= 202; RR= 2,59; IC 95%: 1,28 - 5,24; I<sup>2</sup>= 0%).

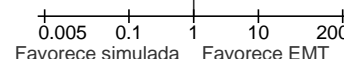
\* Riesgo Relativo

Tres estudios ofrecieron datos de remisión (Avery 2006, Kauffman 2004, Padberg 2002). En el caso de Boutros (2002), que no calcula tasas de remisión pero ofrece los datos individuales, se estableció un criterio de remisión de una puntuación menor a 8 en el HAMD-25 (se trata de un criterio conservador, si bien los resultados no cambian al elevar el umbral a 9 o 10 puntos). Los resultados del MA de estos cuatro estudios en cuanto a las tasas de remisión (Tabla 4.11) produjo una diferencia significativa favorable a la EMTr (N= 132; 20,3% frente a 5,2%; RR= 3,41; IC 95%: 1,15 - 10,11;  $I^2= 0\%$ ).

Al aplicar un modelo de efectos aleatorios la diferencia quedó en el límite de la significación estadística (N= 132; RR= 3,06; IC 95%: 1,00 - 9,42;  $I^2= 0\%$ ).

**Tabla 4.11. Tasa de Remisión**

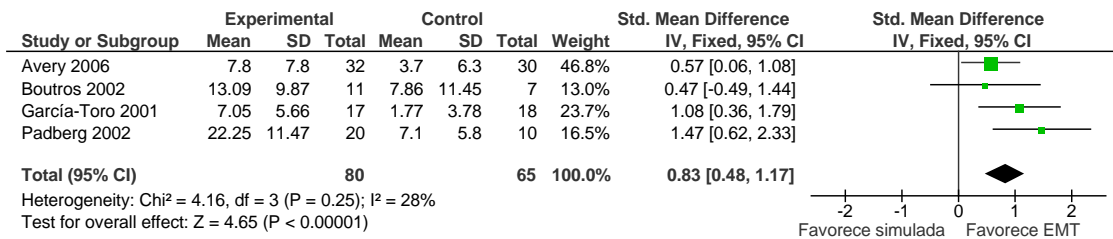
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
Avery 2006	7	35	1	33	26.1%	6.60	[0.86, 50.79]		
Boutros 2002	1	12	1	10	27.7%	0.83	[0.06, 11.70]		
Kauffman 2004	4	7	1	5	29.6%	2.86	[0.44, 18.48]		
Padberg 2002	3	20	0	10	16.6%	3.67	[0.21, 64.80]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>74</b>		<b>58</b>	<b>100.0%</b>	<b>3.41</b>	<b>[1.15, 10.11]</b>		
Total events	15		3						
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.53$ , $\text{df} = 3$ ( $P = 0.67$ ); $I^2 = 0\%$									
Test for overall effect: $Z = 2.21$ ( $P = 0.03$ )									



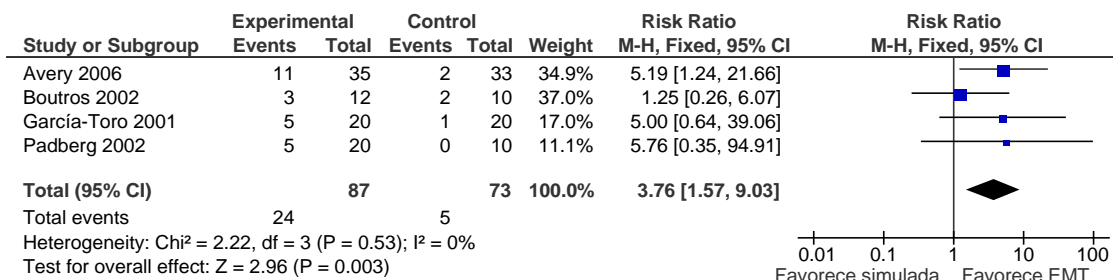
#### 4.6.2. EMTr en el hemisferio izquierdo frente a EMTr simulada.

Cuando se introducen en el MA sólo los estudios que aplican la EMTr en el hemisferio izquierdo (Avery, 2006; Boutros, 2002; García-Toro, 2001; Padberg, 2002) la diferencia resulta significativamente favorable a la EMTr tanto desde una perspectiva continua (Tabla 4.12; N= 145; DEM= 0,83; IC 95%: 0,48 - 1,17;  $I^2= 28\%$ ) como en las tasas de respuesta (N= 160; 27,6% frente a. 6,9%; RR= 3,76; IC 95%: 1,57 - 9,03;  $I^2= 0\%$ ) como muestra la tabla 4.13.

**Tabla 4.12. Reducción de la puntuación en el HAM-D**

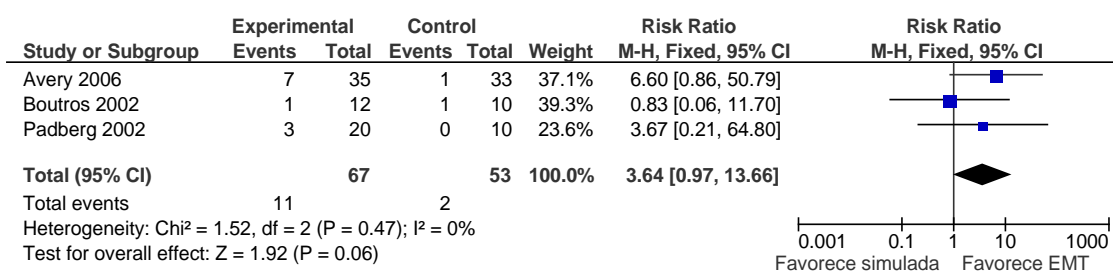


**Tabla 4.13. Tasas de Respuesta**



Para las tasas de remisión (los mismos estudios excepto García-Toro, 2001) la diferencia a favor de la EMTr (Tabla 4.14) no resulta significativa (N= 120; 16,4% frente a. 3,8%; RR= 3,64; IC 95%: 0,97 - 13,66; I<sup>2</sup>= 0%).

**Tabla 4.14. Tasa de Remisión**



**4.6.3. EMTr en el hemisferio izquierdo frente a EMTr en el hemisferio derecho.**

Dos estudios (Fitzgerald, 2007; Fitzgerald 2009b) compararon la efectividad de la EMTr aplicada en el hemisferio izquierdo frente al derecho. Fitzgerald (2007) ofrece las medias y desviaciones típicas del porcentaje de reducción en las puntuaciones

(MADRS), mientras que Fitzgerald (2009b) ofrece las medias y desviaciones típicas de las puntuaciones basales y post-intervención en el MADRS; estas últimas se transformaron en medias y desviaciones típicas de las diferencias entre ambos puntos temporales (al igual que en el caso de Kauffman 2004 comentado más arriba, en el caso de las dt's esta transformación resulta en una aproximación de máximos a las dt's reales de las diferencias). El MA (Tabla 4.15) no produjo diferencias significativas (N= 53; DEM= 0,12; IC 95%: -0,43 - 0,67;  $I^2= 0\%$ ). Aunque ambos estudios ofrecen tasas de respuesta según el MADRS, no utilizaron el mismo criterio (30% y 50% de reducción en las puntuaciones, respectivamente).

**Tabla 4.15. Reducción de la puntuación en el MADRS**

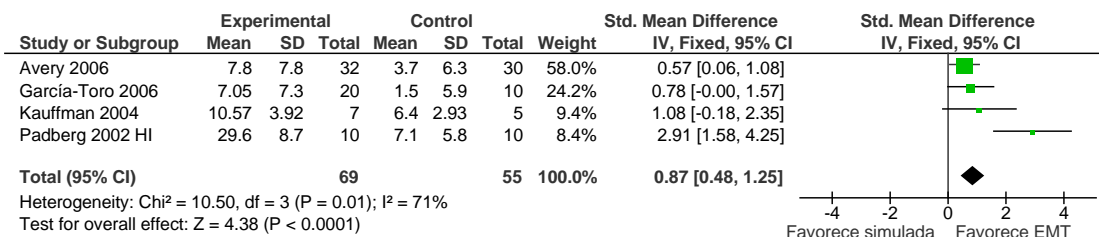
Study or Subgroup	Hemisf izquierdo			Hemisf derecho			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Fitzgerald 2007	28.12	27.74	15	23.11	28.43	11	49.2%	0.17 [-0.61, 0.95]	
Fitzgerald 2009b	15.37	12.15	16	14.37	15.35	11	50.8%	0.07 [-0.70, 0.84]	
<b>Total (95% CI)</b>	31			22			<b>100.0%</b>	<b>0.12 [-0.43, 0.67]</b>	
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.03$ , $\text{df} = 1$ ( $P = 0.86$ ); $I^2 = 0\%$									
Test for overall effect: $Z = 0.44$ ( $P = 0.66$ )									

#### 4.6.4. EMTr a alta intensidad frente a EMTr simulada.

Desde un punto de vista continuo (Tabla 4.16), para los cuatro estudios con grupos a los que se aplicó la estimulación transcraneal con una intensidad igual o mayor al 100% del umbral motor (Avery, 2006; García-Toro, 2006; Kauffman, 2004; Padberg, 2002), se obtuvo una diferencia significativa a favor de la EMTr (N= 124; DEM= 0,87; IC 95%: 0,48 - 1,25;  $I^2= 71\%$ ), aunque con una alta heterogeneidad estadística, que desaparece (N= 104; DEM= 0,68; IC 95%: 0,27 - 1,08;  $I^2= 0\%$ ) cuando se excluye del análisis a Padberg (2002).

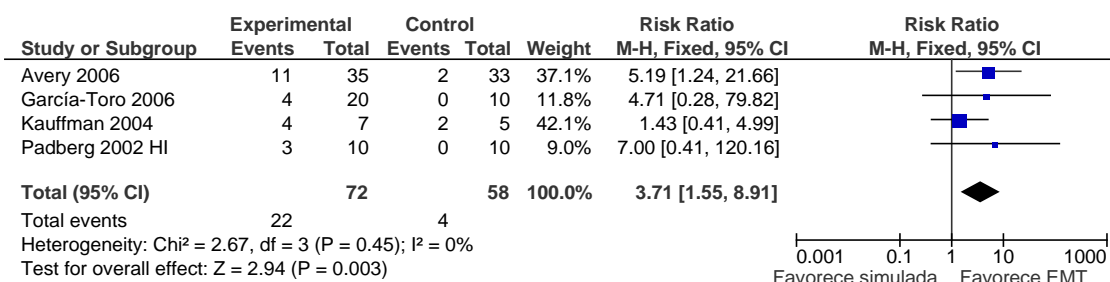


**Tabla 4.16. Reducción de la puntuación en el HAM-D**



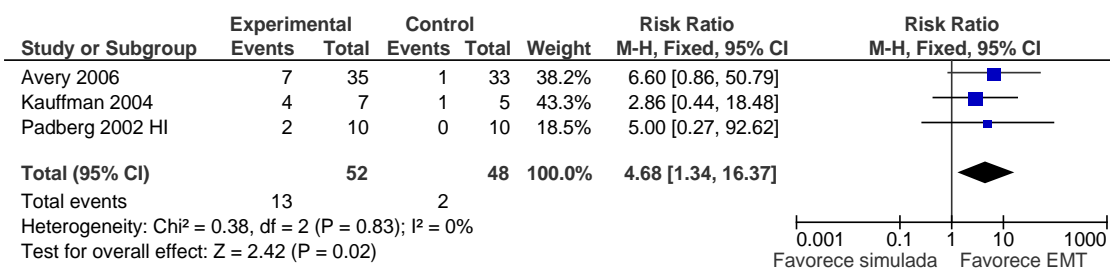
Así mismo, se encuentra también una diferencia significativa en las tasas de respuesta (Tabla 4.17) a favor de la intervención frente al tratamiento simulado (N= 130; 30,6% frente a. 6,9%; RR= 3,71; IC 95%: 1,55 - 8,91; I<sup>2</sup>= 0%).

**Tabla 4.17. Tasa de Respuesta**



Excepto García-Toro (2006), los demás ofrecen tasas de remisión, obteniéndose en el MA (tabla Tabla 4.18) una diferencia significativa a favor de la EMTr (N= 100; 25% frente a. 4,2%; RR= 4,68; IC 95%: 1,34 - 16,37; I<sup>2</sup>= 0%).

**Tabla 4.18. Tasas de Remisión**



#### 4.6.5. EMT a baja intensidad frente a EMT simulada.

Para los tres estudios con grupos a los que se aplicó la estimulación transcranial con una intensidad menor al 100% del umbral motor (Boutros, 2002; García-Toro, 2001, Padberg 2002), como muestra la Tabla 4.19, desde una perspectiva continua, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa a favor de la EMTr (N= 73; DEM= 0,90; IC 95%: 0,41 - 1,39;  $I^2= 0\%$ ).

**Tabla 4.19. Reducción de la puntuación en el HAM-D**

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Boutros 2002	13.09	9.87	11	7.86	11.45	7	25.9%	0.47 [-0.49, 1.44]	
García-Toro 2001	7.05	5.66	17	1.77	3.78	18	47.0%	1.08 [0.36, 1.79]	
Padberg 2002 LI	14.9	8.9	10	7.1	5.8	10	27.1%	0.99 [0.05, 1.94]	
<b>Total (95% CI)</b>			<b>38</b>			<b>35</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.90 [0.41, 1.39]</b>	
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.03$ , $\text{df} = 2$ ( $P = 0.60$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 3.60$ ( $P = 0.0003$ )									

Así mismo, se produjo también una diferencia en las tasas de respuesta a favor de la EMTr frente al grupo de tratamiento simulado (Tabla 4.20) no resultó significativa (N= 82; 23,8% frente a 7,5%; RR= 2,78; IC 95%: 0,91 - 8,45;  $I^2= 0\%$ ).

**Tabla 4.20. Tasa de Respuesta**

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	
	Events	Total	Events	Total				
Boutros 2002	3	12	2	10	59.3%	1.25 [0.26, 6.07]		
García-Toro 2001	5	20	1	20	27.2%	5.00 [0.64, 39.06]		
Padberg 2002 LI	2	10	0	10	13.6%	5.00 [0.27, 92.62]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>42</b>		<b>40</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.78 [0.91, 8.45]</b>		
Total events: Experimental 10, Control 3 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.45$ , $\text{df} = 2$ ( $P = 0.48$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 1.80$ ( $P = 0.07$ )								

En lo referente a las tasas de remisión sólo Boutros (2002) y Padberg (2002) las ofrecen existiendo también una diferencia (Tabla 4.21) entre los grupos de tratamiento a

favor de la EMTr; esta diferencia, en este caso tampoco resultó significativa (N= 42; 9,1% frente a 5%; RR= 1,51; IC 95%: 0,22 - 10,29; I<sup>2</sup>= 0%).

**Tabla 4.21. Tasa de Remisión**

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Boutros 2002	1	12	1	10	68.6%	0.83	[0.06, 11.70]
Padberg 2002 LI	1	10	0	10	31.4%	3.00	[0.14, 65.90]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>22</b>		<b>20</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.51</b>	<b>[0.22, 10.29]</b>
Total events	2		1				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.38, df = 1 (P = 0.54); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)							

**4.6.6. EMTr guiada frente a EMTr estándar**

Dos estudios compararon la EMTr guiada por neuro-navegación frente a la técnica tradicional (Fitzgerald, 2009b; García-Toro 2006). Para evaluar los síntomas depresivos, García-Toro (2006) utilizó el HAMD-21 mientras que Fitzgerald (2009b) utiliza varios cuestionarios. Desde un punto de vista continuo (Tabla 4.22), se obtuvieron menores puntuaciones para el grupo de EMTr guiada, aunque las diferencias no resultaron significativas, ya se incluyera en el MA, en el caso de Fitzgerald (2009b), el MADRS (N= 71; DEM= -0,37; IC 95%: -0,84 - 0,10; I<sup>2</sup>= 0%), ni cuando el que se incluye es el BDI (N= 71; DEM= -4.52; IC 95%: -9.51-0.47; I<sup>2</sup>= 37%).

**Tabla 4.22. Puntuación en el HAM-D (tras intervención)**

Study or Subgroup	Guiada			Estandar			Weight	Std. Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
Fitzgerald 2009	21.5	11.4	24	26.2	11.2	27	71.5%	-0.41	[-0.97, 0.15]
García-Toro 2006	18.1	6.15	10	20.1	8.18	10	28.5%	-0.26	[-1.15, 0.62]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>34</b>			<b>37</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.37</b>	<b>[-0.84, 0.10]</b>
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I <sup>2</sup> = 0%									
Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)									

En cuanto a las tasas de respuesta (reducción del 50% en las puntuaciones del MADRS y HAMD-21 respectivamente), como muestra la Tabla 4.23, de nuevo las

diferencias, aunque a favor de la técnica guiada, no fueron significativas (N= 73; RR= 1,88; IC 95%: 0,84 - 4,20;  $I^2= 0\%$ ).

**Tabla 4.23. Tasa de Respuesta**

Study or Subgroup	Guiada		Estandar		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Fitzgerald 2009	10	24	5	27	70.2%	2.25 [0.89, 5.66]	
García-Toro 2006	2	10	2	10	29.8%	1.00 [0.17, 5.77]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>34</b>		<b>37</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.88 [0.84, 4.20]</b>	
Total events	12		7				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.64$ , $\text{df} = 1$ ( $P = 0.42$ ); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.53$ ( $P = 0.13$ )							

0.005 0.1 1 10 200  
Favorece estándar Favorece guiada

## **5. DISCUSIÓN**

La depresión representa uno de los problemas de salud más importantes tanto por su impacto emocional y el nivel de sufrimiento que genera, como por su prevalencia (Alonso et al., 2004; Ustün, Ayuso-Mateos, Chatterji y Murray, 2004). Las proyecciones que se hacen de los problemas de salud, sitúan a la depresión dentro de los problemas más relevantes de salud, estimándose que para el año 2020 sea la tercera causa de morbilidad después de las enfermedades cardiovasculares y los accidentes de tráfico y la primera causa de discapacidad (Michaud, Murray y Bloom, 2001). Así, la depresión resistente al tratamiento representa un problema importante de salud pública, debido al significativo nivel de sufrimiento y discapacidad psicosocial que genera, así como por la cantidad de pacientes que no logran una recuperación sostenida y la enorme carga de costes sociosanitarios que se produce.

El objetivo de esta revisión sistemática de la evidencia científica ha consistido en identificar y analizar el estado actual de lo que se entiende como DRT, con el fin de extraer algunas conclusiones principales sobre su definición clínica y los tratamientos eficaces, así como el orden y la relación entre los diferentes tipos de intervención disponibles y la eficacia de las terapias combinadas para tratar la DRT, entre las que están incluidas las de estimulación cerebral.

### **5.1. Definición y modelos por fases**

El primer problema que encontramos cuando hablamos de la DRT es una falta de estandarización de la definición "resistente al tratamiento", ya que no se ha alcanzado un consenso unívoco hasta la fecha. A partir de los estudios incluidos en esta revisión sistemática se puede decir que todavía hoy existe una gran heterogeneidad en la definición de la DRT. Estas definiciones varían enormemente existiendo desde las definiciones más descriptivas como la de Nierenberg y Amsterdam (1990) como un

episodio de depresión mayor que responde mal al tratamiento adecuado, o la falta de respuesta clínica satisfactoria a múltiples AD de Thase, Friedman y Howland (2001), hasta definiciones que establecen modelos por fases; unos establecen siete fases según la gravedad y duración de la depresión, tipo y dosis utilizadas en las diferentes terapias físicas (antidepresivos, agentes de aumento, TEC, etc.; Fawcett y Kravitz, 1985); otras establecen cinco etapas sucesivas, dependiendo del número y tipo de terapias físicas utilizadas (antidepresivos, agentes de aumento, etc.); otras identifican fases dependientes de la resistencia mostrada a tratamientos antidepresivos sin éxito con el uso de los ATC, IMAO y la TEC (Thase y Rush, 1997).

En este sentido, en esta revisión sistemática se encontraron cinco modelos diferentes de clasificación, de los cuales Thase y Rush (1997) fue el modelo más utilizado en los estudios y revisiones sistemáticas incluidas, sin embargo, este modelo tampoco está libre de limitaciones metodológicas como por ejemplo el hecho de que no tiene en cuenta las dosis administradas ni la duración del tratamiento antidepresivo utilizado, así como tampoco las terapias de aumento o combinación de AD o no considera información pronóstica adicional como la gravedad inicial o la duración del episodio depresivo (Ruhe, 2011).

Además de las múltiples definiciones de DRT y la utilización de diversos criterios para el número y tipo de ensayos previos fallidos necesarios para establecer un diagnóstico de DRT, esta revisión sistemática encontró que la definición de la idoneidad del tratamiento (dosis, pasos y duración) se presenta también como un desafío. Por lo general, un tratamiento antidepresivo adecuado se suele entender como uno o más ensayos con medicamentos antidepresivos de eficacia establecida, en dosis consideradas efectivas (p. ej. superior al placebo en ensayos clínicos controlados) y con una duración suficiente para producir un efecto terapéutico sólido p. ej. 12 semanas (APA, 2000b;

Quitkin, Rabkin y Prien, 1986). Sin embargo, normalmente es difícil determinar si un paciente que no respondió a una dosis estándar de un medicamento podría haber respondido a una dosis más alta. A pesar de que la mayoría consideraría 4-6 semanas de tratamiento con una dosis adecuada como suficiente (APA, 2000b), esta revisión también ha encontrado heterogeneidad en los estudios incluidos con respecto al período de tiempo utilizado que oscila entre dos y doce semanas, para el tratamiento de la DRT. Por cuánto tiempo se debe mantener una dosis adecuada de AD antes de considerarlo un ‘fracaso’ sigue siendo un tema controvertido que requiere atención, pero por la extensión que la discusión de este tema supondría y porque este no es el objetivo de esta revisión, no se discutirá en este trabajo.

Otro punto importante a considerar es que ninguna de las definiciones de DRT encontradas considera las terapias psicológicas que se han mostrado eficaces en el tratamiento de la depresión mayor en numerosos estudios, llegando incluso a compararse con los tratamientos AD en numerosos ensayos clínicos aleatorizados (p. ej. David, Szentagotai, Lupu y Cosman, 2008; Leykin et al., 2007; Paykel et al., 2005; Schramm et al., 2007) y revisiones sistemáticas (p. ej. Casacalenda, Perry y Looper 2002; de Maat et al., 2006) y mostrando un efecto protector ante las recaídas cuando se añade a la terapia farmacológica sobre todo en el caso de las depresiones crónicas y severas (p. ej. Friedman et al., 2004; Keller et al., 2000; NICE, 2009a). Esta situación podría explicar la práctica ausencia de ensayos clínicos con terapias psicológicas para la DRT, constituyendo una oportunidad única de abrir líneas de investigación que arrojen luz sobre la eficacia y el papel activo complementario que este tipo de terapias tiene en el tratamiento de la DRT.

Estas circunstancias ponen de relieve la urgencia de una re-evaluación del diagnóstico de lo que los investigadores y clínicos entienden por DRT, que parece estar



estrechamente relacionado con la necesidad de pasar a entender el Trastorno Depresivo Mayor desde una perspectiva dimensional más que categorial, como hasta la actualidad es entendido en los manuales diagnósticos. Esta reconceptualización del Trastorno Depresivo Mayor puede estar a la base de las dificultades existentes para establecer una definición consensuada de la DRT ya que actualmente éste término asume la existencia de un punto de corte entre las personas que responden al tratamiento y las que no, aún no existiendo evidencia empírica del mismo. Esta diferenciación ‘artificial’, unido a los factores discutidos en este apartado, favorecen el entendimiento categorial de la DRT limitando su conceptualización y abordaje.

En este sentido, como muestra la tabla 5.1, cabe subrayar la importancia de la propuesta que la NICE presentó en su última guía de práctica clínica (NICE, 2009a).

**Tabla 5.1. Modelo de atención escalonada (adaptado de NICE 2009)**

FOCO DE LA INTERVENCIÓN	TIPO DE LA INTERVENCIÓN
<p><b>PASO 4:</b> Depresión grave y compleja; riesgo de muerte; auto-abandono grave</p>	<p>Medicación, intervenciones psicológicas intensas, terapia electroconvulsiva, servicios de atención en crisis, tratamientos combinados, atención multidisciplinar y hospitalización</p>
<p><b>PASO 3:</b> Síntomas depresivos persistentes o depresión leve a moderada con inadecuada respuesta a las intervenciones iniciales; depresión moderada a grave</p>	<p>Medicación, intervenciones psicológicas intensas, tratamientos combinados, atención multidisciplinar, derivación para evaluación e intervención</p>
<p><b>PASO 2:</b> Síntomas depresivos persistentes; depresión leve a moderada</p>	<p>Intervenciones psicosociales de baja intensidad, intervenciones psicológicas, medicación y derivación para evaluación e intervención.</p>
<p><b>PASO 1:</b> Todas las presentaciones conocidas y sospechas de depresión</p>	<p>Evaluación, apoyo, psicoeducación, monitorización activa y derivación para evaluación e intervención</p>

Desde esta perspectiva, se entiende la DRT (tabla 5.1) desde un modelo de atención escalonada para aquellas personas que muestran una respuesta insuficiente al tratamiento que se inicia con la intervención menos intrusiva y en el caso de no obtener ningún beneficio se ofrecen de forma secuenciada intervenciones estructuradas en los diferentes pasos consecutivos. Cabe resaltar que desde esta nueva conceptualización se consideran también aquellos pacientes que muestran una respuesta insuficiente al tratamiento y no solo aquellas que no obtienen ningún grado de respuesta.

Los resultados expuestos en esta revisión siguen la misma línea que la NICE (2009a), entendiendo la DRT desde una nueva perspectiva más dimensional y menos categorial tanto en la conceptualización como en el abordaje terapéutico de la misma, abogando por una aproximación multidisciplinar y teniendo en cuenta los factores psicosociales implicados en el mantenimiento de este trastorno.

## 5.2. Tratamientos

A pesar de una amplia gama de opciones de tratamiento, el 90% de los pacientes que sufren de DRT siguen sufriendo importantes síntomas de depresión después de dos años de tratamiento (Dunner et al., 2006). Esta revisión sistemática encontró que existen diferentes tratamientos que muestran diversos niveles de eficacia en pacientes que sufren de DRT. Aunque todos ellos fueron estudiados en pacientes que cumplen con una amplia definición categórica de la DRT, factores como la heterogeneidad de las muestras de pacientes y diseños de los estudios hacen difícil la comparación directa de éstos. A pesar de ello, tentativamente los resultados referidos a los tratamientos se pueden clasificar en los siguientes grupos: estrategias de tratamientos farmacológicos, que incluye: monoterapia con antidepresivos, estrategias de cambio, de combinación, de aumento de antidepresivos con otras sustancias; la adición de un tratamiento psicológico a un tratamiento farmacológico; los tratamientos de estimulación cerebral; y otros tratamientos.

### 5.2.1. Estrategias con antidepresivos

La evidencia científica hasta la fecha sugiere que cuantos más ensayos de tratamiento sean necesarios para obtener la remisión, mayor es el riesgo de resistencia al tratamiento. Por esto, algunos autores han sugerido que un tratamiento inicial *agresivo* podría ser la estrategia más adecuada (Trivedy y Daly, 2008). Los nuevos medicamentos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS-fluoxetina, paroxetina, sertralina, el citalopram y el escitalopram), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN-venlafaxina y duloxetina), así como el buopron y la mirtazapina, aparecen como la mejor opción recomendada para el tratamiento inicial del episodio depresivo mayor,

debido principalmente a su relativa buena tolerabilidad y seguridad. Sin embargo, las tasas de respuesta a estos medicamentos generalmente están en el rango de 60-70% en los ensayos clínicos controlados con grupo placebo (Carvalho, Machado y Cavalcante, 2008).

En la revisión sistemática llevada a cabo por Bauer et al. (2009) sobre la eficacia de la venlafaxina, ésta se mostró superior a la sertralina, bupropion, fluoxetina, citalopram, paroxetina y varios ISRS, tanto para la respuesta como para la remisión, con tolerabilidad global similar al final del seguimiento. Sin embargo, de las 8 RS y los 10 ensayos sobre tratamientos farmacológicos que se encontraron en esta revisión sistemática, en general se puede decir que ninguno de los AD utilizados como monoterapia (venlafaxina-XR, mirtazapina, paroxetina, duloxetina, buopron, fluoxetina, imipramina) produjo diferencias significativas al final del tratamiento (entre seis y ocho semanas) en los ensayos clínicos con pacientes que sufrían de DRT. Estos resultados son consistentes con otros ensayos clínicos encontrados en la literatura (Entsuah, Huang y Thase, 2001; Fava et al., 2001; Guelfi, Ansseau, Timmerman y Kørsgaard, 2001; Hirschfeld, 2002; Papakostas, Thase, Fava, Nelson y Shelton, 2007; Rush et al., 2006b). Asimismo, en el estudio STAR\*D (Fava et al., 2006) se obtienen estos mismos resultados aunque el ratio de respuesta y remisión son un poco más bajas en este caso, pudiendo ser atribuible a las diferencias en el diseño de los estudios, a la inclusión en el STAR\*D de pacientes con depresión crónica y con mayor comorbilidad de enfermedades somáticas y psiquiátricas; así mismo en el caso del estudio de Fang et al. (2011) con estrategias de aumentación con risperidona, hormona tiroidea y buspirona que también encuentra consistencia con otros estudios (Mahmoud et al., 2007; Shelton, Osuntokun, Heinloth y Corya, 2010) en los que se demuestra que son tratamientos

aumentativos de la paroxetina sin diferencias significativas entre las distintas sustancias utilizadas en pacientes con depresión mayor (Vigo y Baldessarini, 2009).

Los resultados encontrados partiendo de las RS y ECA incluidos en esta revisión para las estrategias de cambio y combinación de antidepresivos para la DRT muestran cierto éxito en algunos tratamientos de combinación como bupropión con un ISRS, la reboxetina con un ISRS, la mirtazapina con la venlafaxina y un IMAO con un ATC (Dodd et al., 2005; Lam et al., 2002). Sin embargo, las estrategias de cambio y combinación de antidepresivos parecen no contar con un apoyo científico claro, específicamente para la DRT debido principalmente a algunas limitaciones descritas por Lam et al. (2002) entre las que caben destacar: la variedad de las dosis y duración de los tratamientos previos utilizados antes de la utilización de estas estrategias, las definiciones de respuesta clínica, el tamaño de las muestras suelen ser pequeños y los efectos no específicos o placebo que podrían estar quedando descartados debido al diseño de los estudios (la mayoría abiertos). El hecho de que estas estrategias sean comúnmente utilizadas en la práctica clínica hace necesario una evaluación de su eficacia y la elaboración de guías de práctica clínica con directrices claras sobre las dosis y la duración de los ensayos ya que existen riesgos potenciales como por ejemplo el síndrome de la serotonina cuando la combinación incluye un IMAO (Posternak y Zimmerman, 2001).

En lo relativo a las estrategias de aumentación, en general, las sustancias de litio, antipsicóticos y hormona tiroidea son las que más apoyo empírico presentan (Barowsky y Schwartz, 2006). Estos resultados se repiten para los AA olanzapina y quetiapina (Chaput et al., 2008; Shelton et al., 2001), pero no son concluyente en algunos estudios comparativos con litio (Schindler y Anghelescu, 2007), lamotrigina (Santos, Rocha y Hara, 2008; Thomas, Nandhra y Jayaraman, 2010), zinc (Siwek et al., 2009), o pindolol

(Sokolski et al., 2004) en comparación con el placebo, aunque el pindolol mostró una mejoría algo mayor en las medidas de resultado, como lo hizo el litio en comparación con la lamotrigina (Schindler y Anghelescu, 2007). Sin embargo, basados en la evidencia científica que se resume en las 6 RS encontradas en esta revisión (Barowsky y Schwartz, 2006; Bschor y Bauer, 2006; Bschor y Baethge, 2010; Dodd et al., 2005, Lam et al., 2002; Thomas et al., 2010), se llega a la conclusión de que -a pesar de su extendida práctica clínica- hay muy poca evidencia científica de buena calidad metodológica sobre el uso de estrategias de aumento para la DRT ya que los resultados son contradictorios y no concluyentes.

### **5.2.2. Tratamiento psicológico**

El ECA incluido en esta RS que estudió la adición de la TCC al tratamiento con quetiapina encontró diferencias significativas favorables para la combinación de tratamientos en comparación con la monoterapia con quetiapina (Chaput et al., 2008). Sin embargo, RS incluidas en esta revisión sistemática afirman que, aún cuando las intervenciones psicológicas se utilizan ampliamente y se recomiendan a menudo tras el fracaso de la medicación en el trastorno depresivo mayor, falta evidencia científica sobre su efectividad para la DRT, lo que pone de relieve la urgente necesidad de realizar estudios con un diseño robusto y controlado que lo investigue para guiar la práctica clínica (McPherson et al., 2005; Stimpson et al., 2002; Trivedi et al., 2011). Sin embargo, esta ausencia de ensayos clínicos de evaluación de las terapias psicológicas no parece indicativo de que éste tipo de terapia no sea utilizada en la práctica clínica, ya que gran parte de los estudios incluidos en esta revisión no especificaron el tipo de tratamiento seguido por los pacientes previa inclusión en el estudio actual y en los estudios en los que sí se especifica, la mayoría informa de que aquellos pacientes que

estaban en terapia psicológica (sin especificar cuál) debían seguir con ésta durante el estudio.

### **5.2.3. Tratamientos de estimulación cerebral**

Estas RS incluyeron estudios sobre cuatro tratamientos somáticos; estimulación del nervio vago (ENV), estimulación cerebral profunda (ECP), estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y magnetoestimulación (ME).

La ENV se ha utilizado en pacientes epilépticos farmacorresistente y ha demostrado ser muy eficaz, con una considerable reducción de las crisis (Groves y Brown, 2005) y se ha utilizado para la DRT en Europa y Canadá desde 2001 siendo aprobada en el 2005, por la FDA para "el tratamiento de la depresión crónica o recurrente, resistente al tratamiento en pacientes de 18 años de edad o más que están experimentando un episodio de depresión mayor y no han tenido una respuesta adecuada a 4 o más tratamientos antidepresivos adecuados" (Nemeroff et al., 2006). Aunque la ENV parece ser un enfoque interesante para el tratamiento de la depresión, las recaídas después de la remisión, parece que son mayores en la DRT, ya sea con terapia electroconvulsiva (Sackeim et al., 2000), farmacoterapia (Papakostas et al., 2003) o después de un serie secuencial de tratamientos como los llevados a cabo en el STAR\*D (Rush et al., 2006b). Además, aunque se sabe que la ENV aplicada de forma aguda es eficaz para la DRT, la frecuente pérdida de memoria y otros efectos secundarios cognitivos asociados, impide su uso como un tratamiento a largo plazo, sin tener en cuenta que los estudios que apoyan esta afirmación son estudios de caso (Nahas et al., 2005; Sackeim et al., 2001) lo que incrementa las preocupaciones acerca de la historia natural de la enfermedad, los efectos del placebo y el sesgo de observador y del paciente debido a las expectativas lo que hace que sea difícil inferir la eficacia de estos

datos. Desde el punto de vista de la ENV, la DRT debe ser definida por una evaluación psiquiátrica exhaustiva y una gestión integral de la historia clínica y del paciente antes de llevar a cabo un procedimiento quirúrgico invasivo de eficacia limitada (Rado y Janicak, 2007).

La ECP es un tratamiento quirúrgico que utiliza un “marcapasos cerebral”, un dispositivo que envía señales eléctricas a áreas específicas del cerebro a través de electrodos implantados. Aunque el mecanismo de la ECP aún no se conoce completamente, existen cinco hipótesis generales: el bloqueo de la despolarización, la inhibición sináptica, la depresión sináptica, la estimulación inducida por la modulación de la actividad de la red patológica y una combinación de las hipótesis anteriores (McIntyre, Savasta, Walter y Vitek, 2004). La mayoría de los estudios considerados en la RS incluida en este trabajo mostraron sólo un porcentaje de alivio moderado en los pacientes con DRT, pero la metodología de investigación de estos estudios no es adecuada, las muestras poblacionales son pequeñas y no tienen en cuenta posibles diagnósticos comórbidos, la depresión resistente incluye un amplio rango de resistencia, las recaídas no se mencionan en los artículos de investigación y el posible efecto placebo no ha sido suficientemente investigado (Sarnecki y Temel, 2011). Así, se necesitan más estudios de investigación de calidad para determinar diferentes factores relacionados con el uso de la estimulación cerebral profunda (Puigdemont et al., 2009).

En todos los estudios de tratamiento a corto plazo incluidos en esta revisión, el uso de la EMTr en pacientes con DRT, independientemente de los parámetros utilizados, parece proporcionar beneficios temporales de diferentes grados en la respuesta y la remisión de la DRT, lo que replica los resultados encontrados en otros ensayos con pacientes que sufren de depresión mayor (Couturier, 2005; Gross, Nakamura, Pascual-Leone y Fregni, 2007; O’Reardon et al., 2007). Además estos



resultados se encuentran en los estudios que utilizan la EMTr en comparación con: la terapia simulada (Avery et al., 2006; Boutros et al., 2002; García-Toro et al., 2001a; Kauffman et al., 2004; Padberg et al., 2002), con una alta y baja frecuencia en la corteza dorsolateral izquierda y derecha respectivamente (Fitzgerald et al., 2007; Fitzgerald et al., 2009b), con la búsqueda de un área neurocortical guiada por resonancia magnética (Fitzgerald, 2009a) o tomografía por emisión de positrones (García-Toro et al., 2006) y con la TEC (Rosa et al., 2006).

En relación a los estudios que utilizan un grupo de tratamiento simulado, la mayoría de las investigaciones concluyen que la EMT diaria en la zona prefrontal izquierda tiene propiedades antidepresivas, indicando un gran tamaño del efecto de cambio en los síntomas en comparación con el tratamiento simulado (Holtzheimer, Russo y Avery, 2001; Martin et al., 2002). Sin embargo, hay una gran controversia sobre la calidad de la investigación (Ridding y Rothwell, 2007), incluyendo cuestiones sobre la validez de las intervenciones simuladas (Lisanby, Gutman, Lubner, Schroeder y Sackeim, 2001; Loo et al., 2000) y una preocupación sobre el hecho de que el efecto antidepresivo no es lo suficientemente “robusto” para producir un cambio clínico significativo (Sackeim, 2000).

Sólo 6 estudios (Avery et al., 2006; Boutros et al., 2002; García-Toro et al., 2001a; García-Toro et al., 2006; Kauffman et al., 2004; Levkovitz et al., 2009) llevaron a cabo un seguimiento de hasta seis meses, mostrando una media de tiempo de 3 meses para la recaída de los pacientes que habían tenido una respuesta positiva al tratamiento. De entre ellos, el estudio de EMTr de Avery et al. (2006) en la corteza prefrontal dorsolateral y de EMTp de Levkovitz et al. (2009) en la corteza prefrontal fueron los únicos que mostraron una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento real y tratamiento simulado. Aunque estos tratamientos difieren en la profundidad asociada de

la estimulación cerebral sus resultados son comparables en cuanto a eficacia se refiere, manteniéndose los resultados hasta finalizados los 6 meses de seguimiento; el de Avery et al. (2006), con una media del 44% de los pacientes y el de Levkovitz et al. (2009) en el que del 52% de los pacientes que finalizaron los 6 meses de seguimiento, el 72,38% mostró un resultado estable. El estudio de Levkovitz et al. (2009) es el único conocido por esta revisión sobre EMTp por lo que la comparación de sus resultados con otros estudios sobre la misma técnica no es posible en la actualidad; sin embargo, abre muchas posibilidades de investigación en un campo de tratamiento que parece arrojar resultados al menos tan prometedores como los encontrados con la EMTr y la TEC, sin los efectos adversos o secundarios asociados a ésta última. Sin embargo, los resultados anteriormente citados para el estudio de Avery et al. (2006) deben ser tomados con cautela debido a que la medicación antidepresiva fue retomada a las dos semanas de haber terminado el tratamiento con EMTr (dentro del período de seguimiento de los 6 meses) por lo que hay que tener en cuenta el efecto que la medicación continuada pudo tener en los resultados informados.

Las tasas de respuesta y remisión relativamente bajas, los períodos cortos de tratamiento, las diferentes áreas estimuladas, las diferentes intensidades y frecuencias utilizadas y la relativa falta de seguimiento sistemático de los estudios sugieren que incluso cuando la EMTr puede presentar reducciones clínicamente importantes en las medidas de resultado, se necesitan más estudios antes de que la EMTr pueda ser considerada como tratamiento monoterapéutico de primera línea para la DRT. Sin embargo, las terapias de EMTr, EMTp y magnetoestimulación ofrecen una alternativa no invasiva a la terapia electroconvulsiva, consiguiendo una estimulación cerebral más o menos profunda, dependiendo del tratamiento elegido. Como se ha descrito antes, si bien es verdad que todavía hay un gran número de lagunas en el conocimiento sobre los

efectos fisiológicos y biológicos de la EMT, también lo es que ésta técnica permite modular la actividad en las redes neurales cerebrales con mayor o menor especificidad dependiendo de la intensidad elegida, la zona cerebral estimulada y la secuencia de repeticiones inducida. El impacto local inicial de la EMT repercute en una amplia red hemisférica de nodos corticales y subcorticales bilateral o unilateralmente y el patrón de nodos afectados a distancia por la EMT local se relaciona con las redes de proyecciones entre éstos y la zona inicialmente estimulada. Gracias a este efecto sobre la red neural, la combinación de EMT con técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (García-Toro et al., 2006) o la resonancia magnética funcional (Fitzgerald et al., 2009a) ofrece una nueva alternativa para el estudio de la neuroanatomía cerebral en humanos in vivo (Paus et al., 1997).

Estas técnicas utilizan la conectividad existente entre regiones corticales y subcorticales, permitiendo generar efectos neuromoduladores en zonas cerebrales y troncoencefálicas profundas en las que no se puede inducir corrientes directamente (Paskual-Leone y Tormos-Muñoz, 2008). Numerosos experimentos en modelos humanos y animales han abordado el estudio de los efectos a distancia de la estimulación magnética transcraneal. Por ejemplo, la estimulación a alta frecuencia por debajo del umbral de las áreas motoras primarias genera un incremento de la señal sanguínea de oxigenación debajo de la bobina, junto con incrementos significativos del área motora primaria contralateral, la corteza premotora y la corteza motora suplementaria (Chouinard, van der Werf, Leonard y Paus, 2003; Paus, Castro-Alamancos y Petrides, 2001). La estimulación de la corteza somatosensorial primaria con trenes subumbrales a 5 Hz genera cambios del flujo cerebral en regiones análogas del hemisferio contralateral y del área motora suplementaria (Siebner et al., 2000). De esta manera, se podría decir que el área cortical directamente estimulada es sólo la vía

de entrada de la estimulación que tiene su efecto sobre los circuitos corticosubcorticales en ambos hemisferios. Sin embargo, se sabe que los circuitos cerebrales son dinámicamente plásticos (Pascual-Leone, Amedi, Fregni y Merabet, 2005) y tienden a compensar las disrupciones mediante cambios en su conectividad y la activación de otras regiones, con la finalidad de mantener la ejecución de la conducta (Lee et al., 2003). Esto podría explicar las diferencias individuales y los resultados diversos en los ensayos clínicos realizados, lo que ofrece un planteamiento terapéutico novedoso y realmente individualizado a la disfunción neurofisiológica asociada con los síntomas de cada paciente, sobre todo en aquellos casos en los que la estimulación se realiza de forma guiada por técnicas de neuroimagen. Así, aunque hacen falta más ensayos clínicos aleatorizados y con controles apropiados antes de utilizar la EMT en la práctica clínica, este planteamiento multiplica las posibilidades terapéuticas de este tratamiento que ya está siendo explorado en un amplio número de enfermedades neuropsiquiátricas (Pascual-Leone y Tormos-Muñoz, 2008).

En el ámbito clínico, dentro de las aplicaciones de los campos magnéticos, con lo que más se ha experimentado es con la EMT (Eitan y Lerer, 2006; O'Reardon, Blumner, Peshek, Pradilla y Pimiento, 2005), especialmente en pacientes con DRT (García-Toro et al., 2006; Fregni et al., 2006; Rossini et al., 2005a; Avery et al., 2008; O'Reardon et al., 2007; Stern et al., 2007; Brakemeier et al., 2008), donde ha mostrado beneficios clínicos y efecto de aumentación del tratamiento con antidepresivos (Rossini et al., 2005b; Bretlau et al., 2008). Este interés por la EMT ha influido en que la eficacia terapéutica de la aplicación de un campo magnético con menor valor de inducción, la magnetoestimulación, no haya sido tan investigada. Sin embargo, se ha demostrado que los campos magnéticos variables mucho más débiles que los utilizados en la EMT modifican la actividad cerebral (Massot et al., 2000). El estudio de Sobis et al. (2010)

encontrado en esta RS, reveló que añadiendo una terapia de magnetoestimulación (por dos semanas) a un AD, se redujo hasta un 50% los síntomas depresivos en pacientes con DRT. Aunque otros estudios (Carpenter, 2006; Wang, Guo, Wang, Ma y Liu, 2004) han mostrado resultados similares, este campo está todavía poco investigado y son necesarios más estudios controlados para saber más sobre este tratamiento específico.

Otro punto importante identificado en esta revisión es la necesidad de incluir en los estudios una fase de seguimiento, sobre todo teniendo en cuenta que el curso de la DRT prolonga el sufrimiento en el tiempo en aquellos que la padecen. Siendo un trastorno crónico en muchos de los casos, es significativa la práctica ausencia de resultados a largo plazo de la gran mayoría de los estudios identificados en esta revisión. Sólo 9 de los 24 ECA llevaron a cabo un seguimiento, de entre dos semanas y 2 años, encontrándose en la mayoría de ellos una vuelta al punto de línea base en las medidas de resultado. Tanto en los casos en los que se mantuvo la mejoría, como en aquellos estudios en los que no, los estudios carecen de claridad suficiente en referencia, p. ej. al período temporal en el que se recae, ambigüedad a la hora de describir la mejoría, etc.

Resumiendo, de los datos extraídos en esta RS, se puede decir que a pesar de la necesidad de fortalecer la calidad metodológica y las características de los ensayos controlados, p. ej. tamaño muestral, especificidad en los parámetros de la intervención utilizada, duración de la intervención, especificación de las medidas de resultado utilizadas e inclusión del seguimiento, hay datos de eficacia para los tratamientos utilizados hoy en día para la DRT, desde la monoterapia farmacológica, el aumento de la dosis del antidepresivo, el cambio de antidepresivo, la combinación de dos antidepresivos, la aumentación del efecto de los antidepresivos con otras sustancias, la adición de la terapia psicológica hasta el tratamiento con las terapias de estimulación

cerebral. Sin embargo, no puede concluirse que ninguna de ellas se muestre más efectiva que la otra para el tratamiento de la DRT. La literatura científica publicada apoya específicamente las estrategias de combinación y aumentación de los antidepresivos con otras sustancias así como los tratamientos de estimulación magnética cerebral (tanto repetitiva como profunda o magnetoestimulación) utilizados para la DRT. Aunque la ENV y la ECP son también tratamientos que muestran cierta eficacia, la invasión que suponen estas técnicas y los efectos adversos asociados a las mismas, pone en cuestionamiento su utilización rutinaria en la práctica clínica, utilizándose únicamente en los casos en los que la DRT es extremadamente incapacitante.

En este sentido, esta revisión apoya el modelo de atención escalonada para el abordaje terapéutico propuesto por la guía de práctica clínica de la NICE (2009a), no excluyendo ninguna de las intervenciones disponibles sino más bien enmarcándolas dentro de una estrategia de intervención que se amolda a las circunstancias e historia específica de cada persona siguiendo las siguientes recomendaciones generales:

- 1) Utilización del cambio y combinación de fármacos antidepresivos, revisando los factores que pueden favorecer una mayor adecuación del tratamiento, p. ej. la adherencia, los efectos secundarios (incluso en tratamientos previos), las visitas médicas, la utilización de ISRS o ISRNS mejor tolerados.
- 2) Incorporación de otros agentes que aumenten el efecto de los fármacos antidepresivos, p. ej. litio, antipsicóticos, anticonvulsivos, etc.
- 3) Combinación del tratamiento farmacológico y/o de estimulación con el tratamiento psicológico, p. ej. terapia cognitiva conductual, terapia interpersonal, activación conductual, terapia conductual de pareja.

- 4) Derivación del paciente a otro especialista o servicio, si no responde a varios tratamientos que aumenten el efecto de los antidepresivos o tratamientos combinados.
  
- 5) Consideración de un programa de atención multidisciplinar con profesionales de diferentes especialidades en salud mental, así como la posibilidad de incorporar programas adicionales de apoyo, p. ej. social, vocacional, para aquellas personas con depresión grave, o moderada que presentan otras complicaciones.

### 5.3. Meta-análisis sobre EMTr

Los resultados encontrados en los 6 MA realizados en esta investigación, se pueden resumir en cuatro grupos: 1) MA general de la EMTr frente al tratamiento simulado, 2) MA de EMTr en hemisferio izquierdo, EMTr de alta intensidad o EMTr de baja intensidad, frente al tratamiento simulado, 3) EMTr en dos localizaciones distintas y 4) EMTr estándar frente a guiada por neuronavegación.

En primer lugar, desde una perspectiva global, esto es, tomando las posibles formas de realizar el tratamiento de EMTr conjuntamente, los resultados del MA llevado a cabo con los datos de 6 estudios (Avery et al., 2006; Boutros et al., 2002; García-Toro et al., 2001a; García-Toro et al., 2006; Kauffman et al., 2004; Padberg et al., 2002) muestran que la EMTr es más eficaz que la EMTr simulada en el tratamiento de la DRT tanto desde un punto de vista continuo (con un tamaño del efecto de 0,84) como desde un punto de vista categorial de respuesta (28% frente a 8%) y remisión (20,3% frente a 5,2%). Esto es consistente con el efecto antidepressivo significativo de la EMTr encontrado en varios estudios primarios (Burt, Lisanby y Sackeim, 2002; Holtzheimer et al., 2003; Holtzheimer, Avery y Schlaepfer, 2004; Kozel y George, 2002; Martin et al., 2002) y MA previos (Holtzhemier et al., 2001; Lam et al., 2008). En cuanto a la intensidad del efecto, los altos valores obtenidos no son concluyentes debido al pequeño tamaño de la muestra global y la consecuente amplitud de los intervalos de confianza.

En un MA de subgrupo de algunos estudios encontrados en su revisión (aquellos que entienden la DRT igual a la tomada en este trabajo), Lam et al. (2008) obtienen un valor de 0.37 en el caso de la medida continua de los síntomas depresivos, por debajo incluso del límite inferior del intervalo de confianza obtenido en este trabajo. En el



trabajo de Lam et al. (2008) se realiza un MA con el subgrupo de estudios que incluían a pacientes resistentes a 2 o más antidepresivos, el mismo criterio utilizado en este trabajo, obteniéndose una diferencia estandarizada de medias (DEM) de 0.37 (IC 95%: 0.18-0.56) en el caso de la medida continua de los síntomas depresivos, valor bastante inferior al obtenido en este estudio ( $d=0.84$ ; IC 95%: 0.53-1.14). En dicho análisis se incluyen 11 estudios (no se detallan cuáles, de los 15 que establecían el criterio de resistencia mencionado) frente a los 6 incluidos en este trabajo. Esos 9 estudios incluidos en Lam et al. (2008) pero no en esta revisión fueron excluidos por incluir a personas mayores de 65 años o pacientes con trastorno bipolar, con lo que estas características podrían tener alguna influencia en la diferencia en el tamaño del efecto observado. Por otra parte, en este trabajo el MA se ha llevado a cabo con la reducción media de las puntuaciones, mientras que en Lam et al. (2008) se realizó exclusivamente con las puntuaciones post-intervención, por lo que no se consideran las diferencias existentes en línea base. En cuanto a las tasas de respuesta y remisión encontradas en el estudio de Lam et al. (2008), resultan ligeramente inferiores que las señaladas en este estudio, aunque en ambos casos se trata de tasas de éxito modestas

En el análisis de los subgrupos, la limitación comentada sobre el tamaño muestral de los estudios incluidos cobra más fuerza, obviamente (debido al menor tamaño muestral), aunque en cualquier caso también se obtuvieron diferencias significativas a favor de la EMTr. En relación a los 3 MA realizados comparando distintas aplicaciones de la EMTr frente a la terapia simulada, como se ha encontrado en otros estudios (Stern et al., 2007; Triggs et al., 2010), tanto la EMTr en el hemisferio izquierdo como la EMTr de alta intensidad y la EMTr de baja intensidad resultan significativamente más eficaces en el tratamiento de la DRT que el tratamiento simulado, desde un punto de vista continuo (con tamaños del efecto de 0,83, 0,87 y 0,90

respectivamente). Desde un punto de vista de respuesta, sólo la estimulación en el hemisferio izquierdo (con un 27,6% de respuesta en el grupo de EMTr en el hemisferio izquierdo frente a un 6,9% en el grupo de tratamiento simulado) y la estimulación a alta intensidad (con un porcentaje de respuesta del 30,6% frente a un 6,9% en el grupo de simulado) mostraron diferencias significativas. Y desde el punto de vista de la remisión mostrada, sólo el MA de la EMTr a alta intensidad resultó significativo (25% frente a 4,2%).

Más allá de los problemas de potencia estadística (capacidad de detectar diferencias si las hay; cuanto menor es la muestra, menor potencia estadística), a partir de estas comparaciones frente a la terapia simulada no deben extraerse conclusiones respecto a la eficacia relativa de estas distintas aplicaciones de la EMTr entre sí.

En segundo lugar, el par de MA que se realizaron para comparar la eficacia de la EMTr en diferentes zonas de la corteza incluía por un lado, la estimulación en el hemisferio izquierdo o derecho y por otro, la estimulación en una de las áreas estándar frente a la EMTr en diferentes zonas de la corteza elegidas mediante neuro-navegación o tomografía por emisión de positrones (TEP). En ambos MA las diferencias entre las diferentes aplicaciones no fueron significativas. En esta línea, existen pocos estudios de investigación utilizando la búsqueda de áreas que produzcan mejores efectos en la DRT (Catafau et al., 2001; Kimbrell et al., 1999), pero parece que la eficacia de la EMTr lateralizada es consistente con la asimetría funcional del cerebro encontrada en la depresión (McNamara et al., 2010), por lo que se cree que la actividad cerebral subyacente en la depresión puede no ser la misma en cada paciente. Por todas estas razones, la individualización -con técnicas guiadas- de los parámetros de TMS (frecuencia, sitio de la estimulación), con respecto a la disfunción cortical subyacente, podría maximizar el efecto antidepressivo de la EMT (García-Toro et al., 2006). Aunque

hay algunos datos que apoyan esta posibilidad en la aplicación de la EMTr pre-frontal, este no es el caso en otras áreas corticales (Gershon, Dannon y Grunhaus, 2003) donde las investigaciones futuras en este campo podrían aportar nueva información.

En relación con la comparación de la EMTr en el hemisferio izquierdo o derecho cabe mencionar que los criterios utilizados para la respuesta y remisión según el MADRS no fueron los mismos para los dos estudios, lo que imposibilitó la comparación en estas variables y que la muestra es bastante pequeña (N= 53) por lo que no pueden extraerse conclusiones de estos resultados no significativos. En esta línea de investigación se ha descubierto que tanto la estimulación del lóbulo izquierdo como la del derecho han demostrado en diferentes estudios que disminuye o aumenta la excitabilidad cortical (Teneback et al., 1999; Catafau et al., 2001; Shajahan et al., 2002; Loo et al., 2003) y ambas acciones se han correlacionado con la mejora depresión (Kimbrell et al., 1999; Eschweiler et al., 2000; Mottaghy et al., 2002). Son necesarias más investigaciones que estudien el efecto posiblemente diferencial de la EMTr en ambos lóbulos cerebrales para poder establecer conclusiones más firmes del mecanismo de acción y efectos a largo plazo para las personas que sufren de DRT. .

En relación a las tasas de respuesta y remisión en los grupos simulados de los MA realizados en este estudio, señalar que -aunque mínima- también han mostrado una mejora de la depresión; esto sigue la línea de diferentes estudios que recogen la presencia de algún grado de mejora en la aplicación de la EMTr simulada (Lisanby et al., 2001; Loo et al., 2000). Aunque en la actualidad, existe poca evidencia científica del funcionamiento de este proceso, una de las hipótesis que se barajan es que la colocación de la bocina en el cuero cabelludo, aunque rotada en algunos grados, sigue produciendo algún grado de estimulación neural que genera algún tipo de mejoría en los participantes

de los estudios (Fitzgerald et al., 2006; Loo et al., 1999; Loo et al., 2000; O'Reardon et al., 2007).

Los esfuerzos para desarrollar la EMTr como tratamiento antidepresivo en la práctica clínica se ven obstaculizados en la actualidad por varias limitaciones metodológicas como una duración breve del tratamiento (dos semanas), la co-administración de fármacos, la gran variedad de parámetros de estimulación utilizados (p. ej. intensidad, frecuencia, longitud de la onda de estimulación, número de estímulos, sitio de estimulación y la duración del tratamiento), la limitación de los efectos mostrados y los ratio de respuesta (George et al., 2000; Loo y Mitchell, 2005) y la poca información disponible en cuanto a los efectos a largo plazo (Gershon et al., 2003; Padberg et al., 2002). Aunque, debido a estas cuestiones se ha sugerido que la EMTr aún cuenta con demasiados interrogantes para utilizarla en la práctica clínica (Martin et al., 2002), los resultados de muchos estudios parecen indicar que es una técnica prometedora en el campo de la DRT (Ward y Irazoqui, 2010) aunque las investigaciones futuras con TMS en la depresión deben utilizar muestras de mayor tamaño, parámetros de estimulación y más sesiones para determinar si el TMS tratamiento se puede optimizar aún más (Avery et al., 2006).

#### 5.4. Limitaciones

El alcance del presente trabajo depende de una serie de factores que lo condicionan, teniendo en cuenta que alguno de estos factores han estado determinados por la información a la que se ha podido acceder y la información que se ha podido tratar mientras que otros se derivan directamente de la DRT como tema de estudio.

En este sentido, las conclusiones de esta revisión se limitan a la información y calidad metodológica de la evidencia científica disponible hasta la actualidad. Es importante tener en cuenta que en la publicación de algunos artículos se omite información que podría ser relevante a la hora de interpretar los resultados, de especial interés en el caso de la DRT donde, por ejemplo, la comorbilidad con otros trastornos o enfermedades físicas o mentales, tienen una influencia decisiva en los resultados mostrados. En este mismo sentido, algunos de los artículos en primer lugar seleccionados fueron excluidos por omitir una definición de lo que se entiende en este trabajo por DRT (fallo de dos o más AD) que aunque estricta es la más utilizada en la actualidad; las conclusiones han de tomarse únicamente dentro de este contexto.

Debido a las múltiples definiciones de DRT, la utilización de diferentes criterios en relación al número y tipo de ensayos previos fallidos necesarios para establecer un diagnóstico, la utilización o no de tratamientos invasivos de estimulación cerebral (asociados a una mayor gravedad), definición de la idoneidad del tratamiento (dosis, pasos y duración), la definición de la respuesta al tratamiento y la evaluación de los diagnósticos primarios y de comorbilidad, es difícil interpretar los resultados de manera sistemática y evaluar si es posible identificar un conjunto de características clínicas únicas que describan a los pacientes con depresión que no responden al tratamiento. De esta limitación se es más consciente en la actualidad, tanto desde un punto de vista

clínico como investigador y es lo que fundamenta este trabajo de investigación, en un intento de sintetizar el conocimiento científico disponible que describa las discrepancias existentes para establecer las bases de un consenso en el futuro.

Otra limitación se refiere a la gran diversidad de intervenciones disponibles, presentándose una gran heterogeneidad de diseños de investigación en los artículos encontrados lo que ha dificultado los análisis estadísticos cuantitativos por tratamiento. La variedad de grupos dentro del mismo tratamiento con diferentes parámetros en los ECA incluidos y la práctica ausencia de estudios con parámetros similares o estudios comparativos de un tratamiento frente a otro han imposibilitado la tarea de identificar qué tratamientos es más efectivo en comparación con otro. La información sintetizada por esta revisión, en esta línea, se sustrae de los estudios de terapias mayoritariamente comparadas con la terapia simulada, siendo pocos los casos en los que se comparan dos tratamientos diferentes. Las conclusiones de este trabajo deben ser entendidas desde esta perspectiva y tomadas con cautela. Asimismo, esta limitación ha hecho posible únicamente la realización del análisis cuantitativo en un grupo de artículos referidos a la EMTr, que aunque con diferentes parámetros de estimulación, contaban con un grupo simulado y las mismas (o comparables) medidas de resultado, haciendo posible su combinación.

La limitación referida a la falta de estudios en los que se evalúan los tratamientos psicológicos para la DRT ha de entenderse desde la perspectiva de que muchos de estos estudios (y otros muchos con otro tipo de tratamiento) fueron excluidos porque mezclaban a los pacientes independientemente de la resistencia al tratamiento que mostrarán, sin un examen más minucioso de esta característica importante a la hora de hablar de la DRT. Esta limitación es importante y ha de tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados y las conclusiones presentadas, ya que éstas están

fundamentadas en la literatura analizada. Aunque existe una necesidad de realizar estudios clínicos aleatorizados con una metodología robusta que permita establecer la relevancia de las terapias psicológicas con una definición concensuada de la DRT, esto no debe tomarse como la ausencia de eficacia de éstas terapias en la depresión, sino como una oportunidad para abrir líneas de investigación en esta área específica.

En esta misma línea, en referencia al objetivo de conocer las condiciones psicosociales que favorecen el abordaje con éxito de la DRT, la presente revisión no ha encontrado evidencia científica al respecto. En este sentido, investigaciones futuras se beneficiarían de incluir estos factores en el diseño de la metodología de investigación con el fin de abarcar un aspecto que -como se ha descrito en el marco teórico de este trabajo- tiene una importante influencia para el abordaje de la DRT.

Otra de las limitaciones importantes referidas a la calidad de los estudios encontrados, se refiere al tamaño muestral de los mismos, lo que imposibilita la generalización de los resultados encontrados en ellos. Unido a ésta, la limitación comentada anteriormente sobre el gran número de definiciones de DRT y la tremenda diversidad de tratamientos, favorece que existan pocos estudios que utilicen los mismos parámetros, pacientes, tratamientos, duración, seguimiento y un largo etcétera que merma la posibilidad de generalización y comparación entre estudios. En este sentido, el escaso número de estudios con seguimiento a largo plazo y estudios comparativos entre específicamente la EMTr frente a otras terapias limita la posibilidad de comprobar la eficacia (y la eficacia diferencial) de los tratamientos en el tiempo. Teniendo en cuenta que la DRT es un trastorno altamente incapacitante y duradero en el tiempo, se pone de relieve la magnitud de esta limitación. El hecho de que existan revisiones sistemáticas que delimiten estos factores y la aparición -desde hace unos años- de una nueva forma de entender la DRT (NICE, 2009a) hace más posible un consenso entre clínicos e

investigadores para ir afrontando estas limitaciones, arrojando más luz sobre la depresión, su curso, desarrollo y tratamientos efectivos.

Por último, mencionar una de las limitaciones importantes a considerar en el caso específico de la EMTr, como es la falta de evidencia actual sobre los parámetros más efectivos de este tratamiento. Esto favorece la existencia de numerosos estudios que utilizan parámetros diferentes p. ej. zona estimulada, duración de la estimulación, secuencia y periodicidad de la estimulación, intensidad, bilateralidad, etc, haciendo muy difícil la comparación entre estudios.



## **6. CONCLUSIONES: IMPLICACIONES Y CONSIDERACIONES FUTURAS**

La DRT es frecuente en la práctica clínica y se asocia con una discapacidad psicosocial profunda, el sufrimiento personal y un coste económico importante. De la literatura científica analizada en esta RS se pueden sintetizar una serie de conclusiones directa o indirectamente relacionadas con las implicaciones clínicas y de investigación.

La primera conclusión tras observar los resultados presentados en esta RS es la necesidad de una estandarización de la definición para poder conceptualizar adecuadamente la DRT. Esto permitirá una comprensión mayor entre los clínicos e investigadores del campo, la promoción de una metodología de investigación homogénea y por lo tanto, la obtención de resultados más fiables y comparables, así como el impacto que esta imprescindible clarificación conceptual tendrá en los pacientes con DRT, las familias y los sistemas sociosanitarios.

Una segunda conclusión es la constatación de que todos los tratamientos incluidos en esta RS producen cierto grado de mejoría de los síntomas depresivos en los pacientes que sufren de DRT, pero los datos analizados en esta revisión nos dicen que las tasas de respuesta y remisión son modestas. La práctica ausencia de ECA comparativos entre estos tratamientos, específicamente entre los diferentes tipos de intervención (farmacológica frente a psicológicas y/o de estimulación cerebral) unida a la escasez de estudios que incluyan seguimiento a largo plazo, hace difícil establecer cuál -de entre ellos- es el más efectivo (y coste-efectivo) para la DRT. Sin embargo, a nivel clínico e investigador, esto supone un reto único para los investigadores y clínicos de llegar a un consenso más unitario sobre los parámetros específicos de todos los tratamientos utilizados (desde farmacoterapia hasta terapias de estimulación cerebral) para optimizar los resultados e identificar qué los hacen más efectivos en el tratamiento sistemático de la DRT como un trastorno incapacitante que afecta cada vez más a la población.

Una tercera conclusión tiene que ver con los tratamientos psicológicos. El hecho de que no se encontrara un único estudio a incluir en esta RS sobre el efecto de la psicoterapia por sí sola, no es sólo indicativa del escaso uso de las terapias psicológicas como tratamiento de primera o segunda línea para la DRT (con su eficacia basada en la evidencia para el TDM), sino que también pone de relieve la necesidad de desarrollar líneas de investigación sobre los tratamientos psicológicos que puedan ser efectivos para la DRT. De hecho, este incremento en la actividad investigadora supondrá también un aumento de las posibilidades de tratamiento y por lo tanto mejores resultados personales y sociales en los pacientes que sufren de DRT.

La cuarta conclusión es que existe una clara necesidad de desarrollar investigaciones más exhaustivas y rigurosas en cada una de las variables y parámetros que pueden influir, por un lado, en la respuesta al tratamiento y por otro, en la forma en que estas alternativas de tratamiento se secuencian y se llevan a cabo. Del primer grupo, las variables como el tiempo transcurrido desde la primera aparición de la enfermedad, el curso personal específico de la enfermedad, la gravedad de la depresión y la posible comorbilidad oculta, características específicas o subtipos, los tipos de tratamiento (o combinación de éstos) pasados, su dosis, duración y la adherencia a éstos por parte del paciente, los posibles acontecimientos vitales desencadenantes y mantenedores de la DRT en el paciente y las características idiosincrásicas, biológicas, psicosociales y familiares. Quizá en este sentido la investigación se podría estar produciendo de una manera descontextualizada, obviando circunstancias personales y diferencias individuales que van más allá del género o edad de los pacientes y que podrían constituir variables de un valor inestimable cuya influencia 'ignorada' determina no solo la forma en la que se desarrolla, transcurre y se mantiene este trastorno, sino también los grados de respuesta o la no respuesta a los distintos tratamientos.

Del segundo grupo, esto es, las variables y parámetros que pueden influir en la forma en que las alternativas de tratamiento se secuencian y se llevan a cabo, cabe mencionar por ejemplo, las variables como el contexto de las intervenciones (pacientes hospitalizados o ambulatorios, unidades de atención primaria o especializada), el tipo de AD o combinación de AD, la dosis, duración del tiempo, los tratamientos concomitantes, las estrategias de cambio, combinación o aumentación, los posibles efectos colaterales, la ubicación, intensidad y parámetros de frecuencia, zona de estimulación y tiempo de duración de las terapias de estimulación cerebral. Hoy en día estas variables, que no siempre se tienen en cuenta en la investigación o práctica clínica, se utilizan de forma heterogénea ya que existe confusión sobre cuáles son las de mayor eficacia. Esta situación ofrece la posibilidad de seguir profundizando más en este trastorno incapacitante y, en la mayoría de los casos, crónico.

Por último, se puede concluir que la implicación más relevante que puede extraerse de esta RS no sólo para los pacientes, médicos e investigadores, sino también para las autoridades sanitarias y gubernamentales, es que la heterogeneidad existente en torno a este trastorno es vista por consenso como una limitación por la mayoría de los investigadores, lo que la convierte en un punto de partida cuanto menos enriquecedor para la apertura de líneas de investigación compartidas. A partir de esta diversidad de ideas, hay más opciones sobre las que intercambiar información para establecer la identificación de las variables más determinantes y llegar a un acuerdo de colaboración en la ampliación de conocimientos sobre lo que se entiende como DRT y los parámetros y factores específicos relacionados con los diferentes tratamientos disponibles en la actualidad. Esto, como consecuencia, también tendrá un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, sus familias y los gastos sociales y sanitarios asociados al padecimiento de este trastorno.

En este sentido, la presente revisión apoya la perspectiva de la DRT como una depresión que se muestra con una respuesta inadecuada al tratamiento, entendida ésta desde un punto de vista más dimensional y -como la NICE (2009a)- desde un modelo de atención escalonada. Esta flexibilidad a la hora de aproximarse a la depresión en general permitiría la elaboración de un protocolo de actuación para el abordaje de la depresión resistente al tratamiento, que podría enriquecer la forma de entenderla actualmente, sumando factores específicos como los comentados en este trabajo p. ej. primera aparición, duración de los episodios, tratamientos previos (duración, dosis, tipo, combinación de terapias), factores psicosociales causativos o mantenedores, adherencia al tratamiento y un largo etcétera. Esto permitiría entender de forma más integral la forma en la que los diferentes tratamientos funcionan en combinación con la idiosincrasia de la persona y el contexto donde esta se desenvuelve, haciendo posible la elección del tratamiento más acorde con sus circunstancias específicas y el desarrollo de los mismos no sólo de una forma secuenciada en cuanto al tipo de tratamiento, sino con qué parametros ese tratamiento resulta más eficaz y la forma más efectiva de incorporar el tratamiento elegido a la etapa vital de la persona, su familia, su trabajo y sus circunstancias de vida.

## **CONCLUSIONS: FUTURE CONSIDERATIONS AND IMPLICATIONS**

Treatment Resistant Depression (TRD) is common in clinical practice, and is associated with profound psychosocial disability, personal suffering and economic cost. From the literature discussed in this RS it can be synthesized a number of conclusions directly or indirectly related to research and clinical implications.

The first conclusion after observing the results presented in this RS is the need for standardization of the definition to conceptualize TRD. This will allow a greater understanding among clinicians and researchers in the field, the promotion of a consistent research methodology and therefore, the obtention of a more reliable and comparable results, as much as the impact that this conceptual clarification will have in patients with DRT , families and health systems.

A second conclusion is that all treatments included in this RS produce some degree of improvement in depressive symptoms in patients suffering from TRD, but the data analyzed in this review tell us that the response and remission rates are modest. The virtual absence of RCTs comparing these treatments, specifically between the different types of interventions (pharmacological versus psychological and / or brain stimulation) together with the paucity of studies that include long-term follow up, makes it difficult to establish which of them is the most effective (and cost-effective) for TRD. However, in a clinical and research level, this situation presents a unique challenge to researchers and clinicians to reach a consensus on the specific parameters used for all treatments (from pharmacotherapy to brain stimulation therapies) to optimize the results and identify what makes them more effective in the systematic treatment of TRD as a disabling disorder that affects more and more people.

A third conclusion is related to psychological treatments. The fact that not a single study on the effect of psychotherapy alone was found to be included in this

review it is not only indicative of the low use of psychological therapies as first or second line treatment for the TRD (with its effectiveness based on evidence for MDD), but it also highlights the need to develop research lines on psychological treatments that may be effective for TRD. In fact, this increase in research activity will also increase treatments possibilities and therefore better personal and social results for people suffering from TRD.

A fourth conclusion is that there is a clear need to develop more rigorous and comprehensive research in each of the variables and parameters which may influence on the one hand, the response to treatment, and on the other hand, in the manner in which these alternative are sequenced and conducted. From the first group, the variables as the time elapsed since the first appearance of depression, the individual specific course of the illness, severity of depression and possible hidden comorbidity, specifications or subtypes, types of past treatments (or combination of these), dose, duration, and adherence to them by the patient, personal life events that may be potential triggers and maintainers of TRD, and idiosyncratic, biological, psychosocial and family characteristics. Perhaps in this sense, research is happening in a decontextualized manner, obviating personal circumstances, psychosocial factors and individual differences that go beyond patients' gender or age. These factors could constitute invaluable variables whose 'ignored' influence is determining not only the way TRD occurs develops and it is maintained, but also the degree of response or no response to various treatments.

From the second group, that is, variables and parameters that may influence the way the sequenced treatment alternatives are carried out, e.g., variables such as the context of interventions (inpatient or outpatient, primary care or specialized units), the type of AD or AD combination, dose, time duration, concomitant therapy, AD change,



combination or augmentation strategies, potential side effects, the location, intensity and frequency parameters of brain stimulation techniques, area and duration of stimulation, etc. Today these variables, which are not always taken into account in research or clinical practice, are used in a heterogeneous manner as there is confusion about which of them are the most effective. This situation it offers the possibility of keeping going further into knowledge on this disabling an -in most cases- chronic disorder.

Finally, the most important implication to be drawn from this RS not only for patients, doctors and researchers, but also for health authorities and governments, is that the existing heterogeneity around this disorder is seen by consensus for most researchers as a limitation; a limitation that may be taken as an enriching starting point to open a shared wider understanding and research lines. From this diversity of ideas, there are more options on which to exchange information to establish the identification of the most important determinants and reach a cooperative agreement to expand knowledge about what TRD means and the parameters and specific factors associated with the different treatments currently available. This, in turn, will also have a positive impact on patients' quality of life, their families and social and health costs associated with this disorder.

In this sense, this review supports the perspective of TRD as a depression that presents with an inadequate response (or no response) to treatment, it being understood from a dimensional point of view and, as NICE (2009a) - from a stepped-care model. This flexibility of approach to depression in general, and TRD in particular, promotes the establishment of a protocol to address treatment-resistant depression, which it will enrich the way of understanding it today, adding specific factors as those discussed in this thesis, e.g., first episode appearance, duration of episodes, previous treatments (duration, dose, type, combination therapies), causative and/or maintaining psychosocial

---

factors, treatment's adherence and many more. This will allow a more comprehensive understanding of how different treatments work in conjunction with the idiosyncrasies of the individual person and the context where it operates enabling the choice of treatment best suited to their specific circumstances and the way there are developed and sequenced. It will include the consideration of which parameters are more effective in each treatment alternative and the most effective way to incorporate them to individuals' life stage, family, work and life circumstances.

## **7. REFERENCIAS**

- Abramson, L. Y., Seligman, M. E. P. y Teasdale, J. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 49-74.
- Ackerknecht, E. H. (1959). *A short history of psychiatry*. New York: Hafner.
- Adkins, D. E., Wang, V. y Elder, G. H. (2009). Structure and Stress: Trajectories of Depressive Symptoms across Adolescence and Young Adulthood. *Social Forces*, 88(1), 31-35.
- Aguilera, A., Garza, M. J. y Muñoz, R. F. (2010). Group cognitive-behavioural therapy for depression in Spanish: culture-sensitive manualised treatment in practice. *Journal of Clinical Psychology*, 66(8), 857-867.
- Akiskal, H. S. (2000). Mood disorders: clinical features. En B. J. Sadock y V. A. Sadock (Eds.), *Comprehensive textbook of psychiatry* (7<sup>th</sup> ed., Vol 1, pp. 1338-1377). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Alba, J. C. y Robert, R. G. (2007). Estrategias farmacológicas en el tratamiento de la depresión mayor resistente. *Universitas Médica*, 48(3), 291-309.
- Alegría, M., Chatterji, P., Wells, K., Cao, Z., Chen, C., Takeuchi, D., Jackson, J. y Meng, X. (2008). Disparity in Depression Treatment Among Racial and Ethnic Minority Populations in the United States. *Psychiatric Services*, 59, 1264-1272.
- Alegría, M., Mulvaney-Day, N., Torres, M., Polo, A., Cao, Z. y Canino, G. (2007). Prevalence of psychiatric disorders across Latino subgroups in the United States. *American Journal of Public Health*, 97(1), 68-75.
- Alegría, M., Shrout, P. E., Woo, M., Guarnaccia, P., Sribney, W., Vila, D., Polo, A., Cao, Z., Mulvaney-Day, N., Torres, M. y Canino, G. (2007). Understanding differences in past year psychiatric disorders for Latinos living in the US. *Social Science and Medicine*, 65(2), 214-230.

- Alexander F. G. y Selesnick S. T. (1966). *The history of psychiatry*. New York: Harper y Row.
- Alexopoulos, G. S. (2010). Psychotherapy for late-life depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(6), 11-13.
- Alexopoulos, G. S., Borson, S., Cuthbert, B. N., Devanand, D. P., Mulsant, B. H., Olin, J. T. y Oslin, D. W. (2002). Assessment of late-life depression. *Biological Psychiatry*, 52(3), 164-174.
- Almond, S. y Healey, A. (2003). Mental health and absence from work: new evidence from the UK Quarterly Labour Force Survey. *Work Employment and Society*, 17(4), 731-742.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Koyess, V., Lépine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. I., Vilagut, G., Almansa, J., Arbabzadeh-Bouchez, S., Autonell, J., Bernal, M., Buist-Bouwman, M. A., Codony, M., Domingo-Salvany, A., Ferrer, M., Loo, S. S., Martínez-Alonso, M., Matschinger, H., Mazzi, F., Morgan, Z., Morosini, P., Palacín, C., Romera, B., Taub, N. y Vollebergh, W. A. (2004). Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 420, 8-20.
- Álvarez, E., Baca, B. E, Álvarez, E., Bousoño, M., Eguiluz, I., Martín, M., Roca, M. y Urretavizcaya, M. (2008). Depresiones resistentes. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36(2), 35-43.

- Álvarez, E., Pérez-Soló, V. y Pérez-Blanco, J. (2000). *Tratamiento de la Depresión resistente*. I Congreso Virtual de Psiquiatría, 1 de Febrero - 15 de Marzo 2000; Conferencia 38-CI-A: [49 pantallas]. Disponible en: [http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa38/conferencias/38\\_ci\\_a.htm](http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa38/conferencias/38_ci_a.htm).
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Whitehouse, W. G., Hogan, M. E., Tashman, N. A., Stinberg, D. L., Rose, D. T. y Donovan, P. (1999). Depressogenic cognitive styles: predictive validity, information processing and personality characteristics, and developmental origins. *Behaviour Research and Therapy*, 37, 503-531.
- American Psychiatric Association (1952). *Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders*. Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (2<sup>nd</sup> ed.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III* (3<sup>rd</sup> ed.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III-R* (3<sup>rd</sup> ed. rev.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (4<sup>th</sup> ed.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (2000a). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR* (4<sup>th</sup> ed. rev.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (2000b). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision). *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 1-45.

- Amital, D. L., Silberman, F. A., Beckman, M. y Spivak, B. (2008). Serious life events among resistant and non-resistant MDD patients. *Journal of Affective Disorders*, *110*(3), 260-264.
- Amow, B. A., Blasey, C. M., Lee, J., Fireman, B., Hunkeler, E. M., Dea, R., Robinson, R. y Hayward, C. (2009). Relationships Among Depression, Chronic Pain, Chronic Disabling Pain, and Medical Costs. *Psychiatric Services*, *60*(3), 344-350.
- Ananth, J. (1998). Treatment-resistant depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *67*, 61-70.
- Anderson, R. J, Freedland, K. E., Clouse, R. E. y Lustman, P. J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, *24*(6), 1069-1078.
- Angold, A. y Fisher, P. W. (1999). Interviewers-based interviews. En D. Shaffer, C. Lucas y J. Richters (Eds.), *Diagnostic assessment in child and adolescents psychopathology* (pp. 34-64). New York: Guilford Press.
- Appels, A. (1997). Depression and coronary heart disease: observations and questions. *Journal of Psychosomatic Research*, *43*(5), 443-452.
- Aramburu, B. (1996). La terapia dialéctica conductual para el trastorno límite de la personalidad. *Psicología Conductual*, *4*, 123-140.
- Arnou, B. A., Blasey, C. M., Lee, J., Fireman, B., Hunkeler, E. M., Dea, R., Robinson, R. y Hayward, C. (2009). Relationships among depression, chronic pain, chronic disabling pain, and medical costs. *Psychiatric Services*, *60*(3), 344-350.
- Aromaa, A., Raitasalo, R., Reunanen, A., Impivaara, O., Heliövaara, M., Knekt, P., Lehtinen, V., Joukamaa, M. y Maatela, J. (1994). Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *89*(377), 77-82.

- Asghar-Ali, A. A. y Braun, K. U. (2009). Depression in geriatric patients. *Minerva Medica*, 100(1), 105-113.
- Avan B., Richter, L. M., Ramchandani, P. G., Norris, S. A. y Stein, A. (2010). Maternal postnatal depression and children's growth and behaviour during the early years of life: exploring the interaction between physical and mental health. *Archives of Disease in Childhood*, 95(9), 690-695.
- \*Avery, D. H., Holtzheimer, P. E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., Haynor, D. R., Claypoole, K. H., Wajdik, C. y Roy-Byrne, P. (2006). A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry*, 59, 187-194.
- Avery, D. H., Isenberg, K. E., Sampson, S. M., Janicak, P. G., Lisanby, S. H., Maixner, D. F., Loo, C., Thase, M. E., Demitrack, M. A. y George, M. S. (2008). Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(3), 441-451.
- Ayuso-Mateos J. L. y Vázquez-Barquero J. L. (2001). Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *British Journal of Psychiatry*, 179, 308-316.
- Baca E, Álvarez E, Bousoño M, Eguiluz I, Martín M, Roca M. y Urretavizcaya, M. (2008). Introduction. Task Force on long term treatment of depression. *Actas Españolas Psiquiátricas*, 36(2), 1-3.
- Bach, J. M. y Louw, D. (2010). Depression and exposure to violence among Venda and Northern Sotho adolescents in South Africa. *African Journal of Psychiatry*, 13(1), 25-35.



- Baghai, T. C., Schüle, C., Zwanzger, P., Minoc, C., Holme, C., Padberg, F., Bidlingmaier, M., Strasburger, C. J. y Rupprecht, R. (2002). Evaluation of a salivary based combined dexamethasone/CRH test in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 385-399.
- Bagnato, G., De Filippis, L. G., Caliri, A., Bruno, A., Gambardella, N., Muscatello, M. R., Cambria, R. y Zoccali, R. (2006). Comparison of levels of anxiety and depression in patients with autoimmune and chronic-degenerative rheumatic: preliminary data. *Reumatismo*, 58(3), 206-211.
- Bakish, D. (2001). New standard of depression treatment: remission and full recovery. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(26), 5-9.
- Baldwin, R. C. (2010). Preventing late-life depression: a clinical update. *International Psychogeriatrics*, 1, 1-9.
- Barg, F. K., Mavandadi, S., Givens, J. L., Knott, K., Zubritsky, C. y Oslin, D. W. (2010). When late-life depression improves: what do older patients say about their treatment? *American Journal of Geriatrics Psychiatry*, 18(7), 596-605.
- Barnes, T. R. (1989). A rating scale for drug induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 154, 672-676.
- \*Barowsky, J. y Schwartz, T. L. (2006). An evidence-based approach to augmentation and combination strategies for treatment-resistant depression. *Psychiatry*, 3, 42-61.
- Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., Whybrow, P. C., Angst, J., Versiani, M. y Möler, H. J. (2007). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World Journal of Biological Psychiatry*, 8(2), 67-104.

- \*Bauer, M., Tharmanathan, P., Volz, H. P., Moeller, H. J. y Freemantle, N. (2009). The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: A meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259, 172-185.
- Baxter, R. (1990). A Christian Directory. En R. Baxter (Ed.), *The Practical Works of Richard Baxter in Four Volumes* (2<sup>nd</sup> ed. Vol 1, pp. 10-34). Ligonier, PA: Soli Deo Gloria.
- Beach, S. R. H. y Jones, D. J. (2002). Marital and Family Therapy for Depression in Adults. En I. H. Gotlib y C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression* (pp. 422-440). New York: The Guilford Press.
- Bebbington, P. E., Dunn, G., Jenkins, R., Lewis, G., Brugha, T., Farrell, M. y Meltzer, H. (2003). The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychological Medicine*, 28, 9-19.
- Bebbington, P. (1998). Sex and depression. *Psychological Medicine*, 28, 1-8.
- Bech, P. (2002). The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 252-64.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Causes and treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International University Press.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F. y Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.

- Beck, A. T. y Steer, R. (1993). *Manual for the Beck Depression Inventory*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Steer, R. A. y Brown, G. K. (1996). *BDI-II. Beck Depression Inventory-second edition. Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Becker, C., Brobert, G. P., Johansson, S., Jick, S. S. y Meier, C. R. (2010) Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *European Journal of Neurology*, 18, 448-453.
- Bedmar, N. M. (2009). Drug treatment of psychological alterations in inflammatory bowel disease: application by the gastroenterologist. *Gastroenterología and Hepatología*, 32(2), 19-24.
- Benedict, R. H., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M. y Shpritz, B. (1996). Revision of the brief visuospatial memory test: studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*, 8, 145-153.
- Benton, A. L. y Hamsher, K. (1976). *Multilingual Aphasia Examination manual*. Iowa City: University of Iowa.
- Berkels, H., Henderson, J., Henke, N., Kuhn, K., Lavikainen, J., Lehtinen, V., Ozamiz, A., Van den Heede, P. y Zenzinger, K. (2004). *Mental Health Promotion and Prevention Strategies for Coping with Anxiety, Depression and Stress-related disorders in Europe. Final Report 2001-2003*. Dortmund/Berlin/Dresden: Federal Institute for Occupational Safety and Health, Germany. Recuperado el 9 de marzo de 2011, en <http://www.mhe-sme.org/assets/files/Mental%20Health%20Promotion%20and%20Prevention%20Strategies%20for%20Coping%20with%20Anxiety%20and%20Depression.pdf>.

- \*Berlim, M. T. y Turecki, G. (2007). Definition, Assessment, and Staging of Treatment-Resistant Refractory Major Depression: A Review of Current Concepts and Methods. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52, 46-54.
- Berman, R. M., Narasimhan, M. y Charney, D. S. (1997). Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depression and Anxiety*, 5, 154-64.
- Berrios, G. E. (1998). Melancholia and depression during the 19<sup>th</sup> century: a conceptual History. *British Journal of Psychiatry*, 153, 298-304.
- Bertakis, K. D., Callahan, E. J., Azari, R., Leigh, P. y Robbins, J.A. (2001). Patient Gender Differences in the Diagnosis of Depression in Primary Care. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*, 10(7), 689-698.
- Berto, P., D'Ilario, D., Ruffo, P., Di Virgilio, R. y Rizzo, F. (2000). Depression: cost-of-illness studies in the international literature, a review. *Journal of Mental Health Policy and Economics*, 3(1), 3-10.
- Betrus, P. A., Elmore, S. K. y Hamilton, P. A. (1995). Women and somatization: Unrecognized depression. *Health Care for Women International*, 16(3), 287-297.
- Bigos, K. L., Pollock, B. G., Stankevich, B. A. y Bies, R. R. (2009). Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gender Medicine*, 6(4), 522-543.
- Bird, D., Haddad, P. M. y Dursun, S. M. (2002). An overview of the definition and management of treatment-resistant depression. *Clinical Psychopharmacology Bulletin*, 12, 92-101.
- Birmaher, B., Ryan, N. D., Williamson, D. E., Brent, D. A., Kaufman, J., Dahl, R. E., Perel, J. y Nelson, B. (1996). Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *Journal of the American Academy for Child and Adolescents Psychiatry*, 35, 1427-1439.

- Birnbaum, H. G., Leong, S.A. y Greenberg, P. E. (2003). The economics of women and depression: an employer's Perspective. *Journal of Affective Disorders*, 74, 15-22.
- Blackburn, I. M., Evanson, K. M. y Bishop, S. (1986). A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy, and a combination of both. *Journal of Affective Disorders*, 10, 67-75.
- Blazer, D. G., Kessler, R. C., McGonagle, K. A. y Swartz, M. S. (1994). The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry*, 151, 979-986.
- Block, D. R. (2008). Brain Stimulation Therapies for Treatment-Resistant Depression. *Psychiatric Times*, 25(1), 27-32.
- Blows, W. T. (2000). Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *Journal of Neuroscience and Nursing*, 32, 234-238.
- Borowsky, S. J., Rubenstein, L. V., Meredith, L. S., Camp, P., Jackson-Triche, M. y Wells, K. B. (2000). Who is at risk of nondetection of mental health problems in primary care? *Journal of General Internal Medicine*, 15(6), 381-388.
- Bosmans, J. E., De Bruijne, M. C., Van Hout, H. P. J., Hermens, M. L. M., Adèr, H. J. and Van Tulder, M. W. (2008), Practical Guidelines for Economic Evaluations Alongside Equivalence Trials. *Value in Health*, 11, 251-258.
- \*Boutros, N. N., Gueorguieva, R., Hoffman, R. E., Oren, D. A., Feingold, A. y Berman, R. M. (2002). Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Research*, 113(3), 245-254.
- Brådvik, L., Mattisson, C., Bogren, M. y Nettelbladt, P. (2010). Mental disorders in suicide and undetermined death in the Lundby Study. The contribution of severe depression and alcohol dependence. *Archives of Suicide Research*, 14(3), 266-275.

- Brakemeier, E. L., Wilbertz, G., Rodax, S., Danker-Hopfe, H., Zinka, B., Zwanzger, P., Grossheinrich, N., Varkuti, B., Rupprecht, R., Bajbouj, M., Padberg, F. (2008). Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients. *Journal of Affective Disorders*, 108(1-2), 59-70.
- Bretlau, L. G., Lunde, M., Lindberg, L., Uden, M., Dissing, S. y Bech, P. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 41(2), 41-47.
- Brodaty, H., Luscombe, G., Parker, G., Wilhelm, K., Hickie, I., Austin, M. P. y Mitchell, P. (2001). Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *Journal of Affective Disorders*, 66(2-3), 225-236.
- Brommelhoff, J. A., Conway, K., Merikangas, K. y Levy, B. R. (2004). Higher rates of depression in women: role of gender bias within the family. *Journal of Womens Health*, 13(1), 69-76.
- Brown, G. W., Bifulco, A. y Veiel, H. (1990). Self-esteem and depression. IV. Effect on course and recovery. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 25, 244-249.
- Brown, R. A. y Lewinsohn, P. M. (1984). A psychoeducational approach to the treatment of depression: Comparison of group, individual, and minimal contact procedures. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 774-783.
- Bschor, J. (2002). Masked depression: the rise and fall of a diagnosis. *Psychiatric Practice*, 29, 207-210.
- \*Bschor, J. y Baethge, C. (2010). No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(3), 174-179.

- \*Bschor, T. y Bauer, M. (2006). Efficacy and mechanisms of action of Lithium augmentation in refractory major depression. *Current Pharmaceutical Design*, 2, 381, 386.
- Bukh, J. D., Bock, C., Vinberg, M., Gether, U. y Kessing, L.V. (2010). Gender differences among patients with a single depressive episode. *Psychopathology*, 43(3), 159-69.
- Burke, K. C., Burke, J. D. Jr., Regier, D. A. y Rae, D. S. (1990). Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Archives of General Psychiatry*, 47, 511-518.
- Burrows, G. D. y Norman, T. R. (1999). Treatment-resistant unipolar depression. En M. Lader y D. Naber (Eds.), *Difficult clinical problems in psychiatry* (pp. 57-73). London: Martin Dunitz Ltd.
- Burt, T., Lisanby, S. H. y Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5, 73-103.
- Burton, R. (1621). *The Anatomy of Melancholy*. New York: The New York Review of Books.
- Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., Zmuda, M. D., Bhalla, R., Meltzer, C. C., Pollock, B. G., Reynolds, C. F. y Becker, J. T. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 587-595.
- Butters, M. A. young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., DeKosky, S. T. y Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345-357.

- Buysse, D. J., Reynolds, C. F. 3rd., Hoch, C. C., Houck, P. R., Kupfer, D. J. y Mazumdar, R. (1996). Longitudinal effects of nortriptyline on EEG sleep and the likelihood of recurrence in elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 4, 243-252.
- Caap-Ahlgren, M. y Dehlin, O. (2001). Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 32, 23-33.
- Calear, A. L. y Christensen, H. (2010). Review of internet-based prevention and treatment programs for anxiety and depression in children and adolescents. *Medical Journal of Australia*, 192(11), 12-16.
- Callahan, C. M., Dittus, R. S. y Tierney, W. M. (1996). Primary care physicians' medical decision making for late-life depression. *Journal of General Internal Medicine*, 11(4), 218-225.
- Callahan, C. M., Hendrie, H. C., Dittus, R. S., Brater, D. C., Hui, S. L. y Tierney, W. M. (1994). Improving treatment of late life depression in primary care: a randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(8), 839-846.
- Canli, T., Zhao, Z., Desmond, J. E., Kang, E. J., Gross, J. y Gabrieli, J. D. E. (2001). An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli, *Behavioural Neuroscience*, 115, 1, 33-42
- Carpenter, L. L. (2006). Neurostimulation in resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, 20(3), 35-40.
- Caruso, R., Rossi, A., Barraco, A., Quail, D. y Grassi, L. (2010). Italian FINDER study group. The Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study: final results of Italian patients with depression. *Annals of General Psychiatry*, 29(9), 33-36.



- Carvalho, A. F., Machado, J. R. y Cavalcante, J. L. (2008). Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 22, 7-12.
- Casacalenda, N., Perry, J. C. y Looper, K. (2002). Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *American Journal of Psychiatry*, 159(8), 1354-60.
- Catafau, A. M., Perez, V., Gironell, A., Martin, J. C., Kulisevsky, J., Estorch, I. y Alvarez, E. (2001). SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 106, 151-160.
- Chambless, D. L. y Ollendick, T. H. (2001) Empirically supported psychological interventions: controversies and evidence. *Annual Review of Psychology*, 52, 685-716.
- Chang, C. M., Liao, S. C., Chiang, H. C., Chen, Y. Y., Tseng, K. C. , Chau, Y. L., Chang, H. J. y Lee, M. B. (2009). Gender differences in healthcare service utilisation 1 year before suicide: national record linkage study. *British of Journal of Psychiatry*, 195(5), 459-60.
- Chang, S. M., Hahm, B., Lee, J., Shin, M. S., Jeon, H.J., Hong, J., Lee, J. B., Lee, D. y Cho, M. J. (2008). Cross-national difference in the prevalence of depression caused by the diagnostic threshold. *Journal of Affective Disorders*, 106(2), 159-167.
- Chang-Quan, H., Xue-Mei, Z., Bi-Rong, D., Zhen-Chan, L., Ji-Rong, Y. y Qing-Xiu, L. (2010). Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature. *Age and Ageing*, 39(1), 23-30.
- \*Chaput, Y., Magnan, A. y Gendron, A. (2008). The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: A preliminary trial. *BMC Psychiatry*, 8, 73-81.

- Chen, J. y Rizzo, J. (2010). Racial and ethnic disparities in use of psychotherapy: evidence from U.S. national survey data. *Psychiatric Services, 61*(4), 364-372.
- Chentsova-Dutton, Y. E., Tsai, J. L. y Gotlib, I. H. (2010). Further evidence for the cultural norm hypothesis: positive emotion in depressed and control European American and Asian American women. *Cultural Diversity and Ethnic Minority Psychology, 16*(2), 284-295.
- Cherrington, A., Wallston, K. A. y Rothman, R. L. (2010). Exploring the relationship between diabetes self-efficacy, depressive symptoms, and glycemic control among men and women with type 2 diabetes. *Journal of Behavioural Medicine, 33*(1), 81-89.
- Cheung, A., Mayes, T., Levitt, A., Schaffer, A., Michalak, E., Kiss, A. y Emslie, G. (2010). Anxiety as a predictor of treatment outcome in children and adolescents with depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 20*(3), 211-217.
- Chopra, K. K., Ravindran, A., Kennedy, S. H., Mackenzie, B., Matthews, S., Anisman H., Bagby, R. M., Farvolden, P. y Levitan, R. D. (2009). Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression. *Psychoneuroendocrinology, 34*(8), 1235-1241.
- Chouinard, G., Ross-Chouinard, A., Annable, L., Jones, B. D. (1980). The extrapyramidal symptom rating scale. *Canadian Journal of Neurological Science, 7*, 233-238.
- Chouinard, P. A., van der Werf, Y. D., Leonard, G. y Paus, T. (2003). Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *Journal of Neurophysiology, 90*, 1071-1083.
- Ciechanowski, P. S., Katon, W. J. y Russo, J. E. (2000). Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Archives of Internal Medicine, 160*, 3278-3285.

- Clark, M. S. y Smith, D. S. (1998). The effects of depression and abnormal illness behaviour on outcome following rehabilitation from stroke. *Clinical Rehabilitation*, 12, 73-80.
- Clavarino, A., Hayatbakhsh, M.R., Williams, G. M., Bor, W., O'Callaghan, M. y Najman, J. M. (2010). Depression following marital problems: different impacts on mothers and their children? A 21-year prospective study. *Social Psychiatry and Psychiatry Epidemiology*, 46(9), 833-835.
- Cochran, S, V. y Rabinowitz, F. (2000). *Men and Depression Clinical and Empirical Perspectives*. San Diego, CA: Academic Press.
- Cohen, S. y Herbert, T. B. (1996). Psychological stress, immunity and upper respiratory infections. *Current Directions in Psychological Science*, 5, 86-90.
- Cohen, S. y Herbert, T. B. (1998). Health Psychology: Psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology*, 47, 113-122.
- Coffey, C. E., Wilkinson, W. E., Weiner, R. D., Parashos, I. A., Djang, W. T., Webb, M. C., Figiel, G. S. y Spritzer, C. E. (1993). Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 50, 7-16.
- Cole, J., Toga, A. W., Hojatkashani, C., Thompson, P., Costafreda, S. G., Cleare, A. J., Williams, S. C., Bullmore, E. T., Scott, J. L., Mitterschiffthaler, M. T., Walsh, N. D., Donaldson, C., Mirza, M., Marquand, A., Nosarti, C., McGuffin, P. y Fu, C. H. (2010). Subregional hippocampal deformations in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorder*, 126(1-2), 272-277.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113, 1237-1264.

- Cornwell, B. R., Salvatore, G., Colon-Rosario, V., Latov, D. R., Holroyd, T., Carver, F. W., Coppola, R., Manji, H. K., Zarate, C. A. Jr. y Grillon, C. (2010). Abnormal hippocampal functioning and impaired spatial navigation in depressed individuals: evidence from whole-head magnetoencephalography. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 836-844.
- Costello, E. J., Pine, D. S., Hammen, C., March, J. S., Plotsky, P. M., Weissman, M. M., Biederman, J., Goldsmith, H. H., Kaufman, J., Lewinsohn, P. M., Hellander, M., Hoagwood, K., Koretz, D. S., Nelson, C. A. y Leckman, J. F. (2002). Development and natural history of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 52, 529-542.
- Cottrell, D. (2003) Outcome studies of Family Therapy in Child and Adolescent depression. *Journal of Family Therapy*, 25, 406-416.
- Couturier, J. L. (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 30, 83-90.
- Cowen, P. (2005). New drugs, old problems, revisiting... Pharmacological Management of treatment-resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11, 19-27.
- Cox, S. J., Mezulis, A. H. y Hyde, J. S. (2010). The influence of child gender role and maternal feedback to child stress on the emergence of the gender difference in depressive rumination in adolescence. *Developmental Psychology*, 46(4), 842-852.
- Craig, T. y Pathare, S. (2002). Gender differences in the experience of response to adversity. En T. Harris (Ed.), *Where inner and outer world meet* (pp. 211-225). London: Routledge.
- Croft, P., Rigby, A. S., Boswell, R., Schollum, J. y Silman, A. (1993). The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Journal of Rheumatology*, 20(1), 710-713.

- Crowley-Jack, D. (1991). *Silencing the self: Women and Depression*. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Curtis, C. E. y Luby, J. L. (2008). Depression and social functioning in preschool children with chronic medical conditions. *Journal of Pediatrics*, 153(3), 408-413.
- Cyranowski, J. M., Frank, E. young, E. y Shear, K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: A theoretical model. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 21-27.
- \*Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N. y Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 110, 9-24.
- David, D., Szentagotai, A., Lupu, V. y Cosman, D. (2008). Rational emotive behavior therapy, cognitive therapy, and medication in the treatment of major depressive disorder: A randomized clinical trial, posttreatment outcomes, and six-month follow-up. *Journal of Clinical Psychology*, 64(6), 728-46.
- Davidson, J. R. (2010). Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(1), 4-11.
- Davison, G. C., Neale, J. M. y Hindman, D. (2000). *Abnormal Psychology* (8<sup>th</sup> ed.). New York: John Wiley y Sons Inc.
- Davidson, R. J. (2004). What does the prefrontal cortex "do" in affect: Perspectives in frontal EEG asymmetry research. *Biological Psychology*, 67, 219-234.
- de Groot M., Anderson, R., Freedland, K. E., Clouse, R. E. y Lustman, P. J. (2001). Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 63(4), 619-630.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- de Maat, S., Dekker, J., Schoevers, R. y de Jonghe, F. (2006). Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: A meta-analysis. *Psychotherapy Research, 16*(5), 566-78
- de Vreede I. M., Burger, H., van Vliet, I. M. (2005). Prediction of response to ECT with routinely collected data in major depression. *Journal of Affective Disorders, 86*, 323-327.
- de Wit, L., Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F. y Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Research, 178*(2), 230-235.
- Debener, S. J. (2000). Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology, 41*, 31-37.
- Demitrack, M.A. (2007). Therapeutic neuromodulation: Clinical and research implications of a new therapeutic platform. *Psychiatric Annals, 37*, 165-174.
- Demyttenaere, K., Reed, C., Quail, D., Bauer, M., Dantchev, N., Montejo, A. L., Monz, B., Perahia, D., Tylee, A. y Grassi, L. (2010). Presence and predictors of pain in depression: results from the FINDER study. *Journal of Affective Disorders, 125*(1-3), 53-60.
- Derogatis, L. R. (1975). *The SCL-90-R*. Baltimore: Clinical Psychometric Research.
- Devanand, D. P., Sano, M., Tang, M. X., Taylor, S., Gurland, B. J., Wilder, D., Stern, Y. y Mayeux, R. (1996). Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of General Psychiatry, 53*(2), 175-182.
- Dewa, C. S., Goering, P., Lin, E. y Paterson, M. (2002). Depression-related short-term disability in an employed population. *Journal of Occupational and Environmental Medicine, 44*(7), 628-633.

- Diagnosis of depression in children and adolescents. Clinical pointers to a difficult diagnosis”, (2010). *Prescrire International*, 19(106), 81-84.
- Dickens, C., McGowan, L., Clark-Carter, D. y Creed, F. (2002). Depression in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Literature With Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*, 64, 52-60.
- Dobson, K. S. (1989). A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57(3), 414-419.
- Docherty, J. P., Herz, M. I. y Gunderson, J. (1993). *Psychosocial treatment research in psychiatry: A task force report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: APA.
- \*Dodd, S., Horgan, D. Malhi, G. S. y Berk, M. (2005). Combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *Journal of Affective Disorders*, 89, 45-56.
- Dohrenbusch, R., Gruterich, M. y Genth, E. (1996) Fibromyalgia and Sjögren syndrome -clinical and methodological aspects. *Journal of Rheumatology*, 55, 19-27.
- Dolder, C., Nelson, M. y Stump, A. (2010). Pharmacological and clinical profile of newer antidepressants: implications for the treatment of elderly patients. *Drugs and Aging*, 27(8), 625-640.
- Dombrowski, A. Y., Lenze, E. J., Dew, M. A., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Houck, P. R. y Reynolds, C. F. 3rd, (2007). Maintenance treatment for old-age depression preserves health-related quality of life: a randomized, controlled trial of paroxetine and interpersonal psychotherapy. *Journal of the American Geriatric Society*, 55(9), 1325-1332.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- Docherty, J. P., Herz, M. I. y Gunderson, J. (1993). *Psychosocial treatment research in psychiatry: A task force report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: APA.
- Dougherty, D. D. y Rauch S. L. (2007). Somatic Therapies for Treatment-Resistant Depression: New Neurotherapeutic Interventions. *Psychiatric Clinics of North America*, 30, 31-37.
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R. Jr., Todd, R. D., Vannier, M. y Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 24, 824-831.
- Duman, R., Malberg, J., Nakagawa, S. y DiSa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 732-739.
- Dunner, D. L., Rush, A. J., Russell, J. M., Burke, M., Woodard, S., Wingard, P. y Allen, J. (2006). Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 688-695.
- Eby, G. A. y Eby, K.L. (2010). Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Medical Hypotheses*, 74(4), 649-660.
- Eitan, R. y Lerer, B. (2006). Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(2), 241-258.
- Elkin, I., Parloff, M. B., Hadley, S. W., Autry, J. H. (1985). NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: background and research plan. *Archives of General Psychiatry*, 42, 305-316.



- Elkin, I., Shea, M. T., Watkins, J. T., Imber, S. D., Sotsky, S. M., Collins, J. F., Glass, D. R., Pilkonis, P. A., Leber, W. R., Docherty, J. P., Fiester, S. J. y Parloff, M. B. (1989). National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 46, 971-982.
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Science*, 2, 447-454.
- Elmquist, J. M., Melton, T. K., Croarkin, P. y McClintock, S. M. (2010). A systematic overview of measurement-based care in the treatment of childhood and adolescent depression. *Journal of Psychiatry Practice*, 16(4), 217-234.
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W. y Blumenthal, R. (1993). Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. *Psychopharmacology Bulletin*, 29, 321-326.
- Endicott, J. y Spitzer, R. L. (1978). A diagnostic interview: The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 35, 773-782.
- Engel, G. L. (1984). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. In J. E. Mezzich y C. E. Berganza (Eds.), *Culture and Psychopathology* (pp. 129-136). New York: Columbia University Press.
- Entsuah, A. R., Huang, H. y Thase, M. E. (2001). Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 869-877.
- Essau, C. A., Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R. y Sasagawa, S. (2010). Gender differences in the developmental course of depression. *Journal of Affective Disorders*, 127, 185-190.

- Eschweiler, G. W., Wegerer, C., Schlotter, W., Spandl, C., Stevens, A., Bartels, M. y Buchkremer, G. (2000). Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 99, 161-172.
- European Commission, (2004). *Actions against Depression: Improving Mental Health and Well-Being by Combating the Adverse Health, Social and Economic Consequences of Depression*. Luxembourg: Health y Consumer Protection Directorate-General.
- Fagiolini, A. y Kupfer, D. J. (2003). Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biological Psychiatry*, 53, 640-648.
- Fairweather-Schmidt, A. K., Anstey, K. J. y Mackinnon, A. J. (2009). Is suicidality distinguishable from depression? Evidence from a community-based sample. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(3), 208-215.
- Fairweather-Schmidt, A. K., Anstey, K. J., Salim, A. y Rodgers, B. (2010). Baseline factors predictive of serious suicidality at follow-up: findings focussing on age and gender from a community-based study. *Boston Medical Centre Psychiatry*, 9(10), 41-51.
- Falicov, C. J. (2003). Culture, Society and Gender in depression. *Journal of Family Therapy*, 25, 371-387.
- \*Fang, Y. yuan, C., Xu, Y., Chen, J., Wu, Z., Cao, L. yi, Z., Hong, W., Wang, Y., Jiang, K., Cui, X., Calabrese, J. R., Gao, K. y OPERATION Study Team (2011). A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(5), 638-642.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- \*Fang, Y. yuan, C., Xu, Y., Chen, J., Wu, Z., Cao, L. yi, Z., Hong, W., Wang, Y., Jiang, K., Gao, K. Cui, X. y Nierenberg, A. A. (2010). Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: A double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 357-364.
- Faraone, S. V., Tsuang, M. T. y Tsuang, D. W. (1999). *Genetics of Mental Disorder: A Guide for Students, Clinicians and Researcher*. New York: The Guilford Press.
- Fast, L. A. y Funder, D. C. (2010). Gender differences in the correlates of self-referent word use: authority, entitlement, and depressive symptoms. *Journal of Personality*, 78(1), 313-338.
- Fava, M. (2001). Augmentation and combination strategies in treatment resistant depression. *Journal of Clinicial Psychiatry*, 62(18), 4-11.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53, 649-659.
- Fava, M. y Davidson, K. G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinic of North America*, 19, 179-200.
- Fava, M., Dunner, L., Greist, J. H., Preskorn, S. H., Trivedi, M. H., Zajecka, J. y Cohen, M. (2001). Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 413-420.
- Fava, M., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Alpert, J. E., McGrath, P. J., Thase, M. E., Warden, D., Biggs, M., Luther, J. F., Niederehe, G., Ritz, L., Trivedi, M. H. (2006). A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1161-1172.

- Fawcett, J. y Kravitz, H. M. (1985). Treatment refractory depression. En A. J. Schatzberg (Ed.), *Common treatment problems in depression* (pp. 445-513). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Feijo, D. M., de Jesus, M. J., Bacaltchuk, J., Verdelli, H., Neugebauer, R. (2005). A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(2), 75-82.
- \*Fekadu, A., Wooderson, S. C., Markopoulo, K., Donaldson, C., Papadopoulos, A., Cleare, A. J. (2009). What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 4-11.
- Fisher, L., Ransom, D. C. y Terry, H. E. (1993). The California Family Health Project: VII. Summary and integration of findings. *Family Process*, 32, 69-86.
- Fitzgerald, P. B. (2006). A review of development in brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Current Psychiatry Review*, 2, 199-205.
- \*Fitzgerald, P. B., Hoy, K., Daskalakis, Z. J. y Kulkarni, J. (2009b). A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 26, 229-234.
- \*Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, Maller, J. J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J. y Daskalakis, Z. J. (2009a). A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1255-1262.

- \*Fitzgerald, P. B., Sritharan, A., Daskalakis, Z. J., de Castella, A. R., Kulkarni, J. y Egan, G. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(5), 488-492.
- Fleck, M. P. y Horwath, E. (2005). Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatry Services*, 56, 1005-1011.
- Fletcher, J. M. (2009). Childhood mistreatment and adolescent and young adult depression. *Social Science and Medicine*, 68(5), 799-806.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fox, P., Ingham, R., George, M. S., Mayberg, H., Ingham, J., Roby, J., Martin, C. y Jerabek, P. (1997). Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*, 8(12), 2787-2791.
- Franić, S., Middeldorp, C. M., Dolan, C. V., Ligthart, L. y Boomsma, D.I. (2010). Childhood and adolescent anxiety and depression: beyond heritability. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(8), 820-829.
- Fregni, F., Marcolin, M. A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D. O., Rosa, M., Rigonatti, S. P., Camprodon, J., Walpoth, M., Heaslip, J., Grunhaus, L., Hausmann, A. y Pascual-Leone, A. (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(6), 641-654.
- Friedman, M. A., Detweiler-Bedell, J. B., Leventhal, H. E., Horne, R., Keitner, G. I. y Miller, I. W. (2004). Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clinical Psychology*, 11(1), 47-68.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- Fuentes, D. (2005). *Psychotherapeutic Medication: Treatment Resistant Depression*. Faculty Scholarship (PHRM). Paper 35. Recuperado el 9 de febrero de 2012, de <http://commons.pacificu.edu/phrmfac/35>.
- Furler, J. y Kokanovic, R. (2010). Mental health - cultural competence. *Australian Family Physician*, 39(4), 206-208.
- Gabriel, B., Beach, S. R. y Bodenmann, G. (2010). Depression, marital satisfaction and communication in couples: investigating gender differences. *Behavioural Therapy*, 41(3), 306-316.
- Gallagher, D., M. haolain, A. N., Greene, E., Walsh, C., Denihan, A., Bruce, I., Golden, J., Conroy, R. M., Kirby, M. y Lawlor, B. A. (2009). Late life depression: a comparison of risk factors and symptoms according to age of onset in community dwelling older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(10), 981-987.
- Ganguli, M., Du, Y., Dodge, H. H., Ratcliff, G. G. y Chang, C. C. (2006). Depressive symptoms and cognitive decline in late life: A prospective epidemiological study. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 153-160.
- \*García-Toro, M., Mayol, A., Arnillas, H., Capllonch, I., Ibarra, O., Crespi, M., Micó, J., Lafau, O. y Lafuente, L. (2001a). Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 64, 271-275.
- \*García-Toro, M., Salva, J., Daumal, J., Andres, J., Romera, M., Lafau, O., Echevarria, M., Mestre, M., Bosch, C., Collado, C., Ibarra, O. y Aguirre, I. (2006). High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Research*, 146(1), 53-57.

- \*García-Toro, M., Segura, C., González, A., Perelló, J., Valdivia, J., Salazar, R., Tarancón, G., Campoamor, F., Salva, J., de la Fuente, L. y Romera, M. (2001b). Inefficacy of burst-suppression anesthesia in medication-resistant major depression: A controlled trial. *The Journal of ECT*, 17(4), 284-288.
- Garde Herce, G. (2002). *Canon de Avicena*. Traducción de apartados 332-399. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/canon\\_de\\_avicena.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/canon_de_avicena.pdf). Accedido el 28 de junio de 2012.
- Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Fukurawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E. y Goodwin, G. M. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 22(361), 653-661.
- Geerlings, M. I., Deeg, D. J., Penninx, B. W., Schmand, B., Jonker, C., Bouter, L. M. y van Tilburg, W. (1999). Cognitive reserve and mortality in dementia: the role of cognition, functional ability and depression. *Psychological Medicine*, 29(5), 1219-1226.
- Gelder M., Gath D., Mayou R., Cowen, P. (1988). *Oxford textbook of psychiatry* (3rd rev. ed.). New York: Oxford University Press Inc.
- George, M. S. y Belmaker, R. H. (2000). *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- George, M. S., Lisanby, S. H. y Sackeim, H. A. (1999). Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 56(4), 300-311.
- George, M. S., Nahas, Z., Bohning, D. E., Kozel, F. A., Anderson, B., Chae, J. H., Lomarev, M., Denslow, S., Li, X. y Mu, C. (2002). Vagus nerve stimulation therapy: A research update. *Neurology*, 59(4), 56-61.

- George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X-B., Arana, G. W., Risch, S. C., Ballenger, J. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48, 962-970.
- Gerber, B. S., Cho, Y. I., Arozullah, A. M. y Lee, S. Y. (2010). Racial differences in medication adherence: A cross-sectional study of Medicare enrollees. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 8(2), 136-145.
- Gergen, K. J., Gulerce, A., Lock, A. y Misra, G. (1996). Psychological science in cultural context. *American Psychology*, 51, 496-503.
- Gershon, A. A., Dannon, P. N. y Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 835-845.
- Ghaemi, S. N., Sachs, G. S., Chiou, A. M., Pandurangi, A. K. y Goodwin, K. (1999). Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of Affective Disorders*, 52, 135-44.
- Gilbody, S., Bower, P. y Whitty, P. (2006). Costs and consequences of enhanced primary care for depression: Systematic review of randomised economic evaluations. *British Journal of Psychiatry*, 189, 297-308.
- Gill, J. M., Chen, Y. X. y Lieberman, M. I. (2008). Management of depression in ambulatory care for patients with medical co-morbidities: a study from a national Electronic Health Record (EHR) network. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 38(2), 203-215.
- Gillham, J. E., Shatté, A. J. y Freres, D. R. (2000). Depression prevention: A review of cognitive-behavioral and family interventions. *Applied and Preventive Psychology*, 9, 63-88.



- Gitlin, M. J. (2002). Pharmacological Treatment of Depression. En I. H. Gotlib and C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression* (pp. 192-218). New York: The Guilford Press.
- Glassy, C. M., Lemus, H., Cronan, T., Glassy, M. S. y Talavera, G. A. (2010). Relationship between depressive symptoms and cardiovascular risk factors among selected Latino patients at a community clinic. *Psychology, Health and Medicine*, 15(2), 117-126.
- Godha, D., Shi, L. y Mavronicolas, H. (2010). Association between tendency towards depression and severity of rheumatoid arthritis from a national representative sample: the Medical Expenditure Panel Survey. *Current Medical Research and Opinion*, 26(7), 1685-1690.
- Goldman, H. H. y Drake, R. E. (2006). Mood disorders and workplace performance: half a loaf. *American Journal of Psychiatry*, 16(9), 1490-1491.
- González, H. M., Tarraf, W., Whitfield, K. E. y Vega, W.A (2010). The epidemiology of major depression and ethnicity in the United States. *Journal of Psychiatric Research*, 44(15), 1043-1051.
- Goodman, S. H. y Gotlib, I. H. (1999). Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: A developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychological Review*, 106(3), 458-490.
- Goodyer, I. M. (2008). Emanuel Miller Lecture: Early onset depressions-meanings, mechanisms and processes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(12), 1239-1256.
- Gotlib, I. H. y Hammen, C. L. (Eds.). (2002). *Handbook of Depression*. New York: The Guilford Press.

- Gotto, J. y Rapaport, M. H. (2006). Treatment options in treatment resistant depression. *Primary Psychiatry* [serial online]. Recuperado el 3 de junio de 2012, de <http://www.primarypsychiatry.com/asp/articleDetail.aspx?articleid=254>.
- Green, S. y J. Higgins (2005). Glossary. En S. Green y J. Higgins (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Glossary section, para. 5). The Cochrane Collaboration. Recuperado el 29 de mayo de 2010, de [www.cochrane.org/resources/glossary.htm](http://www.cochrane.org/resources/glossary.htm).
- Greenberg, P. E., Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Leong, S. A., Lowe, S. W., Berglund, P. A. y Corey-Lisle, P. K. (2003). The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 1465-1475.
- Greenberg, R. M., Kellner, C. H. (2005). Electroconvulsive therapy: A selected review. *American Journal of Geriatrics and Psychiatry*, *13*, 268-281.
- Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A. y Fregni, F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 165-173.
- Grote, N. K. y Frank, E. (2003). Difficult-to-treat depression: The role of contexts and comorbidities. *Biological Psychiatry*, *53*(8), 660-670.
- Groves, D. A. y Brown, V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioural Review*, *29*, 493-500.
- Gruenberg, A. M., Goldstein, R. D. y Pincus, H. A. (2005). Biology of Depression. En J. Licinio y M. Wong (Eds.), *Novel Insights to Therapeutic Strategies* (pp.1-12). Deutschland, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH and Company.

- Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto (2008). *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2006/06.
- Grutter T., Huchzermeier, C. y Aldenhoff, J. (2002). Interpersonal psychotherapy (IPT) of depression: an overview of the psychiatric historical background and clinical practice of IPT. *Journal of Neurological Psychiatry*, 70, 155-163.
- Guelfi, J. D., Ansseau, M., Timmerman, L. y Kørsgaard, S. (2001). Mirtazapine-Venlafaxine Study Group: mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 425-431.
- Guerry, J. D. y Prinstein, M. J. (2010). Longitudinal prediction of adolescent nonsuicidal self-injury: examination of a cognitive vulnerability-stress model. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 39(1), 77-89.
- Gupta, M., Coyne, J. C. y Beach, S. R. H. (2003). Couples treatment for major depression: Critique of the literature and suggestions for some different directions. *Journal of Family Therapy*, 25, 317-346.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hanel, G., Henningsen, P., Herzog, W., Sauer, N., Schaefer, R., Szecsenyi, J. y Löwe, B. (2009). Depression, anxiety, and somatoform disorders: vague or distinct categories in primary care? Results from a large cross-sectional study. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(3), 189-197.

- Hankin, B. L. y Abranson, L. Y. (2001). Development of gender differences in depression. An elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychological Bulletin*, 127(6), 773-796.
- Hansen, B. H., Hanash, J. A., Rasmussen, A., Hansen, J. F. y Birket-Smith, M. (2010). Comparison of participants and non-participants in a randomized study of prevention of depression in patients with acute coronary syndrome. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(1), 22-25.
- Hansen, R. A., Gartlehner, G., Lohr, K. N., Baynes, B. N. y Carey, T. S. (2005). Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Annual of Internal Medicine*, 143(6), 415-426.
- Hanson, R. F., Borntrager, C., Self-Brown, S., Kilpatrick, D. G., Saunders, B. E., Resnick, H. S. y Amstadter, A. (2008). Relations among gender, violence exposure, and mental health: The national survey of adolescents. *American Journal of Orthopsychiatry*, 78(3), 313-321.
- Happonen, A. P., Kaipainen, K., Väättänen, A., Kinnunen, M. L., Myllymäki, T., Lappalainen, P., Tuomela, H., Rusko, H., Mattila, E., Lappalainen, R. y Korhonen, I. (2009). A concept to empower self-management of psychophysiological wellbeing: preliminary user study experiences. *Conference Proceedings Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 5, 312-315.
- Harpole, L. H., Williams, J. W. Jr., Olsen, M. K., Stechuchak, K. M., Oddone, E., Callahan, C. M., Katon, W. J., Lin, E. H., Grypma, L. M. y Unützer, J. (2005). Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry*, 27(1), 4-12.

- Harrington, R y Clark, A. (1998). Prevention and early intervention for depression in adolescence and early adult life. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248(1), 32-45.
- Harris, E. C. y Barraclough, B. (1998). Excess mortality of mental disorder. *British Journal of Psychiatry*, 173, 11-53.
- Harris, P. S. y Bancroft, J. (1991). Is sex necessarily a risk factor to depression? *British Journal of Psychiatry*, 158, 708-712.
- Harro, J. y Orelund, L. (1996). Depression as a spreading neuronal adjustment disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 6, 207-223.
- Haskell, S. G., Gordon, K. S., Mattocks, K., Duggal, M., Erdos, J., Justice, A. y Brandt, C. A. (2010). Gender differences in rates of depression, PTSD, pain, obesity, and military sexual trauma among Connecticut War Veterans of Iraq and Afghanistan. *Journal of Women Health*, 19(2), 267-271.
- Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A. y Lillis, J. (2006). Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1-25.
- Hayes, S. C. y Strosahl, K. D. (2004). *A practical guide to acceptance and commitment therapy*. New York: Springer-Verlag.
- Hayes, S. C., Strosahl, K. D. y Wilson, K. G. (1999). *Acceptance and Commitment Therapy: An experiential approach to behavior change*. New York: The Guilford Press.
- Hayes, S. C. y Wilson, K. G. (1994). Acceptance and commitment therapy: Altering the verbal support for experiential avoidance. *The Behavior Analyst*, 17, 289-303.
- Heerlein, A. (2002). Psicoterapia interpersonal en el tratamiento de la depresión mayor. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 40(1), 63-76.

- Heim, C., Bradley, B., Mletzko, T. C., Deveau, T. C., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Ressler, K. J. y Binder, E. B. (2009). Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*, 3(841), 1-10.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H., Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association*, 284(5), 592-597.
- Heller, K., Viken, R. J. y Swindle, R. W. Jr. (2010). Screening for depression in African American and Caucasian older women. *Aging and Mental Health*, 14(3), 339-346.
- Herbert, T. B. y Cohen, S. (1993). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 113, 472-486.
- Herrmann-Lingen, C., Klemme, H. y Meyer, T. (2001). Depressed mood, physician-rated prognosis, and comorbidity as independent predictors of 1-year mortality in consecutive medical inpatients. *Journal of Psychosomatic Research*, 50(6), 295-301.
- Heuser, I., Yassouridis, A. y Holsboer, F. (1994) The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry Research*, 28, 341-356.
- Hickie, I., Parsonage, B. y Parker, G. (1990). Prediction of response to electroconvulsive therapy: Preliminary validation of a sign-based typology of depression. *British Journal of Psychiatry*, 157, 65-71.
- Higgins, J. P. T. y Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. Disponible en [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

- Higgins, J., Thompson, S., Deeks, J. y Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, *327*, 557-560.
- Higuchi, T. (2010). Major depressive disorder treatment guidelines in Japan. *Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(1), 5-10.
- Hinz, A., Krauss, O., Hauss, J. P., Höckel, M., Kortmann, R. D., Stolzenburg, J. U. y Schwarz, R. (2010). Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *European Journal of Cancer Care*, *19*(4), 522-529.
- Hirschfeld, R. A. (2002). The use of mirtazapine in difficult-to-treat patient populations. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, *17*, 33-36.
- Hirschfeld, R. M., Montgomery, S. A., Aguglia, E., Amore, M., Delgado, P. L., Gastpar, M., Hawley, C., Kasper, S., Linden, M., Massana, J., Mendlewicz, J., Möller, H. J., Nemeroff, C. B., Saiz, J., Such, P., Torta, R. y Versiani, M. (2002). Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(9), 826-837.
- Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Evans, M. D., Wiemer, M. J., Garvey, M. J., Grove, W. M., Tuason, V. B. (1992). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 774-781.
- Hollon, S. D. y Shelton, R. C. (2001). Treatment guidelines for major depressive disorder. *Behavior Therapy*, *32*, 235-258.
- Hollon, S. D., Shelton, R. C. y Loosen, P. T. (1991). Cognitive therapy and pharmacotherapy of depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *59*, 88-99.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*, *62*, 77-91.

- Holtzheimer, P. E. III, Russo, J. y Avery, D. (2001). A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 35(4), 149-169.
- Holtzheimer, P., Russo, J. y Avery, D. (2003): Erratum for A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacological Bulletin*, 37, 5-23.
- Holtzheimer, P. E., Avery, D. y Schlaepfer, T. E. (2004): Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *British Journal of Psychiatry*, 184, 541-542.
- Horwarth, E., Johnson, J., Klerman, G. L. y Weissman, M. M. (1992). Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 817-823.
- Hsu, S. C., Wang, S. J., Liu, C. Y., Juang, Y. Y. yang, C. H. y Hung, C. I. (2009). The impact of anxiety and migraine on quality of sleep in patients with major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 50(2), 151-157.
- Hung, C. I., Liu, C. Y., Juang, Y. Y. y Wang, S. J. (2006). The impact of migraine on patients with major depressive disorder. *Headache*, 46(3), 469-477.
- Inkster, B., Nichols, T. E., Saemann, P.G., Auer, D. P., Holsboer, F., Muglia, P. y Matthews, P. M. (2010). Pathway-based approaches to imaging genetics association studies: Wnt signaling, GSK3beta substrates and major depression. *Neuroimage*, 53(3), 908-917.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI, 2004). *Health care guideline: Major depression in adults in primary care*. (9th ed.). Bloomington, MN: ICSI.
- IOM (2003). *Unequal treatment: confronting racial and ethnic disparities in healthcare*. Washington, DC: The National Academies Press.



- Jabbi M., Korf, J., Ormel, J., Kema, I. P. y den Boer, J. A. (2008). Investigating the molecular basis of major depressive disorder etiology: A functional convergent genetic approach. *The Annual New York Academy of Science*, 1148, 42-56.
- Jackson, J. L., DeZee, K. y Berbano, E. (2004). Can Treating Depression Improve Disease Outcomes? *Annual Internal Medicine*, 140(12), 1054-1056.
- Jackson, S. W. (1985). Acedia, the sin, and its relationship to sorrow and melancholia. In A. Kleinman y B. Good (Eds.), *Culture and Depression* (pp. 43-62) Berkeley, CA: University of California Press.
- Jackson, S. W. (1986). *Melancholia and Depression*. New Haven and London: Yale University Press.
- Jacobson, N. S. y Christensen, A. (1996). *Integrative couple therapy: Promoting acceptance and change*. New York: Norton.
- Jacobson, N. S., Christensen, A., Prince, S. E., Cordova, J. y Eldridge, K. (2000). Integrative behavioral couple therapy: An acceptance. Based, promising new treatment for couple discord. *Journal of Consulting Clinical Psychology*, 68, 351-355.
- Jacobson, C. M., Marrocco, F., Kleinman, M. y Gould, M. S. (2010). Restrictive Emotionality, Depressive Symptoms, and Suicidal Thoughts and Behaviors Among High School Students. *Journal of Youth and Adolescents*, 40(6), 656-665.
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, J. M., Gavaghan, D. J. y McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- Jamison K. R. (2000). Suicide and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(9), 47-51.

- Jarrett, R. B., Schaffer, M., McIntire, D., Witt-Browder, A., Kraft, D. y Risser, R. C. (1999). Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double blind, placebo controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 56, 431-437.
- Jasinska-Myga, B., Putzke, J. D., Wider, C., Wszolek, Z. K. y Uitti, R. J. (2010). Depression in Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Science*, 37(1), 61-66.
- Javier, J. R., Lahiff, M., Ferrer, R. R. y Huffman, L. C. (2010). Examining depressive symptoms and use of counseling in the past year among Filipino and non-Hispanic white adolescents in California. *Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics*, 31(4), 295-303.
- Jenkins, E. y Goldner, E. M. (2012). Approaches to Understanding and Addressing Treatment-Resistant Depression: A Scoping Review. *Depression Research and Treatment*, 2. Acceso el 31 de Julio de 2011, en <http://www.hindawi.com/journals/drt/2012/469680/>.
- Jessee, E. H. y L'Abate, L. (1982). The paradoxes of Marital Depression: Theoretical and Clinical Implications. *International Journal of Family Psychiatry*, 3(2), 175-187.
- Jimenez D. E., Alegría, A., Chen C. N., Chan, D. y Laderman, M. (2010) Prevalence of psychiatric illnesses in older ethnic minority adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 256-264.
- Johnson, J., Weissman, M. M., and Klerman, G. L. (1992). Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *Journal of the American Medical Association*, 267, 1478-1483.
- Johnstone E. C., Freeman C. P. L. y Zealey A. K. (1998). *Companion to psychiatric studies* (6th ed. rev.). Edinburgh, UK: Churchil livigstone.

- Jones, E. y Asen, E. (2000). *Terapia sistémica de pareja y depresión*. Bilbao: Desclée de Brouwer.
- Jonsson, U., Bohman, H., Hjern, A., von Knorring, L., Olsson, G. y von Knorring, A. L. (2010). Subsequent higher education after adolescent depression: A 15-year follow-up register study. *European Psychiatry*, 25(7), 396-401.
- Judd, F., Armstrong, S. y Kulkarni, J. (2009). Gender-sensitive mental health care. *Australasian Psychiatry*, 17(2), 105-111.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler P. J., Coryel, W., Endicott, J., Maser, J., Solomon D. A., Leon, A. C. y Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 530-537.
- Kaiser, N., Sjölander, P., Liljegren, A. E., Jacobsson, L. y Renberg, E. S. (2010). Depression and anxiety in the reindeer-herding Sami population of Sweden. *International Journal Circumpolar Health*, 69(4), 383-386.
- Kales, H. C. y Valenstein, M. (2002). Complexity in late-life depression: impact of confounding factors on diagnosis, treatment, and outcomes. *Journal of Geriatrics Psychiatry and Neurology*, 15(3), 147-155.
- Kaltenthaler, E., Brazier, J., De Nigris, E., Tumur, I., Ferriter, M., Beverley, C., Parry, G., Rooney, G. y Sutcliffe, P. (2006). Computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety update: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 10(33), 11-14.
- Kanazawa, A., White, P. M. y Hampson, S. E. (2007). Ethnic variation in depressive symptoms in a community sample in Hawaii. *Cultural Diversity and Ethnic Minority Psychology*, 13(1), 35-44.

- Kashani, J. H. y Schmid L. S. (1995). Epidemiología y etiología de los trastornos depresivos. En M. Shaffi y R. Shaffi (Eds.), *La depresión en niños y adolescentes*. Barcelona: Martínez Roca.
- Kaslow, M., McClure, E. y Connel, A. (2002). Treatment of depression in children and adolescents. En I. H. Gotlib and C. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 441-464). New York: Guilford Press.
- Kaslow, N. J. and Dreelein, E. D. (1998), Culture, ethnicity, and mental illness. *Depression and Anxiety*, 8, 171-172.
- Katon, W. (2010). Depression and diabetes: unhealthy bedfellows. *Depression and Anxiety*, 27(4), 323-326.
- Katon, W., Kleinman, A. y Rosen, G. (1982). Depression and somatization: a review. Part I. *American Journal of Medicine*, 72, 127-135.
- Katon, W. J. (2009). The impact of depression in workplace functioning and disability. *American Journal of Managed Care*, 15, 322-327.
- Katon, W. J., Russo, J. E., Von Korff, M., Lin, E. H., Ludman, E. y Ciechanowski, P. S. (2008). Long-term effects on medical costs of improving depression outcomes in patients with depression and diabetes. *Diabetes Care*, 31(6), 1155-1159.
- \*Kauffman, C. D., Cheema, M. A. y Miler, B. E. (2004). Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled study. *Depression and anxiety*, 19, 59-62.
- Keller, M. B. (2005). Issues in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 5-12.

- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Geleberg, A. J., Markowitz, J. C., Nemeroff, C. B., Russell, J. M., Thase, M. E., Trivedi, M. H. y Zajecka, J. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy and their combination for the treatment of chronic depression. *New England Journal of Medicine*, 342(20), 1462-1470.
- Kellner, C. H., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Husain, M., Rummans, T., Mueller, M., Bernstein, H., Rasmussen, K., O'Connor, K., Smith, G., Rush, A. J., Biggs, M., McClintock, S., Bailine, S., Malur, C. (2005). Relief of expressed suicidal intent by ECT: A consortium for research in ECT study. *American Journal of Psychiatry*, 162, 977-982.
- Kendler, K. S. y Prescott, C. A. (1999). A population-based twin study of lifetime major depression in man and woman. *Journal of American Psychiatry*, 56(4), 69-73.
- Kendler, K. S., Neale, M., Kessler, R., Heath, A. y Eaves, L. (1993). A Twin Study of Recent Life Events and Difficulties. *Archives of General Psychiatry*, 50, 789-796.
- Kendler, K. S., Thornton, L. y Prescott, C. (2001). Gender differences in the rates of exposures to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effect. *American Journal of Psychiatry*, 158, 585-593.
- Kennedy, A. C., Bybee, D., Sullivan, C. M. y Greeson, M. (2010). The impact of family and community violence on children's depression trajectories: examining the interactions of violence exposure, family social support, and gender. *Journal of Family Psychology*, 24(2), 197-207.
- Kennedy, G. J., Kelman, H. R. y Thomas, C. (1990). The emergence of depressive symptoms in late life: the importance of declining health and increasing disability. *Journal of Community Health*, 15(2), 93-104.

- Kennedy, G. J., Kelman, H. R. y Thomas, C. (1991). Persistence and remission of depressive symptoms in late life. *American Journal of Psychiatry*, *148*(2), 174-178.
- Kennedy, S. H. (2008). Treating each and every depressed patient. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(7), 19-23.
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., Nutt, D. J. y Thase, M. E. (2004). *Treating depression effectively: Applying clinical guidelines*. London: Martin Dunitz.
- Kessler, R. C. (2000). Gender differences in major depression. En E. Frank (Ed.), *Gender and its effects on psychopathology* (pp.61-84). Washington DC: APA.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, *74*(1), 5-13.
- Kessler, R. C., Barber, C., Birnbaum, H. G., Frank, R. G., Greenberg, P. E., Rose, R. M., Simon, G. E. y Wang, P. (1999). Depression in the workplace: effects on short-term disability. *Health Affairs*, *18*(5), 163-171.
- Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Shahly, V., Bromet, E., Hwang, I., McLaughlin, K. A., Sampson, N., Andrade, L. H., de Girolamo, G., Demyttenaere, K., Haro, J. M., Karam, A. N., Kostyuchenko, S., Kovess, V., Lara, C., Levinson, D., Matschinger, H., Nakane, Y., Browne, M. O., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sagar, R. y Stein, D. J. (2010). Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and Anxiety*, *27*(4), 351-364.
- Kessler, R. C. y Frank, R. G. (1997). The impact of psychiatric disorders on work loss days. *Psychological Medicine*, *27*(4), 861-873.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A. y Swartz, M. (1993). Sex and depression in the national Comorbidity survey I; lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*, *29*(1), 85-96.

- Kessler, R. C., Merikangas, K. R., Berglund, P., Eaton, W. W., Koretz, D. S. y Walters, E. E. (2003). Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1117-1122.
- Khan, A. y Schwartz, K. (2005). Study designs and outcomes in antidepressant clinical trials. *Essential Psychopharmacology*, 6(4), 221-226.
- Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S. R. y Brown W. A. (2002). Severity of Depression and Response to Antidepressants and Placebo: An Analysis of the Food and Drug Administration Database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 40-5.
- Khuwaja, A. K. y Kadir, M. M. (2010). Gender differences and clustering pattern of behavioural risk factors for chronic non-communicable diseases: community-based study from a developing country. *Chronic Illness*, 6(3), 163-170.
- Kimbrell, T. A., Little, J. T., Dunn, R. T., Frye, M. A., Greenberg, B. D., Wassermann, E. M., Repella, J. D., Danielson, A. L., Willis, M. W., Benson, B. E., Speer, A. M., Osuch, E., George, M. S. y Post, R. M. (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biological Psychiatry*, 46, 1603-1613.
- Klarić, M., Letica, I., Petrov, B., Tomić, M., Klarić, B., Letica, L. y Francisković, T. (2009). Depression and anxiety in patients on chronic hemodialysis in University Clinical Hospital Mostar. *Collegium Antropologicum*, 33(2), 53-58.
- Klerman, G. L., Weissman, M. M., Rounsaville, B. J. y Chevron, E. S. (1984). *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York: Basic Books.

- Knapp, M., McCrone, P., Fombonne, E., Beecham, J. y Wostear, G. (2002). The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression: 3. Impact of comorbid conduct disorder on service use and costs in adulthood. *British Journal of Psychiatry, 180*, 19-23.
- Knekt, P., Raitasalo, R., Heliövaara, M., Lehtinen, V., Pukkala, E., Teppo, L., Maatela, J. y Aromaa, A. (1996). Elevated Lung Cancer Risk among Persons with Depressed Mood. *American Journal of Epidemiology, 144*(12), 1096-1103.
- Kohlenberg, R. J. y Tsai, M. (1991). *Functional analytic psychotherapy: Creating intense and curative therapeutic relationships*. New York: Plenum.
- Kohlenberg, R. J., Tsai, M., Ferro, R., Valero, L., Fernández, A. y Virués, J. (2005). Psicoterapia analítico-funcional y terapia de aceptación y compromiso: Teoría aplicaciones y continuidad con el análisis del comportamiento. *Internacional Journal of Clinical and Health Psychology, 5*(1), 349-371.
- Kohn, R. y Epstein-Lubow, G. (2006). Course and outcomes of depression in the elderly. *Current Psychiatry Reports, 8*(1), 34-40.
- Koopman, C., Pelletier, K. R. y Murray, J. F. (2002). Stanford presenteeism scale: health status and employee productivity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine, 44*, 14-20.
- Koopmans, P. C., Roelen, C. A., Bültmann, U., Hoedeman, R., van der Klink, J. J. y Groothoff, J. W. (2010). Gender and age differences in the recurrence of sickness absence due to common mental disorders: a longitudinal study. *Biomedicentral Public Health, 20*(10), 426-436.



- \*Kopell, B. H., Halverson, J. Butson, C. R. Dickinson, M. Bobholz, J. Harsch, H., Rainey, C., Kondziolka, D. Howland, R. Eskandar, E., Evans, K. C. y Dougherty, D. D. (2011). Epidural cortical stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for refractory major depressive disorder. *Neurosurgery*, 69(5), 1015-1029.
- Kornstein, S. G. y Schneider, R. K. (2001). Clinical features of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(16), 18-25.
- Kozel, F. A. y George, M. S. (2002). Meta-analysis of left prefrontal repetitive Transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *Journal of Psychiatry Practice*, 8, 270-275.
- Kraepelin, E. (1976). *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: E y S Livingstone. (Original work published in 1921).
- Krishnan, K. R., McDonald, W. M., Escalona, P. R., Doraiswamy, P. M., Na, C., Husain, M. M., Figiel, G. S., Boyko, O. B., Ellinwood, E. H. y Nemeroff, C. B. (1992). Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Archives of General Psychiatry*, 49, 553-557.
- Ladwig, K. H., Klupsch, D., Meisinger, C., Baumert, J., Erazo, N., Schneider, A. y Wichmann, H. E.; KORA Investigators. (2010). Gender differences in risk assessment of death wishes and suicidal ideation in the community: results from the KORA Augsburg F3 study with 3079 men and women, 35 to 84 years of age. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(1), 52-58.
- \*Lam, R. W., Chan, P., Wilkins-Ho, M. y Yatham, L. N. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and metaanalysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53(9), 621-631.

- \*Lam, R. W., Wan, D. D., Cohen, N. L. y Kennedy, S. H. (2002). Combining antidepressants for treatment-resistant depression: A review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(8), 685-693.
- Landi, F., Abbatecola, A. M., Provinciali, M., Corsonello, A., Bustacchini, S., Manigrasso, L., Cherubini, A., Bernabei, R. y Lattanzio, F. (2010). Moving against frailty: Does physical activity matter? *Biogerontology*, 11(5), 537-545.
- Lawrence, D., Holman, C. D. J. y Jablensky, A. V. (2001). *Preventable physical illness in people with mental illness*. Perth, AU: The University of Western Australia.
- Lazarus, R. S. y Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal and coping*. New York: Springer Publishing company.
- Leach, L. S., Christensen, H., Mackinnon, A. J., Windsor, T. D. y Butterworth, P. (2008). Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan: the role of psychosocial mediators. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43(12), 983-998.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K., Janavs, J. y Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12, 232-241.
- Lee, L., Siebner, H. R., Rowe, J. B., Rizzo, V., Rothwell, J. C., Frackowiak, R. S. y Friston, K. J. (2003). Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience*, 23, 5308-5318.
- Leff, J., Alexander, B., Asen, E. Brewin, C.R., Dayson, R., Vearnals, S. y Wolf, G. (2003). Modes of action of family interventions in depression and schizophrenia: The same or different? *Journal of Family Therapy*, 25, 356-370.

- Lehti, A. H., Johansson, E. E., Bengs, C., Danielsson, U. y Hammarström, A. (2010). "The Western gaze"-an analysis of medical research publications concerning the expressions of depression, focusing on ethnicity and gender. *Health Care Women International*, 31(2), 100-12.
- Lehti, A., Hammarström, A. y Mattsson, B. (2009). Recognition of depression in people of different cultures: a qualitative study. *Biomedcentral Family Practice*, 27(10), 43-53.
- Lehtinen, V., Sohlman, B. y Kovess-Masfety, V. (2005). Level of positive mental health in the European Union: Results from the Eurobarometer 2002 survey. *Clinical Practrice Epidemiology in Mental Health*, 1(1), 1-9.
- Lenze, E. J., Sheffrin, M., Driscoll, H. C., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Dew, M. A., Lotrich, F., Devlin, B., Bies, R. y Reynolds, C. F. (2008). Incomplete response in late-life depression: Getting to remission. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(4), 419-430.
- Leonard, B. E. (2001). The immune system, depression and the action of antidepressants. *Programmes of Neuro-Psychopharmacology and Biology Psychiatry*, 25, 767-780.
- Levin, H. S, O'Donnell, V. M. y Grossman, R. G. (1979). The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. *Journal of Nervous Mental Disorders*, 167, 675-684.
- Levine, J. y Schooler, N. (1983). *Assessment for Emergent Event (SAFTEE) Symptoms*. Rockville, MD: Pharmacologic and Somatic Treatment Branch, National Institute of Mental Health.

- \*Levkovitz, Y., Harel, E. V., Roth, Y., Braw, Y., Most, D., Katz, L. N., Sheer, A., Gersner, R. y Zangen, A. (2009). Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: Evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimulation*, 2, 188-200.
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioural approach to depression. En R. M. Friedman y M. M. Katz (Eds.), *The Psychology of Depression: Contemporary Theory and Research* (pp. 157-185). Washington: Winston-Wiley.
- Lewinsohn, P. M., Antonuccio, D. O., Steinmetz-Breckenridge, J. L. y Teri, L. (1984). *The coping with depression course: A psychoeducational intervention for unipolar depression*. Eugene, OR: Castalia.
- Lewinsohn, P. M., Hoberman, H. M., Teri, L. y Hautzinger, M. (1985). An integrated theory of depression. En S. Reiss y R. Bootzin (Eds.), *Theoretical issues in behavior therapy* (pp. 331-359). New York: Academic Press.
- Lewinsohn, P. M., Muñoz, R. F., Youngren, M. A. y Zeiss, A. M. (1986). *Control your depression*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall.
- Lewinsohn, P. M. y Shaw, D. A. (1969). Feedback about interpersonal behavior change: A case study in the treatment of depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 17(2), 82-88.
- Lewinsohn, P. M., Sullivan, J. M. y Grosscup, S. J. (1980). Changing reinforcing events: An approach to the treatment of depression. *Psychotherapy: Theory, Research, and Practice*, 47, 322-334.
- Lewinsohn, P. M., Youngren, M. A. y Grosscup, S. J. (1979). Reinforcement and depression. In R. A. Dupue (Ed.), *The psychobiology of depressive disorders: Implications for the effects of stress* (pp. 291-316). New York: Academic Press.

- Leykin, Y., Amsterdam, J. D., DeRubeis, R. J., Gallop, R., Shelton, R. C., Hollon, S. D. (2007). Progressive resistance to a selective serotonin reuptake inhibitor but not to cognitive therapy in the treatment of major depression. *Journal of Consulting Clinical Psychology, 75*(2), 267-276.
- Libert, J. y Lewinsohn, P. (1973). The concept of social skill with special reference to the behavior of depressed persons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 40*, 304-312.
- Ligthart, L., Penninx, B. W., Nyholt, D. R., Distel, M. A., de Geus, E. J., Willemsen, G., Smit, J. H. y Boomsma, D. I. (2010). Migraine symptomatology and major depressive disorder. *Cephalalgia, International Journal of Headache, 30*(9), 1073-1081.
- Linehan, M. M. (1993a). *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: The Guilford Press.
- Linehan, M. M. (1993b). *Skills training manual for treating borderline personality disorder*. New York: The Guilford Press.
- Lipsitz, G. (1998). *The Possessive Investment in Whiteness: How White People Profit from Identity Politics*. New York: Paperback Books.
- Lisanby, S. H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C., Sackeim, H. A. (2001). Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motorevoked potentials. *Biological Psychiatry, 49*(5), 460-463.
- Little, A. (2009). Treatment-Resistant Depression. *American Family Physician, 80*(2), 167-172.
- Lizardi, D., Thompson, R. G., Keyes, K. y Hasin, D. (2009). Parental divorce, parental depression, and gender differences in adult offspring suicide attempt. *Journal of Nervous and Mental Disease, 197*(12), 899-904.

- Lloyd, K. R., Jenkins, R. y Mann, A. (1996). Long-term outcome of patients with neurotic illness in general practice. *British Medical Journal*, 313, 26-28.
- Lloyd-Jones, D.M. (1965). *Spiritual Depression*. Grand Rapids, MI: Eerdmans.
- Lo Sasso, A. T., Rost, K y Beck, A. (2006). Modeling the impact of enhanced depression treatment on workplace functioning and costs: a cost-benefit approach. *Medical Care*, 44(4), 352-358.
- Lönnqvist, J. K. (2000). Psychiatric aspects of suicidal behaviour: Depression. En K. Hawton y K. Van Heeringen (Eds.), *Suicide and attempted suicide* (pp. 107-120). Sussex: John Wiley and Sons, Ltd.
- Loo, C. K. y Mitchell, P. B. (2005). A review of the efficacy of Transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *Journal of Affective Disorders*, 88, 255-267.
- Loo, C., Mitchell, P., Sachdev, P., McDarmont, B., Parker, G., Gandevia, S. (1999). Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 946-948.
- Loo, C. K., Sachdev, P. S., Haindl, W., Wen, W., Mitchell, P. B., Croker, V. M. y Malhi, G. S. (2003). High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine*, 33, 997-1006.
- Loo, C. K., Taylor, J. L., Gandevia, S. C., McDarmont, B. N., Mitchell, P. B. y Sachdev, P. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biological Psychiatry*, 47(4), 325-331.

- Lopes, G. B., Matos, C. M., Leite, E. B., Martins, M. T., Martins, M. S., Silva, L. F., Robinson, B. M., Port, F. K., James, S. A. y Lopes, A. A. (2010). Depression as a potential explanation for gender differences in health-related quality of life among patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clinical Practice*, 115(1), 35-40.
- Lorant, V., Croux, C., Weich, S., Deliége, D., Mackenbach, J. y Anseau, M. (2007). Depression and socioeconomic risk factors: 7 years longitudinal population study. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 293-298.
- Löwe, B., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Mussell, M., Schellberg, D., Kroenke, K. (2008). Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *General Hospital Psychiatry*, 30(3), 191-199.
- Luciano, M. C. (1999). La psicoterapia analítica funcional (FAP) y la terapia de aceptación y compromiso (ACT). *Análisis y Modificación de Conducta*, 25, 497-584.
- Luciano, M. C. (2001). Sobre el trastorno de evitación experiencial (TEE) y la terapia de aceptación y compromiso (ACT). En C. Luciano (Ed.), *Terapia de aceptación y compromiso (ACT). Libro de casos* (pp- 3-18). Valencia: Promolibro.
- Luciano, M. C. y Valdivia, M. S. (2006). La terapia de aceptación y compromiso (ACT). Fundamentos, características y evidencia. *Papeles del Psicólogo*, 27, 79-91.
- Luborsky, L. (1962). Clinicians' Judgements of Mental Health. *Archives of General Psychiatry*, 7, 407-417.
- Luby, J. L., Essex, M. J., Armstrong, J. M., Klein, M. H., Zahn-Waxler, C., Sullivan, J. P. y Goldsmith, H. H. (2009). Gender differences in emotional reactivity of depressed and at-risk preschoolers: implications for gender specific manifestations of preschool depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 38(4), 525-537.

- Luijendijk, H. J., van den Berg, J. F., Dekker, M. J., van Tuijl, H. R., Otte, W., Smit, F., Hofman, A., Stricker, B. H. y Tiemeier, H. (2008). Incidence and recurrence of late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 65(12), 1394-1401.
- Luijk, M. P., Saridjan, N., Tharner, A., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Jaddoe, V.W., Hofman, A., Verhulst, F. C. y Tiemeier, H. (2010). Attachment, depression, and cortisol: Deviant patterns in insecure-resistant and disorganized infants. *Developmental Psychobiology*, 52(5), 441-452.
- Luppa, M., Heinrich, S., Angermeyer, M. C., König, H. H. y Riedel-Heller, S. G. (2008). Healthcare costs associated with recognized and unrecognized depression in old age. *International Psychogeriatrics*, 20(6), 1219-1229.
- Maalouf, F. T. y Brent, D. A. (2010). Pharmacotherapy and psychotherapy of pediatric depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(13), 2129-2140.
- Mabry-Hernandez, I. R. y Koenig, H. C. (2010). Screening and treatment for major depressive disorder in children and adolescents. *American Family Physician*, 82(2), 185-186.
- Magliano, L., McDaid, D., Kirkwood, S. y Berzins, K. (2007). Carers and families of people with mental health problems. In M, Knapp, D. McDaid, E. Mossialos y G. Thornicroft (Eds.), *Mental Health Policy and Practice Across Europe* (pp. 374-396). Berkshire: Open University Press.
- Magni, G., Moreschi, C., Rigatti-Luchini, S. y Merskey, H. (1994). Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain*, 56, 289-297.
- Magnus, J. H., Shankar, A. y Broussard, D. L. (2010). Self-report of depressive symptoms in African American and white women in primary care. *Journal of the National Medical Association*, 102(5), 389-395.



- Mahmoud, R. A., Pandina, G. J., Turkoz, I., Kosik-Gonzalez, C., Canuso, C. M., Kujawa, M. J., Gharabawi-Garibaldi, G. M. (2007). Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Annual of Internal Medicine*, *147*, 593-562.
- Mair, C., Diez-Roux, A. V., Osypuk, T. L., Rapp, S. R., Seeman, T. y Watson, K. E. (2010). Is neighborhood racial/ethnic composition associated with depressive symptoms? The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Social Science and Medicine*, *71*(3), 541-550.
- Malhi, G. S., Parker, G. B., Crawford, J., Wilhelm, K. y Mitchell, P. B. (2005) Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*, 302-309.
- Malone, K. M. y Mann, J. J. (1993). Serotonin and major depression. En J. J. Mann y D. J. Kupfer (Eds.), *Biology of Depressive Disorders: A System Perspective* (Vol. 3, pp 29-49). New York: Plenum Press.
- Mann, J. J., Brent, D. A. y Arango, V. (2001). The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: A focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology*, *24*(5), 467-477.
- Mañas, I. M. (2007). Nuevas terapias psicológicas: La tercera ola de terapias de conducta o terapias de tercera generación. *Gaceta de psicología*, *40*, 26-34.
- Marangell, L. (2001). Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *62*(18), 12-18.
- Margitics, F. y Pauwlik, Z. (2008). Gender differences in proneness to depression. *Psychiatry Hungarian*, *23*(6), 444-454.
- Marneros, A. (2006). Mood Disorders: Epidemiology and Natural History. *European Archives of Psychiatry*, *5*(4), 119-122.

- Martell, C. R., Addis, M. E. y Jacobson, N. S. (2001). *Depression in context: Strategies for guided action*. New York: W. W. Norton.
- Martin, J. L. R., Barbanoj, M. J., Schlaepfer, T. E., Clos, S., Perez, V., Kulisevsky, J. y Gironell, A. (2002). Transcranial magnetic stimulation for treating depression *Cochrane Library on CD-ROM*. Oxford: Update Software; issue 2.
- Martinsen, E. W. (2008). Physical activity in the prevention and treatment of anxiety and depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, 62(47), 25-29.
- Masand, P. S., Kaplan, D. S., Gupta, S., Bhandary, A. N., Nasra, G. S., Kline, M. D. y Margo, K. L. (1995). Major depression and irritable bowel syndrome: is there a relationship? *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 363-367.
- Masellis, M., Rector, N. A. y Richter, M. A. (2003). Quality of life in OCD: Differential impact of obsessions, compulsions, and depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 72-77.
- Massot, O., Grimaldi, B., Bailly, J. M., Kochanek, M., Deschamps, F., Lambrozo, J., Fillion, G. (2000). Magnetic field desensitizes 5-HT (1B) receptor in brain: Pharmacological and functional studies. *Brain Research*, 858(1), 143-150.
- Mathers, C. y Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Public Library of Science Medicine*, 3(11), 442-454.
- Mathews, M (2004). How did pre-century theories of the aetiology of depression develop. *Psychiatry Online*. Recuperado el 12 de febrero de 2011, de <http://priority.com/psych.htm>.
- McGall, W. V. (2001). Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 315-324.

- McGirr, A., Diaconu, G., Berlim, M. T., Pruessner, J. C., Sablé, R., Cabot, S. y Turecki, G. (2010). Dysregulation of the sympathetic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and executive function in individuals at risk for suicide. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(6), 399-408.
- McIntosh, P. (2000). White privilege; unpacking the invisible knapsack. En M. McGoldrick (Ed.), *Re-visioning Family Therapy: Race, Culture and Gender in Family Therapy*. New York: Guilford Press.
- McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L. y Vitek, J. L. J. (2004). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Clinical Neurophysiology*, 21(1), 40-50.
- McKay, M., Davis, M. y Fanning, P. (1981). *Thoughts and feeling, The art of cognitive stress intervention*. New Harbinger Publications.
- McKenna, M. T., Michaud, C. M., Murray, C. J. y Marks, J. S. (2005). Assessing the burden of disease in the United States using disability-adjusted life years. *American Journal of Preventive Medicine*, 28(5), 415-423.
- McNair, B. G., Hight, N. J., Hickie, I. B. y Davenport, T. A. (2002). Exploring the perspectives of people whose lives have been affected by depression. *Medical Journal of Australia*, 176(5), 69-76.
- McNamara, R. K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Dwivedi, Y. y Pandey, G. N. (2010). Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorder*, 62(1), 17-24.
- \*McPherson, S., Cairns, P., Carlyle, J., Shapiro, D. A., Richardson, P. y Taylor, D. (2005). The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111(5), 331-340.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- Meeks, S., Murrell, S. A. y Mehl, R. C. (2000). Longitudinal relationships between depressive symptoms and health in normal older and middle-aged adults. *Psychology and Aging, 15*, 100-109.
- Melchior, M., Chastang, J. F., Leclerc, A., Ribet, C. y Rouillon, F. (2010). Low socioeconomic position and depression persistence: Longitudinal results from the GAZEL cohort study. *Psychiatry Research, 177*(1-2), 92-96.
- Mella, L. F., Bértolo, M. B. y Dalgalarondo, P. (2010). Depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 32*(3), 257-263.
- Mental Health Economics European Network (2004). *Mental Health Economics and Employment*. Working Paper. Recuperado el 23 de marzo de 2012, de <http://eprints.lse.ac.uk/4236/>
- Mental Health Economics European Network [MHEEN Group], (2008). *Employment and Mental Health: Assessing the Economic Impact and the Case for Intervention, MHEEN II Policy Briefing*, [ISBN: 978-0-85328-237-2]. Recuperado el 25 de marzo de 2012, de <http://eprints.lse.ac.uk/4236/>.
- Merrill, C.A., Jonsson, M.A., Minthon, L., Ejnel, H., C-son Silander, H., Blennow, K., Karlsson, M., Nordlund, A., Rolstad, S., Warkentin, S., Ben-Menachem, E. y Sjögren, M. J. (2006). Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*(8), 1171-1178.
- Merry, S., McDowell, H., Hetrick, S., Bir, J. y Muller, N. (2004). Psychological and/or educational interventions for the prevention of depression in children and adolescents. *Cochrane Database Systematic Reviews*, (1), CD003380. Recuperado el 17 de marzo de 2011, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003380.pub2/abstract>.

- Meyer, T. D., Gudgeon, E., Thomas, A. J. y Collerton, D. (2010). Cognitive style and depressive symptoms in elderly people - Extending the empirical evidence for the cognitive vulnerability-stress hypothesis. *Behaviour Research Therapy*, 48(10), 1053-1057.
- Michaud, C. M., Murray, C. J. y Bloom, B. R. (2001). Burden of disease-implications for future research. *Journal of the American Medical Association*, 285(5), 535-539.
- Middeldorp, C. M., Slof-Op't Landt, M. C., Medland, S. E., van Beijsterveldt, C. E., Bartels, M., Willemsen, G., Hottenga, J. J., de Geus, E. J., Suchiman, H. E., Dolan, C. V., Neale, M. C., Slagboom, P. E. y Boomsma, D. I. (2010). Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes?. *Genes, Brain and Behaviour*, 9(7), 808-816.
- Mikkelsen, M., Sourander, A., Piha, J. y Salminen, J. J. (1997). Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. *Pediatrics*, 100, 220-227.
- Miller, I. W., Norman, W. H. y Keitner, G. I. (1989). Cognitive-behavioural treatment of depressed inpatients: Six and twelve-month follow-ups. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1274-1279.
- Miller, I. W., Norman, W. H. y Keitner, G. I. (1990). Treatment response of high cognitive dysfunction depressed inpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 30, 62-71.
- Mirowsky, J. y Ross, C. E. (1995). Sex differences in distress: real or artefact?. *American Sociological Review*, 60, 449-468.
- Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. (2008). *Placebos activos versus antidepresivos para la depresión (Revisión Cochrane traducida)*. En la Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester: John Wiley y Sons Ltd.

- Monroe, S. M. y Hadjiyannakis, K. (2002). The Social Environment and Depression: Focusing on Severe Life Stress. En I. H. Gotlib y C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression* (pp. 314-340). New York: The Guilford Press.
- Montgomery, S.A. y Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, *134*, 382-389.
- Mottaghy, F. M., Keller, C. E., Gangitano, M., L. J., Thall, M., Parker, J. A. y Pascual-Leone, A. (2002). Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *115*, 1-14.
- Muñoz, R. F., Ying, Y. W., Armas, R., Chan, F. y Gurza, R. (2003). The San Francisco depression prevention research project: A randomized trial with medical outpatients. En R. F. Munoz (Ed.), *Depression prevention: Research directions* (pp. 199-215). Washington DC: Hemisphere Press.
- Murphy, S., Raisanen, L., Moore, G., Edwards, R. T., Linck, P., Williams, N., Ud Din, N., Hale, J., Roberts, C., McNaish, E. y Moore, L. (2010). A pragmatic randomised controlled trial of the Welsh National Exercise Referral Scheme: protocol for trial and integrated economic and process evaluation. *Biomed Central Public Health*, *18*(10), 352-356.
- Murphy, G. E., Simons, A. D., Wetzel, R. D. y Lustman, P. L. (1984). Cognitive therapy and pharmacotherapy, singly and together in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry*, *41*, 33-41.
- Murray, C. y Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease*. Harvard: Harvard University Press. Disponible en [http://www.globalburden.org /index.html](http://www.globalburden.org/index.html). Consultado el 29 de mayo de 2011.

- Murray, C. J. y Lopez, A. D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9063), 1436-1442.
- Muscat, R., Sampson, D. y Willner, P. (1990). Dopaminergic mechanism of imipramine action in an animal model of depression. *Biological Psychiatry*, 28, 223-230.
- Nagar, S., Sherer, J. T., Chen, H. y Aparasu, R. R. (2010). Extent of functional impairment in children and adolescents with depression. *Current Medical Research and Opinion*, 26(9), 2057-2064.
- Nahas, Z., Marangell, L. B., Husain, M. M., Rush, A. J., Sackeim, H. A., Lisanby, S. H., Martinez, J. M., George, M. S. (2005). Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1097-1104.
- Najman, J. M., Hallam, D., Bor, W. B., O'Callaghan, M., Williams, G. M., Shuttlewood, G. (2005). Predictors of depression in very young children -a prospective study. *Social Psychiatry and Psychiatry Epidemiology*, 40(5), 367-374.
- Najman, J. M., Hayatbakhsh, M. R., Clavarino, A., Bor, W., O'Callaghan, M. J. y Williams, G. M. (2010). Family poverty over the early life course and recurrent adolescent and young adult anxiety and depression: a longitudinal study. *American Journal of Public Health*, 100(9), 1719-1723.
- Namendys-Silva, S. A., Posadas-Calleja, J. G. y Domínguez-Cherit, G. (2005). Myocardial depression in a patient with celiac disease. A clinical case report and literature review. *Revista de Gastroenterología de México*, 70(1), 63-66.
- Narrow, W. E., Rae, D. S., Robins, L. N. y Regier, D. A. (2002). Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Archives of General Psychiatry*, 59, 115-123.

- Narrow, W. E., Regier, D. A., Goodman, S. H., Rae, D. S., Roper, M. T., Bourdon, K.H., Hoven, C. y Monroe, R. (1998). A comparison of federal definitions of severe mental illness among children and adolescents in four communities. *Psychiatry Service, 49*, 1601-1608.
- National Institute for Clinical Excellence (2007a). *Guidance on Mental Health and Behavioural Conditions*. London: NICE.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2007b). NICE clinical guideline 23. Depression: management of depression in primary and secondary care. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byIdyo=10957yhistory=t>. Consultado el 2 de noviembre de 2008.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009a). NICE clinical guideline 90. Depression: The treatment and management of depression in adults (update). Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG90>. Consultado el 30 de junio de 2011.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009b). NICE clinical guideline 91. Depression with a chronic physical health problem. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG91NICEGuideline.pdf>. Consultado el 30 de junio de 2011.
- Nederhof, E., Bouma, E. M., Oldehinkel, A. J. y Ormel, J. (2010). Interaction between childhood adversity, brain-derived neurotrophic factor val/met and serotonin transporter promoter polymorphism on depression: the TRAILS study. *Biological Psychiatry, 68*(2), 209-212.
- Nelson, J. C. (1998). Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. *Journal of Clinical Psychiatry, 59*(5), 65-68.
- Nemeroff, C. B. (1996). Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety, 4*, 169-181.



- Nemeroff, C. B., Mayberg, H. S., Krahl, S. E., McNamara, J., Frazer, A., Henry, T. R., George, M. S., Charney, D. S. y Brannan, S. K. (2006). VNS Therapy in Treatment-Resistant Depression: Clinical Evidence and Putative Neurobiological Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 1345-1355.
- Nezu, A. M., Nezu, C. M., McClure, K. S. y Zwick, M. L. (2002). Assessment of Depression. En I. H. Gotlib and C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression*. New York: The Guilford Press.
- Nguyen, H. T., Dunne, M. P. y Le, V. (2010). Multiple types of child maltreatment and adolescent mental health in Viet Nam. *Bulletin of the World Health Organisation*, *88*(1), 22-30.
- Nicolaidis, C., Timmons, V., Thomas, M. J., Waters, A. S., Wahab, S., Mejia, A. y Mitchell, S. R. (2010). "You don't go tell White people nothing": African American women's perspectives on the influence of violence and race on depression and depression care. *American Journal of Public Health*, *100*(8), 1470-1476.
- Nierenberg, A. A. y Amsterdam, J. D. (1990). Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *Journal of Clinical Psychiatry*, *51*(39-57), 48-50.
- Nierenberg, A. A. y DeCecco, L. M. (2001). Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: A focus on treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *62*(16), 5-9.
- Nolen-Hoeksema, S. (1987). Sex differences in unipolar depression: Evidence and theory. *Psychological Bulletin*, *101*(2), 259-282.
- Nolen-Hoeksema, S. (2001). Gender Differences in Depression. *Current Directions in Psychological Science*, *10*(5), 173-176.

- Nolen-Hoeksema, S. (2004). The Response Styles Theory. En C. Papageorgiou y A. Wells (Eds.), *Depressive Ruminations: Nature, theory, and treatment* (pp. 107-123). West Sussex: Wiley y Sons.
- Nolen-Hoeksema, S. y Keita, G. P. (2003). Women and Depression: Introduction. *Psychology of Women Quarterly*, 27(2), 89-90.
- Nutt, D. (2000). Treatment of depression and concomitant anxiety. *European Neuropsychopharmacology*, 10(4), 433-437.
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 4-11.
- Nutt, D. J., Davidson, J. R., Gelenberg, A. J., Higuchi, T., Kanba, S., Karamustafalioglu, O., Papakostas, G. I., Sakamoto, K., Terao, T. y Zhang, M. (2010). International consensus statement on major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(1), 8-13.
- Ohayon M. M. y Schatzberg A. F. (2003). Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Archives of General Psychiatry*, 60, 39-47.
- Oqburn, K. M., Sanches, M., Williamson, D. E., Caetano, S. C., Olvera, R. L., Pliszka, S., Hatch, J. P. y Soares, J. C. (2010). Family Environment and Pediatric Major Depressive Disorder. *Psychopathology*, 43(5), 312-318.
- Oquendo, M.A., Ellis, S.P., Greenwald, S., Malone, K.M., Weissman, M.M. y Mann, J.J. (2001) Ethnic and sex differences in suicide rates relative to major depression in the United States. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1652-1258.
- O'Reardon, J.P. (2009). Introduction and Clinical Presentations. *International Journal of Neuropsychiatric Medicine*, 14(4), 4-6.
- O'Reardon, J. P., Amsterdam, J. D. (1998). Treatment-resistant depression: Progress and limitations. *Psychiatry Annual*, 28, 633-40.

- O'Reardon, J.P. y Amsterdam, J. D. (2001) Overview of treatment-resistant depression and its management. En J. D. Amsterdam, M. Hornig y A. A. Nierenberg (Eds.), *Treatment-Resistant mood disorders*. New York: Cambridge University Press.
- O'Reardon, J. P., Blumner, K. H., Peshek, A. D., Pradilla, R. R. y Pimiento, P. C. (2005). Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(12), 1524-1528.
- O'Reardon, J. P., Brunswick, D. J., Amsterdam, J. D. (2000). Treatment-resistant depression in the age of serotonin: Evolving strategies. *Current Opinion in Psychiatry*, 13, 93-8.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S. y Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62, 1208-1216.
- Osborn, C. Y., Trott, H. W., Buchowski, M. S., Patel, K. A., Kirby, L. D., Hargreaves, M. K., Blot, W. J., Cohen, S. S. y Schlundt, D. G. (2010). Racial disparities in the treatment of depression in low-income persons with diabetes. *Diabetes Care*, 33(5), 1050-1054.
- Overall, J. E. y Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.
- Owashi, T., Otsubo, T., Oshima, A., Nakagome, K., Higuchi, T. y Kamijima, K (2008). Longitudinal neuroendocrine changes assessed by dexamethasone/CRH and growth hormone releasing hormone tests in psychotic depression. *Psychoneuroendocrinology*, 33(2), 152-161.

- Oxman, A. D., Cook, D. J. y Guyatt, G. H. (1994). User's Guides to The Medical Literature. VI. How to use an overview. *Journal of the American Medical Association*, 272(17), 1367-1371.
- Ozan, E., Okur, H., Eker, C., Eker, O. D., Gönül, A. S. y Akarsu, N. (2010). The effect of depression, BDNF gene valmet polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Research Bulletin*, 81(1), 61-65.
- \*Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M. E., Kathmann, N., Mikhael, P., Ella, R., Rupprecht P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N. y Möller, H. (2002). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression: Relation between Efficacy and Stimulation Intensity. *American College of Neuropsychopharmacology*, 27(4), 638-645.
- Padberg, F. y George, M. S. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Expert Neurology*, 219(1), 2-13.
- Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, B., Kupelnick, G. y Munizza, C. (2004). Patient adherence in the treatment of depression. *British Journal of Psychiatry*, 180, 104-109.
- Papakostas, G. I., Petersen, T., Worthington, G. G., Roffi, P. A., Alpert, J. E., Fava, M., Nierenberg, A. A. (2003). A pilot, open study of sertraline in outpatients with treatment-resistant depression (TRD) or with a history of TRD who responded but later relapsed. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(5), 293-296.
- Papakostas, G. I., Thase, M. E., Fava, M., Nelson, J. C. y Shelton, R. C. (2007). Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating Major Depressive Disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biological Psychiatry*, 62, 1217-1227.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- Pariante, C. M. y Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49, 391-404.
- Parker, G., Blanch, B. y Crawford, J. (2010). Does gender influence response to differing psychotherapies by those with unipolar depression? *Journal of Affective Disorders*, 130(1), 17-20.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F. y Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neurosciences*, 28, 377-340.
- Paskual-Leone, A y Tormos-Muñoz, J. M. (2008). Estimulación Magnética Transcraneal: fundamentos y potencial. *Review Neurology*, 46(1), 3-10.
- Patel, A. y Knapp, M. (1998). *The Cost of Mental Health in England. Mental Health Research Review*, 5, 4-10.
- Patten, S. B. (2001). Descriptive epidemiology of a depressive syndrome in a Western Canadian community population. *Canadian Journal of Public Health*, 92, 392-395.
- Paus, T., Castro-Alamancos, M. A. y Petrides, M. (2001) Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 14, 1405-1411.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T. y Evans, A. C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: A new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 17, 3178-3184.
- Paykel, E. S., Scott, J., Cornwall, P. L., Abbott, R., Crane, C., Pope, M., Johnson, A. L. (2005). Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: Follow-up of controlled trial. *Psychological Medicine*, 35(1), 59-68.

- Penninx, B. W., Leveille, S., Ferrucci, L., van Eijk, J. T. y Guralnik, J. M. (1999). Exploring the effect of depression on physical disability: Longitudinal evidence from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *American Journal of Public Health, 89*(9), 1346-1352.
- Perestelo Pérez, L., García Pérez, L., Peñate Castro, W., Pérez Ramos, J., Rivero Santana, A., De las Cuevas Castresana, C. y González Lorenzo, M. (2007). *Fármacos antidepressivos y tratamientos psicológicos para los trastornos depresivos: Una revisión y evaluación económica*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2007/16.
- Perestelo Pérez, L., García Pérez, L., Peñate Castro, W., Pérez Ramos, J., Rivero Santana, A., De las Cuevas Castresana, C. y González Lorenzo, M. (2010). *Fármacos antidepressivos y tratamientos psicológicos para los trastornos depresivos: Una revisión y evaluación económica*. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2007/16.
- Pérez Álvarez, M. y García Montes, J. M. (2001). Tratamientos Psicológicos eficaces para la depresión. *Psicothema, 13*(3), 493-510.
- Pérez-Amezcu, B., Rivera-Rivera, L., Atienzo, E. E., Castro, F., Leyva-López, A. y Chávez-Ayala, R. (2010). Prevalence and factors associated with suicidal behaviour among Mexican students. *Salud Publica de Mexico, 52*(4), 324-333.
- Pincus, H. A., McQueen, L. E. y Elinson, L. (2003). Subthreshold mental disorders. En K. A. Phillips, M. B. First y H. A. Pincus (Eds.), *Advancing DSM: Dilemmas in Psychiatric Diagnosis* (pp. 129-144). Washington, DC: American Psychiatric Press.

- Pincus, H. A., Tew, J. D. y First, M. B. (2004). Psychiatric comorbidity: Is more less? *Journal of World Psychiatry*, 2(3), 153-158.
- Pincus, H. A. y Pettit, A. R. (2001). The societal costs of chronic major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(6), 5-9.
- Pinderhughes, E. B. (1986). Minority women: a nodal position in the functioning of the social system. En M. Ault-Riche (Ed.), *Women and Family Therapy*. Rockville MD: Aspen Systems Corporation.
- Pinto-Foltz, M. D., Hines-Martin, V. y Logsdon, M. C. (2010). How Adolescent Girls Understand and Manage Depression Within Their Peer Group: A Grounded Theory Investigation. *School Mental Health*, 2(1), 36-43.
- Podawiltz, A. y Culpepper, L. (2010). Medical therapy for major depressive disorder in Latinos. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(4), 8-12.
- Posternak, M. A. y Zimmerman, M. (2001). Switching versus augmentation: A prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 135-142.
- Powers, D. V., Thompson, K., Futterman, A. y Gallagher-Thompson, D. (2002). Depression in Later Life: Epidemiology, Assessment, Impact, and Treatment. En I. H. Gotlib and C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression*. New York: The Guilford Press.
- Pratt, L. A., Ford, D. E., Crum, R. M., Armenian, H. K., Gallo, J. J. y Eaton, W. W. (1996). Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 94, 3123-3129.

- Puigdemont, D., Pérez-Egea, R., Portella, M. J., Molet, J., de Diego-Adeliño, J., Gironell, A., Radua, J., Gómez-Anson, B., Rodríguez, R., Serra, M., de Quintana, C., Artigas, F., Alvarez, E., Pérez, V. (2009). Depressive relapse after initial response to subcallosal cingulate gyrus-deep brain stimulation in a patient with a treatment-resistant depression: electroconvulsive therapy as a feasible strategy. *Biological Psychiatry*, 66(5), 11-13.
- Qaseem A., Snow V., Denberg T. D., Forcica M. A. y Owens D. K. (2008). Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annual of Internal Medicine*, 149, 725-733.
- Quitkin, F. M., Rabkin, J. G. y Prien, R. F. (1986). Bipolar disorder: Are there manic-prone and depressive-prone forms? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6, 167-172.
- Rado, J. y Janicak, P.G. (2007). Vagus nerve stimulation for severe depression. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 45(7), 43-51.
- Rajala, U., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Uusimäki, A. y Kivelä, S-L. (1995). Musculoskeletal pains and depression in a middle-aged Finnish population. *Pain*, 61, 451-457.
- Rajala, U., Keinänen-Kiukaanniemi, S. y Kivelä, S-L. (1997). Non-insulin-dependent diabetes mellitus and depression in a middle-aged Finnish population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 32, 363-367.
- Ramos, F., Sennfelt, J., Amaral, M. J. y Valente, P. (1996). Economia da saúde e saúde mental: Os custos da depressão. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 14, 53-68.



- Rao, U. y Chen, L. A. (2009). Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clinical Neuroscience*, 11(1), 45-62.
- Rapoport, M. J., Mamdani, M., Herrmann, N. (2006). Electroconvulsive therapy in older adults: 13-year trends. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 616-619.
- Raue, P. J., Schulberg, H. C., Lewis-Fernandez, R., Boutin-Foster, C., Hoffman, A. S. y Bruce, M. L. (2009). Shared decision-making in the primary care treatment of late-life major depression: a needed new intervention? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(11), 1101-1111.
- Real, T. (1997) *I don't Want to Talk About it: Overcoming the Secret Legacy of Male Depression*. New York: Simon y Schuster.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual Motor Skills*, 8, 271-276.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rehm, L. P. y Rokke, P. (1988). Self management therapies. En K. S. Dobson (Ed.), *Handbook of cognitive-behavioral therapies* (pp. 136-166). New York: Guilford Press.
- Richardson, T., Stallard, P. y Velleman, S. (2010). Computerised cognitive behavioural therapy for the prevention and treatment of depression and anxiety in children and adolescents: a systematic review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 13(3), 275-290.
- Ridding, M. C. y Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of Transcranial magnetic stimulation? *National Review of Neuroscience*, 8(7), 559-567.
- Robins, A. H. (1976). Depression in patients with parkinsonism. *British Journal of Psychiatry*, 128, 141-145.

- Rojas-Fernandez, C. H., Miller, L. J. y Sadowski, C. A. (2010). Considerations in the treatment of geriatric depression: Overview of pharmacotherapeutic and psychotherapeutic treatment interventions. *Research in Gerontological Nursing*, 3(3), 176-186.
- Romanoski, A. J., Folstein, M. F., Nestadt, G., Chahal, R., Merchant, A. y Brown, C.H. (1992). The epidemiology of psychiatrist-ascertained depression and DSM-III depressive disorders: Results from the Eastern Baltimore Mental Health Survey Clinical Reappraisal. *Psychological Medicine*, 22, 629-655.
- Romans, S., Cohen, M. y Forte, T. (2010). Rates of depression and anxiety in urban and rural Canada. *Social Psychiatry and Psychiatry Epidemiology*, 46(7), 567-575.
- Rood, L., Roelofs, J., Bögels, S. M. y Alloy, L. B. (2010). Dimensions of Negative Thinking and the Relations with Symptoms of Depression and Anxiety in Children and Adolescents. *Cognitive Therapy and Research*, 34(4), 333-342.
- \*Rosa, M. A., Gattaz, W. F., Pascual-Leone, A., Fregni, F., Rosa, M. O., Rumi, D. O., Myczkowski, M., Silva, M. F., Mansur, C., Rigonatti, S. P., Teixeira, M. J. y Marcolin, M. A. (2006). Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 9(6), 667-676.
- Rosekind, M. R. y Gregory, K. B. (2010). Insomnia risks and costs: Health, safety, and quality of life. *American Journal of Managed Care*, 16(8), 617-626.
- Rosenbaum, J. F. y Hylan, T. R. (1999). Costs of depressive disorders: A review. *Depressive Disorders*, 21, 401-449.

- Rossenfield, S. (2000). Gender and Dimensions of the Self. Implications for Internalizing and Externalizing Behavior. En E. Frank (Ed.), *Gender and Its Effects on Psychopathology* (pp 23-36). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., Magri, L. y Smeraldi, E. (2005a). Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research*, 137(1-2), 1-10.
- Rossini, D., Magri, L., Lucca, A., Giordani, S., Smeraldi, E. y Zanardi, R. (2005b). Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(12), 1569-1575.
- \*Rosso, G., Rigardetto, S., Bogetto, F. y Maina, G. (2011). A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of ssri-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136, 172-176.
- Rost, K. M. (2005). Improving depression treatment by integrated care. *Journal of managed Care Pharmacy*, 11(3), 5-8.
- Ruelaz, A. R. (2006). Treatment resistant depression: Estrategies for management. *Psychiatric Times*, 23(11), 211-218.
- \*Ruhé, H. G., van Rooijen, G., Spijker, J., Peeters, F. P. M. L. y Schene, A. H. (2011). Staging methods for treatment resistant depression. a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 137(1-3), 35-45.
- Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackeim, H. A., Thaswe, M. E., Nierenberg, A. A., Quitkin, F. M., Kashner, T. M., Kupfer, D. J., Rosenbaum, J. F., Alpert, J., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Levowithz, B. D., Ritz, L. y Niederhe, G. (2004). STAR\*D rationale and design. *Control Clinical Trials*, 25, 119-142.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- Rush, A. J., Giles, D. E., Schlessner, M. A., Fulton, C. L., Weissenburger, J. E. y Burns, C. T. (1986). The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Preliminary findings. *Psychiatry Research*, *18*, 65-87.
- Rush, A. J., Kremer, 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. y Schatzberg, A. F. (2006a). Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *31*(9), 1841-1853.
- Rush, A. J., Thase, M. E. y Dube, S. (2003). Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*, *53*, 743-753.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Stewart, J. W., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., Ritz, L., Biggs, M. M., Warden, D., Luther, J. F., Shores-Wilson, K., Niederehe, G. y Fava, M. STAR\*D Study Team (2006b). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, *354*, 1231-1242.
- Rutledge, T., Vaccarino, V., Johnson, B. D., Bittner, V., Olson, M. B., Linke, S. E., Cornell, C. E., Eteiba, W., Sheps, D. S., Francis, J., Krantz, D. S., Bairey Merz, C. N., Parashar, S., Handberg, E., Vido, D. A. y Shaw, L. J. (2009). Depression and cardiovascular health care costs among women with suspected myocardial ischemia: prospective results from the WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(2), 176-183.
- Ryder, A. G., Yang, J., Zhu, X., Yao, S., Yi, J., Heine, S. J. y Bagby, R. M. (2008). The cultural shaping of depression: somatic symptoms in China, psychological symptoms in North America? *Journal of Abnormal Psychology*, *117*(2), 300-313.

- Sackeim, H. A. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation: what are the next steps? *Biological Psychiatry*, 48(10), 959-961.
- Sackeim, H. A. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(16), 10-17.
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Devanand, D. P., Nobler, M. S., Lisanby, S. H., Peyser, S., Fitzsimons, L., Moody, B. J., Clark, J. (2000). A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of General Psychiatry*, 57(5), 425-434.
- Sackeim, H. A., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Husain, M. M., Nahas, Z., Johnson, C. R., Seidman, S., Giller, C., Haines, S., Simpson, R. K. Jr., Goodman, R. R. (2001). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*, 25, 713-28.
- Sanjuan, P. y Magallares, A. (2006). Estilo atributivo negativo, sucesos vitales y sintomatología depresiva. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 11(2), 91-98.
- \*Santos, M. A., Rocha, F. L. y Hara, C. (2008). Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 10(3), 187-190.
- \*Sarnecki, T. y Temel, Y. (2011). Deep brain stimulation for Treatment-Resistant depression: A review. *Open Neurosurgery Journal*, 4, 22-28.
- Sárosi, A., Gonda, X., Balogh, G., Székely, A., Sasvári, M. y Faludi, G. (2008). Gender differences in the neurocognitive components of depression. *Neuropsychopharmacology Hungarian*, 10(4), 191-199.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- Sartorius, N. (2001). The economic and social burden of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(15), 8-11.
- Satre, D. D., Campbell, C. I., Gordon, N. S. y Weisner, C. (2010). Ethnic disparities in accessing treatment for depression and substance use disorders in an integrated health plan. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 40(1), 57-76.
- Sawyer, M. G., Harchak, T. F., Spence, S. H., Bond, L., Graetz, B., Kay, D., Patton, G. y Sheffield, J. (2010). School-Based Prevention of Depression: A 2-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of the beyondblue Schools Research Initiative. *Journal of Adolescent Health*, 47(3), 297-304.
- Scherer-Dickson, N. (2004). Current developments of metacognitive concepts and their clinical implications: mindfulness-based cognitive therapy for depression. *Counselling Psychology Quarterly*, 17, 223-234.
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 7, 524-533.
- \* Schindler, F. y Anghelescu, I. G. (2007). Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: A randomized, open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, 22, 179-182.
- Schlaepfer, T. E., George, M. S., Mayberg, H. (2009). WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *Journal of Biological Psychiatry*, 26, 1-17.
- Schlaepfer, T. E., Kosel, M. y Nemeroff, C. B. (2003). Efficacy of repetitive Transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28, 201-205.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- Schramm, E., van Calker, D., Dykieriek, P., Lieb, K., Kech, S., Zobel, I., Leonhart, R., Berger, M. (2007). An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. *American Journal of Psychiatry*, 164(5), 768-777.
- Schwartz, S. (2006). Biological approaches to psychiatric disorders. En A. V. Horwitz y T. L. Scheid (Eds.), *A Handbook for the Study of Mental Health* (pp. 79-102). New York: Cambridge University Press.
- Scott, S., Knapp, M., Henderson, J. y Maughan, B. (2001). Financial cost of social exclusion: follow up study of antisocial children into adulthood. *British Medical Journal*, 323, 191-196.
- Sebestyen, B., Rihmer, Z., Balint, L., Szokontor, N., Gonda, X., Gyarmati, B., Bodecs, T. y Sandor, J. (2010). Gender differences in antidepressant use-related seasonality change in suicide mortality in Hungary, 1998-2006. *World Journal of Biology and Psychiatry*, 11(3), 579-585.
- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B. E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., Williams, D. y Kessler, R. C. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, 66(7), 785-95.
- Segal, Z. V., Teasdale, J. D. y Williams, J. M. G. (2004). Mindfulness-based cognitive therapy: Theoretical rationale and empirical status. En S. C. Hayes, V. M. Follette y M. M. Linehan (Eds.), *Mindfulness and acceptance: Expanding the cognitive behavioral tradition* (pp. 45-65). New York: The Guilford Press.

- Segal, Z. V., Williams, J. M. G. y Teasdale, J. D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse*. New York: The Guilford Press.
- Segal Z. V., Whitney D. K., Lam, R. W. (2001). Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. III. Psychotherapy. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(1), 29-37.
- Seidel, E. M., Habel, U., Finkelmeyer, A., Schneider, F., Gur, R. C. y Derntl, B. (2010). Implicit and explicit behavioral tendencies in male and female depression. *Psychiatry Research*, 177(1-2), 124-130.
- Servan-Schreiber, D., Kolb, N. R. y Tabas, G. (2000). Somatizing patients: Part I. Practical diagnosis. *American Family Physician*, 61, 1073-1078.
- Shajahan, P. M., Glabus, M. F., Steele, J. D., Doris, A. B., Anderson, K., Jenkins, J. A., Gooding, P. A. y Ebmeier, K. P. (2002). Left dorsolateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 945-954.
- Sheline, Y. I. (2000). 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*, 48, 791-780.
- Shelton, R. C. (2003). The use of antidepressants in novel combination therapies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(2), 14-18.
- Shelton, R. C., Osuntokun, O., Heinloth, A. N. y Corya, S. A. (2010). Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*, 24, 131-161.



- \*Shelton, R. C., Tollefson, G. D., Tohen, M., Stahl, S., Gannon, K. S., Jacobs, T. G., Buras, W. R., Bymaster, F. P., Zhang, W., Spencer, K. A., Feldman, P. D. y Meltzer, H. Y. (2001). A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *The American Journal of Psychiatry*, *158*, 131-134.
- Shen, J. J., Lin, F. y Jackson, T. (2010). Risk of prenatal depression: Differences by race. *Ethnicity and Disease*, *20*(1), 35-39.
- Sherrill, J. T. y Kovacs, M. (2002). Nonsomatic treatment of depression. *Children and Adolescents Psychiatric Clinics of North America*, *11*(3), 579-593.
- Shin, N. M., Hagerty, B. y Williams, R. (2010). Gender comparison in depressive symptoms and use of antidepressant medications after acute coronary syndrome. *Applied Nursing Research*, *23*(2), 73-79.
- Siebner, H. R., Peller, M., Willoch, F., Minoshima, S., Boecker, H., Auer, C., Drzezga, A., Conrad, B. y Bartenstein, P. (2000). Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology*, *54*, 956-963.
- Simon, G. E., Chisholm, D., Treglia, M. y Bushnell, D.: LIDO Group. (2002). Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. *General Hospital Psychiatry*, *24*(5), 328-335.
- Simons, A. D., Murphy, G. E., Levine, J. L. y Wetzel, R. D. (1986). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Sustained improvement over one year. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 43-48.
- Simon, G. E., von Korff, M., Piccinelli, M., Fullerton, C. y Ormel, J. (1999). An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *New England Journal of Medicine*, *341*, 1329-1335.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- \*Siwek, M., Dudek, D., Paul, I. A., Sowa-Kucma, M., Zieba, A., Popik, P., Pilc, A. y Nowak, G. (2009). Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: A double blind, placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders, 118*, 187-195.
- Skaer, T. L., Sclar, D. A., Robison, L. M. y Galin, R. S. (2000). Trends in the rate of depressive illness and use of antidepressant pharmacotherapy by ethnicity/race: An assessment of office-based visits in the United States, 1992-1997. *Clinical Therapy, 22*, 1575-1589.
- Skinner, B. F. (1953). *Science and human behaviour*. New York: Free Press.
- Small, G. W. (2009). Differential diagnoses and assessment of depression in elderly patients. *Journal of Clinical Psychiatry, 70*(12), 43-47.
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses, 35*, 298-306.
- Snowdon, J. (2010). Protection from late life depression. *International Psychogeriatrics, 22*(5), 844-845.
- \*Sobis, J., Jarzab, M., Hese, R. T., Sieron, A., Zyss, T., Gorczyca, P., Gierlotka, Z., Pudlo, R. y Matysiakiewicz, J. (2010). Therapeutic efficacy assessment of weak variable magnetic fields with low value of induction in patients with drug-resistant depression. *Journal of Affective Disorders, 123*, 321-326.
- \*Sokolski, K. N., Conney, J. C., Brown, B. J. y DeMet, E. M. (2004). Once-daily high-dose pindolol for SSRI-refractory depression. *Psychiatry Research, 125*(2), 81-86.
- Sonikian, M., Metaxaki, P., Papavasileiou, D., Boufidou, F., Nikolaou, C., Vlassopoulos, D. y Vlahakos, D. V. (2010). Effects of interleukin-6 on depression risk in dialysis patients. *American Journal of Nephrology, 31*(4), 303-308.

- 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. *European Neuropsychopharmacology*, 9, 83-91.
- Souery, D., Lipp, O., Massat, I. y Mendlewicz, J. (2001). The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. En J. D. Amsterdam, M. Hornig y A. A. Nierenberg (Eds.), *Treatment-Resistant mood disorders*. New York: Cambridge University Press.
- Sourey, D., Papakostas, G. I. y Trivedi, M. H. (2006). Treatment Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(6), 16-22.
- Speer, A. M., Benson, B. E., Kimbrell, T. K., Wassermann, E. M., Willis, M. W., Herscovitch, P. y Post, R. M. (2009). Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 386-394.
- Spren O. y Strauss, E. (1991). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press.
- Staner, L. (2010). Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 35-46.
- Starobinski, J. (1960). *History of the treatment of melancholy from its origins to 1900*. Geige: Basle.
- Steffens, D. C., Helms, M. J., Krishnan, K. R. R. y Burke, G. L. (1999). Cerebrovascular disease and depression symptoms in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 30, 2159-2166.

- Stein, D. J. y Muller, J. (2008). Cognitive-affective neuroscience of somatization disorder and functional somatic syndromes: reconceptualizing the triad of depression-anxiety-somatic symptoms. *CNS Spectrums*, 13(5), 379-384.
- Stern, W. M., Tormos, J. M., Press, D. Z., Pearlman, C. y Pascual-Leone, A. (2007). Antidepressant effects of high and low frequency repetitive Transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19(2), 179-186.
- \*Stimpson, N., Agrawal y N., Lewis, G. (2002). Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 181, 284-294.
- Stompe, T., Ritter, K. y Schrank, B. (2009). Depression and culture. *Neuropsychiatry*, 23(4), 253-262.
- Stone, L. B., Uhrlas, D. J. y Gibb, B. E. (2010). Co-rumination and lifetime history of depressive disorders in children. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 39(4), 597-602.
- Stoppard, J. M. (2000). *Understanding Depression: Feminist Social Constructionist Approaches*. London: Routledge.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- \*Suffin, S. C., Emory, W. H., Gutierrez, N., Arora, G. S., Schiller, M. J. y Kling, A. (2007). A QEEG database method for predicting pharmacotherapeutic outcome in refractory major depressive disorders. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 125, 81-86.

- Sussman, N., Joffe, R. y Thase, M. E. (1998). Augmentation of antidepressant medication. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(5), 3-4.
- Syvälähti, E. K. G. (1994). Biological aspects of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(377), 11-15.
- Szanton, S. L., Thorpe, R.J. y Whitfield, K. (2010). Life-course financial strain and health in African-Americans. *Social Science and Medicine*, 71(2), 259-265.
- Tadger, S., Paleacu, D. y Barak, Y. (2010). Quetiapine augmentation of antidepressant treatment in elderly patients suffering from depressive symptoms: A retrospective chart review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53(1), 104-105.
- Tamminen, T. (2010). Childhood depression. *Duodecim*, 126 (6), 627-633.
- Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, M. E., Spicer, K. M., Risch, S. C. y George, M. S., (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 11, 426-435.
- Thase, M. E. (2002). What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 95-103.
- Thase, M. E., Friedman, E. S., Howland, R. H. (2001). Management of treatment-resistant depression: Psychotherapeutic perspectives. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(18), 18-24.
- Thase, M. E., Jindal, R. y Howland, R. H. (2002). Biological Aspects of Depression. En I. H. Gotlib y C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression* (pp.192-218). New York: Guilford Press.
- Thase, M. E. y Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(13), 23-29.

- Thielke, S. M., Diehr, P. y Unutzer, J. (2010). Prevalence, incidence, and persistence of major depressive symptoms in the Cardiovascular Health Study. *Aging and Mental Health, 14*(2), 168-176.
- Thomas, C. M. y, Morris, S. (2003). Cost of depression among adults in England in 2000. *British Journal of Psychiatry, 183*, 514-519.
- \*Thomas, S. P., Nandhra, H. S. y Jayaraman, A. (2010). Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *Journal of Mental Health, 19*(2), 168-175.
- Thornicroft, G. y Tansella, M. (2002). Balancing community-based and hospital-based mental health care: the new agenda. *World Psychiatry, 1*(2), 84-90.
- Torta, R., Berra, C. & Caldera, P. (2005) Depresión as Systemic Disease: Continuum between Psychological, somatic symptoms and Therapeutic Approach. *Rivista di Psichiatria, 40*(3), 135-141.
- Tousignant, M. y Maldonado, M. (1989). Sadness, depression and social reciprocity in highland Ecuador. *Social Science and Medicine, 29*(9), 899-904.
- Triggs, W. J., Ricciuti, N., Ward, H. E., Cheng, J., Bowers, D., Goodman, W. K., Kluger, B. M. y Nadeau, S. E. (2010). Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Research, 178*(3), 467-474.
- Trikas, P., Vlachonikolis, I., Fragkiadakis, N., Vasilakis, S., Manousos, O. y Paritsis, N. (1999). Core mental state in irritable bowel syndrome. *Psychosomatic Medicine, 61*, 781-788.
- Trivedi, M. H. y Daly, E. J. (2008). Treatment strategies to improve and sustain remission in major depressive disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 10*(4), 377-384.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- \*Trivedi, R. B., Nieuwsma, J. A. y Williams, J. W. (2011). Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: A systematic review. *Journal of General Internal Medicine*, 26(6), 643-650.
- Tsai, J.L. y Chentsova-Dutton, Y. (2002). Understanding Depression across cultures. En I. H. Gottlieb y C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression*. New York: Guilford Press.
- Uddin, M., Koenen, K. C., de los Santos, R., Bakshis, E., Aiello, A. E. y Galea, S. (2010). Gender differences in the genetic and environmental determinants of adolescent depression. *Depression and Anxiety*, 27(7), 658-666.
- Unschuld, P. G., Ising, M., Roeske, D., Erhardt, A., Specht, M., Kloiber, S., Uhr, M., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F. y Binder, E. B. (2010). Gender-specific association of galanin polymorphisms with HPA-axis dysregulation, symptom severity, and antidepressant treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 35(7), 1583-1592.
- Urretavizcaya M, Baca E, Álvarez E, Bousoño M, Eguiluz I, Martín M. y Roca, M. (2008). Conceptos prácticos para la clasificación y el manejo de la depresión a largo plazo. *Actas Españolas Psiquiátricas*, 36(2), 4-11.
- Usman, S., Chaudhary, H. R., Asif, A. y Yahya, M. I. (2010). Severity and risk factors of depression in Alzheimer's disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 20(5), 327-330.
- Ustün, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C. y Murray, C. J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry*, 184, 386-392.
- van de Velde, S., Bracke, P. y Levecque, K. (2010). Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Social Science and Medicine*, 71(2), 305-313.

\* Estudios incluidos en este trabajo

- van der Feltz-Cornelis, C. M., Nuyen, J., Stoop, C., Chan, J., Jacobson, A. M., Katon, W., Snoek, F. y Sartorius, N. (2010). Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 32(4), 380-395.
- van Noorden, M. S., Giltay, E. J., den Hollander-Gijsman, M. E., der Wee, N. J., van Veen, T. y Zitman, F. G. (2010). Gender differences in clinical characteristics in a naturalistic sample of depressive outpatients: The Leiden Routine Outcome Monitoring Study. *Journal of Affective Disorders*, 125(1-3), 116-123.
- Vargas-Mendoza, J. E. (2009) *Depresión: modelos conductuales*. México: Asociación Oaxaqueña de Psicología A.C. Disponible en: [http://www.conductitlan.net/depresion\\_modelos\\_conductuales.ppt](http://www.conductitlan.net/depresion_modelos_conductuales.ppt).
- Vázquez, C. Jimenez, F., Saura, S. y Avia, M. D (2001). The importance of importance: A longitudinal-stress model of depression measuring the importance of the attritions and the impact of stressor. *Personality and Individual Differences*, 31, 205-214.
- Vigo, D. V. y Baldessarini, R. J. (2009). Anticonvulsants in the treatment of major depressive disorder: an overview. *Harvard Review in Psychiatry*, 17, 231-241.
- Vitali, C., Tavoni, A., Neri, R., Castrogiovanni, P., Pasero, G. y Bombardieri, S. (1989). Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren's syndrome. Evidence of a relationship with psychological depression. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 18, 21-27.
- Vittengl, J. R., Clark, L. A., Dunn, T. W. y Jarrett, R.B. (2007). Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioural therapy's effects. *Journal of Consulting Clinical Psychology*, 75(3), 475-488.



- von Korff, M. y Simon, G. (1996). The relationship between pain and depression. *British Journal of Psychiatry Supplement*, 30, 101-108.
- Youngren, M. y Lewinsohn, P. M. (1980). The functional relation between depression and problematic interpersonal behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, 89, 333-341.
- Waite, R. L. (2006). Variations in the experiences and expressions of depression among ethnic minorities. *Journal of National Black Nurses' Association*, 17(1), 29-35.
- Walker, E. A, Katon, W. J., Jemelka, R. P. y Roy-Bryne, P. P. (1992). Comorbidity of gastrointestinal complaints, depression, and anxiety in the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *American Journal of Medicine*, 92(1A), 26-30.
- Wallace IV, E .R. y Gach, J. (2008). History of Psychiatry and Medical Psychology. *The Journal of the American Medical Association*, 300(7), 382-385.
- Walter, M. y Thomas, G. (2009). Severe depression: cultural and social factors. *L'Encéphale*, 35(7), 286-290.
- Wang, M., Guo, M., Wang, X., Ma, S. y Liu, B. (2004). Study on effect and mechanism of magnetic fields simulating EEG rhythm upon memory. *Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 6, 4451-4453.
- Wang, P. S., Patrick, A., Avorn, J., Azocar, F., Ludman, E., McCulloch, J., Simon, G., Kessler, R. (2006). The costs and benefits of enhanced depression care to employers. *Archives of General Psychiatry*, 63(12), 1345-1353.
- Wang, P. S., Simon, G. E., Avorn, J., Azocar, F., Ludman, E. J., McCulloch, J., Petukhova, M. Z. y Kessler, R. C. (2007). Telephone screening, outreach, and care management for depressed workers and impact on clinical and work productivity outcomes: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 298(12), 1401-1411.

- Wang, X. D. (1999). Manual for psychological rating scale. *Chinesse Mental Health Journal*, 131, 76-78.
- Ward, M. P. y Irazoqui, P. P. (2010). Evolving refractory major depressive disorder diagnostic and treatment paradigms: toward closed-loop therapeutics. *Frontiers in Neuroengineering*, 3, 6-7.
- Wassermann, E. M., Wedegaertner, F. R., Ziemann, U., George, M. S., Chen, R. (1998). Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-hz transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 250(3), 141-144.
- Weber, S., Puskar, K. R. y Ren, D. (2010). Relationships between depressive symptoms and perceived social support, self-esteem, and optimism in a sample of rural adolescents. *Issues Mental Health Nursing*, 31(9), 584-588.
- Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D (1987). *Wechsler Memory Scale - Revised Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weiss, E. L., Longhurst, J. G. y Mazure, C. M. (1999). Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: Psychosocial and neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry*, 156, 816-828.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S. y Hwu, H. G. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of the American Medical Association*, 276, 293-299.
- Weissman, M. M. y Olfson, M. (1995). Depression in women. Implications for healthcare research. *Science Magazine*, 269(5225), 799-801.

- Wells, K. B., Stewart, A., Hays, R. D., Burnam, M.A., Rogers, W., Daniels, M., Berry, S., Greenfield, S. y Ware, J. (1989). The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. *Journal of American Medical Association*, 262, 914-919.
- Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T. C., Möller, H. J., Fisher, R., Hollinde, D., Kiermeir, J., Hauth, I., Laux, G., Cordes, J., Brieger, P., Kronmüller, K. T., Zeiler, J. y Adli, M. (2010). Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German algorithm project. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), 1047-1054.
- Wilkins, C. H., Mathews, J. y Sheline, Y.I. (2009). Late life depression with cognitive impairment: evaluation and treatment. *Clinical Intervention in Aging*, 4, 51-57.
- Williams D. R., González, H. M., Neighbors, H., Nesse, R., Abelson, J. M., Sweetman, J., Jackson, J. S. (2007). Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: Results from the National Survey of American Life. *Archives of General Psychiatry*, 64(3), 305-315.
- Williams, J. W., Noël, P. H., Cordes, J. A., Ramirez, G. y Pignone, M. (2002). Is This Patient Clinically Depressed? *Journal of the American Medical Association*, 287, 1160-1170.
- Wilson, K. G. y Luciano, M. C. (2002). *Terapia de aceptación y compromiso (ACT). Un tratamiento conductual orientado a los valores*. Madrid: Pirámide.
- Wilson, J. K. y Rapee, R. M. (2005). The interpretation of negative social events in social phobia with versus without comorbid mood disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 19, 245-274.

Wing J. K. (1978). *Reasoning about madness*. London, UK: Oxford university press.

Wishman, M. A., Miller, I. W., Norman, W. H. y Ketiner, G. A. (1991). Cognitive therapy with depressed inpatients: Side effects on dysfunctional cognitions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59, 282-288.

World Health Organization (1948). *International Classification of Diseases: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death*, (6th ed. rev). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (1952). *Third Report of the Expert Committee on Health Statistics. Technical Report Series, No. 53*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (1955a). *International Classification of Diseases: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death*, (7<sup>th</sup> ed. Rev.). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (1955b). *Report of the International Conference for the Seventh Revision of the International Lists of Diseases and Causes of Death*. Disponible en <http://www.cdc.gov/nchs/data/ice/ice95v1/preface.pdf>.

World Health Organization (1965a). *International Classification of Diseases: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death* (8th ed. rev.). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (1965b). *Report of the International Conference for the Eighth Revision of the International Classification of Diseases*. Disponible en <http://www.cdc.gov/nchs/data/ice/ice95v1/preface.pdf>.

World Health Organization (1975). *International Classification of Diseases*, (9th ed. rev.). Geneva, World Health Organization, 1975.

- World Health Organization (1978). *International Classification of Diseases (9th ed. rev.)*. *Clinical Modification*. Ann Arbor, Michigan: Commission on Professional and Hospital Activities.
- World Health Organization (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organisation, (2001a). *WHO Disability Assessment Schedule II (WHODAS II)*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organisation (2001b). *The World Health Report 2001- New understanding, new hopes*. Geneva: World Health Organisation. Recuperado el 5 de abril de 2011 de [http://www.who.int/entity/whr/2001/en/whr01\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/whr/2001/en/whr01_en.pdf).
- World Health Organization (2005). *Revised global burden of disease (GBD) 2002 estimates*. Geneva: World Health Organisation. Recuperado el 4 de abril de 2011, de <http://www.who.int/healthinfo/bodgbd2002revised/en/index.html>.
- World Health Organization, (2005). *WHO global report: Preventing chronic diseases: A vital investment*. Geneva: World Health Organization. Recuperado el 4 de abril de 2011, de [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en/](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/). Accessed 30 June, 2010.
- Yen, S., Robins, C. J. y Lin, N. (2000). A cross-cultural comparison of depressive symptom manifestation: China and the United States. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(6), 993-939.
- You, S., Merritt, R. D. y Conner, K. R. (2009). Do gender differences in the role of dysfunctional attitudes in depressive symptoms depend on depression history? *Personality and Individual Differences*, 46(2), 218-223.

- You, S. y Conner, K. R. (2009). Stressful life events and depressive symptoms: influences of gender, event severity, and depression history. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 197(11), 829-833.
- Zahn-Waxler, C. (2000). The development of empathy, guilt and internalization of distress. Implications for gender differences in internalizing and externalizing problems. En R. Davidson (Ed.), *Anxiety, Depression and Emotion: Wisconsin Symposium on Emotion, I* (pp.222-265). New York: Oxford Press.
- Zax, M. y Cowen, E. L. (1976). *Abnormal psychology - Changing Conceptions* (2nd ed. rev.). Washington, DC: Holt, Rhinehart and Winston.
- Zhang, M. (2010). Major depressive disorder treatment guidelines in China. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(1), 60-66.
- Zhang, M., Rost, K. M., Fortney, J. C. (1999). Earnings changes for depressed individuals treated by mental health specialists. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 108-114.
- Zigmond, A. S. y Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.
- Zilboorg G. y Henry G. W. (1941). *A history of medical psychology*. New York: W. W. Norton and Company.
- Zivin, K. y Kales, H. C. (2008). Adherence to depression treatment in older adults: a narrative review. *Drugs and Aging*, 25(7), 559-571.
- Zlotnick, C., Shea, M. T., Pilkonis P. A., Elkin, I. y Ryan, C. (1996). Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events, and depressive symptoms over naturalistic follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 153(8), 1021-1027.
- Zung, W. W. K. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12, 63-70.

## **8. ANEXOS**

**ANEXO I****ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ADAPTADA A CADA BASE DE DATOS**

1	(depression or depressive disorder or depression, postpartum or depressive disorder, major or dysthymic disorder or mood disorders or seasonal affective disorder).sh,di.
2	(affective disorders or depression or depression, postpartum or depression, reactive or dysthymic disorder or seasonal affective disorder).sh,di.
3	(depression or agitated depression or atypical depression or depressive psychosis or dysphoria or dysthymia or endogenous depression or involuntal depression or major depression or masked depression or melancholia or mood disorder or mourning syndrome or organic depression or postoperative depression or premenstrual dysphoric disorder or pseudodementia or puerperal depression or reactive depression or recurrent brief depression or seasonal affective disorder).sh,di.
4	(affective disorders or anaclitic depression or dysthymic disorder or endogenous depression or major depression or postpartum depression or reactive depression or recurrent depression or atypical depression or sadness or seasonal affective disorder).sh,di.
5	(depress\$ or dysphori\$ or dysthym\$ or melanchol\$ or seasonal affective disorder\$.)tw.
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	(treatment resistant or treatment resistance or refractory).sh,di,tw.
8	6 and 7
9	(chronic depression).sh,di,tw.
10	(difficult to treat depression).sh,di,tw.
11	8 or 9 or 10

Tabla resumen de las bases consultadas en la búsqueda

Base de datos	Plataforma de acceso	Página Web	Período buscado	Fecha de acceso	Resultados
CINAHL	Ebsco	<a href="http://search.ebscohost.com">http://search.ebscohost.com</a>	Desde: 1982 Hasta: 10/02/2012	10/02/2012	5.660
Cochrane	OvidSP	<a href="http://gateway.ovid.com">gateway.ovid.com</a>	Desde: 1898 Hasta: 10/02/2012	10/02/2012	713
EMBASE	Elsevier	<a href="http://www.embase.com/home">http://www.embase.com/home</a>	Desde: 1973 Hasta: 10/02/2012	08/02/2012	3.741
MEDLINE: Medline, Medline-in- Process & OldMedline	OvidSP	<a href="http://gateway.ovid.com">gateway.ovid.com</a>	Desde: 1947 Hasta: 10/02/2012	10/02/2012	4.181
PsycInfo	Ebsco	<a href="http://search.epnet.com/">http://search.epnet.com/</a>	Desde: 1887 Hasta: 10/02/2012	10/02/2012	7.151
Total					21.446
Duplicados					8.079
<b>Resultado final</b>					<b>13.367</b>



## Cinahl. Febrero\_2012.

S11	S8 or S9 or S10	(5660)
S10	TX difficult to treat depression	(32)
S9	TX chronic depression or MM chronic depression	(3924)
S8	S6 and S7	(1895)
S7	TX treatment resistant or treatment resistance or refractory	(9758)
S6	S1 or S2 or S3 or S4 or S5	(123373)
S5	TX depress* or dysphori* or dysthym* or melanchol* or seasonal affective disorder*	(120529)
S4	TX 'affective disorders' or 'anaclitic depression' or 'dysthymic disorder' or 'endogenous depression' or 'major depression' or 'postpartum depression' or 'reactive depression' or 'recurrent depression' or 'atypical depression' or sadness or 'seasonal affective disorder'	(11448)
S3	TX depression or 'agitated depression' or 'atypical depression' or 'depressive psychosis' or dysphoria or dysthymia or 'endogenous depression' or 'involutional depression' or 'major depression' or 'masked depression' or melancholia or 'mood disorder' or 'mourning syndrome' or 'organic depression' or 'postoperative depression' or 'premenstrual dysphoric disorder' or pseudodementia or 'puerperal depression' or 'reactive depression' or 'recurrent brief depression' or 'seasonal affective disorder'	(106010)
S2	TX 'affective disorders' or depression or 'depression, postpartum' or 'depression, reactive' or 'dysthymic disorder' or 'seasonal affective disorder'	(55589)
S1	TX depression or depressive disorder or depression, postpartum or depressive disorder, major or dysthymic disorder or mood disorders or seasonal affective disorder	(106176)

## Cochrane Central. Febrero\_2012.

1	(Depression or depressive disorder or depression, postpartum or depressive disorder, major or dysthymic disorder or mood disorders or seasonal affective disorder).sh,di.	9765
2	(Affective disorders or depression or depression, postpartum or depression, reactive or dysthymic disorder or seasonal affective disorder).sh,di.	4296
3	(depression or agitated depression or atypical depression or depressive psychosis or dysphoria or dysthymia or endogenous depression or involutional depression or major depression or masked depression or melancholia or mood disorder or mourning syndrome or organic depression or postoperative depression or premenstrual dysphoric disorder or pseudodementia or puerperal depression or reactive depression or recurrent brief depression or seasonal affective disorder).sh,di.	4033
4	(Affective disorders or anaclitic depression or dysthymic disorder or endogenous depression or major depression or postpartum depression or reactive depression or recurrent depression or treatment resistant depression or atypical depression or pseudodementia or sadness or seasonal affective disorder).sh,di.	237
5	(Depress\$ or dysphori\$ or dysthym\$ or melanchol\$ or seasonal affective disorder\$.)tw.	26645
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	27988
7	(Treatment resistant or treatment resistance or refractory).sh,di,tw.	4880
8	6 and 7	535
9	Chronic depression.di,sh,tw.	176
10	Difficult to treat depression.di,sh,tw.	5
11	8 or 9 or 10	713

## Embase. Febrero\_2012.

#11	#9 OR #10 OR #8 AND [embase]/lim	3741
#10	'difficult to treat depression':ab,ti AND [embase]/lim	19
#9	'chronic depression':ab,ti AND [embase]/lim	631
#8	#6 AND #7 AND [embase]/lim	3134
#7	'treatment resistant' OR 'treatment resistance' OR 'refractory depression':ab,ti AND [embase]/lim	5942
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND [embase]/lim	924701
#5	depress* OR dysphori* OR dysthym* OR melanchol* OR 'seasonal affective disorder':ab,ti AND [embase]/lim	906359
#4	'affective disorders'/exp OR 'analitic depression' OR 'dysthymic disorder'/exp OR 'endogenous depression'/exp OR 'major depression'/exp OR 'postpartum depression'/exp OR 'reactive depression'/exp OR 'recurrent depression' OR 'atypical depression'/exp OR sadness OR 'seasonal affective disorder':ab,ti AND [embase]/lim	241495
#3	'depression'/exp OR 'agitated depression'/exp OR 'atypical depression'/exp OR 'depressive psychosis'/exp OR 'dysphoria'/exp OR 'dysthymia'/exp OR 'endogenous depression'/exp OR 'involutional depression'/exp OR 'major depression'/exp OR 'masked depression'/exp OR 'melancholia'/exp OR 'mood disorder'/exp OR 'mourning syndrome'/exp OR 'organic depression'/exp OR 'postoperative depression'/exp OR 'premenstrual dysphoric disorder'/exp OR 'pseudodementia'/exp OR 'puerperal depression'/exp OR 'reactive depression'/exp OR 'recurrent brief depression'/exp OR 'seasonal affective disorder':ab,ti AND [embase]/lim	240001
#2	'affective disorders'/exp OR 'depression'/exp OR 'depression postpartum'/exp OR 'reactive depression'/exp OR 'dysthymic disorder'/exp OR 'seasonal affective disorder':ab,ti AND [embase]/lim	240001
#1	'depression'/exp OR 'depression' OR 'depressive disorder'/exp OR 'depressive disorder' OR 'depression postpartum'/exp OR 'depression postpartum' OR 'major depressive disorder'/exp OR 'major depressive disorder' OR 'dysthymic disorder'/exp OR 'dysthymic disorder' OR 'mood disorders'/exp OR 'mood disorders' OR 'seasonal affective disorder':ab,ti AND [embase]/lim	340327

## Medline y Medline-In process. Febrero\_2012.

1	(depression or depressive disorder or depression, postpartum or depressive disorder, major or dysthymic disorder or mood disorders or seasonal affective disorder).sh,di.	137940
2	(affective disorders or depression or depression, postpartum or depression, reactive or dysthymic disorder or seasonal affective disorder).sh,di.	66928
3	(depression or agitated depression or atypical depression or depressive psychosis or dysphoria or dysthymia or endogenous depression or involutional depression or major depression or masked depression or melancholia or mood disorder or mourning syndrome or organic depression or postoperative depression or premenstrual dysphoric disorder or pseudodementia or puerperal depression or reactive depression or recurrent brief depression or seasonal affective disorder).sh,di.	63708
4	(affective disorders or anaclitic depression or dysthymic disorder or endogenous depression or major depression or postpartum depression or reactive depression or recurrent depression or treatment resistant depression or atypical depression or pseudodementia or sadness or seasonal affective disorder).sh,di.	1896
5	(depress\$ or dysphori\$ or dysthym\$ or melanchol\$ or seasonal affective disorder\$).tw.	273450
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	311721
7	(treatment resistant or treatment resistance or refractory).sh,di,tw.	73627
8	6 and 7	3637
9	chronic depression.di,sh,tw.	563
10	difficult to treat depression.di,sh,tw.	14
11	8 or 9 or 10	4181

## PsycINFO. Febrero\_2012.

S11	S8 or S9 or S10	(7151)
S10	TX difficult to treat depression	(92)
S9	TX chronic depression or MM chronic depression	(3506)
S8	S6 and S7	(3736)
S7	TX treatment resistant or treatment resistance or refractory	(10980)
S6	S1 or S2 or S3 or S4 or S5	(232862)
S5	TX depress* or dysphori* or dysthym* or melanchol* or seasonal affective disorder*	(210435)
S4	TX 'affective disorders' or 'anaclitic depression' or 'dysthymic disorder' or 'endogenous depression' or 'major depression' or 'postpartum depression' or 'reactive depression' or 'recurrent depression' or 'atypical depression' or sadness or 'seasonal affective disorder'	(112812)
S3	TX depression or 'agitated depression' or 'atypical depression' or 'depressive psychosis' or dysphoria or dysthymia or 'endogenous depression' or 'involutional depression' or 'major depression' or 'masked depression' or melancholia or 'mood disorder' or 'mourning syndrome' or 'organic depression' or 'postoperative depression' or 'premenstrual dysphoric disorder' or pseudodementia or 'puerperal depression' or 'reactive depression' or 'recurrent brief depression' or 'seasonal affective disorder'	(194107)
S2	TX 'affective disorders' or depression or 'depression, postpartum' or 'depression, reactive' or 'dysthymic disorder' or 'seasonal affective disorder'	(182691)
S1	TX depression or depressive disorder or depression, postpartum or depressive disorder, major or dysthymic disorder or mood disorders or seasonal affective disorder	(193879)

## ANEXO II

## HOJA DE EXTRACCIÓN DE DATOS. RS

ID	
AUTOR	
AÑO	
REVISTA	
TEMA PRINCIPAL	
OBJETIVO	
DEFINICIÓN DE DRT	
BASE DE DATOS	
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	
TÉRMINOS CLAVE	
BÚQUEDA MANUAL	
AÑOS	
CIUDAD	
TIPO DE ESTUDIOS	
Nº DE ESTUDIOS INCLUIDOS/Nº DE SUJETOS	
INFORMACIÓN EXTRAIDA EN EL ARTÍCULO	
POBLACION MUESTRAL	
MEDIDAS DE RESULTADO	
CONCLUSIONES	
TERAPIA PSICOLÓGICA	
FARMACOTERAPIA	
ATC	
SSRI	
SNRI	
MAOI	
OTROS AD, OTROS TRATAMIENTOS, COMBINACIÓN	
COMBINACIÓN DE TERAPIAS PSICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS	
REVISOR	
INCLUIDOS/EXCUIDOS EN LA REVISIÓN	
RAZON DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	
REVISOR 2	
INCLUIDOS / EXCLUIDOS EN LA REVISIÓN	
OXMAN 1 TEMA (/2)	
OXMAN 2 ARTICULOS ADECUADOS (/2)	
OXMAN 3 IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS (/2)	
OXMAN 4 CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS (/2)	
OXMAN 5 COMBINACIÓN DE RESULTADOS (/2)	
OXMAN TOTAL/10	

**ANEXO III****HOJA DE EXTRACCIÓN DE DATOS. ECAS**

ID	
AUTOR	
AÑO	
REVISTA	
TÍTULO	
OBTENIDO	
RESUMEN	
PALABRAS CLAVE	
1ER REVISOR	
1ª CRIBA	
MOTIVO O DUDA	
COMENTARIOS	
2º REVISOR	
MOTIVO/DUDA	
COMENTARIO	
2º CRIBA	
2º REVISOR	
DISEÑO	
DIAGNOSTICO, MODELO POR ETAPAS, HISTORIA DE AD	
POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
N INICIAL	
TRATAMIENTO ANTERIOR	
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTERIOR	
GRUPOS DE TRATAMIENTO	
DURACIÓN FASE DE TRATAMIENTO Y ABANDONOS	
CRITERIO DE RESPUESTA	
INSTRUMENTOS DE SEVERIDAD	
MEDIDAS DE RESPUESTA SECUNDARIAS	
RESULTADOS	
N EN EL SEGUIMIENTO	
EFFECTOS ADVERSOS	
CONCLUSIÓN	
LIMITACIONES	
TRATAMIENTO UTILIZADO	
INCLUIDO/EXCLUIDO EN EL META-ANÁLISIS	
MOTIVO DE EXCLUSIÓN	
INCLUIDO/EXCLUIDO EN LA RS	
COMENTARIOS	
JADAD PROCEDIMIENTO DE ALEATORIZACIÓN(/2)	
JADAD CEGAMIENTO (/2)	
JADAD SEGUIMIENTO Y ABANDONOS (/1)	
JADAD TOTAL (/5)	

**ANEXO IV**

**ESCALA OXMAN.**

**GUÍA PARA LA LECTURA CRÍTICA DE UN ARTÍCULO DE REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

<b>Revisor:</b>	<b>Fecha:</b>
<b><u>NOMBRE PROYECTO</u></b>	
Nº Estudio:	Primer autor:
Fecha de publicación:	Revista:

**1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?**

- Sí       Sí, parcialmente       No se puede saber       No

*PISTA: Un tema puede ser definido en términos de la población de estudio, la intervención realizada y los resultados (“outcomes”) considerados*

**2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?**

- Sí       Sí, parcialmente       No se puede saber       No

*PISTA: La mejor “clase de estudios” es la que se dirige a la pregunta objeto de la revisión y tiene un diseño apropiado*

**3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?**

- Sí       Sí, parcialmente       No se puede saber       No

*PISTA:*

- *¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado?*
- *¿Seguimiento de las referencias?*
- *¿Contacto personal con experto?*

- *¿Búsqueda también de estudios no publicados?*
- *¿Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?*

4. *¿Crees que los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?*

- Sí       Sí, parcialmente       No se puede saber       No

*PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios (“No es oro todo lo que reluce”)*

5. Si los resultados de la revisión han sido combinados, *¿era razonable hacer eso?*

- Sí       Sí, parcialmente       No se puede saber       No

*PISTA: Considera si:*

- *Los resultados de los estudios eran similares entre si*
- *Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados*
- *Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados*

Estas 5 preguntas están adaptadas de: Oxman, A. D., Cook, D. J. y Guyatt, G. H. (1994). User's Guides to The Medical Literature. VI. How to use an overview. *Journal of the American Medical Association*, 272 (17), 1367-1371.

## ANEXO V

## ESCALA JADAD.

## CRITERIOS PARA EVALUAR LA CALIDAD DE LOS ECA

<b>Revisor:</b>	<b>Fecha:</b>
<b>NOMBRE PROYECTO:</b>	
Nº Estudio:	Primer autor:
Fecha de publicación:	Revista:

	SÍ	No	Bonificación
<b>1. ¿Se menciona si el estudio es aleatorizado?</b>			
<b>2. ¿Se menciona si el estudio es doble ciego? (enmascaramiento del tratamiento a pacientes y a investigadores/evaluadores)</b>			
<b>3. ¿Se describen las pérdidas de seguimiento?</b>			

<b>Puntuación final</b>	
-------------------------	--

## MÉTODO DE PUNTUACIÓN:

Se da 1 punto para cada SÍ y 0 puntos para cada NO. **Puntuación final:** 0 - 5 puntos (a mayor puntuación mayor calidad del estudio)

Se da 1 punto adicional si:

- en la pregunta 1 se describe el método de aleatorización y éste es adecuado y/o
- en la pregunta 2 se describe el método de enmascaramiento del paciente y del investigadores y éstos son adecuados

Se resta 1 punto si:

- en la pregunta 1 se describe el método de aleatorización y es inadecuado
- en la pregunta 2 el método de enmascaramiento es inadecuado.

<p>Escala adaptada de: Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, J. M., Gavaghan, D. J. y McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Controlled Clinical Trials</i>, 17, 1-12.</p>
---



## ANEXO VI

### CARACTERÍSTICAS DE LAS RS INCLUIDAS

1.

ID	7335
AUTHOR	Barowsky J;Schwartz TL;
YEAR	2006 Jul
JOURNAL	Psychiatry
MAIN THEME	Augmentation and Combination
Objetive	To establish state of the matter regarding augmentation and combining strategies with Lithium, Tiroid Hormone and other compounds, for TRD
TRD Definition	Thase & Rush based definition at different stages
Data base	Medline
Search strategy	No
MESH	antidepressant, depressive disorder, augmentation, combination, polypharmacy
Manual search	No
Years	1989-2005
Country	USA
Study type	Double-blind, placebocontrolled, randomized study = 8 strength; double-blind, randomized study without placebo control = 7 strength; single-blind, randomized study without placebo control = 6 strength; randomized study without placebo or blinding=5 strength; above studies without randomization=4 strength; meta= 3 strength; case series= 2strength; case reports=1 strength.
Nº estudios incluidos / nº subjects	Unknown
Data extracted	Augmentation and combination strategies
Setting	NE
Outcome measures	HAMDRS, BDI
Conclusion	“The most common augmentation strategies in depression are those with the least controlled evidence” highlights the fact that much of psychopharmacology is also an “art” in which clinicians prescribe based on anecdotal experience of positive patient responses based on particular depressive symptoms.
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	Yes
SSRI	.
SNRI	Yes
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	Augmentation with Li and TH, psychoestimulants, anticonvulsants, steroids, antipsychotics, aminoacids and precursors
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	1

Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	2
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	7

## 2.

ID	7362
AUTHOR	Bauer M;Tharmanathan P;Volz HP;Moeller HJ;Freemantle N;
YEAR	2009 Apr
JOURNAL	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
MAIN THEME	Venlafaxine
Objetive	Meta-analysis of trials of Venlafaxine in the treatment of MDD, including treatment resistant depression and long term relapse prevention
TRD Definition	Thase & Rush definitian Stage I: non-response to one adequate antidepressant trial
Data base	Medline, Embase, Cochrane Library
Search strategy	No
MESH	Venlafaxine, meta analysis, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, treatment resistant depression
Manual search	Accessing unpublished trials held by the manufacturer
Years	Up to 2007
Country	Germany
Study type	RCTs
N <sup>a</sup> estudios incluidos / n <sup>o</sup> subjects	Total of 63 trials: 34 trials (7155 subjects): venlafaxine vs SSRIs. 18 trials (2769 subj.): Venlafaxine vs tricyclic antidepressants in MDE. 5 trials (small n <sup>o</sup> subj.): Venlafaxine vs other antidepressants in a MDE; 5 trials (unknown n <sup>o</sup> subj): Venlafaxine vs alternative antidepressants in TRD; 3 trials (unknown n <sup>o</sup> subj): Venlafaxine vs placebo in long-term maintenance trials
Data extracted	Length of follow up; loss to follow up; concealment of allocation; blinding.
Setting	NE
Outcome measures	Hamilton Depression Rating Scale Score), remission (defined as achieving a Hamilton Score of £7), drop out rate for all causes, drop out rate due to side effects or drop out rate due to inefficacy.
Conclusion	Venlafaxine appears superior to SSRIs for both response and remission, with similar overall tolerability, derived from a lower rate of drop out for inefficacy and a higher rate of drop out from side effects.
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	A, C, I, Am, M, D
SSRI	E, FT, P, S
SNRI	V
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	Placebo,
Psyc & Pharma	No

Reviewers	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	0
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	2
Oxman TOTAL/10	8

### 3.

ID	610
AUTHOR	Berlim MT;Turecki G;
YEAR	2007 Nov
JOURNAL	European Neuropsychopharmacology 17(11):696-707,
MAIN THEME	TRD Definition
Objetive	To summarize and discuss the conceptual and operational definitions of treatment resistant/refractory depression (TRD) by systematically reviewing randomized controlled trials (RCTs) on its somatic treatment
TRD Definition	None, it revises the definition across studies
Data base	Medline, Cochrane Library, PsycINFO, and EMBASE
Search strategy	No
MESH	Combination of the following terms: "resist*", "refractor*", "difficult", "intractable", "antidepress*", "depres*", "random*", and "control*".
Manual search	Bibliography of relevant articles
Years	January 1996 to June 2006.
Country	Canada
Study type	Studies included if they: (a) enrolled patients at least 18 years old with a primary diagnosis of unipolar major depression considered resistant/refractory to treatment at baseline, (b) had a randomized design, (c) were published in peer-reviewed journals, and (d) were written in English
Nº estudios incluidos / nº subjects	Total of 47 trials
Data extracted	Diagnostic evaluation, terminology, definition of TRD and adequacy of treatment (method of evaluation, dosage, duration, treatment outcome and compliance/adherence)
Setting	
Outcome measures	Various
Conclusion	Overall, RCTs diverged regarding the majority of the conceptual and methodological issues involved in the ascertainment of TRD, this is: 1) number and type of previous failed trials needed to establish a diagnosis of TRD, definition of treatment adequacy (dose, titration, and duration), the definition of treatment response, and the assessment of primary and comorbid dianoses.
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	.

Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	1
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	7

#### 4.

ID	4232
AUTHOR	Bschor T; Bauer M;
YEAR	2006
JOURNAL	Current Pharmaceutical Design
MAIN THEME	Augmentation with Lithium
Objective	It reviews the clinical evidence and hypotheses on the mode of action of lithium augmentation
TRD Definition	Patients with MDD who not respond to monotherapy treatment with an antidepressant
Data base	Medline
Search strategy	No
MESH	Not specified
Manual search	By scanning the references of published reviews and standard textbooks
Years	1980-Dec 2003
Country	Germany
Study type	RCTs. Inclusion criteria: patients who had been treated with lithium addition after not responding to conventional antidepressants, the use of accepted criteria for depression (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM III, IIR or IV] or International Classification of Diseases, [ICD-9 or -10]), response criteria based on acceptable measurement of depression as an outcome variable, and a minimum of 5 participants.
Nº estudios incluidos / nº subjects	28 Prospective studies (838 subjects)
Data extracted	Study design and population, antidepressant dose and duration of treatment, lithium dosages, duration of augmentative treatment and treatment response.
Setting	NE
Outcome measures	Hamilton Depression Rating Scale, Bech-Rafaelsen Melancholia Scale
Conclusion	Lithium augmentation is recommended as a first-line treatment strategy for patients with a major depressive episode who did not adequately respond to standard antidepressant treatment in international guidelines and reviews. Is the response to lithium augmentation a “true” augmentation effect, resulting from a specific pharmacological interaction between lithium and the antidepressant, or is it simply the antidepressant effect of lithium alone?
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.

Other AD, other treatments, Combination	.
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	1
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	0
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	1
Oxman TOTAL/10	7

## 5.

ID	14125
AUTHOR	Bschor T;Baethge C;
YEAR	2010 Mar
JOURNAL	Acta Psychiatrica Scandinavica 121(3):174-9,
MAIN THEME	Switching AD
Objetive	To summarise the scientific findings on switching antidepressants to manage TRD patients
TRD Definition	To not respond to antidepressant monotherapy of at least 4 weeks of duration at a standard or higher dose (co-medication with benzodiazepines or antipsychotics allowed)
Data base	MEDLINE (via PubMed), EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).
Search strategy	antidepress* OR anti-depress* OR agomelatin* OR amineptin* OR amitriptylin* OR amoxapin* OR bupropion* OR chlorimipramin* OR citalopram* OR clomipramin* OR desipramin* OR dibenzepin* OR dosulepin* OR dothiepin* OR doxepin* OR duloxetine* OR escitalopram* OR fluoxetine* OR fluvoxamin* OR imipramin* OR isocarboxazid* OR lofepramin* OR maprotilin* OR mianserin* OR milnacipran* OR mirtazapin* OR moclobemid* OR nefazodon* OR nortriptylin* OR paroxetine* OR phenelzin* OR protriptylin* OR reboxetin* OR sertraline* OR setiptilin* OR tianeptin* OR tranlycypromin* OR trazodon* OR trimipramin* OR venlafaxin* OR viloxazin* AND randomized controlled trials OR randomiz* OR randomis* OR rct AND doubleblind OR double-blind OR double blind AND change OR changed OR changes OR changing OR combination OR combine OR combined OR combining OR continuation OR continue OR continued OR continuing OR crossed-over OR crossover OR cross-over OR ongoing OR remain* OR stay* OR switch*
MESH	see search strategy
Manual search	bibliographies of articles that fulfilled our inclusion criteria, as well as of papers citing the articles that fulfilled our inclusion criteria, bibliographies of recent overviews and handbook chapters on therapy-resistant depression
Years	
Country	
Study type	Depression as DSM-IV or ICD-10, adult subjects not responding to AD therapy, RCT double blind
Nº estudios incluidos / nº subjects	3RCT with 1111 subjects in total.
Data extracted	Combination of AD, significant changes in outcome measures
Setting	NE
Outcome measures	[Hamilton Depression Rating Scale, Montgomery-A° sberg Depression Rating

	Scale, Bech-Rafaelsen Melancholia Rating Scale, Beck Depression Inventory, or Clinical Global Impression
Conclusion	There is a discrepancy between the published evidence and the frequent decision to switch antidepressants, indicating an urgent need for more controlled studies. Pending such studies we recommend that physicians rely on more thoroughly evaluated strategies.
Psyc	No
Pharmacot	YES
TCA	.
SSRI	FT
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	Switching strategy.Olanzapine, Miansarine.
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Amado Rivero
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	0
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	1
Oxman TOTAL/10	7

## 6.

ID	7910
AUTHOR	Daban C;Martinez-Aran A;Cruz N;Vieta E;
YEAR	2008 Sep
JOURNAL	Journal of Affective Disorders
MAIN THEME	VNS
Objetive	To evaluate the safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation (VNS) in treatment-resistant depression (TRD)
TRD Definition	TRD are patients who do not respond in the acute phase of the treatment or are those who, after achieving remission, have an early relapse. Indeed, relapse after remission with either ECT (Sackeim et al., 2000), after pharmacotherapy (Papakostas et al., 2003) or after a sequential series of treatment (STAR* D; Rush et al., 2006) appears to be heightened in TRD.
Data base	Medline, Psychological Abstracts and Current Contents
Search strategy	NE
MESH	Not specified
Manual search	Not specified
Years	Jan 2000 - Sep 2007
Country	Spain
Study type	Criteria for inclusión: 1- An original short-term or long-term study, 2- A prospective study with follow-up assessments, 3- Including patients with a current non-psychotic treatment-resistant depression (unipolar or bipolar), 4- Including patients implanted with VNS, 5- Including standardized diagnostic criteria and outcome measures, such as: DSM III-R, DSM IV, PANSS, Young Mania Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Global Assessment of Function (GAF). 6- Including clear descriptive and comparative statistical methods. 7- Studies reported in English. The studies included in the

	<p>review also met the following criteria: a) Patients had to be in a major depression episode (MDE), part of MDD or of a bipolar disorder; b) HDRS scores had to be <math>\geq 20</math>; c) GAF scores had to be <math>\geq 50</math>; d) The current MDE had lasted 2 years or longer, or more than 4 MDE had occurred during the patient's life; e) Patients had to be treatment-resistant (according to the Antidepressant Treatment History Form (ATHF, Prudic et al., 1990). The current MDE had not responded to at least 2 adequate antidepressant medication treatment trials with at least 2 different medication classes. In Rush et al. (2005a), the degree of allowable treatment resistance was capped at <math>\leq 6</math> antidepressants trials from different classes during the current MDE; f) concomitant therapy taken during the study included heterocyclics/tricyclics, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and other antidepressants; anticonvulsants; lithium; stimulants; atypical and conventional antipsychotics; anxiolytics. Dosages had to be stable for 4 weeks prior to study entry (baseline), during the recovery period and during the acute study phase. Other non-psychiatric medications (e.g. antibiotics, analgesics) were allowed and recorded at each visit; g) The patients had not had any substantial clinical improvement with psychotherapy of at least 6 weeks duration.</p>
N <sup>a</sup> estudios incluidos / n <sup>o</sup> subjects	18 (1085 patients)
Data extracted	1.Short term effects (Efficacy), secondary outcomes (overall status, functional outcome, time course to clinical response, effects on cognition, effects on sleep, effects on food craving), safety and tolerability (manic symptoms, adverse effects). 2.Long term effects (efficacy on primary and secondary outcomes)
Setting	NE
Outcome measures	PANSS, Young Mania Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Global Assessment of Function (GAF). Baseline depression severity (primary outcome: HDRS; secondary outcome: IDS-SR or MADRAS) was compared to ratings 2 weeks after implantation, and after 3 months (in acute and long-term studies) and also after 6, 9, 12 months in long-term studies.
Conclusion	VNS seems to be an interesting new approach to treating TRD. However, despite the promising results reported mainly in open studies, further clinical trials are needed to confirm its efficacy in major depression
Psyc	No
Pharmacot	Treatment with AD started prior to VNS
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	VNS
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	1
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	0
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	5

## 7.

ID	8082
AUTHOR	Dodd S;Horgan D;Malhi GS;Berk M;
YEAR	2005 Dec
JOURNAL	Journal of Affective Disorders
MAIN THEME	Combining AD
Objetive	To review published trials on combination antidepressants with a view to inform clinical practice
TRD Definition	When a depressed patient fails to respond or only does so partially to an adequate trial of antidepressant monotherapy
Data base	EMBASE, PSYCHLIT and MEDLINE
Search strategy	NE
MESH	Antidepressant, polypharmacy, combination, depression, resistant, refractory, treatment resistant, trials, randomised, controlled, placebo and the names of individual antidepressants.
Manual search	Reference sections of papers and review articles were scrutinized for further relevant reports and additional searches of book chapters and articles known to the authors furthered the number of articles available. The medical information services of the major pharmaceutical companies which manufacture antidepressants were contacted, asking them for information from their databases about combination antidepressants.
Years	Up to Jan 2005
Country	Australian
Study type	RCTs
N <sup>o</sup> estudios incluidos / n <sup>o</sup> subjects	8 RCTs, 16 open-labelled trials
Data extracted	Combination and augmentation of antidepressants
Setting	NE
Outcome measures	HAMD
Conclusion	Data suggests that combining antidepressants with different mechanisms of action is a worthwhile strategy with some observed success with combinations of bupropion plus an SSRI, reboxetine plus an SSRI, mirtazapine plus venlafaxine, and a MAOI plus a TCA.
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	PN, A, D
SSRI	FT, S
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	M, ECT, FT+D, FT+M, FT+Pindolol, FT+Lithium, Placebo+Other AD, MT+Other AD, S+M
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	1
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	7



## 8.

ID	256
AUTHOR	Fekadu A;Wooderson SC;Markopoulo K;Donaldson C;Papadopoulos A;Cleare AJ;
YEAR	2009 Jul
JOURNAL	Journal of Affective Disorders 116(1-2):4-11,
MAIN THEME	Long term outcomes for TRD patients
Objetive	WITH OBSERVATIONAL STUDIES! To assess how people with TRD fare in the longer term. We were not interested in acute treatment trials of TRD, but in studies which provided data on the longer term outcome of those who either had ongoing depressive symptoms after treatment or who had previously experienced TRD but responded successfully to treatment
TRD Definition	Failure to respond to at least one antidepressant medication (Thase and Rush, 1997). In the absence of such definition, TRD can be inferred from the overall description of study
Data base	MEDLINE, EMBASE, and PsycINFO
Search strategy	NE
MESH	RESIST*; REFRACTOR*; DIFFICULT; INTRACTABLE; ANTIDEPRESS*; DEPRESS*; THERAPY or TREATMENT, REFRACT*; RESISTANT; NON-RESPOND*; UNRESPONS*; FAIL*, and Treatment Refractory Depression. These terms were combined with PROGNOSIS or COURSE or FOLLOW-UP. We also used additional terms in combination with the above key words: longitudinal study or prospective study or follow up study or retrospective study
Manual search	Bibliographies of identified articles were also manually searched for relevant publications.
Years	1960 -Jun 2008
Country	UK
Study type	Follow-up studies of TRD as possible: 1. Occurrence of treatment-resistance defined as failure to respond to at least one antidepressant medication. In the absence of such definition, TRD can be inferred from the overall description of study.2. Studies should be observational in nature. If a report is based on a follow-up study of general depression, the report should describe a subsamplewith TRD. If a samplewas drawn from a clinical trial, the initial trial treatment should not have been continued as part of an ongoing trial. 3. Minimum followed-up duration of 6 months. 4. Studies use defined dimensional or categorical outcomes (e.g., remission, recovery, relapse, persistence of symptoms or mortality).
Nª estudios incluidos / nº subjects	9 observational studies (1279 subjects)
Data extracted	Setting, selection method and design, sample size and retention rate, duration of follow-up, outcomes (e.g., relapse, remission/recovery), and methods of assessment and outcome predictors
Setting	IO
Outcome measures	HRS-D, HAMD,
Conclusion	TRD is associated with poorer clinical outcome, particularly among those who require multiple antidepressant medications. The main limitations of the review arise from the variability in recruitment procedures, definitions and outcome assessments of the original studies.
Psyc	No
Pharmacot	NE
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	.
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Amado Rivero
I/E	I

Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	0
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	7

## 9.

ID	402
AUTHOR	Lam RW;Chan P;Wilkins-Ho M;Yatham LN;
YEAR	2008 Sep
JOURNAL	Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie 53(9):621-31,
MAIN THEME	rTMS
Objetive	To find clear evidence of rTMS for TRD focusing on clinical outcomes that are relevant to clinicians.
TRD Definition	Episodes of depression that are refractory to one or more AD trials
Data base	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO and the Cochrane Central Register of Controlled Trials
Search strategy	NE
MESH	Transcranial, magnetic, and depress*
Manual search	References of selected studies and of other review papers were also checked.
Years	1966 - 15May 2008
Country	Canada
Study type	RCTs
N <sup>a</sup> estudios incluidos / n <sup>o</sup> subjects	24 RCTs (1092 patients)
Data extracted	Definition of TRD, rTMS locaiton, frequency, motor threshold, sample size, medication and duration of treatment
Setting	NE
Outcome measures	HDRS, MADRS, CGDS,
Conclusion	For patients with TRD, rTMS appears to provide significant benefits in short-term treatment studies. However, the relatively low response and remission rates, the short durations of treatment, and the relative lack of systematic follow-up studies suggest that further studies are needed before rTMS can be considered as a first-line monotherapy treatment for TRD.
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	NE
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2

Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	2
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	1
Oxman TOTAL/10	9

## 10.

ID	1632
AUTHOR	Lam RW;Wan DD;Cohen NL;Kennedy SH;
YEAR	2002 Aug
JOURNAL	Journal of Clinical Psychiatry 63(8):685-93,
MAIN THEME	Combining AD
Objetive	To critically evaluate the evidence for efficacy of combinib antidepressants
TRD Definition	Any partial response or no response to antidepressant treatment
Data base	Medline
Search strategy	NE
MESH	Combination therapy, antidepressive agents, depressive disorders, and any variant of the words: combination, treatment-resistant and refractory
Manual search	References of selected studies.
Years	1986 -Jun2001
Country	Canada
Study type	1) Studies with original data in peer-reviewed journals, 2) diagnosis of depression with partial or no response to standard treatment, 3)any combination of 2 antidepressants with both agents used to enhanced antidepressant response, 4) outcome measurements of clinical response and 5) sample size of 4 or more subjects.
Nª estudios incluidos / nº subjects	27 studies (22 open-labelled and 5 RCTs) (667 subjects)
Data extracted	Design, sample, drug and dose, outcome measure, results
Setting	NE
Outcome measures	HAMD, CGI, MADRS
Conclusion	Given the high rates of inadequate response to current treatments for D , it is important to better evaluate the efficacy of combination antidepressant treatment. Future RCTs should incorporate study designs that are more likely to determine efficacy vs monotherapy with the second drug
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	YNS
SSRI	YNS
SNRI	YNS
MAOI	YNS
Other AD, other treatments, Combination	Combination:MAOI + TCA; SSRI +TCA/HCA; SSRI + SSRI; RIMA + SSRI/TCA; Buroprion + SSRI/Venlafaxine; Reboxetine + SSRI; NaSA + SSRI/TCA; NaSA +SSRI/TCA; Venlafaxine + TCA
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2

Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	1
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	0
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	5

## 11.

ID	1163
AUTHOR	McPherson S; Cairns P; Carlyle J; Shapiro DA; Richardson P; Taylor D;
YEAR	2005 May
JOURNAL	Acta Psychiatrica Scandinavica 111(5):331-40,
MAIN THEME	Psychological Treatments
Objetive	To evaluate psychological interventions with treatment resistant depression.
TRD Definition	The absence of response to a single course of 4-6 weeks of a sufficient dose of ADM with one previous treatment trial
Data base	CRD
Search strategy	NE
MESH	'depression' and 'psychological'; 'depression' and 'psychotherapy'; 'refractory'; and 'depression'; 'chronic' and 'depression'; 'resistant' and 'depression'.
Manual search	Contacting researchers (see Appendix) and a broad selection of relevant journals was hand-searched
Years	1988 - 2001
Country	England
Study type	1) over 18 years old; all designs and languages, diagnosis of MDD; score higher of 14 in HAMDS or higher than 19 in BDI
Nº estudios incluidos / nº subjects	12 studies (8 uncontrolled, 4 RCT from which only two went for meta-analysis)
Data extracted	Quality, type of therapy, antidepressants, settings, follow up, number of patients and length of treatment
Setting	IO
Outcome measures	BDI, GAS, CID, MSR, HRSD, HADS
Conclusion	Psychological treatments for depression are commonly delivered and often recommended following the failure of medication. The paucity of evidence for their effectiveness in these situations is a significant problem. There is a need for studies with a strong controlled design investigating the effectiveness of psychological treatments for patients with treatment-resistant depression
Psyc	Yes. CBT, CGT, CT, PEGT, SST
Pharmacot	No in the Systematic Review as such although patients were being already treated with AD
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	.
Psyc & Pharma	Only psyc
Reviewers	Alia Pérez, Amado Rivero
I/E	1
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT	2

STUDIES (/2)	
Oxman 4 ARTICLES	2
QUALITY (/2)	
Oxman 5 RESULTS	0. No hay meta
COMBINATION (/2)	
Oxman TOTAL/10	8

## 12.

ID	14740
AUTHOR	Ruhe HG;van Rooijen G;Spijker J;Peeters FPML;Schene AH;
YEAR	2011
JOURNAL	Journal of Affective Disorders
MAIN THEME	Staging methods for TRD
Objetive	To identify staging models for TRD and compare them regarding predictive utility and reliability
TRD Definition	
Data base	Pubmed, Embase and PsycINFO
Search strategy	
MESH	
Manual search	reference lists of previous reviews
Years	1985-January 2010
Country	
Study type	Articles defining staging models for TRD
Nª estudios incluidos / nº subjects	five staging models were found; the Antidepressant Treatment History Form, Thase and Rush Model, European Staging Model, Massachusetts General Hospital Staging model and the Maudsley Staging Model
Data extracted	Staging model
Setting	N/A
Outcome measures	N/A
Conclusion	Despite validation of the MSM, further investigation of the reliability and predictive utility of TRD staging models and additional disease characteristics is required. Correct staging of TRD might improve generalizability of results from clinical studies and improve delivery of care to TRD patients. We propose methods to validate staging models in TRD
Psyc	N/A
Pharmacot	N/A
TCA	N/A
SSRI	N/A
SNRI	N/A
MAOI	N/A
Other AD, other treatments, Combination	N/A
Psyc & Pharma	N/A
Reviewers	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADEQUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	2
Oxman 5 RESULTS	0. No hay meta

COMBINATION (/2)	
Oxman TOTAL/10	8

### 13.

ID	14745
AUTHOR	Sarnecki T;Temel Y;
YEAR	2011
JOURNAL	Open Neurosurgery Journal
MAIN THEME	DBS
Objetive	To give a summation of the findings of the clinical studies on DBS and TRD that have been concluded thus far
TRD Definition	Thase and Rush Classification Scheme (from stage 0 to stage 5)
Data base	Medline
Search strategy	NE
MESH	Major Depressive Disorder', 'Depression', 'Treatmentresistant Depression', 'Deep Brain Stimulation', and 'DBS'.
Manual search	No
Years	Before March 2010
Country	Netherlands
Study type	RCT on Unipolar depression
Nª estudios incluidos / nº subjects	6 studies / 50 patients
Data extracted	Patients, stimulation target area, quality of studies (Osford Qlinical Scoring Sytem), outcome measures (first:HDRS) and secondary), complications, follow up time, other remarks (if bipolar patients, etc.)
Setting	NE
Outcome measures	HDRS as primary for their analysis, coment on secondary outcomes
Conclusion	Only a moderate percentage of patients gained relief. However, sample sizes were small and a lack of proper research methodology was apparent; as a consequence, the most beneficial stimulation areas, parameters and its side-effects are not yet determinable
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	DBS
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	1
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	1
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	6

## 14.

ID	11425
AUTHOR	Stimpson N;Agrawal N;Lewis G;
YEAR	2002 Oct
JOURNAL	British Journal of Psychiatry
MAIN THEME	Pharmacological and Psychological Interventions
Objetive	To summarise the findings from all randomised controlled trials (RCTs) that have assessed the efficacy of a pharmacological or psychological intervention for treatment-refractory depression.
TRD Definition	Not to respond to one adequate 4 weeks antidepressant trial
Data base	The Cochrane Controlled Trials register (CCTR) 2000 edition, EMBASE, Medline, Psyclit and PsychInfo, LILACS.
Search strategy	The standard search strategy for identifying RCTs developed by the Cochrane Collaboration.
MESH	DEPRESS*; THERAPY or TREATMENT, REFRACT*; RESISTANT; NON-RESPOND*; UNRESPONS*; FAIL*; AUGMENT*; POTENTIATION and COMBIN*.
Manual search	Authors of all identified trials (both those to be included and the 'near misses') and all known experts in the field were contacted for any further information on trials that were unpublished, in press or were currently in progress
Years	1966 - Jan 2001
Country	USA
Study type	Between 18 and 75 years old with no comorbid schizophrenia or bipolar disorder
Nª estudios incluidos / nº subjects	17 studies (645 subjects): 4 studies of antidepressant vs other/placebo; 4 studies active treatment 1 vs active treatment 2; 7 studies antidepressant + augmentor vs antidepressant + placebo; 3 studies of augmentation trials without placebo group
Data extracted	Participants, definition of TRD, interventions, length of treatment, recovery, absolute risk difference
Setting	I, O
Outcome measures	HRSD, HAMD
Conclusion	Treatment-refractory depression is common in clinical practice but there is little evidence to inform management. There was some evidence of benefit for lithium augmentation, but the evidence was very weak. In the absence of good evidence, clinicians will have to rely upon their own clinical judgement in deciding upon treatment
Psyc	YES
Pharmacot	YES
TCA	C, N
SSRI	P
SNRI	V
MAOI	
Other AD, other treatments, Combination	IR, VQ, placebo, OE, KC, Lithium augmentation, MT, TC, BF, O, placebo
Psyc & Pharma	YES
Reviewers	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	2
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	8

## 15.

ID	14083
AUTHOR	Thomas SP;Nandhra HS;Jayaraman A;
YEAR	2010
JOURNAL	Journal of Mental Health
MAIN THEME	Augmentation with Lamotrigine
Objetive	To review all the evidence of lamotrigine's effectiveness in treatment resistant depression after at least one failed antidepressant trial
TRD Definition	Diagnosis of unipolar depression who had not responded to at least a 4-week course of a recommended dose of an antidepressant.
Data base	The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR) and The Cochrane Controlled Clinical Trials Register (CCTR), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE/PUBMED, EMBASE, CINAHL, PsycINFO
Search strategy	No
MESH	Lamotrigine or lamictal, Resistant depression or Refractory depression or Treatment resistant depression or Treatment non respon (*) depression or Lamotrigine augment (*).
Manual search	Reference lists were hand searched along with major books. Pharmaceutical companies were contacted
Years	MEDLINE/PUBMED (1966p), EMBASE (1980p), CINAHL (1982p), PsycINFO (1974p)
Country	UK
Study type	All trials of lamotrigine that assess its effectiveness in TRD
Nº estudios incluidos / nº subjects	1 RCT with 23 patients (+3 retrospective chart + 6 open labelled observational or randomised)
Data extracted	Information regarding location of the study, method of study, characteristics of participant, types of interventions and outcomes
Setting	I
Outcome measures	HDRS-17
Conclusion	There is little evidence to guide the use of lamotrigine for depression that has not responded to a course of antidepressants
Psyc	No
Pharmacot	Yes
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	Lamotrigine
Psyc & Pharma	No
Reviewers	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	1
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	1
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	1
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	5



**16.**

ID	13816
AUTHOR	Trivedi RB;Nieuwsma JA;Williams JW;
YEAR	2011 Jun
JOURNAL	Journal of General Internal Medicine 26(6):643-50,
MAIN THEME	Psychotherapy (cognitive therapy, interpersonal therapy, or behavior therapy) for TRD
Objetive	To examine the utility of psychotherapy in managing treatment resistant depression.
TRD Definition	An inadequate response to at least one trial of an antidepressant, at an adequate dose, for 6 weeks or longer
Data base	PubMed, PsycInfo, Embase, Cochrane Registry of Controlled Clinical Trials
Search strategy	
MESH	
Manual search	article bibliographies
Years	up to 07/09/2010
Country	
Study type	RCT
Nª estudios incluidos / nº subjects	13 RCT (7 trials) 592 patients
Data extracted	definition of treatment resistant depression; type of psychotherapy; comparator; setting; sample size; inclusion/exclusion criteria; age/sex/race of sample; duration of current depressive episode; number of prior episodes; number of hospitalizations; number of suicide attempts; interviewer-rated depression severity (if applicable); self-reported depression severity (if applicable); and duration of follow-up
Setting	O
Outcome measures	HAMD, BDI, QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptoms-Self Report)
Conclusion	There is a pressing need to examine psychotherapy as a second step treatment in patients who have not responded to initial antidepressants treatment. This may be addressed in two ways: 1) re-analysis of existing data from trials in which patients with treatment resistant depression are recruited, or 2) conducting studies designed to examine this question. As a field, it is important to develop a standardized, operational definition of treatment resistant depression to facilitate comparisons across studies
Psyc	Yes
Pharmacot	YES
TCA	.
SSRI	.
SNRI	.
MAOI	.
Other AD, other treatments, Combination	Augmentation, sustitution
Psyc & Pharma	Yes
Reviewers	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
I/E	I
Reason	
Oxman 1 DEFINED SUBJECT (/2)	2
Oxman 2 ADECUATE ARTICLES (/2)	2
Oxman 3 IMPORTANT STUDIES (/2)	2
Oxman 4 ARTICLES QUALITY (/2)	2
Oxman 5 RESULTS COMBINATION (/2)	0. No hay meta
Oxman TOTAL/10	8

## ANEXO VII

## CARACTERÍSTICAS DE LOS ECA INCLUIDOS

## 1.

ID	7256
AUTOR	Avery DH;Holtzheimer PE;Fawaz W;Russo J;Neumaier J;Dunner DL;Haynor DR;Claypoole KH;Wajdik C;Roy-Byrne P;
AÑO	2006 Jan
TÍTULO	A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Single-blind, sham controlled randomised trial. Nine randomisation urns were used: 1) Thase-Rush stage of medication resistance; 2) baseline HDRS score; 3) current depressive episode duration; 4) melancholic features; 5) gender; 6) age; 7) presence of treated hypothyroidism; 8) currently taking a benzodiazepine; and 9) currently taking an antidepressant
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as in Structured Clinical Interview for DSM-IV, Research Version (SCID-I) (First et al 1996). Patients who had failed to respond to, or been unable to tolerate, $\geq 2$ previous adequate AD trials for 4 weeks. Failed treatment trials could be for the current or any prior depressive episode; medication resistance for the current episode was not required. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score of $\geq 17$ at both screening and treatment day 1 and a decrease of no more than 20% between these two visits (an interval of at least 2 weeks). Patients were categorized according to the Thase-Rush Stages of Antidepressant Resistance (Thase and Rush 1997) based on the Antidepressant Treatment History Form (ATHF) (Sackeim 2001) with a score of at least 3, defining adequacy for a given medication.
SETTING & POPULATION	Outpatients: 21-65 years old. Mean age: $44.25 \pm 10$ (46% male)
INITIAL N	68 randomised (35 TMS; 33 sham TMS)
PRIOR TREATMENT	Subjects were encouraged, although not required, to discontinue current antidepressant medication, sedatives, or benzodiazepines; subjects who had significant worsening of depression in the past when they discontinued their medication were allowed to continue these at stable doses. Those stopping medications had to be medication-free for at least 2 weeks before the first TMS session (6 weeks for those taking fluoxetine). Proconvulsant medications (e.g., bupropion, tricyclic antidepressants, neuroleptics) had to be tapered and discontinued at least 2 weeks before entering the study. Benzodiazepines had to be reduced to a dose equivalent to 1 mg clonazepam per day. If a subject continued antidepressant medications and/or benzodiazepines, the subject must have been on the medication for at least 2 months and on a stable dose for at least 4 weeks. Doses were to be kept constant during the 2-week baseline period, the 3-week treatment period, and the 2-week posttreatment assessment period. Subjects in psychotherapy for at least 12 weeks were allowed to continue during the study but the type and frequency of therapy could not change during the study period.
DURATION PRIOR TREATMENT	Ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	rTMS. Using a Dantec Magpro Magnetic Stimulator (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minnesota) it was performed: 1) Active treatment consisting of TMS delivered to the left dorsolateral prefrontal cortex at 110% the estimated prefrontal cortex threshold with 32 trains of 10 Hz repetitive TMS delivered in 5-second trains. 2) sham-Treatment was delivered with the same procedures as the TMS subjects up to the point of the coil rotation (rotated 90° away from the scalp).
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	15 sessions of TMS in 4 weeks on weekdays with a 16th and 17th session depending on measure outcomes. At week 17th: 62 subjects in total= 32 TMS and 30 sham TMS
RESPONSE CRITERIA	Response: $\geq 50\%$ decrease in HDRS score from baseline to visit 16 that persisted at visit 17. Remission: HDRS $< 8$ at visit 16 that persisted at visit 17.

OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	17-item HDRS and Beck Depression Inventory (BDI). Measures were repeated after visits 5, 10, and 15, and 1 week after the last TMS session (visit 16). Subjects with a $\geq 50\%$ decrease in HDRS score from baseline to visit 16 were reassessed 1 week later (visit 17).
SECONDARY OUTCOMES	A neuropsychological battery was administered at screening, at baseline, and after the last TMS session. It included the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Digit Symbol Test and Digit Span (from the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised [WAIS-R]), Trail Making Test Parts A and B, Mini-Mental State Examination (MMSE), the Controlled Word Association Test (COWAT), and the color Stroop Test (Spreeen and Strauss 1991). In addition, the Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT) (Levin et al 1979) was administered within 5 minutes after each TMS session. The Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE) (Levine and Schooler 1983), a self-rating instrument, was given before the first session and after sessions 5, 10, and 15 and at visit 16. A symptom was considered treatment emergent if there was at least a one-point increase compared with the pretreatment level. In addition, scalp pain was assessed by the treaters for each TMS session using a four-point discomfort-pain scale.
RESULTS	Response rate: TMS group 30.6% (11/35), vs sham group 6.1% (2/33). Remission rate: TMS group 20.0% (7/35), vs sham group 3.0% (1/33).
N at FOLLOW UP	The 11 responders to active TMS were treated with antidepressant medication (venlafaxine XR [5 patients], nefazodone [3 patients], bupropion [1 patient], phenelzine [1 patient], mirtazapine [1 patient]). One patient discontinued venlafaxine after 1 month because of side effects. Of the 11 responders to TMS, 5 (44%) did not relapse during the 6-month follow-up period; mean HDRS of these subjects at 6 months was 4.6 $\pm$ 2.7. One subject did not relapse during the first 3 months of follow-up but was lost to follow-up. Of the five other active TMS responders, one each relapsed at 1, 2, 3, 4, and 5 months. Of the two responders to sham treatment, one was started on fluoxetine and relapsed after 2 weeks; the other started on venlafaxine, was intolerant to it, and did not relapse after 3 months but was then lost to follow-up.
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	Determined by secondary outcomes. One patient with a history of benign positional vértigo, experienced vertigo and nausea. More pain and discomfort in TMS treatment than sham treatment but these did not produce any dropout.
CONCLUSION	The data from the present study show higher response and remission rates compared with other sham-controlled studies using lower intensities, fewer sessions, and fewer pulses; this study is consistent with the hypothesis that more intensive treatment with TMS may lead to greater response rates
LIMITATIONS?	Yes (7)
TREATMENT	EMTr (LDLPF, 10Hz) vs EMTr simulada (coil rotated 90°)
I/E- I/E META	I-I
JADAD RANDOMISATION (/2)	2
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	4

## 2.

ID	13011
AUTOR	Boutros NN GR;
AÑO	2002 Dec
TÍTULO	Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression <sup>286</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Lilibeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind RCT
DIAGNOSIS &	Depression as in DSM-IV, Clinical Interview, right-handed subjects who had to

STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	have failed two prior medication trials judged to be of adequate length and with adequate dosages.
SETTING & POPULATION	Outpatients: 18-65yo. Mean age: 50.2 ± 7.5 (76,19% male)
INITIAL N	21 subjects
PRIOR TREATMENT	AD, psychotropic
DURATION PRIOR TREATMENT	Depending on patient
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 12, Active: 10 stimulation sessions were administered over 10 consecutive weekdays, starting on a Monday. Each session consisted of 20 2-s stimulation trains, with a 20-Hz frequency, applied over 20 min, with 58-s intervals between trains (a total of 800 stimuli/session). Stimulations were delivered at 80% MT. 2) n= 9, Sham: the coil was angled 90° to the scalp
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	10 consecutive days
RESPONSE CRITERIA	Response: 30% improvement from baseline
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	20 on the 25 HDRS (to enter study). Modified HAMD at baseline and at days 3, 5, 6, 8 and 10 (to reflect preceding 24 hours). HAMD follow up.
SECONDARY OUTCOMES	EGG
RESULTS	No significant difference between groups
N at FOLLOW UP	Up to 5 months, 6 patients were followed up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	Transient psychotic symptoms consisted mainly of depersonalization feelings or transient paranoid ideations. Headaches, transient scalp tenderness at the site of stimulation. None of the subjects reported hallucinatory experiences.
CONCLUSION	rTMS parameters used in this study for the treatment of depression (chosen as these were the prevailing parameters at the time of designing the study) in severely ill and treatment-resistant patients are not effective. The data add to a growing literature supporting the need for stronger or longer periods of stimulation in order to maximize the therapeutic effects of rTMS, particularly in severely depressed patients.
LIMITATIONS?	Yes
TREATMENT	EMTr (Left prefrontal cortical, 20Hz) vs sham (coil rotated 90°)
I/E- I/E META	I-I
JADAD RANDOMISATION (/2)	2
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	4

### 3.

ID	7763
AUTOR	Chaput Y; Magnan A; Gendron A;
AÑO	2008 Aug
TÍTULO	The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: A preliminary trial 4213
REVISOR	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind randomised CT
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression -(unipolar major depression) as in DSM-IV. TRD defined as a failure of 2 (or more) 8-week treatments with 2 different classes of antidepressants. In addition, for at least 3 of these eight weeks, doses were required to be at or near the highest therapeutically recommended doses

SETTING & POPULATION	Outpatients: 23-66yo Age: 43.7 ± 11 (77% males)
INITIAL N	22 subjects
PRIOR TREATMENT	In 27 of the above patients venlafaxine was judged to have been sufficiently administered to constitute an adequate trial (225 mg/day, N = 19; 300 mg/day, N = 6; 375 mg/day N = 2). Citalopram was prescribed in 14 of these 27 patients (40 mg, N = 8, ≥ 50 mg, N = 6). Other individual antidepressants were prescribed much less frequently (N values from 1 to 5). Although 5 patients received sertraline and 5 paroxetine, 3 from each of these latter two groups received less than the highest recommended dose (150 rather than 200 mg and 40 rather than ≥ 50 mg, respectively). All other treatments (fluoxetine, mirtazapine, nefazodone, phenelzine, tricyclic antidepressants, moclobemide, bupropion) followed the standard dosing recommendations (Table 1, footnote f).
DURATION PRIOR TREATMENT	Minimum 8 weeks each treatment
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) 11 patients: placebo+CBT; 2) 11 patients: quetiapine+CBT
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	12 weeks CBT, once weekly. Medication twice daily. Finish treatment: 1) n=5; 2) n= 10
RESPONSE CRITERIA	HRSD score reduction of ≥ 40% or a score of < 18
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	21-HRSD score of ≥ 20 at screen and of ≥ 18 at both days 21 and 28 (randomization). HRSD, MADRS, CGI-S and CGI-I, were performed again at weeks 3 and 4 and at every two weeks thereafter. The EPS scale, the BAS, the HADS and Q-LES-Q were repeated at week 16.
SECONDARY OUTCOMES	Investigator-rated Clinical Global Impression, severity and improvement (CGI-S, CGI-I), the Extra-pyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) and the Barnes' Akathisia Rating scale (BAS). Patient-rated secondary efficacy measures at screen were the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q, 16 question version).
RESULTS	Primary efficacy measures were significantly ( $p < 0.05$ , t-test for paired values) improved in patients randomized to quetiapine/CBT
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	Ns
CONCLUSION	preliminary evidence that combined quetiapine/CBT treatment may offer a clinically pertinent alternative for patients with stage II TRD
LIMITATIONS?	Yes (3)
TREATMENT	AA + TCC vs Placebo + TCC
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	2
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	4

#### 4.

ID	13750
AUTOR	Fang Y;Yuan C;Xu Y;Chen J;Wu Z;Cao L;Yi Z;Hong W;Wang Y;Jiang K;Cui X;Calabrese JR;Gao K;OPERATION Study Team;
AÑO	2011 Oct
TÍTULO	A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression
REVISOR	Alia Pérez, Amado Rivero
1ª CRIBA	NS

DESIGN	Double-blind randomised
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + 17-HAMD $\geq 17$ + failed response to 2 or more adequate treatments from different classes of antidepressants in the current depressive episode (stage II Thase & Rush)
SETTING & POPULATION	O/I: 18-65yo
INITIAL N	225
PRIOR TREATMENT	NS
DURATION PRIOR TREATMENT	8 weeks
STUDY TREATMENTS GROUPS	Treatment of paroxetine 20 mg/d augmented with risperidone 2 mg/d (n = 45), sodium valproate 600 mg/d (n = 39), buspirone 30 mg/d (n = 46), trazodone 100 mg/d (n = 47), or thyroid hormone 80 mg/d (n = 48).
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	8 weeks. Ten of 45 patients who received risperidone augmentation withdrew from the trial, with 2 cases because of intolerant adverse effects. However, there were no significant differences among the 5 groups in the proportions of withdrawal from the study
RESPONSE CRITERIA	Rp: 17-HAMD 50% improvement or greater from baseline, CGI-IS, SF-36-HS and Life Satisfaction Rating Scale; Rm: 17-HAMD $\leq 7$ . Self-rating Depression Scale $\leq 50$ .
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	17-HAMD
SECONDARY OUTCOMES	Self-reporting Depression Scale (SDS; Zhang MY. Manual for Psychiatric Rating Scale. 1st ed. Changsha, Hunan, China: Hunan Science and Technology Press; 1998.) + CGI-I + The Positive and Negative Syndrome Scale (Cheng JJ, Ho H, Chang CJ, et al. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): establishment and reliability study of a Mandarin Chinese language version. Chinese Psychiatry. 1996;10) + Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) + SF-36 + Life Satisfaction Rating (LSR; Wang XD. Manual for psychological rating scale. Chin Mental Health J. 1999;(suppl 131Y133))
RESULTS	The overall remission rate based on a HRSD-17 total score of 7 or less was 37.3%. The remission rates were 26.7% for risperidone, 48.7% for valproate, 32.6% for buspirone, 42.6% for trazodone, and 37.5% for thyroid hormone. There was no statistical significance among treatment arms in remission rates, secondary outcome measures, and adverse events.
N at FOLLOW UP	N= 193. n=32 participants (14.2%) dropped out of the study because of withdrawal of consent (n = 12), lack of efficacy (n = 12), loss to follow-up (n = 6), and adverse effects (n = 2). There were no statistically significant differences among the 5 groups in the discontinuation rates
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	The common adverse events recorded in all participants included dry mouth (15.2%), loss of appetite (13.4%), nausea and/or vomiting (12.5%), constipation (11.2%), weight changes (7.1%), restlessness (6.7%), and dizziness (6.7%). A higher incidence of restlessness was reported in the risperidone group (15.9%).
CONCLUSION	Although there were many limitations in the present study, the results demonstrated that augmentation with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone to paroxetine 20 mg/d was effective and well tolerated in Chinese patients with TRD. Larger-sample studies of these 5 augmentation treatments in Chinese patients with sequentially determined TRD are warranted to support or refute these findings. Risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone augmentation to paroxetine 20 mg/d was effective and well tolerated in Chinese patients with TRD. Large-sample studies are warranted to support or refute these findings.
LIMITATIONS?	The current study had no placebo arm, which made it impossible to determine the magnitude of medication effect compared with placebo. The sample size was modest and might not have enough power to detect significant differences among the 5 groups. Medications in this study were fixed-dosed. Therefore, the data from this study may be not applied to daily clinical practice. Because only Han Chinese were included, the results may not be applied to other Chinese populations.
TREATMENT	AUMENTAR PAROXETINA: + Risperidona vs + Valproate vs + Buspirona vs + Trazodona vs + Hormona Tiroidea
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	1

JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	3

## 5.

ID	8252
AUTOR	Fang Y;Yuan C;Xu Y;Chen J;Wu Z;Cao L;Yi Z;Hong W;Wang Y;Jiang K;Gao K;Cui X;Nierenberg AA;
AÑO	2010 Aug
TÍTULO	Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: A double-blind, randomized pilot study in a Chinese population <sup>1211</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as in DSM-IV. TRD as had 2 consecutive unsuccessful antidepressant trials (stage II for Thase and Rush)
SETTING & POPULATION	Inpatients and outpatients chinese: 18-65yo. Age 40.5 ± 11.5 (54% male)
INITIAL N	150
PRIOR TREATMENT	ns
DURATION PRIOR TREATMENT	ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	fixed-dosage treatment of : 1) n= 50, venlafaxine-XR 225 mg/d; 2) n= 55, mirtazapine 45 mg/d; 3) n= 45, paroxetine 20 mg/d
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	8 weeks, drop outs for groups were 1) 8 subjects, 2) 9 subjects and 3) 10 subjects. The groups that concluded the study were 1) n= 37, 2) n= 41 and 3) n= 45.
RESPONSE CRITERIA	as a score 7 or lower on the 17-HRSD
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	HRSD
SECONDARY OUTCOMES	Self-Rating Depression Scale of 50 or lower, CGI
RESULTS	There were no statistical significances between treatment arms in remission rates. Similarly, there were also no significant differences between groups in secondary outcome measure
N at FOLLOW UP	no follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	1)Loss of appetite, 2) Dizziness, 3) Dry mouth, 4) Constipation, 5) Nausea and vomiting, 6) Sweating, 7) Weight gain, 8) Weight loss, 9) Blurred vision, 10) Hypertension
CONCLUSION	This finding is consistent with previous studies, in which second-generation single- or dual-action antidepressants are similarly effective in the treatment of TRD. <sup>23,36</sup> The low dropout and adverse effect rates in the 3 treatment groups suggest that these 3 medications can be used safely in Chinese patients with TRD
LIMITATIONS?	Yes (3)
TREATMENT	AD: venlafaxine-XR, mirtazapine, and paroxetine
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	2
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	4

## 6.

ID	13139
AUTOR	Fitzgerald PB HK;
AÑO	2009a
TÍTULO	A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression <sup>524</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind, two arm
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression MADRS mayor de 20. TRD as at least has failed to a minimum of 2 courses of AD for 6 weeks in current episode (Stage II Thase & Rush 1997)
SETTING & POPULATION	Outpatients: 18-70. Asge 40.95 ± 12.3 (43.13% male)
INITIAL N	51 subjects: 22 males, 29 females
PRIOR TREATMENT	Ns
DURATION PRIOR TREATMENT	various, ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	rTMS. Using a Medtronic Magpro30 magnetic stimulator (Medtronic Inc, MI, USA) using 70mm figure-of-8 coils held in place with a custom-made stand. For all subjects, the rTMS treatment was applied at 10 Hz with an intensity of 100% of resting motor threshold. Thirty trains of 5 s duration with 25 s between trains were applied (1500 pulses per day, 30 000 over 4 weeks) <sup>1</sup> n= 24, standard localization procedure ; <sup>2</sup> n= 27, a neuro-navigation-aided localization
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	5 days a weeks application, for 3 weeks with a extension of one more for patients who achieved at least 25% reduction on MADRS
RESPONSE CRITERIA	ns
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	MADRS at baseline, week 3 and 4 (postoline)
SECONDARY OUTCOMES	BDI-II, Brief Psychiatric Rating Scale (Overall and Gorham, 1962), CORE rating of psychomotor disturbance (Hickie et al, 1990), the Global Assessment of Functioning (GAF) (American Psychiatric Association, 1994), and the Clinical Global Improvements Scale (Guy, 1976). Cognitive assessment: the Hopkins Verbal Learning Test (Arnold et al, 1995), Controlled Oral Word Association Test (Benton, 1996), Digit Span (forwards and backwards) (Wechsler, 1997), and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (Benedict et al, 1996).
RESULTS	The primary result of the study was that there was a greater improvement in MADRS scores in the targeted group when compared with the standard treatment group, and this was also reflected in some of the secondary outcome variables, especially the GAF. But with no significance effect
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	1) site discomfort (four in the targeted and three in the standard group), 2) headache (most mild) (six in the targeted and six in the standard group), 3) One patient in the targeted group reported nausea and a non-specific sense of disorientation.
CONCLUSION	the results of this study suggest that more accurate targeting of DLPFC, specifically BA 9 and the dorsal portion of BA 46, may be more effective than standard rTMS localization methods. However, this effect does require replication in larger samples
LIMITATIONS?	Yes (several)
TREATMENT	EMTr (LDLPC, 10Hz) vs EMTr (neuro-navigation with MRI Scan, 10Hz)
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	2



JADAD BLINDNESS (/2)	2
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	5

## 7.

ID	13142
AUTOR	Fitzgerald PB SA;
AÑO	2007 Oct
TÍTULO	A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression <sup>492</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
1ª CRIBA	NS
DESIGN	Double-blind randomised
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + > 20 MADRS + 2 AD failed for at least 6 weeks in their current episode (mean number of lifetime courses, 5.2; SD, 2.1)
SETTING & POPULATION	NS: 13 hombres + 13 mujeres. (edad media: 41 ± 10,6)
INITIAL N	N= 26.
PRIOR TREATMENT	NS. Constant for 4v weeks prior to the study
DURATION PRIOR TREATMENT	NS
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) RLF: 6 hombres + 5 mujeres. Medtronic Magpro30 stimulator (Medtronic Inc, Minneapolis, Minn) using 70-mm figure of 8 coils. 1-Hz stimulation was applied in 4 trains of 180 seconds' duration (30-second intertrain interval) at 110% of the RMT. 2) LHF: 7 hombres + 8 mujeres. 30 stimulation trains of 5 seconds' duration at 10 Hz and at 100% of the RMT were given per session with an intertrain interval of 25 seconds.
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	3 weeks
RESPONSE CRITERIA	30% menos en MADRS scores
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	MADRS
SECONDARY OUTCOMES	
RESULTS	There was a significant improvement in MADRS scores for the total group across the 3 weeks of the study and no significant difference in the degree of clinical response between the 2 groups. The mean improvement was 23.11 T 28.43% in the right-sided group compared with 28.12 T 27.74% in the left-sided group. Six of the 11 patients in the right treatment group and 9 of the 15 patients in the left treatment group had a greater than 30% reduction in MADRS scores. Only for the right stimulated group, there was a non significant correlation between percentage change in activation signal in the 2 prefrontal voxels with change in MADRS.
N at FOLLOW UP	no follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	NS
CONCLUSION	Lowfrequency repetitive transcranial magnetic stimulation was found to produce a bilateral reduction in task-related activation, in contrast to bilateral increases in activation produced with HFL-TMS. These differences of response were found despite a similar degree of clinical response. Clinical studies are required to establish whether the promising approach of combining LFR-TMS and HFL-TMS <sup>21</sup> is more effective than unilateral treatment and also to study the nature of brain changes resulting from this treatment approach. This may provide some useful information on the brain regions intrinsically linked to treatment response.

LIMITATIONS?	First, our sample size was limited especially in our capacity to demonstrate differences in the subgroup analyses. This especially prevented our capacity to meaningfully conduct more sophisticated analyses, for example, multivariate analyses controlling for baseline differences and/or depression severity. Second, most of the patients were receiving medication throughout which may have confounded the specificity of the brain effects of stimulation. Third, for reasons of scanner access, patients were scanned after 3 weeks of treatment only. Recent studies have shown better responses with longer treatment duration, for example. <sup>7,21</sup> Fourth, because we did not include other stimulation parameters, we cannot be certain about the specificity of these findings. In particular, 1-Hz stimulation applied to the left PFC has been shown to have effects on activity in a number of brain regions, <sup>6</sup> and one study has suggested that it has antidepressant activity. <sup>22</sup> In addition, there were differences in the pulse number and intensity in the 2 groups. These were chosen at the time of planning the study to be the highest dose that we considered justifiable, tolerable, and safe to maximize treatment effects. The similar response rates seen in the treatment groups suggest that this did not act as a major confounder. Finally, in the absence of a control group, the study does not confirm the efficacy of rTMS treatment in depression.
TREATMENT	EMTr (RLF) vs EMTr (LHF)
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	1
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	2

## 8.

ID	8360
AUTOR	Fitzgerald PB;Hoy K;Daskalakis ZJ;Kulkarni J;
AÑO	2009b
TÍTULO	A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression <sup>178</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Amado Rivero
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind, two arm, RCT
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression s in DSM-IV (confirmed with the MINI neuropsychiatric interview). And had failed a minimum of two courses of antidepressant medications for at least 6 weeks in their current episode (mean number of lifetime courses <sup>56.1</sup> , SD <sup>52.6</sup> ).
SETTING & POPULATION	Outpatients: 18-65. Age: 44.33 ± 10.22 (55.55% male)
INITIAL N	27 subjects: 12 women, 15 males
PRIOR TREATMENT	Five patients were not on medication and the others were on either a SSRI (9), TCA (2), MAOI (3), SNRI (3), or a combination of more than one antidepressant (5). Five patients had Electroconvulsive therapy (ECT) for previous depressive episodes (three were considered to have responded and two had not)
DURATION PRIOR TREATMENT	Various
STUDY TREATMENTS GROUPS	rTMS. Using a Medtronic Magpro30 magnetic stimulator (Medtronic Inc, Minneapolis, USA) using a 70mm figure of 8 coil, which was held in place with a stand. At all times the coil was held tangential to the scalp with the handle pointing back and away from the midline at 45°. 1) 16 patients: HFL-rTMS, high-frequency rTMS to the left prefrontal cortex; 2) 11 patients: LFR-rTMS, low-frequency right prefrontal rTMS.
DURATION STUDY TREATMENT &	3 weeks, extensible to 4 weeks. Treatment 5 days a week

DROPOUTS	
RESPONSE CRITERIA	> 50% reduction in MADRS scores
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	At baseline, week 3 and week 4, patients were assessed with the MADRS, the Beck Depression Inventory (BDI), the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the CORE rating of psychomotor disturbance and the Global Assessment of Function (GAF).
SECONDARY OUTCOMES	Cognitive assessments were undertaken at baseline, week 3, and week 4. The battery, designed primarily to measure memory and frontally mediated cognitive processes, included the Brief Visuospatial Memory Test (BVMT), the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT), Controlled Oral Word Associated Test (COWAT), and the digit span subtest from the Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS).
RESULTS	there was a significant improvement in depressive symptomatology over time, as measured by scores on the MADRS, HAMD, BDI, BPRS, CORE, and GAF. There was no significant group difference in the proportion of patients meeting response criteria at study end point; a total of seven (44%) patients in the HFL-rTMS group and five (45%) in the LFR-rTMS group (P5.62, Fisher's exact test). 7 patients with remission (3 in group 1 and 4 in group 2)
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	ns
CONCLUSION	The results of this study suggest that HFL-rTMS and LFR-rTMS are effective in treating major depression, and there appears to be no significant difference in efficacy between the two methods.
LIMITATIONS?	Yes (2)
TREATMENT	EMTr (HighFrequency LDLPC) vs EMTr (LowFrequency RDLPC)
I/E- I/E META	I-I
JADAD RANDOMISATION (/2)	2
JADAD BLINDNESS (/2)	2
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	4

## 9.

ID	8493
AUTOR	Garc+ja-Toro M;Segura C;Gonz+lez A;Perell+ J;Valdivia J;Salazar R;Taranc+n G;Campoamor F;Salva J;De la Fuente L;Romera Ma;
AÑO	2001b Dec
TÍTULO	Inefficacy of burst-suppression anesthesia in medication-resistant major depression: A controlled trial2303
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	NS
DESIGN	Double-blind randomised
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + failed 2 AD at the maximum tolerated dose for at least 6 weeks
SETTING & POPULATION	I/O= 7/13 (48,35 ± 10,03) (40)
INITIAL N	N= 20
PRIOR TREATMENT	Various, including ECT
DURATION PRIOR TREATMENT	NS
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) BSA = 10. 2) Sham= 10
DURATION STUDY TREATMENT &	four sessions of 60 minutes instead of six sessions of 15-30 minutes. 2 times per week. BSA 1 dropout; sham 3 dropouts

DROPOUTS	
RESPONSE CRITERIA	HDRS $\geq$ 50%
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	21-HDRS, MADRS, GCI, and 17-BDI.
SECONDARY OUTCOMES	
RESULTS	limited responses (improvement in excess of 25% but smaller than 50%) in n=2 BSA, n=1 sham. In the BSA group, HDRS changed significantly between pretreatment and second week measurements ( $27.1 \pm 6.1$ vs. $21.1 \pm 8.4$ ; t 2.4, p 0.041). This was not seen with sham-BSA ( $28.6 \pm 5.3$ vs. $26.1 \pm 8.0$ ; t 1.5, p 0.182). However, when changes in HDRS were compared between both groups, they did not reach statistical significance ( $-6.0 \pm 7.3$ vs. $-2.5 \pm 4.5$ ; t -1.08, p 0.3). Depression recurred in the two patients showing response, with HDRS returning to pretreatment values after 1 and 3 months, respectively.
N at FOLLOW UP	Not specified
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	arterial hypotension (n=2), Upon awakening, nausea (n=1 sham, n=1, BSA) and headache (n=1 sham, n=2: BSA)
CONCLUSION	in this controlled double-blind trial comparing BSA with "placebo" (sham-BSA), four 1-hour sessions of BSA have not shown superior efficacy over sham-BSA in treating a sample of patients with severe drug-resistant depression.
LIMITATIONS?	
TREATMENT	Anestesia de supresión repentina
I/E- I/E META	I-E
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	2
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	3

## 10.

ID	8494
AUTOR	García-Toro M;Mayol A;Arnillas H;Capllonch I;Ibarra O;Cresp+i M;Mic+i J;Lafau O;Lafuente L;
AÑO	2001a May
TÍTULO	Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression <sup>2817</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as in DSM-IV. Had failed two trials of AD medication, at maximum doses tolerated, within the therapeutic range, at least 6 weeks.
SETTING & POPULATION	Outpatients: >18. Age: $50.75 \pm 13.45$ (57.14% male)
INITIAL N	40 subjects
PRIOR TREATMENT	Various AD
DURATION PRIOR TREATMENT	Various
STUDY TREATMENTS GROUPS	rTMS. Using a Dantec MagPro device, using a eight-shaped coil. The placement for application was on the left frontal lobe. 1) n= 17, rTMS; 2) n= 18, sham treatment
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	2 weeks treatment (10 consecutives sessions Monday-friday), 2 weeks follow up. 3 dropouts.
RESPONSE CRITERIA	> 50% reduction in MADRS scores

OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), the Clinical Global Impression (CGI) and the 17-item self-report Beck Depression Inventory (BDI).
SECONDARY OUTCOMES	none
RESULTS	No statistical differences were found in the basal scores or in the main demographic variables between the real and sham group. Real HF-rTMS induced a significantly greater decrease than sham stimulation in the HDRS and CGI scores at the end of weeks 2 and 4. HARS significantly decreased in both groups from the first week, whereas no significant change was observed for BDI. Only five patients in the real rTMS group and one patient in the sham group experienced a decrease up to 50% in the HDRS score
N at FOLLOW UP	32 subjects
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	ns
CONCLUSION	Left prefrontal HF-rTMS was effectively associated with antidepressant treatment, although the size effect was small.
LIMITATIONS?	Yes (2)
TREATMENT	EMTr (Left FrontalLobe, 20Hz) vs EMTr simulada (coil rotated 90°)
I/E- I/E META	I-I
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	3

## 11.

ID	8496
AUTOR	Garcia-Toro M;Salva J;Daumal J;Andres J;Romera M;Lafau O;Echevarr+ja M;Mestre Mn;Bosch C;Collado C;Ibarra O;Aguirre I;
AÑO	2006 Jan
TÍTULO	High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression2170
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + TRD (two AD trialsfailes (max.dose, at least 4 weeks)
SETTING & POPULATION	Outpatients: >18. 48,93 ± 12,97 (50%)
INITIAL N	30
PRIOR TREATMENT	various
DURATION PRIOR TREATMENT	ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	1)sham TMS: n=10 ; 2) TMS: n= 10 ; 3) TMS+SPECT:n= 10
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	2weeks treatment + 2 weeks follow up. 3 withdraw from follow up por cambios de tto inaceptables para el estudio
RESPONSE CRITERIA	NS. two patients in the active rTMS group showed more than a 50% decrease in HamD scores and two more than a 25% decrease. In the rTMS+SPECT group, two patients had more than a 50% decrease in HamD scores, and three had more than a 25% decrease. Finally in the sham rTMS group, two patients showed a greater than 25% HamD decrease
OUTCOME MEASURES	21-HAMD, CGI

INSTRUMENTS	
SECONDARY OUTCOMES	none
RESULTS	In comparisons of the three groups in pairs, no statistical differences in the HamD and GCI score changes were found during the study. Only when the 20 patients were combined did active rTMS result in a significantly greater decrease in the HamD score than sham rTMS at the end of week 2
N at FOLLOW UP	27
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	1) scalp discomfort; 2) muscle tension headache
CONCLUSION	combined 20+1-Hz rTMS was effective, but no additional advantages were obtained by focusing rTMS on areas identified by single photon emission tomography as showing high versus low levels of functional activity
LIMITATIONS?	Yes
TREATMENT	EMTr vs sham vs EMTr + SPECT (single photon emission computed tomography)
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	1
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	3

## 12.

ID	13256
AUTOR	Kauffmann CD CMMB;
AÑO	2004
TÍTULO	Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study <sup>328</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
1ª CRIBA	SE
DESIGN	ESTUDIO PILOTO. Double-blind, placebo controlled
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + failure to respond two adequate AD for 8 weeks
SETTING & POPULATION	Outpatients: 18-65. Age: 51.7 ± 17.2 (5.88% male)
INITIAL N	12
PRIOR TREATMENT	various
DURATION PRIOR TREATMENT	various
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 5; sham rTMS (45° from the scalp) ; 2) rTMS: n= 7 (1Hz)
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	2 weeks, 10 treatments
RESPONSE CRITERIA	Response was defined as a ≥ 50% decrease in the HAM-D total score from baseline
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	HAMD-21 at baseline, 1 week (5 sessions) and end (2 weeks)
SECONDARY OUTCOMES	SCL-90
RESULTS	Response was achieved in 4 of 7 patients (57%) in active group and 2 of 5 (40%) in sham group. Similarly, when using a final Ham-D score of ≤10 as improvement criterion, 4 subjects (57%) in the rTMS group but only 1 (20%) in the placebo group met this criterion.

N at FOLLOW UP	Not specified (at 2-3 months most patients in treatment group relapsed; at 2-3 weeks patients from sham group)
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	None reported
CONCLUSION	rTMS remains an experimental therapy, awaiting more definitive evidence of its efficacy. We need to know more about the characteristics of the patients who benefit from rTMS, the optimal form of treatment delivery (indices such as frequency, intensity, pulse duration, and stimulation site), the magnitude and persistence of therapeutic effects, the capability of sustaining improvement, and the risks of treatment
LIMITATIONS?	Yes
TREATMENT	EMTr (RPF) vs Sham
I/E- I/E META	I-I
JADAD RANDOMISATION (/2)	1
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	2

### 13.

ID	14175
AUTOR	Kopell BH;Halverson J;Butson CR;Dickinson M;Bobholz J;Harsch H;Rainey C;Kondziolka D;Howland R;Eskandar E;Evans KC;Dougherty DD;
AÑO	2011 Nov
TÍTULO	Epidural cortical stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for refractory major depressive disorder
REVISOR	Alia Pérez, Amado Rivero
1ª CRIBA	NS
DESIGN	Single-blind randomised
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + 28-HAMD $\geq 20$ + GAF < 60 + 4 AD fallidos de diferentes clases a dosis terapéuticas por un período de tiempo adecuado (según investigador) incluyendo ECT, VNS y psicoterapia.
SETTING & POPULATION	NS 49,18 $\pm$ 5,95 (54,54)
INITIAL N	10
PRIOR TREATMENT	various
DURATION PRIOR TREATMENT	various
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 6. 50Hz estimulación continuada. 2) n=5. sham stimulation
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	8 weeks
RESPONSE CRITERIA	Efectividad 28-HAMD $\geq 50\%$ reduction
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	28-HAMD
SECONDARY OUTCOMES	MADRS+GAF+QLES + MINI+ GCI
RESULTS	we observed a trend toward improvement for all major outcome measures for the active group vs the sham group, although none of these differences was statistically significant. Over the first 16 weeks of the study, we observed that clinical improvement in the primary outcome measure (HDRS) was significantly correlated with electrode distance from the precentral sulcus with a roughly bimodal distribution in which electrodes placed posterior to the aforementioned target site appeared to be less efficacious than those placed at or anterior to the target site. During the following 21 months, we observed a

	significant improvement in outcome scores for the HDRS, MADRS, and GAF but not for the QLES. With regard to the HDRS, which was the primary outcome measure for the study, 6 patients had a $\geq 40\%$ improvement and 5 patients had a $\geq 50\%$ improvement at some point during the study. Overall, 4 subjects achieved remission at some point during the study (HDRS < 10)
N at FOLLOW UP	21 months
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	There were no surgery-related adverse events such as intracranial hemorrhage, infection, or hardware complications. We also did not observe any serious stimulation-related side effects (eg, seizures), significant adverse neuropsychiatric phenomena (eg, hypomania, mania, or psychosis), or adverse cognitive effects (eg, workingmemory deficits) among the 11 patients in the study. From Study Dissolution to Explantation two adverse events were noted: a bone flap infection after the explantation surgery, one patient completed suicide initially excluded from efficacy follow-up owing to protocol violation in the baseline period trying suicide before.
CONCLUSION	Although this study is preliminary, it indicates that EpCS appears to be a potentially safe approach in the treatment of refractory MDD. There were no major complications in terms of the surgical implantation procedure, neuropsychological functioning, or hardware-related issues. This underscores the potential advantage of EpCS over DBS as a means of surgical neuromodulation for MDD; the less invasive approach of EpCS obviates the need to penetrate brain parenchyma. In addition, PET FDG studies demonstrated that higher baseline rCMRG in the DLPFC correlated with subsequent clinical response to EpCS and that longterm treatment with EpCS resulted in increased rCMRG in the DLPFC. These supplementary preliminary PET studies suggest that baseline neuroimaging may ultimately prove useful for patient selection and may provide clues as to the mechanism of action of EpCS
LIMITATIONS?	
TREATMENT	Estimulación Cortical Epidural
I/E- I/E META	I-E
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP	1
DROPOUTS (/1)	
JADAD TOTAL (/5)	3

## 14.

ID	9617
AUTOR	Levkovitz Y;Harel EV;Roth Y;Braw Y;Most D;Katz LN;Sheer A;Gersner R;Zangen A;
AÑO	2009 Oct
TÍTULO	Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: Evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients <sup>1347</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Amado Rivero
1ª CRIBA	NS
DESIGN	Single-blind (rater)
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + 2 AD failed
SETTING & POPULATION	O= 18-65yo
INITIAL N	65
PRIOR TREATMENT	NS
DURATION PRIOR TREATMENT	NS
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) H1 n=20: unilateral; 2) H2 n= 20: bilateral; 3) H1L n= 20 SHAM (10 at 110% and 10 at 120%)



DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	20 sesiones en días semanales durante 4 semanas. Dropouts: 10 (2 respondieron bien antes de finalización del estudio, 1 molestias sensoriales, 3 no cooperativos con el personal, 1 empezó ECT y 3 quisieron dejarlo). No diferencia sistemáticas en los abandonos entre grupos de tratamiento
RESPONSE CRITERIA	Rp: 24-HAMD $\geq$ 50%. Rm: 24-HAMD < 10
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	24-HAMD
SECONDARY OUTCOMES	HAM-A + CGI-I + BDI-II-SR + PSQI + CANTAB
RESULTS	<p>By the primary efficacy time point of 5 weeks (visit 21), 47% (9/19) of the patients treated with the H1-coil, 30% (6/20) of the patients treated with the H2-coil, 60% (6/10) of the patients treated with the H1L-120% coil, and none (0/8) of the patients treated with the H1L-110% coil reached the defined response criteria. These differences were statistically significant (P5.0331, Fisher exact test). Remission rates at 5 weeks for the H1, H2, and H1L-120% treatment groups were 42% (8/19), 10% (2/20), and 50% (5/10), whereas in the H1L-110% treatment group no (0/8) patients remitted. These differences were statistically significant (P5.0092, Fisher exact test), showing evidence of the superior efficacy of the higher intensity treatments (H1, H2, and H1L-120%) over the more superficial stimulation induced by the H1L-110% coil, in which no patients responded or remitted, and the tendency for greater response rates and remission rates induced by left rather than bilateral stimulation. The self-rated BDI-II was used to assess the subjective evaluation of patients. Analysis of these scores revealed a similar pattern to that obtained by the HDRS scores. A significant treatment x visit interaction effect was found (F(3,58)56.42; P50.0008; RMANOVA), expressing differences in the slopes of change over time between treatment groups. Mean percentage HDRS improvement of patients from the four treatment groups were 52%, 42%, 49%, and 12% for the H1, H2, H1L-120% and H1L-110%, respectively. Thus, it was concluded that patients treated with the H1L-110% coil had a notably reduced benefit from treatment compared with the other groups. The clinical global impression severity (CGI-S) and Hamilton anxiety rating scale (HAM-A) scores showed no significant differences among the treatment groups at baseline, but a significant treatment x visit interaction. Mean percent improvements by visit 21 were 40%, 26%, 39%, and 7% in the CGI-S, and 52%, 39%, 52%, and 14% in the HAM-A for the H1, H2, H1L-120%, and H1L-110% groups, respectively. No significant baseline differences among groups or treatment x visit interaction were found in the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scores. However, PSQI scores tended to decrease over time. Overall, no negative impact on cognition was observed (Figure 3). In fact, many cognitive domains in which depressive patients were significantly impaired at baseline improved over time and normalized, especially in the groups receiving deep left-lateralized treatments (the H1 and H1L-120% treatment groups). Patient's age was found to be associated with treatment efficacy, somewhat benefiting older patients.</p>
N at FOLLOW UP	3 months: 61%, 57%, 40%, and 50% of patients from the H1, H2, H1L-120%, and H1L-110% groups, respectively, participated in the follow-up. 41% of subjects had resumed antidepressant medication. The response rates among patients who participated in visit 22 were 63%, 50%, 60%, and 37%, and remission rates among these patients were 52%, 25%, 50%, and 25%, for the H1, H2, H1L-120%, and H1L-110% groups, respectively
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	The treatment was well tolerated and there was no neuropsychologic deterioration or physical adverse events, aside from headaches responsive to paracetamol
CONCLUSION	All DTMS H-coils exhibited adequate safety in the different methodologies used to treat treatment-resistant depression. Treatment with H-coils providing preferential stimulation over deep left PFC regions yielded higher response and remission rates than those induced by deep bilateral stimulation, or superficial stimulation, which was not effective at all. The effect of treatment was further observed in the rehabilitation of impaired cognitive performance. Treatment with the three H-coil designs administered over the PFC at a high-stimulation intensity of 120% MT (H1, H2, and H1L-120%) was found to produce a significant amelioration of depression symptoms. This was revealed by response and remission rates, HDRS, and CGI scores, as well as by self-rated measures (i.e., BDI) and most secondary clinical and cognitive outcome measures. The

	clinical response was sustained, as evident in the 3-month follow-up. The intensity of stimulation was found to be a critical factor in the therapeutic effect of DTMS emphasizes the importance of higher stimulation intensities in TMS studies. The laterality of stimulation was also found to play an important role; overall, these data suggest that highfrequency stimulation over the left PFC is more effective than over both hemispheres in depressive patients
LIMITATIONS?	The ability of the H-coils to effectively stimulate deeper neuronal structures is obtained at the cost of a wider distribution of the electrical field in the brain, and thus a loss of focality (ref.19,20). a double-blind sham-controlled study with a larger sample size is required
TREATMENT	EMTP uni/bilateral
I/E- I/E META	I-E
JADAD	2
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	0
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	3

## 15.

ID	BM1
AUTOR	Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M.E., Kathmann, N., Mikhael, P., Ella, R., Philipp Rupprecht P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N., Möller,H.
AÑO	2002
TÍTULO	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression: Relation between Efficacy and Stimulation Intensity
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind sham controlled
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM IV + at least two antidepressant trials of adequate duration and dosage without significant clinical improvement
SETTING & POPULATION	Inpatients.Age 58.37 ± 4.8 (30% male)
INITIAL N	30
PRIOR TREATMENT	The dosage of the current unsuccessful antidepressant treatment or psychotropic medication was kept constant for at least three weeks prior to rTMS and during trial
DURATION PRIOR TREATMENT	various
STUDY TREATMENTS GROUPS	Using a Magstim Rapid stimulator (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK) was used with a focal 70 mm figure-eight shaped coil. 1500 stimuli/day, 10 Hz, 10 s, 15 trains, 30 s intertrain- interval 1) n= 10, 100% rTMS; 2) n= 10, 90% rTMS y 3) sham rTMS (the coil was angled at 90°)
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	Two weeks
RESPONSE CRITERIA	≥ 50% HRSD score reduction from baseline
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	21-HRSD and MADRS at baseline, as well as after one and two weeks of rTMS.
SECONDARY OUTCOMES	A 7-point clinical global impression (CGI) of severity scale was used as overall outcome measure.
RESULTS	In the 100% MT group, two remitters (HRSD score 9), three responders and two partial responders (50% HRSD score reduction 25%) were found after rTMS treatment (Table 2). After 90% MT rTMS, one remitter, two responders and no partial responders were detected. Following sham rTMS, only two partial responders were found.
N at FOLLOW UP	No

ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	No severe side effects of rTMS were observed. Five patients reported an aversive tactile artifact during rTMS (two patients with 100%, three with 90% and none with sham rTMS) and five patients experienced the rTMS as generally unpleasant (two patients with 100%, three with 90% and none with sham rTMS). Mild headaches and numbness of the left temple were reported by two patients. In another patient, a migraine attack occurred within four hours after sham rTMS.
CONCLUSION	The interpretation of our findings is limited by the small sample size and the comparison of only three conditions, none of which exceeded 100% MT intensity for safety concerns. Therefore, we regard our findings as preliminary. As the hypothesized relationship between intensity and efficacy has major implications for the therapeutic use of rTMS, further studies are needed to prove this hypothesis and investigate rTMS over a larger range of MT-related intensities
LIMITATIONS?	Yes
TREATMENT	EMTr (HighFrequency LDLPFC, 10Hz) vs EMTr (LowFrequency LDLPC) vs sham
I/E- I/E META	I-I
JADAD RANDOMISATION (/2)	1
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	3

## 16.

ID	13530
AUTOR	Rosa MA GWP;
AÑO	2006 Dec
TÍTULO	Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study 414
REVISOR	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
1ª CRIBA	NS
DESIGN	Single-blinded (raters)
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + SCID + 17-HAMD $\geq 22$ + falta de respuesta a 2 AD de clases diferentes (incluyendo Litio u hormona tiroidea en al menos uno de los ttos)
SETTING & POPULATION	I/O: 18-65 años
INITIAL N	42 (edad media $43.6 \pm 10.5$ años) 52,38% hombres
PRIOR TREATMENT	NS
DURATION PRIOR TREATMENT	NS
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 15 ECT; 2) n= 20 rMTS al 100% a 10Hz
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	4 semanas
RESPONSE CRITERIA	Rp: 17-HAMD $\geq 50\%$ . Rm: 17-HAMD $\leq 7$
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	17-HAMD + VAS + CGI
SECONDARY OUTCOMES	Batería neuropsicológica: WAIS-R (vocabulario y cubos) + secciones del WMS (Weshler Memory Scale; Wechsler D (1987). Weschler Memory Scale - Revised Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation) + RBMT (Wilson BA, Baddeley AD, Cockburn JM (1991). The Rivermead Behavioural Memory Test (2nd edn). Suffolk: Thames Valley Company.)

RESULTS	No existen diferencias significativas entre los grupos en línea base. Tampoco efecto de grupo o en la interacción grupo x tiempo. Hubo un efecto significativo de tiempo, encontrando que las medidas cambiaron de forma similar en los dos grupos de tratamiento. The percentage of responders (reduction of $\geq 50\%$ on HDRS scores) was 40% (n=6) in the ECT group and 50% (n=10) in the rTMS group (Figure 3). This difference was not significant (p=0.557). Likewise, there was no significant difference (p=0.631) in the percentage of remissions (final score $\leq 7$ on HDRS) in both groups y 20% (n=3) in the ECT group and 10% (n=2) in the TMS group (Figure 3). Performing an ITT analysis and given that dropout patients only completed the baseline evaluation, we found 30% responders in the ECT group and 45% in the rTMS group (no significant difference between the two groups, p=0.35); and 9% of remissions for the rTMS and 15% for the ECT group (p=0.65). COGNITIVE EFFECTS: For most of the tests, patients in the ECT group had a trend of worsening in the neuropsychological performance after 2 wk and 4 wk of treatment, while for the rTMS groups, the tests did not change or showed a slight improvement after the treatment
N at FOLLOW UP	No
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	NS
CONCLUSION	The present results show a similar response rate between ECT and rTMS, enlarging the body of literature supporting rTMS as an important tool in the treatment of unipolar depression. This result gives additional evidence to support the use of rTMS as an alternative treatment in severe cases of MD, with the advantage of avoiding general anaesthesia and other ECT-related complications (e.g. cardiovascular and pulmonary), as well as being more cost-effective than ECT.
LIMITATIONS?	Sample size, no control group. Results from this study were limited because evaluation was not blinded and ECT patients continued to receive antipsychotics whereas rTMS patients received only benzodiazepine
TREATMENT	EMTr y TEC
I/E- I/E META	I-E
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	2

## 17.

ID	16078
AUTOR	Rosso G; Rigardetto S; Bogetto F; Maina G;
AÑO	2011 Aug
TÍTULO	A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of ssri-resistant major depression
REVISOR	Alia Pérez, Amado Rivero
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Single-blind RCT parallel group
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as DSM-IV-TR + to be resistant to two adequate SSRI treatments (full therapeutic dose for at least 4 consecutive weeks) evaluated through the Antidepressant Treatment History Form — ATHF (Oquendo et al., 2003; Sackeim, 2001)
SETTING & POPULATION	Outpatients: > 18yo. Age: 47.1 ± 12.86 (32.61% males)
INITIAL N	49 subjects
PRIOR TREATMENT	Varios NS
DURATION PRIOR TREATMENT	at least 4 weeks

STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 29, duloxetine; 2) n= 22, bupropion; Concomitant benzodiazepines were allowed as needed to ameliorate anxiety or insomnia on weeks 1 and 2: lorazepam (or equivalents) ≤1 mg/day.
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	6 weeks; Droupouts: 2 in duloxetine group due to the fact that patients didn't take any medication (n=1) or stopped medication because of side effects (headache and nausea, n=1); n=1 in bupropion grou due to side effects (restlessness and worsening of insomnia)
RESPONSE CRITERIA	NS
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	17-HAM-D
SECONDARY OUTCOMES	CGI-S, CGI-I, GAF
RESULTS	No statistically significant difference emerged between the two groups at any postbaseline assessment, neither on mean scores of rating scales nor on qualitative efficacy measures.
N at FOLLOW UP	No follow up; 46 patients in ITT analysis (25 duloxetine y 21 bupropion)
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	
CONCLUSION	This preliminary results to support the hypothesis that in patients unresponsive to SSRIs the administration of antidepressants with different mechanisms of action is an effective switching strategy.
LIMITATIONS?	Yes (3)
TREATMENT	AD duloxetine vs bupropion
I/E- I/E META	I-E
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	3

## 18.

ID	13558
AUTOR	Santos MA RFH;
AÑO	2008
TÍTULO	Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study 551
REVISOR	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind RCT
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression by DSM-IV and Thase and Rush stage II: failure to respond to treatment with at least 2 antidepressants of different classes at the maximum-tolerated dose for at least 6 weeks and absence of psychotic symptoms
SETTING & POPULATION	Outpatients: 18-65yo. Age: 40.4 ± 10.2 (26.47% male)
INITIAL N	34 subjects
PRIOR TREATMENT	The antidepressants used by the patients were continued at the highest tolerated therapeutic doses throughout the whole study, as were other preexisting medications, such as benzodiazepines, antihypertensives, and contraceptives.
DURATION PRIOR TREATMENT	various, depending on patient
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n=17, AD + augmentation with lamotrigine; Lamotrigine doses were titrated upward, in off-label parameters, from 50 mg/day in the first 2 weeks to 100 mg/day in the third and fourth weeks and 200 mg/day from the fifth week on. 2) n= 17 AD + placebo
DURATION STUDY	8 weeks. Dropouts of 3 in the lamotrigine group and 4 in the placebo group.

TREATMENT & DROPOUTS	
RESPONSE CRITERIA	at least 50% from baseline on the MADRS and a final score $\leq 2$ on the CGI
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Clinical Global Impressions (CGI) scale. Biweekly
SECONDARY OUTCOMES	Safety was assessed by keeping record of the treatment emergent adverse events and determining changes in body weight, pulse frequency, and blood pressure
RESULTS	no significant difference was observed in respect to the score obtained for symptom intensity according to the MADRS and CGI scale
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	In the lamotrigine group was nausea in 44% (7 of 16) of the patients, followed by rash and dyspepsia in 19.0% (3 of 16) of the patients. In the placebo group were headache and dizziness in 31% (5 of 16) of the patients, followed by nausea and cardiac symptoms in 25% (4 of 16), dyspepsia and other symptoms in 12.5% (2 of 16), and rash, memory problems, and concentration difficulties in 6% (1 of 16)
CONCLUSION	although it was safe, lamotrigine was not found to be an efficient augmentation agent in treatment-resistant depression. Small sample size, higher chronicity, and refractoriness may be related to treatment failure
LIMITATIONS?	Yes (5)
TREATMENT	AUMENTAR AD + Lamotrigina vs AD + placebo
I/E- I/E META	I-E
JADAD	2
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	2
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	4

## 19.

ID	11068
AUTOR	Schindler F; Anghelescu IG;
AÑO	2007 May
TÍTULO	Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: A randomized, open-label study 2579
REVISOR	Alia Pérez, Amado Rivero
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Open-label randomised
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as in DSM-IV-TR and TRD was defined as nonresponse to at least two trials of different classes of antidepressants for a duration of at least 6 weeks
SETTING & POPULATION	Inpatients: 18-65 years old. 47.7 $\pm$ 13.5 (50% males)
INITIAL N	34 subjects:
PRIOR TREATMENT	AD ns
DURATION PRIOR TREATMENT	various ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 17 lamotrigine-add-on; 2) n= 17, lithium augmentation
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	8 weeks
RESPONSE CRITERIA	remission (HRSD $\leq 7$ points), response (more than 50% reduction of initial HRSD-score) and partial response (25-49% reduction of initial HRSDscore).
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	HDRS, CGI weekly

SECONDARY OUTCOMES	None
RESULTS	After 8 weeks of treatment, 23% of the LTG group (n=4) and 18% (n=3) of the Li group achieved remission, 53% of the LTG group (n=9) vs. 41% in the Li group (n=7) responded to treatment and 47% of the LTG group (n=8) vs. 35% of the Li group (n=6) showed at least a partial response. According to the CGI-improvement score, 53% of the LTG group and 48% of the Li group were 'much or very much improved'.
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	dry mouth (LTG n=2; Li n=3), blurred vision (LTG n=2, Li n=3), nausea (LTG n=2; Li n=2), headache (LTG n=4; Li n=3), tremor (LTG n=2; Li n=5), weight gain (LTG n=1; Li n=3), vertigo (Li n=4), constipation (LTG n=1; Li n=2), diarrhea (LTG n=2; Li n=4).
CONCLUSION	The add-on of lamotrigine to antidepressive medication revealed comparable results in most outcome measures as a lithium augmentation. Owing to small sample size no conclusions regarding similar efficacy can be drawn from our data
LIMITATIONS?	Yes (4)
TREATMENT	AUMENTAR AD + Lamotrigina vs AD + Litio
I/E- I/E META	I-E
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	0 open label
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	2

## 20.

ID	11223
AUTOR	Shelton RC;Tollefson GD;Tohen M;Stahl S;Gannon KS;Jacobs TG;Buras WR;Bymaster FP;Zhang W;Spencer KA;Feldman PD;Meltzer HY;
AÑO	2001 Jan
TÍTULO	A novel augmentation strategy for treating resistant major depression <sup>137</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Double-blind
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as in DSM-IV. TRD was defined retrospectively by history of failure to respond to antidepressants of two different classes, one of which was not an SSRI, after at least 4 weeks of therapy at an acceptable therapeutic dose. A score $\geq 20$ on the 21-item Hamilton Depression Rating Scale to entry
SETTING & POPULATION	Outpatients. Age: $42 \pm 11$ (25% male)
INITIAL N	34 subjects in open label phase (1) /28 double blind phase (2)
PRIOR TREATMENT	AD ns
DURATION PRIOR TREATMENT	various ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	Three phases in the study: 1) 6 week open-label screening phase in which fluoxetine was given in escalating doses. Patients were titrated from an initial fluoxetine dose of 20 mg/day to the maximum tolerable dose, up to 60 mg/ day. ; 2) 8-week double-blind trial in which nonresponders to fluoxetine were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive olanzapine plus placebo ("olanzapine"), fluoxetine plus placebo ("fluoxetine"), or olanzapine plus fluoxetine ("combination"); 3) 8-week open-label extension of olanzapine plus fluoxetine therapy. Only patients who successfully completed the double-blind phase were eligible to enter the open-label phase
DURATION STUDY TREATMENT &	8 weeks. 6 dropouts between phase I and II

DROPOUTS	
RESPONSE CRITERIA	≥50% improvement on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	HDRS
SECONDARY OUTCOMES	ns
RESULTS	Fluoxetine monotherapy produced minimal improvement on various scales that rate severity of depression. The benefits of olanzapine monotherapy were modest. Olanzapine plus fluoxetine produced significantly greater improvement than either monotherapy on one measure and significantly greater improvement than olanzapine monotherapy on the other measures after 1 week.
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	Ataxia, somnolence, asthenia, headache, dry mouth, and nervousness. increased appetite, weight gain (more with olanzapine)
CONCLUSION	the combination of olanzapine with fluoxetine in patients with treatment-resistant, nonpsychotic, unipolar depression produced superior improvements over either agent alone across a variety of measures.
LIMITATIONS?	Yes (2)
TREATMENT	AA + AD vs AA vs AD
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	1
JADAD BLINDNESS (/2)	1 (three phases, two open label)
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	3

## 21.

ID	11289
AUTOR	Siwek M;Dudek D;Paul IA;Sowa-Ku-çma M;Zi-Öba A;Popik P;Pilc A;Nowak G;
AÑO	2009 Nov
TÍTULO	Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: A double blind, placebo-controlled study5083
REVISOR	Alia Pérez, Amado Rivero
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Placebo controlled, double-blind
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as DSM-IV. TRD as 6-grade treatment resistant criteria by Thase and Rush (1997).
SETTING & POPULATION	outpatients: 18-65 yo. Age:: 45.93 ± 5.93 (33.33% males)
INITIAL N	60 subjects:
PRIOR TREATMENT	AD ns
DURATION PRIOR TREATMENT	various ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 30, imipramine (~140 mg/day) + placebo (once daily); 2) n=30, imipramine + zinc supplementation (25 mgZn/day)
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	12 weeks, 10 dropouts for side effects
RESPONSE CRITERIA	“much” or “very much improved” in CGI scale plus at least 50% reduction of MADRS (MADRS/CGI criteria) scores or HDRS scores (HDRS/CGI criteria). Remission was defined as: “very much improved” on the CGI scale plus scores on MADRS (MADRS/CGI criteria)≤10 or HDRS (HDRS/CGI criteria)≤7 or BDI (BDI/CGI criteria) ≤9.



OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	CGI, BDI, HADRS and MADRS; before the treatment and 2, 6 and 12 weeks after its commencement
SECONDARY OUTCOMES	ns
RESULTS	No significant differences in outcome measures scores between zinc-supplemented and placebo-supplemented antidepressant treatment. However, zinc supplementation significantly reduced depression scores and facilitated the treatment outcome in antidepressant treatment resistant patients
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	Dry mouth, dizziness, drowsiness, constipation, tachycardia, urination disturbances, headaches, visual disturbances.
CONCLUSION	Zinc supplementation augments the efficacy and speed of onset of therapeutic response to imipramine treatment, particularly in patients previously nonresponsive to antidepressant pharmacotherapies
LIMITATIONS?	No
TREATMENT	AUMENTAR imipramina + Zinc vs imipramina + placebo
I/E- I/E META	I-E
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	2
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	1
JADAD TOTAL (/5)	4

## 22.

ID	11312
AUTOR	Sobi+ø J; Jarz-åb M; Hese RT; Siero+ä A; Zyss T; Gorczyca P; Gierlotka Z; Pudlo R; Matysiakiewicz J;
AÑO	2010 Jun
TÍTULO	Therapeutic efficacy assessment of weak variable magnetic fields with low value of induction in patients with drug-resistant depression <sup>4587</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE
DESIGN	RCT single or double blind?
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as in DSM-IV. TRD as two unsuccessful courses of anti-depressive therapy, with at least two anti-depressive drugs from different groups, administered in relatively high doses for at least six weeks.
SETTING & POPULATION	outpatients: 18-65 yo. Age: no reporta media de edad (15,38% male)
INITIAL N	30 subjects: 26 females, 4 males
PRIOR TREATMENT	AD ns
DURATION PRIOR TREATMENT	ns
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 14 (12 women, 2 men), fluvoxamine (150mg daily; administration of the drug initiated 14 days before magnetostimulation, at 50 mg/day during week -2 and at 100 mg/day during week -1) + weak variable magnetic field using the VIOFOR JPS in active mode; 2) n= 16 (14 women, 2 men), fluvoxamine + VIOFOR JPS device in placebo mode.
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	15 exposures to magnetic fields, once daily during three weeks
RESPONSE CRITERIA	ns
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	21-HDRS, MADRS, BDI, before, at day 7 and day 15.
SECONDARY OUTCOMES	ns
RESULTS	After 15 days of treatment a highly significant difference appears between the

	magnetic field-treated group and the group of patients treated with placebo: in the treated group the HDRS score and the BDI result were 40.64% and 38.98% lower, respectively, than in the group receiving placebo ( $p < 0.001$ , Mann-Whitney U test); for MADRS score the difference was almost two-fold (45.98%, $p < 0.001$ ).
N at FOLLOW UP	No follow up
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	ns
CONCLUSION	adding a two-week low-induction variable magnetic field stimulation to a classical pharmacologic therapy reduces the intensity of symptoms in patients with drug-resistant depressive disorders.
LIMITATIONS?	No
TREATMENT	Magnetoestimulación
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	1
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	2

### 23.

ID	13608
AUTOR	Sokolski KN CJBBDDE;
AÑO	2004 Feb
TÍTULO	Once-daily high-dose pindolol for SSRI-refractory depression <sup>329</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Lilisbeth Perestelo
1ª CRIBA	SE?
DESIGN	Double-blind
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	Depression as in DSM-IV + had failed treatment for at least 2 months with adequate doses of at least two other antidepressants.
SETTING & POPULATION	Outpatients: 18-65yo. NON REPORTED (mean age or % of males)
INITIAL N	9 subjects: 1 woman, 8 men
PRIOR TREATMENT	All were receiving paroxetine 40 mg in the morning for at least 2 months prior to study entry with lack of therapeutic response (Hamilton depression score) <sup>21</sup> and none were receiving other psychotropic agents. In addition to paroxetine more than two months with different AD
DURATION PRIOR TREATMENT	
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 4, AM pindolol 7.5 mg; 2) n= 5, placebo
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	4 weeks
RESPONSE CRITERIA	not specifiede
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	HAM-D, tHAM-A, Bech-Rafaelsen Melancholia Scale, and the Zung Depression Inventory. At baseline and weeks 1, 2, 3, and 4
SECONDARY OUTCOMES	ns
RESULTS	subjects treated with augmentative pindolol experienced a 50% decrease in HAM-D scores within an average of 2.5 weeks of treatment, and continued to respond more robustly at each successive study visit. In addition, 75% of patients (three out of four) receiving pindolol achieved HAM-D scores F7 by the end of treatment (subjects 2-4 scored 2, 6, 7, respectively). The one remaining pindolol patient, whose HAM-D score was the highest at baseline (28), decreased to 9.4.

N at FOLLOW UP	No
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	1) dizziness and 2) a five-point decrease in systolic/diastolic blood pressure associated with pindolol
CONCLUSION	results obtained here suggest that larger scale, placebo-controlled studies of pindolol 7.5 mg, both immediate and sustained release, are warranted in SSRI-refractory patients
LIMITATIONS?	no
TREATMENT	AUMENTAR Paroxetine + Pindolol vs Paroxetine + placebo
I/E- I/E META	I-E
JADAD	1
RANDOMISATION (/2)	
JADAD BLINDNESS (/2)	1
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	2

## 24.

ID	12831
AUTOR	Suffin SC;Emory WH;Gutierrez N;Arora GS;Schiller MJ;Kling A;
AÑO	2007 Dec
TÍTULO	A QEEG database method for predicting pharmacotherapeutic outcome in refractory major depressive disorders <sup>26</sup>
REVISOR	Alia Pérez, Wenceslao Peñate
1ª CRIBA	SE
DESIGN	Múltiple-ciego
DIAGNOSIS & STAGING METHOD & ADEQUACY OF AD	DSM-IV + 2 AD fallidos
SETTING & POPULATION	NE: 18-65. 43,5 ± 19,19 (69,23%)
INITIAL N	13
PRIOR TREATMENT	NE
DURATION PRIOR TREATMENT	NE
STUDY TREATMENTS GROUPS	1) n= 6: medicación según psiquiatra; 2) n= 7: medicación según EEGC
DURATION STUDY TREATMENT & DROPOUTS	6 semanas; NE
RESPONSE CRITERIA	
OUTCOME MEASURES INSTRUMENTS	BDI + HAMD
SECONDARY OUTCOMES	CGI
RESULTS	Este ECA comparó resultados en el TDM crónico resistente al tratamiento de las prescripciones psiquiátricas de medicación con o sin la predicción de resultados siguiendo un un EEGC. Se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el pretratamiento y post-tratamiento en las puntuaciones de HAMD y BDI para los pacientes tratados sin la ayuda del EEGC (25%, 11% respectivamente) frente a los tratados con la ayuda del EEGC (60%, 50% respectivamente). Así mismo, las puntuaciones en la CGI fue en los pacientes tratados sin la ayuda de 0 ó 1 y en el grupo tratado siguiendo el EEGC, 3 pacientes tuvieron una puntuación final de 3 y 4 pacientes una puntuación final de 2. Sólo uno de seis pacientes mostró una mejora clínica con la opción de medicación no guiada por el EEGC, comparado a seis de siete pacientes tratados siguiendo la lectura del EEGC.

---

N at FOLLOW UP	No
ADVERSE OR COLATERAL EFFECTS	Sin reportar
CONCLUSION	Los autores concluyen que el tratamiento de los pacientes con depresión crónica refractaria siguiendo los datos del EEGC puede ayudar a realizar una elección más adecuada de la medicación para cada paciente, consiguiendo así mejores efectos antidepressivos.
LIMITATIONS?	Tamaño de la muestra y cegamiento de los clínicos que daban el tratamiento
TREATMENT	AD prescrito con ayuda de EEG
I/E- I/E META	I-E
JADAD RANDOMISATION (/2)	1
JADAD BLINDNESS (/2)	2
JADAD FOLLOW UP DROPOUTS (/1)	0
JADAD TOTAL (/5)	3

---

ANEXO VIII

HOJA DE EXTRACCIÓN DE DATOS META-ANÁLISIS

AUTHOR	COMPARISON	MEASURES	INTERVENTION GROUP I	INTERVENTION GROUP II
Avery, 2006 (ID1256)	rTMS vs Sham	N= 68	n= 35	n= 33 (SHAM)
		N(end)= 62	n= 32	n= 30
		Age, Years	44.3 (10.3)	44.2 (9.7)
		Gender: F/M (% Female)	21/14 (60%)	16/17 (52%)
		Dropouts= 6	n= 3	n= 3
		Response 17-HDRS $\geq$ 50% reduction	11/35	2/33
		Remission 17-HDRS $\leq$ 8	7/35	1/33
		Decrease symptoms severity (BDI)	11.3 points (SD= 12.8)	4.8 points (SD= 8.5)
		Follow up, N	11	2
		Relapse 2 weeks, N	0	1
		Relapse 1 month follow up, N	1	
		Relapse 2 month follow up, N	1	
		Relapse 3 month follow up, N	1	
		Relapse 4 month follow up, N	1	1
		Relapse 5 month follow up, N	1	
		Dropout 1 month follow up, N	1 (side effects)	
Blindness guessing, end of study	58% (19/33)	43% (13/30)		
Ended 6 month follow up N	5 (44%) Mean= 4.6 $\pm$ 2.7			

AUTHOR	COMPARISON	MEASURES	INTERVENTION GROUP I	INTERVENTION GROUP II	
Boutros, 2002 (ID13011)	rTMS vs sham	N= 21	n= 12 (rTMS)	n=9 (SHAM)	
		Age, Years (mean $\pm$ SD) 50.6 $\pm$ 13.5	49.45 $\pm$ 13.5	52 $\pm$ 9	
		Sex: F/M	4/8	1/8	
		N(end)= 20	n= 0	n= 1	
		N Follow up= 7	n= 6	n= 1	
		Patient - Treatment Baseline - Day 3 - Day 5 - Day 6 - Day 8 - Day 10 Difference score % changes	1	50 36 29 26 26 23 27 54	1 31 33 24 31 33 27 4 1
			2	27 16 16 11 13 14 13 48	2 37 36 24 23 13 11 26 70
			3	52 49 54 54 57 56 -4 -7	3 42 42 48 48 . . -6 -14
			4	32 31 29 24 18 19 13 41	4 27 20 20 . . . 7 26
			5	36 25 20 26 25 33 3 8	5 36 39 39 42 42 42 -6 -17
			6	39 26 23 24 32 33 6 15	6 33 32 30 30 29 28 5 15
			7	49 31 44 28 36 32 17 35	7 37 33 21 21 17 6 21 57
			8	38 35 24 27 30 31 7 18	8 42 23 25 34 23 37 5 12
			9	25 17 14 31 13 4 21 84	9 34 34 34 35 38 34 0 0
			10	38 38 31 33 25 25 13 34	
			11	56 45 35 35 38 28 28 50	
			12	48 51 . . . -3 -6	
		ID= número de patient in another table; B= HAMD Scores during follow up Baseline; L= HAMD scores following last rTMS treatment; a= Sham rTMS	ID B L 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19	20	
			1	50 23 20 17 14 11 . 20 24 . . 11 10 10 . . 9 . . . .	
			2	27 14 17 30 .	
			4	32 19 20 28 30 .	
			5	36 33 16 . 14 17 19 . 25 20 24 . . 32 . . . . . . . . . .	
7	49 32 28 25 33 34 27 36 . 30 26 28 30 . . 36 36 . 36 26 26				
18	9 25 4 2 0 0 5 4 16 12 20 26 20 . . . . . . . . . . . . . .				
19	37a 6 4 15 10 13 . . 13 . 15 . 34 34 . . . . . . . . . . . . . .				
<b>ADVERSE EFFECTS</b>					
HEADACHE			n= 8		n=5
stimulation		n= 3		n=1	
HEARING PROBLEM (after 2nd session)		n= 1			
Difficulties with concentration		n= 5			
Diarrhea (between day 2 and 3)		n= 1			
Worsening of depression (3rd day)		n= 1			

AUTHOR	COMPARISON	MEASURES	INTERVENTION GROUP I	INTERVENTION GROUP II
García-Toro, 2001a (ID8494)	rTMS vs Sham	N= 35	n= 17 (rTMS)	n= 18 (SHAM)
		Age:	51.5 ± 15.9	50.0 ± 11.0
		Gender, Female/Male	8/10	7/10
		Dropouts: N= 5		
		Withdrew: N= 5	n= 3	n=2
		HDRS week 0 (SD)	27.11(6.65)	25.6(4.92)
		HDRS week1 (SD)	-4.52(4.66)	-2.87(4.27)
		HDRS week 2 (SD)	-7.05(5.66)	-1.77 (3.78)
		HDRS week 4 (SD)	-8.17(7.63)	-2.05 (6.07)
		HARS week 0 (SD)	25.23(8.28)	26.33 (6.48)
		HARS week1 (SD)	-4.17(4.97)	-0.12(5.45)
		HARS week 2 (SD)	-6.17(4.94)	-0.33(7.08)
		HARS week 4 (SD)	-7.23(6.75)	-0.66(7.70)
		CGI week 0 (SD)	4.76(1.34)	4.88 (1.02)
		CGI week1 (SD)	-0.41(0.71)	-0.31(0.60)
		CGI week 2 (SD)	-0.82(0.80)	-0.27 (0.66)
		CGI week 4 (SD)	-1.00 (1.17)	-0.27(0.95)
		BDI week 0 (SD)	27.00(9.05)	26.38(5.60)
		BDI week1 (SD)	-1.35(4.44)	-2.75(4.28)
		BDI week 2 (SD)	-4.70(6.70)	-2.55 (5.29)
BDI week 4 (SD)	-4.05(6.72)	-1.66(6.83)		
Adverse effects:	NONE REPORTED	NONE REPORTED		

AUTHOR	COMPARISON	MEASURES	INTERVENTION GROUP I	INTERVENTION GROUP II	INTERVENTION GROUP III
García-Toro, 2006	rTMS vs rTMS +SPEECT vs sham rTMS	N= 30	n= 10 EMT	n= 10 EMT + TEP	n= 10 (SHAM)
		Age:	48,50 ± 13,28	51,10 ± 13,84	47,20 ± 13,84
		Gender, Female/Male	4/6	4/6	7/3
		Dropouts: N= 0			
		Withdrew: N= 3			
		HAMD baseline	27,30 ± 4,97	25,00 4,14	25,10 ± 7,28
		HAMD week 1 (% disminución)	24,10 ± 7,91 (-13,27%)	21,60 ± 3,10 (-13,6%)	23,60 ± 7,04 (-5,9%)
		HAMD week 2 (% disminución)	20,10 ± 8,18 (-26,37%)	18,10 ± 6,15 (-27,6%)	23,60 ± 7,79 (-5,9%)
		HAMD week 4 (% disminución)	20,88 ± 7,26 (-23,51%)	16,90 ± 7,0 (-32,4%)	23,67 ± 5,55 (-5,6%)
		GCI baseline	4,80 ± 1,03	4,80 ± 0,63	4,70 ± 0,82
		GCI week 1	4,30 ± 1,42	3,90 ± 0,88	4,60 ± 0,95
		GCI week 2	3,80 ± 1,48	3,90 ± 0,99	4,60 ± 0,97
		GCI week 4	4,00 ± 1,15	3,70 ± 1,57	4,75 ± 1,16

AUTHOR	COMPARISON	MEASURES	INTERVENTION GROUP I	INTERVENTION GROUP II		
Kauffmann, 2004 (id13256)	rTMS vs Sham	N= 12; 11 women + 1 men	n= 7 (rTMS)	n= 5		
		Age, Years	NOT SPECIFIED	NOT SPECIFIED		
		Gender: F/M	NOT SPECIFIED	NOT SPECIFIED		
		N(end)=	No dan datos	No dan datos		
		Dropouts N=	No dan datos	No dan datos		
		21-HAMD baseline average score	22	18		
		21-HAMD baseline	21.86 ± 2.31	18.20 ± 2.20		
		21-HAMD week 1	No dan datos	No dan datos		
		21-HAMD week 2	11.29 ± 3.17	11.80 ± 1.23		
		Average variation base line to week 2 in 21-HAMD	48%	30%		
		Response: reduction score ≥ 50% end point on HAMD	n= 4 -(57%)	n= 2 (40%)		
		21-HAMD improvement < 10	n= 4 (57%)	n= 1 (20%)		
		SCL-90 baseline	Hay una gráfica pero no dan datgos específicos	Hay una gráfica pero no dan datos específicos		
		SCL-90 week 1				
		SCL-90 week 2				
		<b>CROSOVER FROM SHAM TO ACTIVE GROUP (No dice cuándo)</b>				
		Decreased in 21-HAMD score	n= 2 (45% decrease)			
		<b>ADVERSE EFFECTS</b>				
	Not reported	Not reported				

AUTHOR	COMPARISON	MEASURES	INTERVENTION GROUP I	INTERVENTION GROUP II	INTERVENTION GROUP III		
Padberg, 2002 (BMT)	rTMS (MT) vs rTMS (90%) vs Sham rTMS	N= 31	n= 10 (rTMS at MT)	n= 10 (rTMS at 90%)	n= 10 (SHAM)		
		Age (years $\pm$ SD)	62.1 $\pm$ 4.6	60.3 $\pm$ 4.1	52.7 $\pm$ 5.7		
		Gender: female:male	6/4	7/3	8/2		
		Dropout: N= 1					
		HRSD Baseline	23.6 $\pm$ 1.9	21.9 $\pm$ 1.8	24.4 $\pm$ 2.1		
		MADRS baseline	28.7 $\pm$ 2.0	28.2 $\pm$ 2.5	30.4 $\pm$ 2.0		
		% Reductions in MADRS scores	33.2% $\pm$ ( $\pm$ 8.9)	15.1% $\pm$ ( $\pm$ 6.6)	4.1% $\pm$ ( $\pm$ 5.2)		
		% Reductions in HRSD scores	29.6% $\pm$ ( $\pm$ 8.7)	14.3% $\pm$ ( $\pm$ 8.9)	7.1% $\pm$ ( $\pm$ 5.8)		
		Remitters (HRSD score < 9) N=	2	1	0		
		Responders (HRSD < 50%) N=	3	2	0		
		Partial Responders (HRSD > 50%) N=	2	1	2		
		<b>ADVERSE EFFECTS</b>					
		Aversive tactile artifact, N=	2	3	0		
		Unpleasant procedures, N=	2	3			
		Mild Headache and Numbness, N=	2 (it does not specified from wich group)				

## ANEXO IX

## REFERENCIAS DE RS EXCLUIDAS

Apler, A. (2011). Citalopram for major depressive disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of published placebo-controlled trials. *British Medical Journal*, 1(2), 106-111.

Bares, M. y Novak, T. (2010). The combinations of antidepressants in the acute treatment of resistant depression: A review of randomized trials. *Psychiatrie*, 14 (1), 27-33.

Bauer, M., Adli, M., Bschor, T., Pilhatsch, M., Pfennig, A., Sasse, J., Schmid, R. y Lewitzka, U. (2010). Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: Augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*, 62(1), 36-42.

Bauer, M., Forsthoef, A., Baethge, C., Adli, M., Berghofer, A., Dopfmer, S. y Bschor, T. (2003). Lithium augmentation therapy in refractory depression - Update. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(7), 440-446.

Bertera, H. J. (2005). Pharmacological treatment of resistant depression. *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatria*, 16(64), 460-468.

Blomstedt, P., Sjöberg, R. L., Hansson, M., Bodlund, O. y Hariz, M. I. (2011). Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(1), 4-11.

Bobo, W. V. y Shelton, R. C. (2010). Efficacy, safety and tolerability of Symbyax for acute-phase management of treatment-resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(5), 651-70.

Carpenter, L. L., Friehs, G. M., Tyrka, A. R., Rasmussen, S., Price, L. H. y Greenberg, B. D. (2006). Vagus nerve stimulation and deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Medicine and Health, Rhode Island*, 89(4), 137, 141.

Cohen, C. I., Amassian, V. E., Akande, B. y Maccabee, P. J. (2003). The efficacy and safety of bilateral rTMS in medication-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(5), 613-614.

Coryell, W. (2000). Augmentation strategies for inadequate antidepressant response: A review of placebo-controlled studies. *Annals of Clinical Psychiatry*, 12(3), 141-145.

Covvey, J. R., Crawford, A. N. y Lowe, D. K. (2012). Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(1), 117-123.

Croxtall, J. D. y Scott, L. J. (2010). Olanzapine/fluoxetine: A review of its use in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *CNS Drugs*, 24(3), 245-262.

Daskalakis, Z. J., Levinson, A. J. y Fitzgerald, P. B. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: A review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 53(9), 555-566.

Delimpalata, C., Zampetaki, C., Varouchaki, E. y Zampogiannis, A. (2011). DBS in treatment-resistant depression. *European Psychiatry*, 26(2), 1137-1137.



Dodd, S. y Berk, M. (2008). Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: Efficacy and clinical utility. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(9), 1299-1306.

Dube, S. S. (2002). Meta-analysis of olanzapine-fluoxetine in treatment-resistant depression. *Journal of European College of Neuropsychopharmacology*, 12(3), 179-186.

Fekadu, A., Wooderson, S., Donaldson, C., Markopoulou, K., Masterson, B., Poon, L. y Cleare, A. J. (2009). A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: The Maudsley staging method. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(2), 177-184.

Fitzgerald, P. (2003). Is it time to introduce repetitive transcranial magnetic stimulation into standard clinical practice for the treatment of depressive disorders?. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37(1), 5-14.

Fitzgerald, P. B. y Daskalakis, Z. J. (2011). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Review of Medical Devices*, 8(1), 85-95.

George, M. (2010). Recent advances in ECT and other brain stimulation techniques for treatment resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 122(1), 12-21.

Hoy, K. E. y Fitzgerald, P. B. (2010). Introducing magnetic seizure therapy: A novel therapy for treatment resistant depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(7), 591-598.

Lerer, B. (2010). Meeting the challenge of resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 122(1), 20-32.

Little, A. (2009). Treatment-resistant depression. *American Family Physician*, 80(2), 167-72.

Moreines, J. L., McClintock, S. M. y Holtzheimer, P. E. (2011). Neuropsychologic effects of neuromodulation techniques for treatment-resistant depression: A review. *Brain Stimulation*, 4(1), 17-27.

Murphy, J. y Byrne, G. (2011). The failure to define: A systematic review of the conceptualisation of treatment resistant depression (TRD). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 26-58.

Orr, K. y Taylor, D. (2007). Psychostimulants in the treatment of depression: A review of the evidence. *CNS Drugs*, 21(3), 239-243.

Owenby, R. K., Brown, L. T. y Brown, J. N. (2011). Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(1), 95-100.

Papakostas, G. I. (2008). The use of atypical antipsychotics as augmentation for treatment-resistant major depressive disorder. *Primary Psychiatry*, 15(11), 44-47.

Philip, N. S., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R. y Price, L. H. (2008). Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: A review of the current literature. *Journal of Psychiatric Practice*, 14(1), 34-44.

Ruelaz, A. R. (2006). Treatment-resistant depression: Strategies for management. *Psychiatric Times*, 23(12), 34-40.

Rush, A. J. y Siefert, S. E. (2009). Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Experimental Neurology*, 219(1), 36-43.

---

Santos, M. A., Hara, C., Stumpf, B. L. P. y Rocha, F. L. (2006). Treatment-resistant depression: Review of pharmacologic antidepressant strategies. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 55(3), 232-242.

Schlaepfer, T. y Kosel, M. (2004). Novel physical treatments for major depression: Vagus nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation and magnetic seizure therapy. *Current Opinion in Psychiatry*, 17(1), 15-20.

Schlaepfer, T. E. (2006). Deep brain stimulation for treatment-refractory major depression. *Lancet*, 366, 1420-1422.

Shelton, R. C., Osuntokun, O., Heinloth, A. N. y Corya, S. A. (2010). Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*, 24(2), 131-161.

Shelton, R. C. y Papakostas, G. I. (2008). Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(4), 253-259.

Thase, M. E. (2009). Pharmacologic and therapeutic strategies in treatment-resistant depression. Augmentation strategies. *CNS Spectrums*, 14(4), 7-10.

Thase, M. E. (2004). Therapeutic alternatives for difficult-to-treat depression: A narrative review of the state of the evidence. *CNS Spectrums*, 9(11), 818-821.

Tierney, J. G. (2007). Treatment-resistant depression: managed care considerations. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 13(6A), 2-7.

Tomayo, J. M., Rosales-Barrera, J. I., Villaseñor-Bayardo, S. J. y Rojas-Malpica, C. (2011). Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental*, 34(3), 247-255.

Torres, C. V. y Lozano, A. M. (2008). Deep brain stimulation in the treatment of therapy-refractory depression. *Revista de Neurología*, 47(9), 477-82.

Wang, X. H., Guo, X. D. y Liu, M. (2010). Effectiveness and safety of olanzapine combined with fluoxetine for refractory depression: A systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 10(9), 1102-1109.

Wijeratne, C. y Sachdev, P. (2008). Treatment-resistant depression: Critique of current approaches. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(9), 751-62.

Yoo, T., Obrocea, G., Sevilla, C. y Seo, F. S. (2010). Augmentation strategies for treatment of depressive disorders. *Asia-Pacific Psychiatry*, 2, 35-43.

---

## ANEXO X

## REFERENCIAS DE ECA EXCLUIDOS

- Aguirre, I., Carretero, B., Ibarra, O., Kuhalainen, J., Martinez, J., Ferrer, A., Salva, J., Roca, M., Gili, M., Montoya, P. y Garcia-Toro, M. (2011). Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 130(3), 466-469.
- Altamura, A. C., Dell'Osso, B., Buoli, M., Zanoni, S. y Mundo, E. (2008). Intravenous augmentative citalopram versus clomipramine in partial/nonresponder depressed patients: A short-term, low-dose, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(4), 406-410.
- Anderson, I. M. (2007). Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *British Journal of Psychiatry*, 190, 533-544.
- Antagonist (2009). NR2B antagonist pursued for treatment-resistant depression. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(5), 349-353.
- Appelberg, B. G. (2001). Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: Results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *Journal of clinical psychiatry*, 62(6), 448-452.
- Arnheim, K. (2003). Therapy-refractory depression: Successful augmentation treatment with buspirone. *Nervenheilkunde*, 74(9), 1188-1199.
- Avery, D. H., George, M. S., Lisanby, S. H., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holzheimer, P., Schwartz, T. y Sackeim, H. (2010). Daily left prefrontal TMS for major depression: A sham-controlled multi-site randomized trial (NIH optimization of TMS for depression study, OPT-TMS). *Biological Psychiatry*, 67(5), 507-516.
- Barbee, J. G., Thompson, T. R., Jamhour, N. J., Stewart, J. W., Conrad, E. J., Reimherr, F. W., Thompson, P. M. y Shelton, R. C. (2011). A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(10), 1405-12.
- Barbosa, L., Berk, M. y Vorster, M. (2003). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 403-407.
- Bares, M. (2008). Double - blind, parallel, randomized study comparing efficacy of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: Discussion on study protocol. *Psychiatrie*, 12(3), 4-7.
- Bares M. (2009). The right-sided, low frequency (1 HZ) repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) in the treatment of resistant depression compared with venlafaxine ER. The results of the double-blind, randomized study. *Psychiatrie*, 13(2), 58-66.
- Bares, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Sos, P., Kozeny, J., Brunovsky, M. y Hoschl, C. (2009). Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: A double-blind, single-centre, randomized study. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3), 94-100.

Bauer, M., Bschor, T., Kunz, D., Berghäfer, A., Strähle, A. y Müller-Oerlinghausen, B. (2000). Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1429-1435.

Berman, R. M. (2000). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, 47(4), 332-337.

Birkenhager, T. K., van den Broek, W. W., Mulder, P. G., Bruijn, J. A. y Moleman P. (2004). Efficacy and tolerability of tranylcypromine versus phenelzine: A double-blind study in antidepressant-refractory depressed inpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(11), 1505-1510.

Block, D. R. (2008). Brain stimulation therapies for treatment-resistant depression: Evidence for use of neurostimulating techniques. *Psychiatric Times*, 25(1), 19-26

Boughton, B. (2003). Meeting the challenge of treatment-resistant depression. *Psychiatric Times*, 348(21), 2103-2109.

Bretlau, L. G. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: A double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 41(2), 41-47.

Bschor, T., Berghäfer, A., Strähle, A., Kunz, D., Adli, M., Müller-Oerlinghausen, B. y Bauer, M. (2002). How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(4), 427-430.

Cantor, D. S. y Stevens, E. (2009). QEEG correlates of auditory-visual entrainment treatment efficacy of refractory depression. *Journal of Neurotherapy*, 13(2), 100-108.

Cao, Y. (2005). Controlled study of venlafaxine combined with quetiapine in refractory depression. *Journal of Clinical Psychosomatic Diseases*, 11(2), 129-130.

Carpenter, L. L., Yasmin, S. y Price, L. H. (2002). A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biological Psychiatry*, 51(2), 183-188.

Cassano, P., Lattanzi, L., Soldani, F., Navari, S., Battistini, G., Gemignani, A. y Cassano, G. B. (2004). Pramipexole in treatment-resistant depression: an extended follow-up. *Depression and Anxiety*, 20(3), 131-138.

Chehil, S., Devarajan, S. y Dursun, S. M. (2001). Pharmacologic management of refractory depression. *Canadian Family Physician*, 47, 50-52.

Corya, S. A. (2006). A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 23(6), 364-372.

DeBattista, C., Kinrys, G., Hoffman, D., Goldstein, C., Zajecka, J., Kocsis, J., Teicher, M., Potkin, S., Preda, A., Multani, G., Brandt, L., Schiller, M., Iosifescu, D. y Fava, M. (2011). The use of referenced-EEG (rEEG) in assisting medication selection for the treatment of depression. *Journal of Psychiatric Research*, 45(1), 64-75.

Delgado, A. y Ehert M. (2011). Atypical antipsychotic augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *Connecticut Medicine*, 75(3), 153-156.

Dell'osso, B., Castellano, F., Camuri, G., Arici, C. y Altamura A. C. (2011). Efficacy and tolerability of different stimulation parameters of augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the acute treatment of drug-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 11(1), 76-81.

Devarajan, S. y Dursun, S. M. (2000). Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 45(5), 489-490.

---

Dolberg, O. T., Dannon, P. N., Schreiber, S. y Grunhaus L. (2002). Magnetic motor threshold and response to TMS in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(3), 220-223.

Doree, J. P. (2007). Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current Medical Research and Opinion*, 23(2), 333-341.

Dunner, D. L. (2004). Adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: Randomized, double-blind, 8-week pilot study. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 69-78.

Dunner, D. L. (2007). Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1071-1077.

Eschweiler, G. W., Vonthein, R., Bode, R., Huell, M., Conca, A., Peters, O., Mende-Lechler, S., Peters, J., Klecha, D., Prapotnik, M., DiPauli, J., Wild, B., Plewnia, C. y Bartels M. y Schlotter W. (2007). Clinical efficacy and cognitive side effects of bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): A short-term randomised controlled trial in pharmaco-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 101(1-3), 149-157.

Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A., Lagomasino, I., Sonawalla, S., Tedlow, J., Worthington, J., Baer, L. y Rosenbaum, J. F. (2002). Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(4), 379-387.

Fitzgerald, P. B. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 60(10), 1002-1008.

Fitzgerald, P. B. (2008). Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 52-58.

Fitzgerald, P. B. (2009). A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 26(3), 229-234.

Fitzgerald, P. B. (2006). A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(6), 655-666.

Fitzgerald, P. B. (2008). A randomized-controlled trial of bilateral rTMS for treatment-resistant depression. *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology*, 3(1), 211-226.

Fitzgerald, P. B. (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 88-94.

Fitzgerald, P., Hoy, K., Gunewardene, R., Slack, C., Ibrahim, S., Bailey, M. y Daskalakis, Z. J. (2010). Randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *Psychological Medicine*, 67(9), 57-58.

Franco-Chaves, J. A., Ibrahim, L., Diazgranados, N., Brutsche, N., Kronstein, P., Luckenbaugh, D. A., Manji, H. K. y Zarate, C. A. (2011). Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add on with riluzole: Results from a four-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 37(6), 1526-1533.

---

---

Fraser, A. R. (2000). Antidepressant choice to minimise treatment resistance. *British Journal of Psychiatry*, 176, 493-494.

George, M. S. (2005). A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 58(5), 64-73.

George, M. S. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 507-516.

George, T. P., Sacco, K. A., Vessicchio, J. C., Weinberger, A. H. y Shytle, R. D. (2008). Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(3), 340-344.

Ginsberg, D. L. (2005). Aripiprazole augmentation for treatment-resistant depression. *Primary Psychiatry*, 12(6), 26-27

Ginsberg, D. L. (2003). Pramipexole Augmentation Effective for Treatment-Resistant Depression. *Primary Psychiatry*, 10(8), 31-32.

Ginsberg, D. L. (2004). Riluzole for Treatment-Resistant Depression. *Primary Psychiatry*, 11(3), 16-17.

Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O. T., Polak, D. y Dannon, P. N. (2003). A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 53(4), 324-331.

Gunther, M. y Phillips, K. (2010). Cranial electrotherapy stimulation for the treatment of depression. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 48(11), 37-42.

Harley, R., Sprich, S., Safren, S., Jacobo, M. y Fava, M. (2008). Adaptation of dialectical behavior therapy skills training group for treatment-resistant depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(2), 136-143.

Hasey, G. M., Hasey, J. N., Cheong, A. y Ladha, J. (2010). Transcranial magnetic stimulation coil placement and antidepressant response: An anatomical magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 67(9), 228-231.

Henderson, J. M. (2007). Vagal nerve stimulation versus deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Show me the data. *Clinical Neurosurgery*, 54, 88-90.

Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Gelfin, Y., Gorelik, E., Bar, M., Blanaru, M. y Kremer, I. (2006). Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 239-243.

Hirschfeld, R. M. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 455-456.

Ivkovi, M., Damjanovi, A., Jovanovi, A., Cveti, T., Javíovi, M. (2009). Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: Efficacy and tolerability. *Psychiatria Danubina*, 21(2), 187-193.

Januel, D., Poirier, M. F., D'alche-Biree, F., Dib, M. y Olie, J. P. (2003). Multicenter double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination clomipramine (150 mg/day) plus lithium carbonate (750 mg/day) versus clomipramine (150 mg/day) plus placebo in the treatment of unipolar major depression. *Journal of Affective Disorders*, 76 (1-3), 191-200.

Joffe, R. T. (2002). Should thyroid replacement therapy be considered for patients with treatment-refractory depression? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27(1), 80-87.

---

Kayser, S., Bewernick, B. H., Grubert, C., Hadrysiewicz, B. L., Axmacher, N. y Schlaepfer, T. E. (2011). Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment-resistant depression. *Journal of Psychiatric Research*, 45(5), 569-576.

Kayser, S., Bewernick, B. H., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., Koch, A., Grosse, J. B., Axmacher, N. y Schlaepfer, T. (2009). Effects of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Journal of Cancer Education*, 24, 383-389.

Keitner, G. I. (2009). A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), 205-214.

Keitner, G. I. (2010). Adding atypical antipsychotics to antidepressants increases response in treatment-resistant major depression but increases discontinuation as a result of adverse events. *Evidence Based Medicine*, 15(1), 19-20.

Kennedy, S. H., Segal, Z. V., Cohen, N. L., Levitan, R. D., Gemar, M. y Bagby, R. M. (2003). Lithium carbonate versus cognitive therapy as sequential combination treatment strategies in partial responders to antidepressant medication: An exploratory trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 439-444.

Knapp, M., Romeo, R., Mogg, A., Eranti, S., Pluck, G., Purvis, R., Brown, R. G., Howard, R., Philpot, M., Rothwell, J., Edwards, D. y McLoughlin, D. M. (2008). Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs electroconvulsive therapy for severe depression: A multi-centre randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 273-285.

Kupfer, D. J. y Charney, D. S. (2003). Difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 633-634.

Lavindran, L. N., Eisfeld, B. S. y Kennedy, S. H. (2008). Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improves outcomes and sexual function. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 107-108.

Lee, J. y Price, G. W. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation with EEG-dependent stimulus timing in the treatment of depression. *Journal of Cancer Education*, 24, 478-484.

Lenox-Smith, A. J. y Jiang, Q. (2008). Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *International Clinical Psychopharmacology*, 23(3), 113-119.

Li, H. (2006). Venlafaxine extended release and lithium salt for major depressive disorder in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 10(30), 4-6.

Lisanby, S. H. (2009). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 522-534.

Little, J. T. (2000). Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 13(2), 119-124.

Loo, C. K. (2003). Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychological medicine*, 33(1), 33-40.

Loo, C. K. (2007). A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychological Medicine*, 37(3), 341-349.

Mahmoud, R. A., Pandina, G. J., Turkoz, I., Kosik-Gonzalez, C., Canuso, C. M., Kujawa, M. J. y Gharabawi-Garibaldi, G. M. (2007). Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147(9), 593-602.

Marano, H. (2002). Insights: Nutrition. Augmenting antidepressants with folic acid: Help for treatment-resistant depression. *Psychology Today*, 35(3), 24-30.

Martin, M. F., Figueira, M. L., Petrov, P., Rihmer, Z., Vavrusova, L., Dencker-Vansvik, E., Jorgensen, L., Kohler, J. y Bauer, M. (2010). Quetiapine XR monotherapy and quetiapine XR+ongoing antidepressant versus lithium+ongoing AD for Stage II treatment-resistant major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 14, 471-479.

Martinot, M. L. Pr., Galinowski, A., Ringuenet, D., Gallarda, T., Lefaucheur, J. P., Bellivier, F., Picq, C., Bruguière, P., Mangin, J. F., Rivière, D., Willer, J. C., Falissard, B., Leboyer, M., Oliver, J. P., Artiges, E. y Martinot, J. L. (2010). Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with medication-resistant depression: A fluorodeoxyglucose PET and MRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 45-59.

Martiny, K., Lunde, M. y Bech, P. (2009). Controlled study of Pulsed Electro Magnetic Fields (PEMF) in medication-resistant major depression. *Journal of Cancer Education*, 24, 478-483.

Martiny, K., Lunde, M. y Bech, P. (2010). Transcranial low voltage pulsed electromagnetic fields in patients with treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 68(2), 163-169.

Mathew, S. J. (2010). Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: A pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 71-82.

Matthews, K. y Eljamel, M. S. (2003). Vagus nerve stimulation and refractory depression: please can you switch me on doctor? *British Journal of Psychiatry*, 183, 181-183.

McDonald, W. M. (2006). Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(1), 85-94.

McDonald, W. M., Durkalski, V., Ball, E. R., Holtzheimer, P. E., Pavlicova, M., Lisanby, S. H., Avery, D., Anderson, B. S., Nahas, Z., Zarkowski, P., Sackeim, H. A. y George, M. S. (2011). Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: Maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 28(11), 973-980.

Millet, B. (2007). Management of treatment resistant depression. *Encephale*, 33(4), 703-704.

Miniussi, C., Bonato, C., Bignotti, S., Gazzoli, A., Gennarelli, M., Pasqualetti, P., Tura, G. B., Ventriglia, M. y Rossini, P. M. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: An efficacious therapy for major drug-resistant depression?. *Clinical Neurophysiology*, 116(5), 1062-1071.

Montgomery, S., Dell'Osso, L., Kasper, S., Pitchot, W., Dencker-Vansvik, E., Kohler, J., Jorgensen, L. y Bauer, M. (2010). Quetiapine XR or lithium combination with antidepressants in refractory depression. *European Psychiatry*, 25(1), 296-302.

Morriss, R., Marttunen, S., Garland, A., Nixon, N., McDonald, R., Sweeney, T., Flambert, H., Fox, R., Kaylor-Hughes, C., James, M. y Yang, M. (2010). Randomised controlled trial of the clinical and cost effectiveness of a specialist team for managing refractory unipolar depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 10, 100-108.



- Moser, D. J. (2002). Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 58(8), 1288-1290.
- Mota-Pereira, J., Silverio, J., Carvalho, S., Ribeiro, J. C., Fonte, D. y Ramos, J. (2011). Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1005-1011.
- Moustgaard, G. (2000). Treatment-refractory depression successfully treated with the combination of mirtazapine and lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(2), 268-274.
- Mowla, A. y Kardeh, E. (2011). Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(4), 970-973.
- Nelson, J. C., Bellocchio, E. E., Rahman, Z., Laubmeier, K. K., Eudicone, J. M., McQuade, R. D., Berman, R. M., Baker, R. A. y Sheehan, J. (2011). Efficacy of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder whose symptoms worsen with antidepressant monotherapy: A pooled analysis of three trials. *Neuropsychopharmacology*, 71(1), 43-64.
- Nierenberg, A. A., Alpert, J. E., Gardner-Schuster, E. E., Seay, S. y Mischoulon, D. (2008). Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 64(6), 455-460.
- Nyhuis, P. W., Gastpar, M. y Scherbaum, N. (2008). Opiate treatment in depression refractory to antidepressants and electroconvulsive therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(5), 593-595.
- Pae, C. U. (2009). Methylphenidate extended release (OROS MPH) for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction in patients with treatment-resistant depression: Results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Neuropharmacology*, 32(2), 85-88.
- Pallanti, S., Bernardi, S., Di Rollo, A., Antonini, S. y Quercioli, L. (2010). Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: Is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience*, 167(2), 323-328.
- Palm, U., Schiller, C., Fintescu, Z., Obermeier, M., Keeser, D., Reisinger, E., Pogarell, O., Nitsche, M. A., Moller, H. J. y Padberg, F. (2011). Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*, 5(3), 242-251.
- Papakostas, G. I. (2004). Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: Predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(8), 1090-1095.
- Papakostas, G. I., Mischoulon, D., Shyu, I., Alpert, J. E. y Fava, M. (2010). S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: A double-blind, randomized clinical trial. *The American Journal of Psychiatry*, 167(8), 942-948.
- Patkar, A. A. (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 653-656.
- Peet, M. y Horrobin, D. F. (2002). A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Archives of General Psychiatry*, 59(10), 913-920.

- Perry, E. B. (2004). Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: A double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(2), 238-243.
- Pomerantz, J. M. (2004). Brain stimulation therapies offer new hope for treatment-resistant depression. *Drug Benefit Trends*, 15(11), 564-565.
- Pope, H. G. (2003). Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *American journal of psychiatry*, 160(1), 105-111.
- Pope, H. G. Jr. (2002). Testosterone gel supplementation in treatment refractory depressed men. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 105-111.
- Preskorn, S. H. (2008). An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(6), 631-637.
- Price, G. W., Lee, J. W., Garvey, C. A. y Gibson, N. (2010). The use of background EEG activity to determine stimulus timing as a means of improving rTMS efficacy in the treatment of depression: a controlled comparison with standard techniques. *Brain Stimulation*, 3(3), 140-152.
- Puri, B. K., Counsell, S. J., Richardson, A. J. y Horrobin, D. F. (2002). Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression. *Archives of General Psychiatry*, 59(1), 91-92.
- Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E. L., Merkl, A., Danker-Hopfe, H. y Bajbouj, M. (2011). Effects of 3 different stimulus intensities of ultrabrief stimuli in right unilateral electroconvulsive therapy in major depression: A randomized, double-blind pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 45(2), 174-178.
- Ramasubbu, R. (2002). Treatment of resistant depression by adding noradrenergic agents to lithium augmentation of SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(4), 634-640.
- Rao, T. S. y Andrade, C. (2010). Innovative approaches to treatment - refractory depression: The ketamine story. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(2), 97-99.
- Rapaport, M. H. (2006). Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2505-2513.
- Rapaport, M. H., Gharabawi, G. M., Canuso, C. M., Mahmoud, R. A., Keller, M. B., Bossie, C. A., Turkoz, I., Lasser, R. A., Loescher, A., Bouhours, P., Dunbar, F. y Nemeroff, C. B. (2007). Corrigendum: 'Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*, 32(5), 1208-1212.
- Reimherr, F., Amsterdam, J., Dunner, D., Adler, L., Zhang, S., Williams, D., Marchant, B., Michelson, D., Nierenberg, A., Schatzberg, A. y Feldman, P. (2010). Genetic polymorphisms in the treatment of depression: Speculations from an augmentation study using atomoxetine. *Psychiatry Research*, 175(1-2), 67-73.
- Robinson, R. G. (2009). Citalopram for continuation therapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(8), 682-687.
- Ros, L. T. (2006). Episode of major depression refractory to pharmacotherapy. *West Indian Medical Journal*, 55(6), 455-456.
- Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., Magri, L. y Smeraldi, E. (2005). Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research*, 137(1-2), 1-10.

- Rush, A. J. (2002). Acute treatment with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: results of a controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(1), 203-207.
- Rush, A. J. (2005). Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological Psychiatry*, 58(5), 347-354.
- Rush, A. J. (2005). Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: A naturalistic study. *Biological Psychiatry*, 58(5), 355-363.
- Sackeim, H. A. (2000). Vagus nerve stimulation (vns) in outpatients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 713-728.
- Sackeim, H. A. (2004). Long-term antidepressant effects of vagus nerve stimulation (VNS) in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 204-209.
- Sackeim, H. A., Brannan, S. K., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B. y Allen, J. (2007). Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(6), 817-826.
- Sanacora, G., Kendell, S. F., Fenton, L., Coric, V. y Krystal, J. H. (2004). Riluzole augmentation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 2132-2137.
- Sarin, L. M. y Del Porto, J. A. (2009). Atypical antipsychotics in treatment refractory depression. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 58(2), 362-366.
- Schulze-Rauschenbach, S. C., Harms, U., Schlaepfer, T. E., Maier, W., Falkai, P. y Wagner, M. (2005). Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *British Journal of Psychiatry*, 186, 410-416.
- Schweitzer, I., Smith, D., Ingram, A., Katalinic, N. y Loo, C. (2011). A Randomised controlled study of ultra-brief electroconvulsive therapy at eight times seizure threshold. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 5, 295-296.
- Seidman, S. N. (2005). Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: Randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(6), 584-488.
- Shelton, C. A., Elliott, E. S., Watson, B. D. y Treacy, J. (2004). Coadministration of phenelzine and methylphenidate for treatment-resistant depression. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(3), 508-512.
- Shelton, R. C. (2005). Risperidone vs. Bupropion Combined with SSRIs in Treatment Resistant Unipolar Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 238-241.
- Shelton, R. C. (2001). A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *The American journal of psychiatry*, 158(1), 131-134.
- Shelton, R. C. (2000). The study of olanzapine plus fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder without psychotic features. *Schizophrenia Research*, 1, 3-10.
- Shelton, R. C. (2005). Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: A controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(10), 1289-1297.
- Shelton, R. C. (2009). Symbyax-« (olanzapine and fluoxetine HCl) for the acute treatment of treatment-resistant depression. *Psychiatric Times*, 25(3), 1-14.
- Sienaert, P., Vansteelandt, K., Demyttenaere, K. y Peuskens, J. (2010). Randomized comparison of ultra-brief bifrontal and unilateral electroconvulsive therapy for major depression: cognitive side-effects. *Journal of Affective Disorders*, 122(1-2), 60-67.
- Smith, S. y Atmakur, P. (2004). L-tryptophan for treatment-resistant depression. *Psychiatric Bulletin*, 28, 183-190.

Sobis, J., Jarz-Ób, M., Hese, R. T., Sieroö, A., Zyss, T., Gorczyca, P., Gierlotka, Z., Pudlo, R. y Matysiakiewicz, J. (2010). Therapeutic efficacy assessment of weak variable magnetic fields with low value of induction in patients with drug-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 321-326.

Song, Z. (2007). Venlafaxine combined with low-dose risperidone for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 11(52), 10486-10494.

Souery, D., Serretti, A., Calati, R., Oswald, P., Massat, I., Konstantinidis, A., Linotte, S., Kasper, S., Montgomery, S., Zohar, J. y Mendlewicz, J. (2011). Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: Effect of continuation or switching strategies: A randomized open study. *World Journal of Biological Psychiatry*, 12(5), 364-375.

Speer, A. M. (2009). Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: Relationship to baseline cerebral activity on PET. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 386-394.

Spielmans, G. I. (2012). Unimpressive efficacy and unclear safety assessment of epidural cortical stimulation for refractory major depressive disorder. *Neurosurgery*, 70(1), 268-269.

Su, T. P., Huang, C. C. y Wei, I. H. (2005). Add-On rTMS for Medication-Resistant Depression: A Randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(7), 930-937.

Tang, N., Jin, Y., Zhan, S. Y. y Huang, Y. Q. (2010). Magnetic neuro-EEG synchronization therapy for nonresponders to medication for depression: A multi-center randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Chinese Mental Health Journal*, 24(6), 435-439.

Thase, M. E. (2002). Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Archives of General Psychiatry*, 59(3), 233-239.

Thase, M. E. (2010). No evidence for switching antidepressants in treatment-resistant depressed patients. *Evidence Based Medicine*, 15(4), 120-121.

Thase, M. E., Corya, S. A., Osuntokun, O., Case, M., Henley, D. B., Sanger, T. M., Watson, S. B. y Dube, S. (2007). A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(2), 224-236.

Thomas, L. J., Abel, A., Ridgway, N., Peters, T., Kessler, D., Hollinghurst, S., Turner, K., Garland, A., Jerrom, B., Morrison, J., Williams, C., Campbell, J., Kuyken, W., Lewis, G. y Wiles, N. (2012). Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment resistant depression in primary care: The CoBaIT randomised controlled trial protocol. *Contemporary Clinical Trials*, 33(2), 312-319.

Tohen, M., Case, M., Trivedi, M. H., Thase, M. E., Burke, S. J. y Durell, T. M. (2010). Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: Rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(4), 451-462.

Treatment (2009). Treatment-resistant depression gets single pill treatment option. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 47(6), 12-18.

Triggs, W. J., Ricciuti, N., Ward, H. E., Cheng, J., Bowers, D., Goodman, W. K., Kluger, B. M. y Nadeau, S. E. (2010). Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Research*, 178(3), 467-474.

Trivedi, M. H., Thase, M. E., Osuntokun, O., Henley, D. B., Case, M., Watson, S. B., Campbell, G. M. y Corya, S. A. (2009). An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(3), 387-396.

Turnier-Shea, Y., Bruno, R. y Pridmore, S. (2006). Daily and spaced treatment with transcranial magnetic stimulation in major depression: A pilot study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(9), 759-763.

van den Broek, W. W., Birkenhanger, T. K., Mulder, P. G. H., Bruijn, J. A. y Moleman, P. (2006). Imipramine Is Effective in Preventing Relapse in Electroconvulsive Therapy-Responsive Depressed Inpatients With Prior Pharmacotherapy Treatment Failure: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(2), 263-268.

Van Durme, D. J. y Box, S. (2009). Is lithium an effective augmentation agent for treatment-resistant depression? *Evidence-Based Practice*, 12(3), 5-11.

Vanoni, C. (2000). Chronic depression with therapy resistant episodes in the general practice. *Therapiewoche Schweiz*, 31, 1865-1869.

Vedeniapin, A., Cheng, L. y George, M. S. (2010). Feasibility of simultaneous cognitive behavioral therapy and left prefrontal rTMS for treatment resistant depression. *Brain Stimulation*, 3(4), 207-210.

Vervorst, A. y Van, H. L. (2010). Adding atypical antipsychotics to antidepressant agents in treatment-resistant depression. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50(4), 213-222.

Wiles, N. J., Hollinghurst, S., Mason, V., Musa, M., Burt, V., Hyde, J., Jerrom, B., Lewis, G. y Kessler, D., (2008). A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy in primary care based patients with treatment resistant depression: A pilot study. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 36(1), 21-33.

Zarate, C. A. (2005). Robust, rapid and relatively sustained antidepressant effects with a single-dose of an NMDA antagonist in treatment-resistant major depression: A double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), 245-251.

Zarate, C. A. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856-864.

Zhao, Z. (2003). A controlled trial of venlafaxine and paroxetine in treatment-refractory depression. *Journal of Clinical Psychological Medicine*, 13(1), 26-33.

Zhu, H. (2003). A study of switching to mirtazapine for treatment-resistant depression. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 15(6), 355-357.