



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Abordaje terapéutico del trastorno depresivo resistente al tratamiento

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2019

Autor: Aldemar Stiven Godoy Daza

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

Índice

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Trastorno depresivo: epidemiología, clínica y diagnóstico	4
2.2 Neurobiología del trastorno depresivo	7
2.3 Abordaje terapéutico del trastorno depresivo	8
3. OBJETIVOS	11
3.1 Objetivo general	11
3.2 Objetivos específicos	11
4. METODOLOGÍA	12
5. RESULTADOS	16
5.1 Bloque I: Diagnóstico del trastorno depresivo resistente	16
5.2 Bloque II: Aplicación de las guías clínicas para combatir el trastorno depresivo resistente al tratamiento	19
5.3 Bloque III. La modulación del sistema glutamatérgico como estrategia terapéutica novedosa para la depresión resistente al tratamiento: esketamina	24
6. DISCUSIÓN	28
7. CONCLUSIÓN	30
8. BIBLIOGRAFÍA	31

1. RESUMEN

El presente trabajo ha sido diseñado con el fin de dar a conocer las posibles vías para abordar el trastorno depresivo resistente al tratamiento. Este trastorno va asociado a pacientes que han intentado combatir la patología sin éxito en la remisión, derivando en una situación clínica de mayor gravedad y que implica una mayor dificultad de diagnóstico y tratamiento.

El trabajo se centra en llevar a cabo una revisión bibliográfica que tiene como objetivo conocer mejor los criterios diagnósticos del trastorno depresivo resistente, el manejo empleado actualmente y la utilidad terapéutica de la reciente comercializada esketamina, como tratamiento innovador.

Para realizar la búsqueda de la información se ha utilizado el buscador Google Académico, con el fin de encontrar las principales guías clínicas y estudios actuales relacionados con el diagnóstico y abordaje terapéutico del trastorno depresivo. Por otro lado, para indagar sobre la esketamina como tratamiento innovador, se ha recurrido a la base de datos biomédica Medline mediante su buscador Pubmed, obteniéndose información precisa y de calidad, mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión para aumentar la sensibilidad y especificidad en el cribado de las publicaciones que se han analizado.

La búsqueda en diversos tipos de guías clínicas y estudios ha permitido conocer los criterios actuales asociados tanto al diagnóstico como al abordaje terapéutico del trastorno depresivo resistente al tratamiento, teniendo en cuenta las dificultades asociadas. Además, los estudios clínicos con la esketamina han avalado su reciente comercialización como tratamiento para la depresión resistente al tratamiento, siendo muy destacable su rápido inicio de acción antidepressiva.

Palabras clave: depresión, resistencia, diagnóstico, tratamiento, esketamina.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Trastorno depresivo: epidemiología, clínica y diagnóstico.

La depresión es un trastorno neuropsiquiátrico que afecta aproximadamente a 350 millones de personas a nivel mundial, siendo más usual el trastorno depresivo mayor, con una prevalencia¹ del 3,9 %. Con respecto a la prevalencia¹ de la depresión asociada al sexo, cabe destacar que para las mujeres (5,62%) existe más del doble de posibilidades que para los hombres (2,15%). A continuación, en la figura 1 se muestra la gráfica correspondiente a los datos obtenidos de la prevalencia del trastorno depresivo mayor por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

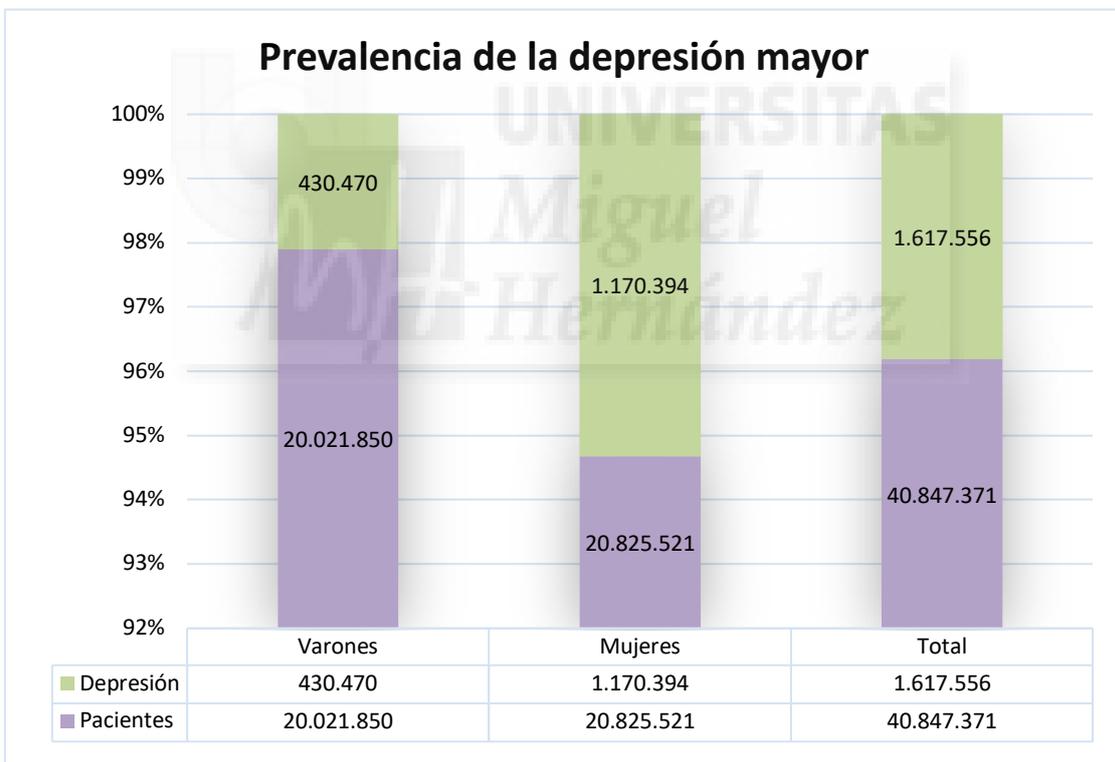


Figura 1: Gráfico acerca de la prevalencia de la depresión, elaborada por el Instituto Nacional de Estadística en el año 2001².

En muchas ocasiones, estos trastornos depresivos pueden conducir a determinadas conductas que pueden poner en riesgo la vida del paciente como

puede ser el caso del suicidio. Éste es tres veces mayor en pacientes diagnosticados de una depresión mayor. Por otro lado, es interesante mencionar que en los estudiantes universitarios la prevalencia de síntomas depresivos es de un 37,4%, correspondiendo un 29,9% a depresión leve, un 14,2% a depresión moderada y un 3,2% a depresión severa.

Se pueden distinguir varios tipos³ de depresión entre los que podemos encontrar principalmente la depresión unipolar, en el caso de que solo exista un síndrome depresivo y la depresión bipolar, en el que además de padecer el síndrome depresivo mencionado, el afectado tiene fases de exaltación o manía. Además, la depresión se clasifica en leve, moderada y/o grave o comúnmente llamada mayor. Esto dependerá del número y la intensidad de los síntomas. En nuestro caso, nos centraremos en la depresión unipolar, tratando sobre todo la depresión mayor nombrada anteriormente.

La sintomatología⁴ de la depresión consta de sentimientos de tristeza, vacío, desesperanza, pérdida de interés por la mayoría de actividades habituales, diversas alteraciones del sueño, cansancio, falta de apetito, ansiedad, sentimientos de inutilidad o culpa, gran dificultad para pensar y razonar, pensamientos frecuentes sobre la muerte o suicidio e incluso se pueden producir dolores físicos inexplicables como dolor de cabeza o dolores de espalda.

Es de gran relevancia diagnosticar la enfermedad para tratarla de forma adecuada. Para ello, se dispone de unos criterios diagnósticos establecidos que nos ayudan a clasificar los distintos síndromes depresivos. Estos criterios diagnósticos son las directrices obtenidas del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su última y 5ª versión (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V*)⁵ que nos ayudan a identificar los tres subtipos de depresión: el trastorno depresivo mayor (unipolar o bipolar), los trastornos ciclotímicos/distímicos y los trastornos depresivos atípicos (unipolares o bipolares).

En referencia al trastorno depresivo mayor, el DSM-V nos da la siguiente información para distinguirlo de los otros trastornos:

1. Episodio depresivo mayor:

- a. Presencia de al menos cinco o más de los siguientes síntomas, incluyendo uno o dos necesariamente:
 - i. Estado de ánimo deprimido.
 - ii. Disminución del interés o placer en cualquier actividad.
 - iii. Aumento o disminución de peso/apetito.
 - iv. Insomnio o Hiperinsomnio.
 - v. Agitación o enlentecimiento motor.
 - vi. Fatiga o pérdida de energía.
 - vii. Sentimientos de inutilidad o culpa.
 - viii. Problemas de concentración o toma de decisiones.
 - ix. Ideas recurrentes de muerte o suicidio.
- b. Interferencia de los síntomas en el funcionamiento cotidiano.
- c. El trastorno no es debido a medicamentos, droga y o una condición médica general.
- d. No asociado a la pérdida de un ser querido.

Por último, para asegurarnos de que es un trastorno depresivo mayor, éste no debe explicarse por un trastorno esquizoafectivo, es decir, no debe ir asociado a ningún trastorno psicótico, y por otro lado, tampoco debe haber existido nunca un episodio de manía o hipomanía.

Debido a lo explicado anteriormente, los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-V⁵ son de gran utilidad para identificar un trastorno depresivo mayor. Sin embargo, no es la única herramienta utilizada actualmente, dado que también se emplea la clasificación internacional de enfermedades o CIE-10⁶. En este tratado se indica que en los episodios depresivos aparece una pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de situaciones placenteras, y el deterioro de vitalidad produciendo una disminución de la actividad y un consecuente cansancio exagerado. Para que el CIE-10

tenga un valor predictivo correcto la duración de los síntomas deben ser de al menos dos semanas.

Gracias a estas dos herramientas de diagnóstico podemos distinguir de manera correcta un trastorno depresivo mayor, aunque a veces se pueden dar circunstancias que pueden llevar a un falso diagnóstico. Por ello, es imprescindible evaluar los síntomas con absoluto detenimiento para evadir este hecho.

2.2 Neurobiología del trastorno depresivo

La depresión posee diversas causas, desde diferencias biológicas, estrés excesivo, hasta diversos factores genéticos que la desencadenan. Independientemente de los factores etiológicos implicados, un aspecto relevante es el conocimiento de la neuropatología^{7, 8, 9} asociada a la aparición del trastorno depresivo. Entre las diferentes hipótesis y teorías que se han formulado hasta la fecha, destacan aquellas centradas en la alteración de: 1) los niveles de diferentes monoaminas (especialmente serotonina), 2) la regulación del eje del estrés (hipotálamo-hipófisis-adrenal), 3) la funcionalidad del neurotransmisor inhibitorio GABA, o 4) los procesos de neuroplasticidad y neurogénesis estrechamente relacionados con la función glutamatérgica, entre otras.

Al hilo de lo comentado anteriormente, es relevante mencionar la teoría monoaminérgica descrita por Schildkraut en 1965. Esta teoría defiende que la depresión se debe a una deficiencia de la actividad monoaminérgica, concretamente un déficit en la transmisión de serotonina, noradrenalina y dopamina en las regiones límbicas del cerebro. Por otro lado, se han descrito importantes alteraciones en la regulación del eje del estrés, íntimamente ligadas con una reducción de la liberación de diversos factores neurotróficos en regiones como el hipocampo, siendo destacable la reducción de los niveles del BDNF (brain-derived neurotrophic factor) que se asocian a su vez con los problemas emocionales y cognitivos que acompañan al trastorno depresivo. También cabe destacar las evidencias que señalan la hipofunción GABAérgica, habiéndose establecido que reducciones dramáticas en la funcionalidad de

este neurotransmisor en regiones cerebrales como la corteza cingulada y la corteza dorsomedial/dorsolateral se asocian con depresión mayor⁸.

Los avances en la mejora del conocimiento de la neuropatología implicada en la depresión han sido y siguen siendo fundamentales para el diseño de los fármacos que actualmente se emplean en la clínica, así como para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas sobre las que dirigir estrategias farmacológicas más eficaces y seguras.

2.3 Abordaje terapéutico del trastorno depresivo

Para el abordaje de la enfermedad tenemos principalmente dos vías de actuación, la farmacoterapia y la psicoterapia, siendo imprescindible su asociación para incrementar el éxito terapéutico. Cuando estos abordajes fallan conforme a unos criterios determinados, el paciente se vuelve resistente al tratamiento y se dificulta su manejo. Será precisamente en esta situación clínica en la que se centre la atención del presente trabajo, para conocer con mayor profundidad cuándo podemos decir que un paciente depresivo no responde al tratamiento, y de qué alternativas disponemos tras el fracaso de las estrategias empleadas previamente.

A continuación, se enumerarán los principales fármacos¹⁰ que se emplean en el tratamiento del trastorno depresivo:

1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): es el grupo más empleado actualmente debido a su elevada utilidad terapéutica. Dentro de este grupo se pueden destacar la fluoxetina, la paroxetina, el citalopram/escitalopram o la sertralina, entre otros fármacos representativos.
2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): Comparten el mecanismo de acción con los ISRS pero poseen efectos secundarios distintos. Destacamos la venlafaxina y la duloxetina.
3. Antidepresivos tricíclicos (ATC): fármacos encargados de bloquear de forma no selectiva la recaptación de aminas biógenas

(noradrenalina y serotonina), con características estructurales comunes a la estructura de la imipramina. De estos antidepresivos destacamos la amitriptilina, protriptilina, clomipramina, desipramina, trimipramina y doxepina.

4. Inhibidores de la Monoamino oxidasa (IMAO): inhiben la degradación oxidativa de la noradrenalina y de serotonina, aumentando su disponibilidad en el espacio sináptico. De estos antidepresivos destacamos la fenelzina, tranilcipromina y moclobemida
5. Otros antidepresivos: Entre ellos, podemos encontrar la mianserina, mirtazapina, maprotilina, viloxazina, trazodona y nefazodona aunque inicialmente fueron englobados en la clasificación de antidepresivos atípicos.

Gracias a estos fármacos antidepresivos es posible llegar a alcanzar el 60% de respuesta terapéutica, logrando que remita la sintomatología depresiva, al menos parcialmente. Además del tratamiento farmacológico, es imprescindible la combinación con abordajes psicoterapéuticos adecuados. Entre éstos¹¹ se pueden destacar los que se emplean como primera línea, teniendo la terapia cognitivo-conductual, la terapia cognitiva de Beck y la psicoterapia interpersonal de Klerman.

Como ya se adelantaba previamente, a pesar de las estrategias farmacológicas y psicoterapéuticas que se emplean actualmente para el tratamiento de la depresión, hay un porcentaje relevante de pacientes que no consiguen la remisión de la sintomatología depresiva y se les considera resistentes al tratamiento. Es conveniente evaluar al paciente de una forma correcta, aplicando los criterios adecuados, ya que estudios recientes demuestran que solo un 50% de los pacientes reciben el tratamiento correcto. Esto aumentará las resistencias al tratamiento, haciendo que el paciente enfrente de una forma ineficaz su enfermedad. En este sentido, todavía existen discrepancias y dificultades en relación con la clasificación diagnóstica de la depresión resistente al tratamiento, que se abordarán en este trabajo.

Mi motivación para afrontar el tema del presente trabajo fin de grado se origina en la vivencia cercana de todo lo que implica la depresión. He podido constatar que en muchas ocasiones a lo único que se recurre es a la prescripción de medicación no adecuada, fruto de una evaluación diagnóstica incorrecta por parte de determinados profesionales sanitarios. Estos criterios mal aplicados pueden llevar al paciente a no salir de la enfermedad, entrando éstos en un bucle que hará que tengan recaídas continuas, una sobremedicación inadecuada e incluso se vuelvan resistentes al tratamiento. Sin embargo, con una correcta evaluación, medicación y psicoterapia, el número de pacientes tratados de forma incorrecta sería probablemente menor. Todo ello conllevaría una disminución de costes para el estado y, sobre todo, una mejora de la calidad de vida de estos pacientes.



3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

El objetivo general del trabajo es realizar una revisión completa sobre la clasificación diagnóstica actual del trastorno depresivo resistente al tratamiento, las herramientas terapéuticas que se emplean en su manejo, y la búsqueda de nuevas estrategias farmacológicas.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Realizar una revisión bibliográfica acerca de los criterios que se emplean actualmente para el diagnóstico del trastorno depresivo resistente al tratamiento.
- 3.2.2 Realizar una revisión bibliográfica sobre los abordajes terapéuticos que se emplean actualmente en el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento.
- 3.2.3 Revisar las evidencias disponibles acerca de la potencialidad terapéutica del fármaco esketamina en el manejo del trastorno depresivo resistente al tratamiento.

4. METODOLOGÍA

La obtención de los resultados se ha dividido en tres bloques bien definidos. El primer bloque se centra en los criterios diagnósticos actuales del trastorno depresivo resistente. El segundo bloque revisa las estrategias terapéuticas que se emplean actualmente en el manejo del trastorno depresivo resistente al tratamiento, y el tercer bloque aporta información referente a la utilidad de la modulación del sistema glutamatérgico como una estrategia terapéutica novedosa para la depresión resistente al tratamiento, atendiendo a la potencialidad de la esketamina como fármaco representativo.

Debido a lo anterior, la metodología empleada para esta revisión la podemos dividir en dos tipos, el primero de ellos es la búsqueda de información realizada para llevar a cabo los bloques I y II en los que se ha recurrido al buscador de Google Académico. Para empezar en la indagación de la búsqueda, se realizó una valoración de las principales guías clínicas utilizadas en el ámbito internacional, que mejor describen la depresión y sobre todo las que hacen hincapié en la depresión resistente al tratamiento.

La búsqueda arrojó que las principales guías que cumplen estos criterios son la guía NICE¹² (National Institute of Care Excellence), el estudio STAR*D¹³ (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) llevado a cabo por el NIMH (National Institute of Mental Health) y la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto¹⁴, elaborada por el Sistema Nacional de Salud Español. Además, con el fin de aumentar la información para estos dos bloques, se utilizaron principalmente las referencias bibliográficas que aportan estas guías clínicas, con el fin de obtener los datos necesarios para poder comparar la mejor forma de combatir la depresión resistente al tratamiento según dichas guías clínicas.

Una vez obtenida la información de estas guías, el siguiente paso fue obtener los datos referentes a las escalas de valoración de los pacientes depresivos que utilizaba cada una de estas guías, obteniéndose principalmente como más usadas la escala de Hamilton y la escala de Montgomery, que nos

servirán para diagnosticar el estado del paciente depresivo y la posible resistencia al tratamiento.

Para el bloque III se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédica Medline a través de su buscador Pubmed. Se buscaron los artículos más relevantes publicados en los últimos 5 años, incidiendo principalmente en los que hacen referencia a la depresión resistente al tratamiento y al uso de la esketamina como posible terapia farmacológica para esta patología. Toda esta búsqueda se realizó en inglés, debido a que es la lengua vehicular en el campo médico.

Las palabras clave utilizadas fueron depresión resistente al tratamiento y esketamina. Sin embargo, es necesario convertir estas palabras claves a descriptores, con el fin de evitar palabras similares con disparidad de significado y así conseguir una búsqueda más limpia. Para ello, se recurrió a la base de datos DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud, <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>). Conforme accedemos a la página web le damos a “Consulta al DeCs”, buscando la palabra clave a través del índice permutado. Una vez obtenemos los resultados del descriptor en inglés, observándose con anterioridad que la definición de este coincide con lo que buscamos, copiamos los MeSH (Medical Subject Headings) para realizar la búsqueda en Pubmed utilizando el conector booleano “AND”, con el fin de centrar la búsqueda en artículos específicos y adecuados, y conseguir una mejora de la sensibilidad y especificidad. A continuación, podemos encontrar una tabla aclaratoria donde se recoge la conversión realizada.

Palabras Clave	DeCs	MeSH
Depresión	Depresión	Depression
Tratamiento resistente	Tratamiento resistente	Treatment-resistant
Esketamina	Esketamina	Esketamine

Tabla 1: Cuadro de búsqueda de los descriptores de la salud.

Se prefirió separar las palabras claves depresión y resistencia al tratamiento con el fin de encontrar un mayor número de artículos, ya que la búsqueda mediante los descriptores “Depressive Disorder, Treatment-Resistant”, combinados con el descriptor “Esketamine” junto con el operador booleano “AND”, resultaba en un número significativamente reducido de referencias. Por tanto la búsqueda final quedó de la siguiente forma:

"Depression" AND "Treatment-Resistant" AND "Esketamine"	
Número de referencias encontradas	43

Tabla 2: Búsqueda empleada en Pubmed

Para concretar más la búsqueda y seleccionar los artículos que finalmente se han incluido en el análisis, se utilizaron diversos criterios de inclusión y exclusión, de los cuales destacamos:

- **Criterios de exclusión:**
 - Publicaciones que no se encuentren en la lengua vehicular médica.
 - Artículos que no contengan contenido relacionado con la depresión resistente al tratamiento y la esketamina.
 - Publicaciones que no permitan el acceso completo en el marco de la UMH.
- **Criterios de inclusión:**
 - Publicaciones de los últimos 5 años.
 - Estudios llevados a cabo en humanos.

En la figura 2 se representa un diagrama de flujo con el proceso de selección de la información recabada durante la búsqueda bibliográfica.

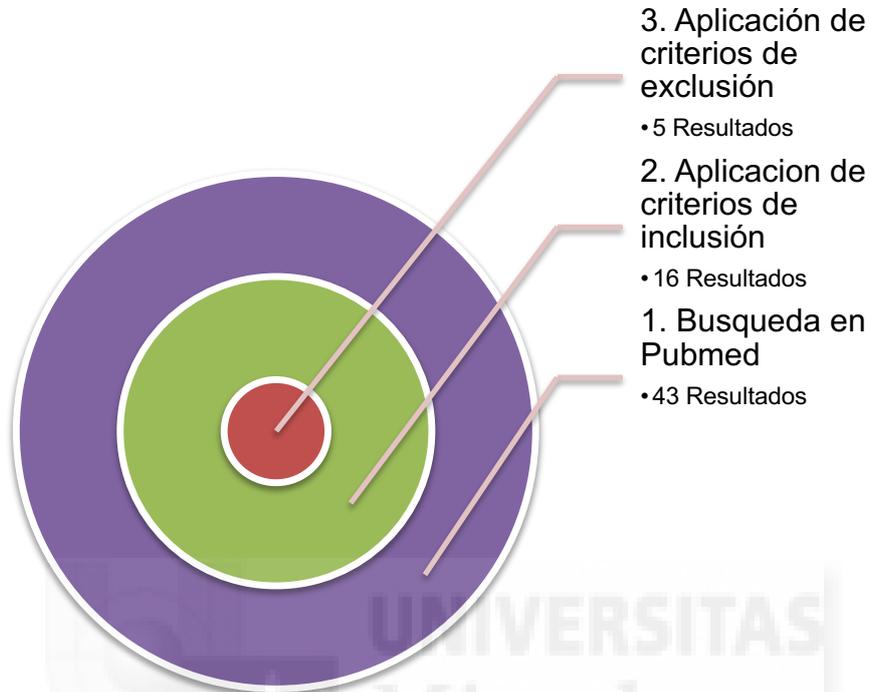


Figura 2: Representación gráfica del algoritmo seguido para seleccionar las referencias bibliográficas.

Finalmente, a partir de los 5 resultados que se han seleccionado, se ha llevado a cabo la revisión bibliográfica incluida en el bloque III. A su vez, se han evaluado las referencias bibliográficas contenidas en los artículos seleccionados para valorar más aspectos interesantes a tratar, con el fin de indagar y proporcionar una mayor calidad y detalle en la información aportada.

5. RESULTADOS

5.1 Bloque I: Diagnóstico del trastorno depresivo resistente.

La depresión resistente al tratamiento no tiene una definición clara debido a que no se ha llegado a un consenso específico entre los diversos autores científicos. Por este motivo, abordaremos las distintas definiciones de las principales guías clínicas y estudios.

La guía NICE¹² define la depresión resistente al tratamiento como un trastorno que no responde a un nivel superior en el modelo escalonado de tratamiento. Es decir, el modelo escalonado establece tres niveles, en el primer nivel se aborda el tratamiento de la depresión leve, en el segundo nivel se trata la depresión moderada y en el tercer nivel se aborda la depresión grave o resistente. Por eso, cuando el tratamiento de los dos niveles iniciales falla y se accede al tercer y último nivel, se considera que el paciente tiene un trastorno depresivo resistente, coincidiendo con la definición de esta guía.

Por otro lado, el estudio STAR*D¹³ llevado a cabo por el NIMH, lo define como un trastorno que tras la prescripción secuencial de dos fármacos antidepresivos no se produce una mejora en la sintomatología del paciente.

Por último, la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto¹⁴ elaborada por el Sistema Nacional de Salud Español, considera la depresión resistente como aquella que no responde al tratamiento inicial con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y o lo hace de manera parcial, es decir, que no remite del todo la sintomatología de la patología pudiendo llegar a sufrir una recaída.

Por tanto, agrupando estas definiciones llegamos a unas conclusiones comunes, y es que para considerar que una depresión es resistente debe fallar el tratamiento terapéutico de primera línea, es decir, se produce un fracaso en el uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina. Si además, se recurre posteriormente a otros fármacos como sustitutos o coadyuvantes, y el tratamiento sigue sin obtener una consecuente disminución en la remisión de la enfermedad, el facultativo tendrá la seguridad de que el paciente está sufriendo una resistencia al tratamiento.

Por otra parte, no solo tenemos las definiciones de las guías clínicas para diagnosticar la depresión resistente al tratamiento, sino que además disponemos de las escalas que estas guías utilizan para la valoración de la enfermedad, ayudándonos a distinguir con mayor facilidad un trastorno depresivo resistente al tratamiento. Las escalas utilizadas son la de Hamilton¹⁵ (Hamilton Depression Rating Scale o HRSD) y la escala de Montgomery¹⁶ (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale o MADRS).

La escala de Hamilton¹⁵ (HRSD) es una de las más utilizadas para diagnosticar la depresión resistente, ya que a diferencia del DSM-V⁵ y el CIE-10⁶, esta se aplica a pacientes ya diagnosticados previamente con depresión. Por tanto, evalúa de forma cuantitativa los síntomas y valora los cambios del paciente deprimido. Debido a esto, podemos afirmar que es una gran herramienta para diagnosticar una depresión resistente ya que además de evaluar lo anteriormente explicado nos ayuda a evaluar el grado de respuesta al tratamiento. Para evaluar el grado de respuesta al tratamiento, la escala de Hamilton evalúa la puntuación obtenida en las respuestas, después de que el paciente lleve un tiempo determinado con el tratamiento.

Por otro lado, la escala de Montgomery¹⁶ (MADRS) se caracteriza por basarse en una entrevista clínica que se le realiza al paciente, y consta de preguntas de carácter general sobre los síntomas de la enfermedad hasta preguntas con más detalle que nos permiten evaluar la gravedad de la patología.

Una vez definido el trastorno depresivo, lo siguiente sería comprender a qué se puede deber el fracaso del tratamiento¹⁷, que puede desembocar en una resistencia a este. Entre los factores que estarían implicados podemos distinguir y destacar tres, dependiendo de si afecta al paciente, al médico o al propio tratamiento.

1. Factores asociados al paciente:

- a. Adherencia al tratamiento, que suele ir asociado en gran medida a los efectos adversos producidos por los fármacos antidepresivos.

- b. Automedicación, que en muchas ocasiones puede interferir con el tratamiento farmacológico.
- c. Consumo de alcohol y drogas, que en determinadas situaciones puede interferir en tratamiento.
- d. Fallo asociado al uso indebido de las presentaciones de los medicamentos.

2. Factores asociados al médico encargado de la prescripción y seguimiento del tratamiento:

- a. Error diagnóstico, es decir, el facultativo no logra definir el diagnóstico preciso del trastorno depresivo, especialmente en lo que se refiere a la gravedad del paciente.
- b. Tratamiento inadecuado, como sería el caso de una prescripción simultánea de diversos medicamentos que interaccionan entre sí, modificándose la seguridad y la posible eficacia de estos. Por otro lado, también tendríamos la elección inadecuada del tratamiento inicial, ya que dependiendo del tipo de depresión y conforme a las características clínicas del paciente se emplea un fármaco u otro. Por último, destacaríamos el uso de dosis inadecuadas, que pueden dar lugar bien a un fracaso terapéutico, o a la aparición de efectos indeseados.
- c. Tratamiento durante un periodo de tiempo insuficiente. Esta circunstancia puede ser causada en muchas ocasiones a la mejora clínica que refiere el paciente, quien puede decidir de forma autónoma cesar el tratamiento o inducir a que el médico retire la medicación. Sin embargo, es importante destacar que los tratamientos deben prolongarse durante un tiempo recomendado conforme a las evidencias de las que se dispone, que avalan la mejora clínica, acompañada de la resolución de diversas alteraciones neurobiológicas. La inadecuación de la duración del tratamiento puede facilitar la

aparición de resistencias al tratamiento, hecho que dificulta significativamente el abordaje terapéutico.

3. Factores dependientes de la medicación:

- a. Tiempo necesario para empezar a observar una mejoría clínica, sobre todo en pacientes muy graves o en riesgo potencial de cometer suicidio. Los fármacos actuales tienen una latencia prolongada hasta que muestran el efecto antidepresivo deseado, siendo una de sus principales limitaciones.
- b. Aparición de efectos adversos que dificultan la adherencia terapéutica del paciente.
- c. Problemas asociados a la bioequivalencia cuando se realiza un intercambio terapéutico que interfiere en los efectos farmacológicos por razones asociadas a la farmacocinética del medicamento.

5.2 Bloque II: Aplicación de las guías clínicas para combatir el trastorno depresivo resistente al tratamiento.

Una vez realizado el correcto diagnóstico e identificada la posible causa por la que el paciente se ha vuelto resistente, el siguiente paso sería aplicar las herramientas que nos dan las diferentes guías clínicas para combatir esta resistencia. Las herramientas que estas nos ofrecen suelen ser las siguientes:

1. Farmacológicas:

- a. Incremento en la dosis.
- b. Cambio en el antidepresivo.
- c. Combinación de antidepresivos.
- d. Potenciación del antidepresivo con otro agente farmacológico.

2. No farmacológicas:

- a. Psicoterapia.
- b. Terapia Electroconvulsiva.

Para comenzar, abordaremos lo que recomiendan las guías clínicas en lo referente al tratamiento farmacológico. En primer lugar, en lo que concierne al **incremento de dosis**, destacamos que para este tipo de estrategia hay pocos estudios realizados y dentro de estos estudios se llega a la conclusión de que hay poca evidencia de que un incremento de dosis se traduzca en una mejora clínica del paciente. Esto se suele recomendar en casos en los que los pacientes tienen una metabolización hepática alterada, teniendo siempre en cuenta que con un aumento de dosis se podría incrementar la aparición de efectos adversos.

En segundo lugar, tenemos el **cambio del antidepresivo** habitual o de primera línea (ISRS) por otro antidepresivo de la misma familia al habitual o de segunda generación (evitando cambiar a otras familias por los posibles efectos secundarios que puede producir el intercambio repentino), ya que este no hace el efecto esperado provocando una resistencia al tratamiento en el paciente. En los estudios analizados^{18, 19, 20}, obtenemos la conclusión de que no existe una evidencia significativa en los porcentajes de remisión, a excepción del estudio llevado a cabo por Souery et al.¹⁸ que tuvieron que esperar 4 semanas más para ver un porcentaje superior en lo que a remisión se refiere al cambiar de antidepresivo.

En tercer lugar, **combinar antidepresivos** es una de las formas más eficaces de conseguir una remisión en la depresión resistente. Como observamos en la guía NICE¹², al combinar mianserina y mirtazapina se tiende a reducir los síntomas aunque aumentan los efectos adversos y, por otro lado, en el estudio llevado a cabo por Seguí J et al.²¹ se obtiene como resultados que al combinar duloxetina y reboxetina, el porcentaje de remisión crece hasta un 69%. Por tanto, demuestra que la terapia combinada ayuda en gran medida a la remisión de la depresión resistente, destacando la combinación de la familia de los ISRS con la familia de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o el uso de los ISRS con mirtazapina.

Por último, respecto a la **potenciación del antidepresivo**, es decir, la adición de un segundo fármaco que interacciona para amplificar la acción del primero, se puede afirmar la existencia de diversos potenciadores, destacando

la potenciación con antipsicóticos, litio, anticonvulsivantes, triyodotironina, pindolol y benzodiazepinas. En la potenciación con antipsicóticos, los estudios analizados por la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto¹⁴, no existen unas evidencias significativas en el porcentaje de mejora de la remisión de la enfermedad con respecto a seguir el tratamiento habitual. En lo que a la potenciación con litio se refiere, según los estudios evaluados por la guía del NICE¹², al potenciar antidepresivos de la familia de los ISRS y ATC, se obtuvo una mayor tasa de respuesta a favor del litio. Es decir, se obtuvo una mejora en la sintomatología de la enfermedad pero la tasa de remisión no presentó grandes cambios, siendo el apartado que nos interesa. Por otro lado, se aumentó el número de abandonos del tratamiento. Debido a esto y a que el litio posee una elevada toxicidad obligando al paciente a que realice controles analíticos periódicos, no se obtuvieron resultados muy favorables para conseguir una adecuada remisión de la depresión resistente. Si al final se opta por esta opción, lo ideal es controlar de forma adecuada los posibles efectos secundarios que puede sufrir el paciente.

También tenemos la potenciación con anticonvulsivantes, como sería el caso de la carbamazepina, a pesar de que la guía clínica NICE¹² no lo recomienda debido a la falta de datos controlados y a la elevada probabilidad de efectos adversos. Por otro lado, en estudios realizados con paroxetina²² y fluoxetina²³ en los que se potenciaba con un anticonvulsivante, se obtuvieron resultados similares al placebo, y por tanto, no se consideraron adecuados el tratamiento de la depresión resistente. Por ende, la potenciación con anticonvulsivantes no aporta datos estadísticamente significativos.

La guía NICE¹² analiza también la potenciación con triyodotironina (hormona tiroidea que puede actuar modulando el número de receptores alfa y beta adrenérgicos postsinápticos que afectan a la deficiencia de catecolaminas) y o pindolol (beta-bloqueante que antagoniza receptores beta adrenérgicos). A pesar de ello, al no obtener datos significativos se descarta su uso para el tratamiento de la depresión resistente. Desde otra perspectiva, podemos encontrar la potenciación con zinc, en la que el estudio llevado a cabo por Siwek M et al.²⁴ obtuvo una considerable reducción en los valores de la escala

de Hamilton al combinar zinc con imipramina frente a imipramina más placebo. Por consiguiente, se puede valorar como tratamiento efectivo para la depresión resistente al tratamiento, aunque es necesario el aumento del número de estudios para obtener datos más fiables.

Una vez analizados los principales estudios y guías clínicas, las recomendaciones generales que se establecen son las que aparecen a continuación:

1. Si el paciente no mejora con el tratamiento habitual lo ideal es revisar el diagnóstico, verificar la adherencia terapéutica y establecer los criterios que posee el paciente referente a la enfermedad.
2. Superada la fase anterior, nos iríamos a una respuesta parcial tras tres o cuatro semanas, en la que la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto¹⁴ recomienda esperar hasta la octava semana de evolución o aumentar la dosis del fármaco hasta la dosis terapéutica máxima.
3. Si en vez de existir respuesta parcial lo que sucede es que no existe respuesta, la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto¹⁴ recomienda el cambio de antidepresivos a otro de la misma familia o de distinta, valorando si es de distinta familia cambiar a un ISRS o un antidepresivo de segunda generación. También recomienda la combinación de antidepresivos en los que destaca el uso combinado de un ISRS y mirtazapina. Por último, también recomienda la potenciación con litio y o antipsicóticos valorando siempre una estrategia segura con el fin de evitar efectos adversos que dificulten la mejora del paciente.

Por otro parte, tenemos las herramientas no farmacológicas, en las que destacan la psicoterapia y la terapia electroconvulsiva como principales herramientas. La psicoterapia ha sido menos investigada para el tratamiento de la depresión resistente, pero aun así hay diversos estudios que avalan el uso de esta para tratar esta patología apoyada siempre en la farmacoterapia.

En los estudios de ensayos clínicos evaluados por las distintas guías clínicas que nos competen obtenemos diversos ejemplos, como es el caso del estudio STAR*D²⁵ en el que diferentes pacientes fueron tratados con citalopram como terapia inicial. Al no resultar eficaz, dicho tratamiento fue sustituido por terapia cognitivo-conductual y o por un segundo antidepresivo, obteniéndose unos resultados similares para ambas terapias en lo que a remisión se refiere. En otro estudio, en el que existe depresión resistente con remisión parcial de los síntomas depresivos²⁶ no se observaron grandes diferencias en los resultados obtenidos en la remisión de la enfermedad, al comparar pacientes que fueron tratados con tratamiento habitual y otros con tratamiento habitual más terapia cognitiva conductual. Por último, destacamos un estudio llevado a cabo en pacientes de atención primaria²⁷, en el que los pacientes que fueron tratados con terapia cognitiva más terapia habitual obtuvieron un mayor porcentaje de mejora en lo que a la remisión se refiere, frente a los que solo fueron tratados con tratamiento actual.

De forma conjunta y conforme a los estudios que se han mencionado, las principales guías clínicas recomiendan como principal abordaje contra la depresión resistente al tratamiento el uso combinado de antidepresivos y terapia cognitivo conductual.

Otro de los tratamientos más conocidos para este tipo de depresión es el uso de la terapia electroconvulsiva. Como precedente, dicha terapia consiste en crear una crisis comicial generalizada mediante una estimulación eléctrica del sistema nervioso central. Debido a esto, debemos tener muy presente que es una alternativa al tratamiento habitual en los casos en los que hay un trastorno depresivo mayor muy grave con necesidad de una respuesta rápida, debido a la intencionalidad del paciente de suicidarse, o de que este haya sufrido un deterioro físico grave, o en el caso de que los tratamientos habituales no hayan conseguido su objetivo de ninguna forma. Por eso, hay que tener en cuenta que esta terapia solo es aplicable en las situaciones más extremas o de urgencia.

5.3 Bloque III. La modulación del sistema glutamatérgico como estrategia terapéutica novedosa para la depresión resistente al tratamiento: esketamina

Cada día son más las personas que padecen depresión, hecho que genera la necesidad de mejorar el conocimiento de la enfermedad para diseñar nuevos y mejores tratamientos, sobre todo para aquellos pacientes en los que el tratamiento habitual no produce la remisión de la sintomatología depresiva.

Entre las diferentes estrategias alternativas a las que se han propuesto hasta ahora para mejorar el abordaje de la depresión, destaca la ketamina. Sin embargo, este hecho no era conocido anteriormente. En la antigüedad, era utilizada como anestésico general gracias a su corta vida en el cuerpo humano²⁸ hasta que se descubrió que el metabolismo de primer paso hepático limitaba la cantidad disponible. No obstante, posteriormente, Zarate et al.²⁹ demostraron que una dosis intravenosa de Ketamina producía un rápido efecto antidepresivo en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Finalmente, lo que inició Zarate et al. fue confirmado en diversos estudios³⁰ aleatorizados con más de 200 pacientes con depresión.

La ketamina es un modulador glutamatérgico que actúa como antagonista sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El mecanismo propuesto que mediaría la acción antidepresiva de la Ketamina³¹ sería debido a que aumenta la liberación de glutamato como consecuencia del bloqueo del efecto inhibitorio por parte de las interneuronas GABAérgicas. El aumento del glutamato producirá la estimulación de los receptores AMPA causando la despolarización y activación de los canales dependientes de calcio. Esto llevará a la liberación de BDNF y a estimular el receptor TrkB acoplado a la vía Akt que activará la señalización de mTORC1 con el fin de incrementar la síntesis de proteínas necesarias para la formación y maduración de la sinapsis, y así seguir aumentando la cantidad de glutamato en el espacio presináptico. En la Figura 3 se muestran los procesos que se han detallado.

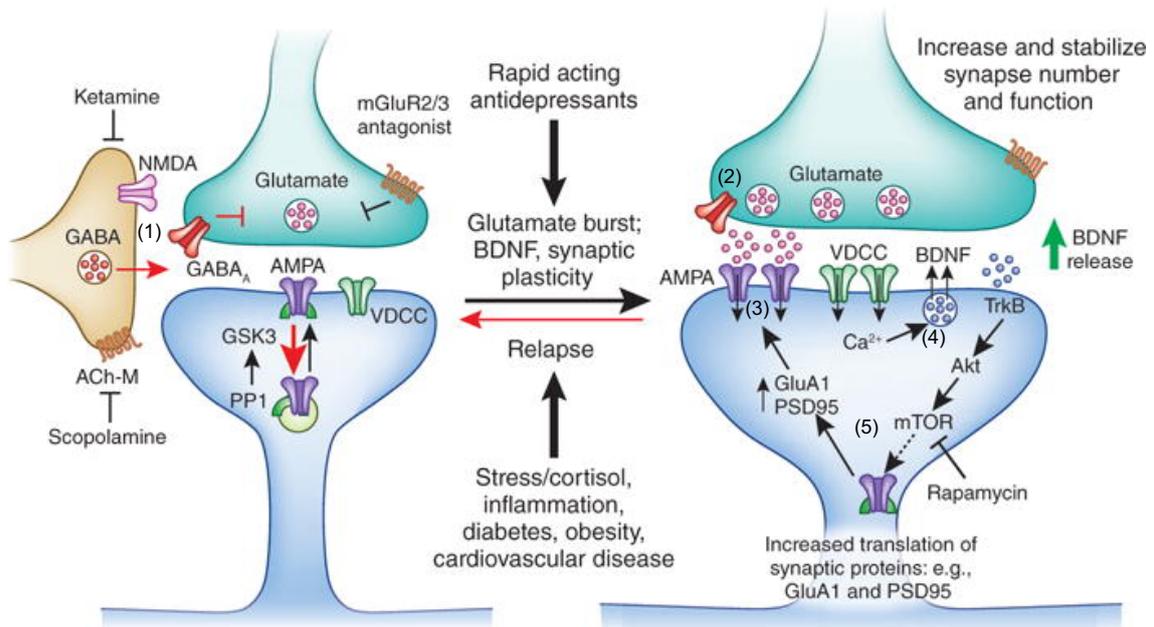


Figura 3 - Mecanismo de la acción antidepresiva de la Ketamina en la zona media del córtex prefrontal³¹. (1) Activación de interneuronas GABA producida por la activación de los receptores NMDA, bloqueada por la presencia de ketamina (antagonista NMDA). (2) Aumento de la liberación de glutamato. (3) Estimulación receptores AMPA y apertura de canales de Ca²⁺. (4) Formación y liberación del factor neurotrófico BDNF. (5) Incremento de la transcripción génica implicada en la síntesis del receptor AMPA (mediada por la vía mTOR), incrementando el efecto mediado por el glutamato sobre la liberación de BDNF (potenciación de la sinapsis).

Es importante destacar que la recaída en un estado depresivo suele ir asociada a una disminución de las sinapsis en la zona media del córtex prefrontal y en regiones que forman parte del sistema límbico como el hipocampo o la amígdala, lo que conlleva una disminución en los neurotransmisores en estas zonas. Por este motivo, la Ketamina ha resultado ser útil dado que su mecanismo aumenta la liberación de glutamato en estas zonas, hecho que finalmente se traduce en una potenciación de fenómenos de neuroplasticidad y neurogénesis mediados por factores neurotróficos como el BDNF, mejorando los estados depresivos.

El principal problema de la Ketamina es que se tenía que administrar de forma intravenosa, dificultando la aplicación en pacientes ambulatorios, de ahí que se investigase y surgiese una forma nueva de aplicar este fármaco, surgiendo así la esketamina. La esketamina es el enantiómero S de la Ketamina, el cual posee una mayor afinidad por el receptor NMDA que la propia Ketamina y se puede administrar a través de la vía intranasal para combatir la depresión resistente al tratamiento, facilitando su uso a los pacientes.

Una vez fue descubierta la forma de administrar la esketamina, se procedió a llevar a cabo diversos estudios sobre eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes con resistencia a la depresión. Entre ellos, cabe destacar el estudio de Daly EJ et al.³², llevado a cabo en 67 pacientes con una inadecuada respuesta para 2 o más antidepresivos y evaluados con la escala MADRS¹⁶. Dichos pacientes fueron observados después de una semana de tratamiento con esketamina, con dosis comprendidas entre 28 y 84 mg por semana. Los resultados del estudio fueron prometedores para las dosis de 28, 56 y 84 mg, en los que hubo una evidencia robusta en la fase del tratamiento asociada al doble ciego. En la fase abierta del estudio la mejora persiste y continúa hasta dos meses después de finalizar el tratamiento con la esketamina. Por tanto, se aportaron datos satisfactorios para seguir investigando con ensayos clínicos más complejos.

Uno de estos ensayos clínicos con un mayor número de pacientes involucrados es el que se llevó a cabo por Janssen Research & Development, LLC³³, consiguiendo que gracias al estudio realizado, la Agencia Americana del Medicamento (FDA) aprobase el uso de Spravato[®], la forma farmacéutica en pulverización nasal que tiene como principio activo la esketamina. Además, hasta la fecha este fármaco cuenta con la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Por tanto, no es de extrañar que en un corto periodo de tiempo la Comisión Europea dé el visto bueno para que se pueda empezar a comercializar este fármaco en territorio europeo.

La esketamina se debe administrar en combinación con un inhibidor de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina de nuevo inicio. Para comercializar este fármaco se evaluaron a más de 1600 pacientes en tres ensayos clínicos de corta duración (cuatro semanas), un ensayo clínico de mantenimiento a largo plazo y un estudio aleatorizado de retirada. En los ensayos clínicos a corto plazo, demostró tener un efecto estadísticamente más significativo la esketamina que el placebo, obteniéndose que alrededor de un 70% de los pacientes respondieron al tratamiento y una cantidad mayor al 50% redujo sus síntomas. De estos, aproximadamente la mitad consiguieron una remisión de la enfermedad.

En el estudio a largo plazo, los pacientes continuaron su tratamiento con un antidepresivo oral y conjuntamente con el Spravato®. De este modo, consiguieron experimentar un tiempo estadísticamente mayor para evitar la recaída en comparación con los pacientes que recibieron placebo, obteniéndose unos porcentajes en la reducción del riesgo de recaída en torno a un 51% y una respuesta del 70%. A pesar de ello, diversos pacientes experimentaron efectos adversos como disociación, mareos, náuseas, sedación, vértigo, letargo, etc. Con todo, se mostró un perfil de seguridad favorable en lo que a riesgo/beneficio se refiere en los estudios de fase II y III elaborados.

Por todo lo mencionado, la esketamina tiene el potencial para cambiar el tratamiento de los pacientes resistentes a la depresión, mejorando la calidad de vida de estos ya que como hemos podido observar se puede usar de forma sencilla y eficaz, mejorando de manera rápida los síntomas depresivos en comparación con el resto de antidepresivos del mercado.

6. DISCUSIÓN

Como se ha evidenciado en este trabajo, actualmente existen discrepancias en relación con los criterios diagnósticos o el abordaje terapéutico de la depresión resistente al tratamiento. Los autores siguen sin ponerse de acuerdo para dar una definición clara del trastorno, hecho que puede incidir en un mal diagnóstico y un tratamiento poco adecuado que motiva el empeoramiento clínico significativo del paciente.

Los antidepresivos disponibles siguen sin aportar los beneficios que necesitan los pacientes, bien por los efectos adversos que estos poseen, o especialmente por el tiempo necesario para que se empiece a observar una mejoría clínica (de forma general tras al menos 2 o 3 semanas de tratamiento). Por estos y otros motivos, muchos pacientes no llegan a responder de forma adecuada al tratamiento convirtiéndose en resistentes. Debido a esto, se deben seguir realizando estudios para abordar mejor todas estas discrepancias, ya que como se ha comentado, es posible que la depresión se convierta en una de las enfermedades más prevalentes de las que padecerá la población mundial en los próximos 30 años.

Además de la dificultad en el diagnóstico preciso de una depresión resistente al tratamiento, cabe destacar las limitaciones sobre qué tipo de abordaje sería el más adecuado en este caso. De forma general, y atendiendo a lo que refieren las diferentes guías de recomendación clínica consultadas, lo ideal es utilizar una terapia combinada que conste del uso de un antidepresivo de primera línea asociado a psicoterapia. Sin embargo, cuando el antidepresivo de primera línea seleccionado no aporte el efecto esperado, se tendrían diversas opciones. Una de las más útiles es el cambio del ISRS por otro de la misma familia y o cambio a la familia de los IRSN. También, resultaría muy útil combinar varios antidepresivos, pudiendo establecer una pauta con un ISRS junto con mirtazapina dado que esta combinación ha arrojado buenos resultados. Sin embargo, a pesar de todo se debe tener bien controlado al paciente ya que estas combinaciones también aumentan el número de posibles efectos adversos. En última instancia, si la terapia combinada de fármacos y psicoterapia fallan tenemos otras alternativas como la terapia electroconvulsiva,

la terapia de estimulación magnética transcraneal, o la estimulación cerebral profunda, técnicas que se reservan para situaciones más extremas, por ejemplo, si corre peligro la vida del paciente debido a la presencia de ideación suicida o incluso haber cometido intentos de suicidio.

A partir de un mejor conocimiento de las bases neuropatológicas de la depresión, han surgido nuevos tratamientos novedosos como es el caso de la esketamina. La esketamina es un fármaco con un gran potencial cuya ventaja principal es la rápida instauración del efecto antidepresivo, hecho que mejora de forma sustancial una de las principales limitaciones de los fármacos que se han utilizado hasta ahora en la clínica. Además, con una sola aplicación el efecto antidepresivo de la esketamina se mantiene mínimo durante una semana, fenómeno que no se ha conseguido con los antidepresivos actuales. Por eso, este fármaco ha conseguido la aprobación de la FDA y su comercialización en EEUU con el nombre comercial Spravato para el manejo de la depresión resistente al tratamiento, así como el visto bueno del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

Por último, es importante destacar que en un paciente que no mejore con el tratamiento antidepresivo debemos revisar de forma exhaustiva el diagnóstico, verificar que el paciente cumple con la adherencia terapéutica, evaluar que la dosis y el tiempo son los correctos para cada paciente, valorar que exista una conciencia en lo que a la patología se refiere, que haya motivación por el cambio y la mejora y, sobre todo, valorar la existencia de posibles comorbilidades y efectos adversos asociados. Al fin y al cabo, cada paciente va a tener unas características clínicas propias que han de considerarse cuidadosamente para valorar, de forma individualizada, qué estrategias terapéuticas son las que mejor pueden funcionar. Por todos estos motivos, es importante que se siga evolucionando, aprendiendo e investigando, con el fin de optimizar el diagnóstico de la depresión para así desarrollar estrategias más eficaces, seguras y específicas para cada tipo de paciente.

7. CONCLUSIÓN

- Un porcentaje significativo de pacientes con trastorno depresivo mayor no responden de forma adecuada al tratamiento convirtiéndose en resistentes.
- Entre las limitaciones del tratamiento farmacológico de la depresión destacan el elevado tiempo para obtener una mejora clínica, y la gran cantidad de efectos adversos asociados a los medicamentos empleados.
- Las guías clínicas son buenas herramientas para diagnosticar y tratar una depresión resistente al tratamiento, a pesar de las discrepancias que existen y la necesidad de individualizar el tratamiento a cada paciente.
- La psicoterapia siempre debe apoyar a la farmacoterapia combinada cuando tenemos una depresión resistente al tratamiento, con el objetivo de obtener los mejores resultados posibles.
- Las terapias de estimulación eléctrica (electroconvulsiva, magnética transcraneal, cerebral profunda) solo se deben usar en casos concretos de ineficacia a diferentes alternativas terapéuticas, o en situaciones de urgencia cuando existe riesgo de suicidio.
- La esketamina tiene un efecto antidepresivo de rápida instauración mediante un mecanismo de acción novedoso, hecho que ha motivado su reciente comercialización como fármaco para el manejo de la depresión resistente al tratamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cardila Fernandez F, Martos Martínez A, Barragán Martín A, Pérez Fuente M, Molero Jurado M, Gázquez Linares J. Prevalencia de la depresión en España: Análisis de los últimos 15 años. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2015; 5(2):267-79. DOI: 10.1989/ejihpe.v5i2.118
2. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina Clínica*. 2006;126(12):445-51. DOI: 10.1157/13086324
3. Organización Mundial de la Salud, editor. Depresión [Monografía en internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2018[Consultado 20jun 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/2CJHdUe>
4. Mayo Clinic, editor. Depresión (Trastorno Depresivo Mayor) [Monografía en internet]. Minnesota; USA: Mayo Clinic; 2019 [Consultado 20jul 2019]. Disponible en: <https://mayocl.in/2JjiSbR>
5. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V). 5º ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2014.
6. Crespo M, Bernaldo de Quirós M, Roa A, Gómez M. Guía de Referencia Rápida de Tratamientos Psicológicos con Apoyo Empírico. Madrid, España: Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos I de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid; 2012[Consultado 10ago 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/33iJpwA>.
7. Díaz Villalba B, González González C. Actualidades en Neurobiología de la depresión. *Rev Latinoam Psiquiatría*. 2012;11(3):106-15.
8. Sequeira Cordero A, Fornaguera F. Neurobiología de la depresión. *Rev Mex Neuroci*. 2009; 10(6):462-78.
9. Pérez-Padilla EA, Cervantes-Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda-Cortés JC, Salgado-Burgos H. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Revista biomédica*. 2017;28:73-98.

10. Flórez J. Farmacología Humana. 6º ed. España: Masson, S.A; 2013.
11. Pérez Álvarez M, García Montes J. Tratamientos psicológicos eficaces para la depresión. *Psichothema*. 2001; 13(3):493-510.
12. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The treatment and management of depression in adults. London: The British Psychological Society; 2009. Informe No.: 90.
13. US National Institute of Mental Health's. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study. 2006.
14. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06.
15. Purriños MJ. Hamilton Depression Rating Scale. Servicio Galego de Saúde. 5.
16. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Re R, Badia X, Baro E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(13):493-9. DOI: 10.1016/S0025-7753(02)72429-9
17. Jeréz Magaña A. Depresión resistente al tratamiento. *Carta Médica*. 2014; 1(2):31-37.
18. Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(5):364-75. DOI: 10.3109/15622975.2011.590225
19. Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L, et al. 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. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):357-64. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181e7784f

20. Rosso G, Rigardetto S, Bogetto F, Maina G. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression. *J Affect Disord.* 2012;136(1-2):172-6. DOI: 10.1016/j.jad.2011.07.026
21. Seguí J, Lopez-Munoz F, Alamo C, Camarasa X, Garcia-Garcia P, Pardo A. Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine-resistant depression: a 12-week prospective study. *J Psychopharmacol.* 2010;24(8):1201-7. DOI: 10.1177/0269881109102641
22. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(4):337-44. DOI: 10.4088/jcp.v63n0411
23. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):403-7. DOI: 10.4088/jcp.v64n0407
24. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kucma M, Zieba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):187-95. DOI: 10.1016/j.jad.2009.02.014
25. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2007;164(5):739-52. DOI: 10.1016/j.jad.2009.02.014
26. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry.* 2000;177:440-6. DOI: 10.1192/bjp.177.5.440
27. Wiles N, Thomas L, Abel A, Ridgway N, Turner N, Campbell J, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results

- of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9864):375-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61552-9
28. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res*. 2014;8(3):283-90. DOI:10.4193/0259-1162.143110.
29. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(8):856-64. DOI: 10.1001/archpsyc.63.8.856
30. Garay RP, Zarate CA, Jr., Charpeaud T, Citrome L, Correll CU, Hameg A, et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(6):593-609. DOI: 10.1080/14737175.2017.1283217
31. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*. 2016;22(3):238-49. DOI: 10.1038/nm.4050
32. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139-48. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
33. ClinicalTrials.gov. A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression (SUSTAIN-1) [Monografía en internet]. USA: Janssen Research & Development, LLC; 2019 [Consultado 10Sept 2019] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02493868>.