



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TEMA:

**Manejo de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)
en adolescentes**

AUTOR(ES):

Peña Andrade Jodie Milena

Reyes Álava Yanela Yasmin

TUTOR:

Dr. Michael Javier Castello Caiza

MANTA - MANABI – ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **PEÑA ANDRADE JODIE MILENA**, legalmente matriculada en la carrera de medicina, período académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"MANEJO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO (DRT) EN ADOLESCENTES"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 5 de Enero del 2024

Lo certifico,



Dr. Michael Castelo Caiza
Docente Tutor

Dr. Michael Castelo C.
NEURÓLOGO CLÍNICO
C.I. 1311464538

Nota 1: Este documento debe ser realizado únicamente por el/la docente tutor/a y será receptado sin enmendaduras y con firma física original.

Nota 2: Este es un formato que se llenará por cada estudiante (de forma individual) y será otorgado cuando el informe de similitud sea favorable y además las fases de la Unidad de Integración Curricular estén aprobadas.

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **REYES ALAVA YANELA YASMIN**, legalmente matriculada en la carrera de medicina, período académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"MANEJO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO (DRT) EN ADOLESCENTES"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 5 de Enero del 2024

Lo certifico,



Dr. Michael Castelo Caiza
Docente Tutor

Dr. Michael Castelo C.
NEURÓLOGO CLÍNICO
C.I. 1371464536
Manta, Manabí

Nota 1: Este documento debe ser realizado únicamente por el/la docente tutor/a y será receptado sin enmendaduras y con firma física original.

Nota 2: Este es un formato que se llenará por cada estudiante (de forma individual) y será otorgado cuando el informe de similitud sea favorable y además las fases de la Unidad de Integración Curricular estén aprobadas.

PROYECTO MANEJO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE A TRATAMIENTO EN ADOLESCENTE (1)



Nombre del documento: PROYECTO MANEJO DE LA DEPRESIÓN
RESISTENTE A TRATAMIENTO EN ADOLESCENTE (1).docx
ID del documento: 66c15e92ff3492c9ee659d82262304edd5ba9360
Tamaño del documento original: 205,41 kB
Autores: []

Depositante: MICHAEL CASTELLO CAIZA
Fecha de depósito: 22/1/2025
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 22/1/2025

Número de palabras: 23.704
Número de caracteres: 165.325

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	eutimia.com Trastorno de Depresión Mayor – Dr. Luis Mariani https://eutimia.com/trastorno-de-depresion-mayor/#:~:text=Nota: Las respuestas a una pérdida ... 26 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (332 palabras)
2	Documento de otro usuario #c79429 El documento proviene de otro grupo 22 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (301 palabras)
3	abogadonicolasgualle.com PERSONAS Y GRUPOS DE ATENCIÓN PRIORITARIA – Ab... https://abogadonicolasgualle.com/2021/03/17/personas-y-grupos-de-atencion-prioritaria/ 12 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (267 palabras)
4	www.fao.org ECU El derecho a la alimentación en el mundo Organización de las... https://www.fao.org/right-to-food-around-the-globe/countries/ecu/es/ 9 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (267 palabras)
5	es.slideshare.net Derechos de las personas y grupos prioritarios PPT https://es.slideshare.net/slideshow/derechos-de-las-personas-y-grupos-prioritarios-236485252/2... 12 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (250 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.cochrane.org Antidepresivos de nueva generación para la depresión en niño... https://www.cochrane.org/es/CD013674/DEPRESSN_antidepresivos-de-nueva-generacion-para-la...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (32 palabras)
2	practicafamiliarrural.org PFR_Nov_2024 https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/download/333/444?inline=1	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (34 palabras)
3	www.mayoclinic.org https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/depression/in-depth/treatment-resistant-dep...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (33 palabras)
4	www.mdpi.com The Patient’s Perspective on the Effects of Intranasal Esket... https://www.mdpi.com/2076-3425/13/10/1494	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (29 palabras)
5	psiquiatramarbella.com Los Antidepresivos Suaves - Psiquiatra Marbella https://psiquiatramarbella.com/los-antidepresivos-suaves/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (18 palabras)



DECLARACION DE AUTORIA

Declaramos que esta investigación es completamente original, auténtica y personal, con las respectivas fuentes citadas de manera adecuada. Durante su desarrollo, se cumplieron todas las normativas legales vigentes relacionadas con la protección de los derechos de autor. Las ideas, teorías, análisis, resultados, conclusiones y recomendaciones presentadas son de exclusiva responsabilidad del autor y constituyen parte del patrimonio de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.

Jodie Milena Peña Andrade

CC. 1718462482

Manta, 5 de Enero del 2024

Yanela Yasmin Reyes Álava

CC. 1316275583



DEDICATORIA

Este proyecto de investigación ha sido elaborado con la intención de servir como un aporte para las futuras generaciones de médicos interesados en este tema. Yo, Yanela Yasmin Reyes Álava, quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que hicieron posible la realización de este proyecto, a mis padres Elver Reyes y Katty Álava, por su dedicación y esfuerzo constante para asegurarme una educación sólida, este logro académico es reflejo de su amor y guía. También extendiendo mi gratitud a demás familiares especialmente a mi hermano Joseph Reyes, amigos y seres queridos, fuente de apoyo y motivación constante. A nuestro docente tutor, por su valiosa orientación, y a todos aquellos que, de una manera u otra, aportaron para que este proyecto se concretara, les dedico este logro con profundo aprecio.

Yo, Jodie Milena Peña Andrade, dedico este trabajo primeramente a Dios, por ser mi guía en cada paso de este camino, a mis Padres por ser mi mayor apoyo, por todos los sacrificios que hicieron para que esto sea posible, por sus palabras de aliento que me dieron la fortaleza para superar los desafíos, cada logro en mi vida es el reflejo de su esfuerzo y dedicación y se los dedico con todo mi amor y gratitud. A mis hermanos, por creer en mí y por su constante motivación. A mis amigos, por el apoyo y las risas que hicieron de este proceso un viaje más llevadero. A nuestro docente tutor y a todos los profesores que me brindaron sus conocimientos y sus valiosos consejos que me guiaron a lo largo de la carrera. Finalmente, me dedico este logro a mi misma, por la perseverancia, amor y el esfuerzo que puse en cada momento de este camino, por cada noche de desvelo y por cada obstáculo superado. Este es un paso más hacia mis metas y esta tesis es mi recordatorio de que soy capaz de lograr todo lo que me proponga.



RESUMEN

Introducción: El manejo de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) en adolescentes es un desafío relevante. Surge cuando tratamientos convencionales no logran mejoría y se requiere enfoques personalizados. Esta investigación busca las mejores opciones terapéuticas, considerando intervenciones farmacológicas avanzadas, terapias biológicas emergentes y estrategias psicoterapéuticas complementarias para el bienestar integral.

Objetivo: Establecer las mejores opciones terapéuticas para el manejo de depresión en adolescentes resistente al tratamiento.

Métodos: La presente investigación es una revisión sistemática de la literatura que se llevó a cabo a través de bases de datos como Scielo, ScienceDirect, Researchgate, PubMed, Cochrane y LILACS.

Resultados: Algunos autores la definen como falta de respuesta a dos tratamientos farmacológicos adecuados durante 4 a 8 semanas.

Las investigaciones han identificado tratamientos farmacológicos (como ketamina y esketamina) que han mostrado eficacia, pero se necesita evaluar seguridad y no farmacológicos (como terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneal) que presentan limitaciones. Se requiere combinar intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas. La esketamina intranasal es prometedora en depresión grave pero su seguridad a largo plazo sigue en evaluación. La psicoterapia complementa mejorando resultados y se exploran alternativas como psilocibina y ayahuasca.

Conclusiones: La DRT es una condición psiquiátrica donde el Trastorno Depresivo Mayor no tiene mejoría a pesar del tratamiento adecuado. Se demuestra que no hay solución única y se necesita estrategias individualizadas que va de monoterapia al aumento de dosis, sustitución, combinación, asociación con psicofármacos, terapias alternativas. Hay resultados alentadores con ketamina intravenosa y esketamina intranasal y existen innovaciones como estimulación magnética transcraneal (EMT) a 10 Hz. Intervenciones combinadas son más eficaces que tratamientos únicos, terapias psicosociales son útiles, pero sin eficacia establecida, la eficacia de ketamina/esketamina en tratamiento agudo es evidente en mayores grados de resistencia a antidepressivos.

Palabras Clave: Depresión resistente al tratamiento, DRT, Trastorno de Depresión Mayor, depresión, adolescentes, depresión refractaria.



ABSTRACT

Introduction: The management of Treatment-Resistant Depression (TRD) in adolescents is a relevant challenge. It arises when conventional treatments fail to improve and personalized approaches are required. This research seeks the best therapeutic options, considering advanced pharmacological interventions, emerging biological therapies and complementary psychotherapeutic strategies for comprehensive well-being. **Objective:** To establish the best therapeutic options for the management of treatment-resistant depression in adolescents. **Methods:** This research is a systematic review of the literature that was carried out through databases such as Scielo, ScienceDirect, Researchgate, PubMed, Cochrane and LILACS. **Results:** Some authors define it as a lack of response to two adequate pharmacological treatments for 4 to 8 weeks. Research has identified pharmacological treatments (such as ketamine and esketamine) that have shown efficacy but safety needs to be evaluated and non-pharmacological treatments (such as electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation) that have limitations. It is necessary to combine pharmacological and psychotherapeutic interventions. Intranasal esketamine is promising in severe depression but its long-term safety is still under evaluation. Psychotherapy complements improving results and alternatives such as psilocybin and ayahuasca are being explored. **Conclusions:** TRD is a psychiatric condition where Major Depressive Disorder does not improve despite adequate treatment. It is shown that there is no unique solution and individualized strategies are needed ranging from monotherapy to dose increase, substitution, combination, association with psychotropic drugs, alternative therapies. There are encouraging results with intravenous ketamine and intranasal esketamine and there are innovations such as transcranial magnetic stimulation (TMS) at 10 Hz. Combined interventions are more effective than single treatments, psychosocial therapies are useful but without established efficacy, the efficacy of ketamine/esketamine in acute treatment is evident in higher degrees of resistance to antidepressants.

Keywords: Treatment-resistant depression, TRD, Major Depressive Disorder, depression, adolescents, refractory depression.



TABLA DE CONTENIDO

.....	I
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	2
1.1 Planteamiento del Problema	2
1.2 Objetivos de la Investigación	3
1.3 Justificación	4
CAPITULO II: MARCO TEORICO	5
2.1 Antecedentes Investigativos	5
2.2 Enfoque Teórico	6
2.2.1 Depresión en adolescentes:	6
2.2.2 Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)	10
2.2.3 Avances en la investigación sobre DRT	14
2.2.4 Terapias farmacológicas.	18
2.2.5 Terapias Psicosociales.	41
2.3 Base Ético Legal	47
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO	48
3.1 Metodología	48
3.2 Búsqueda de la información	52
3.3 Universo de Estudio y Muestra	52
3.4 Técnica e Instrumentos para la Recolección de Datos/Información 53	
3.5 Aspectos Éticos	53
3.6 Plan de Análisis de los Resultados	53
CAPITULO IV: RESULTADOS	71
4.1 Descripción del Contexto de la Investigación	71
4.2 Descripción de los Resultados Según los Objetivos	72



4.2.1 Resultados del Objetivo Específico 1: *Definir la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes con base en la evidencia más reciente.* 72

4.2.2 Resultados del Objetivo Específico 2: *Analizar los avances más recientes en la investigación sobre depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes.*73

4.2.3 Resultados del Objetivo Específico 3: *Identificar la efectividad de las terapias farmacológicas y psicosociales convencionales y nuevas en la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes.*.....75

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES77

5.1 Conclusiones.....77

5.2 Recomendaciones80

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS82



Título del Proyecto

Manejo de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) en adolescentes



INTRODUCCIÓN

El Manejo de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) en adolescentes es un desafío importante para los profesionales en salud mental pero un tema poco investigado a pesar de los avances en la comprensión de los trastornos del estado de ánimo en la neurociencia y la psiquiatría.

La depresión es un trastorno psiquiátrico muy común en la adolescencia, que involucra componentes neurobiológicos, genéticos, psicológicos y ambientales y se manifiesta por síntomas como pérdida de interés en actividades cotidianas, tristeza persistente, fatiga, pensamientos de desesperanza, cambios en el apetito y en el sueño. Cuando este cuadro clínico no tiene mejoría con tratamientos de primera línea (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y terapia cognitivo conductual), es denominado como Depresión Resistente al Tratamiento y empieza el reto de descubrir tratamientos alternativos con un enfoque terapéutico más personalizado. Por lo cual el objetivo general de esta investigación es establecer las mejores opciones terapéuticas para el manejo de la depresión en adolescentes resistente al tratamiento, basándose en la evidencia científica disponible.

Los mecanismos subyacentes a esta resistencia terapéutica incluyen alteraciones en los sistemas neuroquímicos, disfunciones en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y factores psicosociales.

Es importante su análisis para un diagnóstico y tratamiento oportuno para que los adolescentes tengan un buen desarrollo emocional, social, familiar y académico. Se analizarán criterios diagnósticos, factores de riesgo, últimos avances en la investigación, terapias farmacológicas, terapias psicosociales, y su efectividad, seguridad y posibles efectos secundarios.

El enfoque integral utilizado combina intervenciones farmacológicas avanzadas (como el uso de antidepresivos de segunda y tercera generación, moduladores del sistema glutamatérgico y terapias biológicas emergentes) y evalúa estrategias psicoterapéuticas complementarias brindando recomendaciones prácticas para profesionales de salud y sirviendo como base para futuras investigaciones en el área de la psiquiatría juvenil.



CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del Problema

La depresión es un trastorno mental común en la adolescencia y una de las principales causas de discapacidad en el mundo. No todos los adolescentes presentan mejoría con un tratamiento inicial, entidad que se denomina depresión resistente al tratamiento.

En la actualidad existe una falta de conocimiento sobre la depresión resistente al tratamiento en adolescentes. No existe una definición uniforme sobre esto, lo que da lugar a que no haya una oportuna identificación del problema ni un manejo adecuado. Muchas veces se confunde la presencia de depresión con la aparición de cambios de humor propios de esta etapa de la vida, por lo que no hay un diagnóstico temprano. También puede diagnosticarse erróneamente con otros trastornos psiquiátricos, siendo necesario realizar varios diagnósticos diferenciales.

Existen pocas estimaciones sobre la prevalencia. Los datos disponibles apuntan a una prevalencia global de depresión mayor a lo largo de la vida del 10 al 15% y algunos estudios estiman que está entre el 8,1% y el 11,2% en países de ingresos bajos/medios y el 13% en países de ingresos altos. Se estima que un tercio de pacientes tratados con depresión mayor progresan a trastorno depresivo resistente (Sousa y otros, 2022).

Esta entidad ha representado costes significativos. En Taiwan y Japón, los costos totales de atención médica entre pacientes con trastorno depresivo mayor y trastorno depresivo resistentes son un 27,1% y un 61,8% respectivamente, más altos que los de pacientes con trastorno depresivo mayor sin trastorno depresivo resistente (Ng y otros, 2019).

Alrededor del 15% de adolescentes entre 10 y 19 años de América Latina y el Caribe sufren algún trastorno mental, que supone cerca de 16 millones de jóvenes, siendo la región del mundo con tasas más altas (León, 2021)

Más de 10 adolescentes pierden la vida cada día por esta razón en la región, siendo la tercera causa de muerte entre jóvenes de 15 a 19 años. Debido a que no encuentran mejoría con el tratamiento inicial tienen más probabilidades de presentar un rendimiento académico bajo, mala relación con familiares y compañeros, ingresar a un hospital psiquiátrico, y demás factores que pueden



llevarlos a mayores tasas de suicidio en comparación a pacientes que si responden a un tratamiento inicial.

En Ecuador, según el Ministerio de Salud Pública, el 20% de niñas, niños y adolescentes en el país presentan síntomas de depresión o ansiedad y el 10% ha considerado o intentado suicidarse (World Vision Ecuador, 2023)

Existen recomendaciones para su tratamiento, pero están integradas en pautas establecidas para el trastorno depresivo mayor u otras afecciones mentales, por lo tanto, no hay directrices centradas en trastorno depresivo resistente disponibles. No existe un camino terapéutico claro y es un gran desafío para los médicos tratantes debido al número limitado de estudios que existen. Por lo tanto, resulta importante conocer sobre tratamientos eficaces en estos tipos de casos, para permitir que tengan una adolescencia tranquila y evitar que tengan trastornos de salud mental en su vida adulta. En base a la información ya mencionada, la resistencia a tratamiento en esta población debe ser estudiada mediante una revisión sistémica de la literatura, para poder ayudar a estos jóvenes mediante las opciones terapéuticas más eficaces.

Formulación del Problema

¿Qué estrategias de tratamiento son más eficaces para la depresión resistente a tratamiento en adolescentes?

Objetivo de estudio

La intervención clínica y terapéutica frente a casos de depresión resistente al tratamiento en adolescentes, considerando enfoques farmacológicos avanzados, terapias biológicas emergentes y estrategias psicoterapéuticas complementarias.

Campo de Acción

Fortalecer el abordaje clínico integral del equipo de salud mental en el diagnóstico y manejo de la depresión resistente al tratamiento en adolescentes, promoviendo intervenciones efectivas, personalizadas y basadas en evidencia para mejorar el bienestar emocional y funcional de esta población.

1.2 Objetivos de la Investigación

1.2.1 Objetivo General



Establecer las mejores opciones terapéuticas para el manejo de la depresión en adolescentes resistente al tratamiento.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Definir la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes con base en la evidencia más reciente.
2. Analizar los avances más recientes en la investigación sobre depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes.
3. Identificar la efectividad de las terapias farmacológicas y psicosociales convencionales y nuevas en la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes.

1.3 Justificación

En las últimas décadas, se ha observado un aumento significativo en la prevalencia de la depresión en adolescentes del 2 al 5% entre 13 y 18 años. En adolescentes, este desafío clínico es particularmente relevante debido a la complejidad del desarrollo emocional y cognitivo en esta etapa de la vida.

Si bien existen tratamientos efectivos para la depresión, un porcentaje significativo de adolescentes no responde a las terapias convencionales, como la psicoterapia o los medicamentos antidepresivos, se estima que entre el 30% y el 40% de los pacientes no experimentan una mejora clínica suficiente con el tratamiento inicial, definida como una disminución de al menos el 50% de los síntomas (Fava, 2003).

Dada la complejidad de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adolescentes, no se puede subestimar la importancia de contar con datos clínicos actualizados sobre el tratamiento de la TDR en esta población, contribuyendo a reducir el riesgo de consecuencias graves, como intentos de suicidio y hospitalizaciones, que tienen un impacto significativo en el sistema de salud y en la sociedad en general. Es crucial evaluar enfoques terapéuticos alternativos y más efectivos, esto incluye terapias innovadoras, intervenciones farmacológicas y psicosociales específicas o enfoques de tratamiento personalizados.

Por lo tanto, es esta revisión, realizaremos una revisión sistemática, generalizada y actualizada del manejo de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adolescentes.



CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes Investigativos

La depresión es un trastorno mental común que afecta a unos 300 millones de personas, equivalente al 4,4% de la población mundial, afectando a individuos de todas las edades, con una prevalencia puntual estimada entre el 3,5% y el 8%, y una prevalencia a lo largo de la vida que se aproxima al 20% hacia el final de la adolescencia (Dwyer J. B. y otros, 2021), como resultado, es la principal causa de discapacidad y mayor riesgo de muerte en comparación con el resto de la población.

La terapia antidepresiva convencional se fundamenta en la hipótesis monoaminérgica, siendo la mayoría de los antidepresivos diseñados para afectar los receptores monoaminérgicos, específicamente aquellos relacionados con la serotonina, noradrenalina y dopamina (Schreiber y otros, 2023).

Sin embargo, el 40% de los jóvenes que padecen trastorno depresivo mayor (TDM) no experimenta mejoría con el tratamiento convencional, ya sea mediante medicamentos antidepresivos o psicoterapia. Este fenómeno es comúnmente denominado como depresión resistente al tratamiento (DRT) (Croarkin y otros, 2021).

La depresión resistente al tratamiento (DRT) es una condición grave, existen diversos factores que pueden contribuir a la resistencia al tratamiento en adolescentes, como la genética, el entorno familiar, el estrés académico y los cambios hormonales. Comprender estos factores es esencial para diseñar estrategias de tratamiento más efectivas.

Las terapias y medicamentos disponibles pueden no ser adecuados para abordar la complejidad de la DRT en adolescentes. A pesar de la creciente prevalencia, hay vacíos notables en la investigación sobre la DRT en este grupo específico. La necesidad de explorar enfoques innovadores y personalizados es evidente.

Los adolescentes que experimentan depresión resistente al tratamiento (TRD) muestran una mayor propensión a intentos de suicidio, abusos de sustancias, bajo rendimiento académico, relaciones afectivas deterioradas con sus compañeros y familiares, así como a desarrollar comorbilidades psiquiátricas adicionales (Strawn y otros, 2020)



Las investigaciones sobre el manejo de la DRT se han centrado en el desarrollo de nuevos medicamentos antidepresivos que pueden ser más eficaces para tratar la DRT, evaluación de terapias psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal (TI), eficaces para tratar la DRT e investigación de las causas de la DRT, que puedan ayudar a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento más eficaces.

Se ha demostrado que las intervenciones combinadas, que combinan medicamentos y terapias psicológicas, pueden ser más eficaces que los tratamientos únicos.

La investigación sobre el manejo de la DRT en adolescentes no solo puede mejorar el bienestar de este grupo en particular, sino que también contribuirá a la comprensión general de la depresión resistente al tratamiento.

2.2 Enfoque Teórico

2.2.1 Depresión en adolescentes:

2.2.1.1 Definición y criterios diagnósticos del Trastorno Depresivo Mayor (TDM).

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un trastorno del estado de ánimo, se caracteriza por la presencia persistente de un estado de ánimo bajo, anhedonia o disminución del interés por las actividades placenteras, sentimientos de culpa o inutilidad, falta de energía, dificultad para concentrarse, cambios en el apetito, retraso psicomotor o agitación, trastornos del sueño o pensamientos suicidas (Bains & Abdijadid, 2023). En la población infantil y adolescente constituye una problemática de salud significativa, generando notables impedimentos en el desenvolvimiento social, académico y familiar, así como una incidencia sustancial en la morbilidad y mortalidad.

Para cumplir con el diagnóstico según el DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta edición) de la Asociación Americana de Psiquiatría, un individuo debe experimentar al menos cinco (o más) de los siguientes síntomas durante al menos dos semanas, y estos síntomas deben representar un cambio en el funcionamiento anterior. Al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.



1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más de un 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo

Estos síntomas deben causar malestar clínicamente significativo o deterioro en el funcionamiento social, laboral u otras áreas importantes de la vida del individuo. Además, los síntomas no deben ser atribuibles a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

El episodio de depresión mayor no puede ser mejor explicado por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.



Asimismo, se establece que no debe haber ocurrido nunca un episodio maníaco o hipomaníaco (Association, 2013).

2.2.1.2 Prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en adolescentes.

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un trastorno psiquiátrico prevalente entre los adolescentes. Se calcula que entre el 14 y el 25% de los adolescentes experimentan al menos un episodio de trastorno depresivo antes de llegar a la edad adulta (Paauw y otros, 2023).

A partir de la Encuesta Nacional sobre Uso de Drogas y Salud (NSDUH) en los Estados Unidos, se examinaron las tendencias de los trastornos del estado de ánimo y los resultados relacionados con el suicidio desde mediados de la década de 2000. Entre el hallazgo más destacado, se ha mostrado un aumento significativo en la prevalencia del TDM en adolescentes de 12 a 17 años aumentando en un 52% entre 2005 y 2017, y un 63% en adultos jóvenes de 18 a 25 años entre 2009 y 2017 (Twenge y otros, 2019).

2.2.1.3 Factores de riesgo del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en adolescentes.

Los factores de riesgo del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en adolescentes fueron examinados exhaustivamente a través de encuestas Delphi y entrevistas cualitativas, revelando una serie de elementos clave que influyen en el desarrollo y la manifestación de esta afección. En el **ámbito biológico**, se identificaron varias variables significativas, entre ellas el sexo femenino, el abuso de sustancias, las enfermedades físicas, las lesiones o discapacidades, así como los antecedentes familiares. Específicamente, los antecedentes familiares surgieron como un factor crucial, aunque su evaluación se enfrenta a desafíos debido al estigma asociado y la dificultad para medir con precisión esta información, especialmente en culturas donde los trastornos mentales son tabú o subestimados (Wahid y otros, 2021).

En cuanto a los **factores de riesgo psicológico**, aunque no hubo un consenso tan claro como en el ámbito biológico, se destacaron elementos como la exposición al trauma, el duelo, el abuso sexual, las distorsiones cognitivas y la autoestima. Sin embargo, la evaluación precisa de estos factores se ve complicada por la ambigüedad y la superposición entre ellos, así como por la



incertidumbre sobre si son verdaderos factores de riesgo o manifestaciones tempranas de depresión (Wahid y otros, 2021).

En el **ámbito ambiental**, se resaltaron el bullying, el entorno familiar y los problemas de relaciones sociales como factores de riesgo significativos. Especialmente, la pobreza emergió como un riesgo estructural crucial, no solo limitando los recursos financieros sino también las oportunidades y los recursos educativos, lo que puede generar una sensación de desesperanza que afecta negativamente el bienestar emocional y cognitivo de los adolescentes (Wahid y otros, 2021).

Además, se enfatizó la importancia de considerar el **contexto cultural y comunitario** al diseñar e implementar estrategias de detección y tratamiento del TDM en adolescentes. Se destacaron estrategias como las basadas en la escuela, las pruebas de detección y la educación y concientización, pero se reconoció la necesidad de abordar el estigma asociado a los trastornos mentales, lo que puede dificultar la divulgación abierta y el acceso a la atención adecuada (Wahid y otros, 2021).

2.2.1.4 Consecuencias a largo plazo de la depresión en adolescentes.

La depresión en adolescentes puede tener una serie de consecuencias a largo plazo que afectan diversos aspectos de sus vidas. Es importante destacar que no todas las personas experimentarán las mismas consecuencias, ya que la depresión puede manifestarse de manera diferente en cada individuo. Algunas de las posibles consecuencias a largo plazo de la depresión en adolescentes incluyen:

Problemas académicos. La depresión adolescente puede afectar negativamente el rendimiento escolar, causando ausentismo escolar, bajo rendimiento académico y dificultades para concentrarse y aprender.

Problemas sociales. La depresión ejerce una influencia sustancial en el desarrollo y el bienestar de los adolescentes, generando aislamiento social, obstáculos para establecer y mantener relaciones personales, así como conflictos familiares y dificultades en las amistades (Chang & Kuhlman, 2022).

Problemas de salud física. La depresión agrava la severidad de otras condiciones de salud, se observa una mayor susceptibilidad a enfermedades



físicas derivada de un sistema inmunológico debilitado, tiene una relación bidireccional con las enfermedades crónicas, como el cáncer, las enfermedades cardíacas, diabetes tipo 2, la artritis y el asma. Se presentan trastornos del sueño, tales como el insomnio o la hipersomnia.

Se ha encontrado que las adolescentes diagnosticadas con depresión en sus primeros años de vida muestran una mayor propensión a padecer infecciones urinarias, respiratorias y gastrointestinales. En contraste, los varones adolescentes presentan una mayor probabilidad de experimentar obesidad y trastornos de la glándula tiroides, así como condiciones como enfermedad celíaca, trastornos del tejido conectivo y eccema (Dregni, 2021).

Comportamientos de riesgo. Los adolescentes que han tenido un episodio depresivo mayor en el último año tienen mayor riesgo de suicidio y más probabilidad que otros jóvenes de iniciar el consumo de alcohol y drogas, experimentar trastornos concurrentes por uso de sustancias y fumar diariamente (World Health Organization (WHO), 2021).

Autoestima y autoimagen negativas. Desarrollo de una baja autoestima y problemas con la imagen corporal (World Health Organization (WHO), 2021).

Dificultades emocionales continuas. Mayor vulnerabilidad a problemas de salud mental a lo largo de la vida y mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad u otros problemas emocionales (World Health Organization (WHO), 2021).

Riesgo de comportamientos suicidas. Mayor probabilidad de ideación suicida y tentativas de suicidio (World Health Organization (WHO), 2021).

Impacto en la calidad de vida general. Dificultades para experimentar la vida de manera plena y satisfactoria y menor calidad de vida en términos de bienestar emocional y satisfacción personal (World Health Organization (WHO), 2021).

2.2.2 Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)

2.2.2.1 Definición de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)

Alrededor del 40% de los adolescentes que experimentan trastorno depresivo mayor (TDM) no responden al tratamiento con medicamentos antidepresivos o psicoterapia respaldada por evidencia, dando lugar a lo que se



denomina comúnmente depresión resistente al tratamiento (DRT) (Croarkin y otros, 2021).

Aunque cabe esperar que la mitad de esta población resistente mejore tras cambiar de medicación y añadir psicoterapia, esto sigue dejando aproximadamente a 1 de cada 5 pacientes que no consiguen aliviar la depresión con las estrategias de tratamiento disponibles actualmente. Por otro lado, 1 de cada 4 de los que responden sufren una recaída en el plazo de un año (Dwyer J. B. y otros, 2021).

Hay debates en curso sobre la definición del DRT en adolescentes. Con frecuencia, la forma en que se caracteriza el DRT en los adultos difiere de cómo se define en los adolescentes (Seewoo y otros, 2022).

La depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes se define como una condición psiquiátrica en la que individuos jóvenes diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM) no experimentan mejoras clínicas significativas a pesar de recibir dos tratamientos farmacológicos en dosis adecuadas, durante 4 a 8 semanas de duración, con adherencia adecuada (Tor y otros, A Southeast Asia Consensus on the Definition and Management of Treatment-Resistant Depression, 2022)

Emine Ayvaci y Paul Croarkin, en "Special Populations: Treatment-Resistant Depression in Children and Adolescents", definen también a la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes como un trastorno depresivo que no presenta mejoría después de un período de dos meses con un antidepresivo administrado a una dosis equivalente a 40 mg de fluoxetina diaria, o después de participar en 8 a 16 sesiones de tratamiento cognitivo conductual o terapia interpersonal (Ayvaci & Croarkin, 2023).

En esa misma línea, una respuesta clínica adecuada se define frecuentemente como una disminución mínima del 50% en una escala estándar tal como la Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD, donde los síntomas que persisten son mínimos (un puntaje de ≤ 7 en la HRSD) (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Las directrices de práctica establecidas por la "American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)" sugieren la administración de una dosis apropiada de un antidepresivo durante un período mínimo de 4 semanas, con la



evaluación de la respuesta clínica programada en intervalos de igual duración. La posología puede ser incrementada de acuerdo con la respuesta y la tolerancia, con la meta de alcanzar la remisión en un lapso de 12 semanas. No obstante, la definición precisa de la dosis apropiada para adolescentes no se encuentra claramente establecida en las directrices actuales. Por consiguiente, las dosis de antidepresivos prescritas a adolescentes son comparables a las administradas a adultos (Ayvaci & Croarkin, 2023).

2.2.2.2 Criterios de diagnóstico de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT).

Antes de realizar un diagnóstico definitivo, es crucial evaluar minuciosamente si nos encontramos ante una situación de pseudoresistencia. La ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico suele estar vinculada a factores como una baja adherencia al tratamiento, diagnósticos incorrectos, enfoques inadecuados para tratar la depresión, así como la presencia de comorbilidades clínicas y psiquiátricas (Gonçalves y otros, 2022).

No hay un conjunto universal de criterios establecidos específicamente para el diagnóstico de la depresión resistente al tratamiento (DRT) que sea ampliamente aceptado en todo el mundo. La DRT generalmente se refiere a la depresión que no responde adecuadamente a múltiples tratamientos estándar, como antidepresivos y terapias psicológicas. Sin embargo, en la práctica clínica, suelen considerar ciertos criterios generales:

Fracaso de al menos dos tratamientos antidepresivos: La DRT a menudo se define por la falta de respuesta a dos o más tratamientos antidepresivos adecuados y suficientes en términos de dosis y duración, durante el episodio depresivo actual (o no poder tomar una dosis suficiente de farmacoterapia debido a intolerancia a los antidepresivos).

Duración del episodio depresivo: presencia de un trastorno depresivo mayor en los últimos 12 meses evaluado objetivamente con una escala validada (Sousa y otros, 2022).

Exclusión de otras condiciones médicas: Se deben excluir otras condiciones médicas o psiquiátricas que podrían estar contribuyendo a la falta de respuesta al tratamiento.



2.2.2.3 Factores de riesgos que contribuyen a la resistencia al tratamiento en adolescentes con depresión.

Cuando un profesional de la medicina identifica una respuesta insatisfactoria a un antidepresivo, es imperativo llevar a cabo una evaluación suplementaria, enfocándose en la adherencia y la tolerabilidad del tratamiento. Aunque resulta complicado determinar qué proporción de falta de respuesta se atribuye a la falta de cumplimiento del tratamiento, investigaciones han evidenciado tasas de incumplimiento que alcanzan hasta el 50% (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Los factores de riesgo pueden clasificarse en factores médicos, psiquiátricos y sociales. Los factores de riesgo médicos engloban determinadas variaciones genéticas, como FKBP5 y el polimorfismo corto del transportador de serotonina, así como perfiles de metabolismo acelerado. La variabilidad de la enzima citocromo P450 afecta el metabolismo de los antidepresivos (Ayvaci & Croarkin, 2023). Asimismo, al evaluar a pacientes con depresión, resulta crucial llevar a cabo una exhaustiva anamnesis clínica para descartar o corregir posibles causas no psiquiátricas de los trastornos del estado de ánimo, como, por ejemplo, anomalías tiroideas (Dwyer y otros, 2020).

Los factores de riesgo psiquiátricos que contribuyen a respuestas terapéuticas inadecuadas comprenden la presencia de anhedonia y síntomas maníacos subsindrómicos. La administración de trazodona, un agente inductor del sueño ha demostrado asociarse con una capacidad reducida de respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en estudios clínicos, especialmente cuando se prescribe en conjunto con fluoxetina. La determinación de si esta asociación se debe completamente a la confusión por indicación, es decir, si el insomnio en sí mismo actúa como predictor de una respuesta antidepresiva deficiente, o si la trazodona en sí misma está vinculada a una respuesta antidepresiva insuficiente, aún no ha sido esclarecida (Dwyer y otros, 2020).

Los factores sociales o familiares que se vinculan con respuestas subóptimas al tratamiento comprenden experiencias de adversidad temprana o trauma actual, conflictos intrafamiliares, la presencia de depresión en los progenitores, experiencias de acoso y pertenencia a un grupo minoritario sexual



o de género. La identificación de uno o varios de estos factores puede servir como señal para los profesionales de la salud mental sobre la probable presencia de complicaciones en el caso, al mismo tiempo que ofrece puntos específicos para la implementación de intervenciones. En las familias con un alto nivel de conflicto, la terapia familiar debe seguir formando parte del plan de tratamiento a largo plazo (Dwyer y otros, 2020).

La existencia de trastornos concomitantes, tales como el diagnóstico de distimia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias y antecedentes de trauma, se ha vinculado con una respuesta desfavorable al tratamiento (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Otros factores que ha mostrado una fuerte asociación con la DRT son condiciones de dolor crónico no canceroso. Además, investigaciones clínicas han identificado que deficiencias nutricionales y trastornos metabólicos pueden desempeñar un papel en la depresión resistente al tratamiento, siendo la carencia de folato cerebral (vitamina B9) la más prevalente (Pan y otros, 2017).

Por otro lado, la DRT está fuertemente vinculada a genes relacionados con la neurotransmisión glutamatérgica y monoaminérgica, así como la plasticidad sináptica. La eficacia antidepresiva de la ketamina, antagonista del receptor NMDA, y la terapia electroconvulsiva respaldan esta asociación (Fabbri y otros, 2019)

2.2.3 Avances en la investigación sobre DRT:

2.2.3.1 Revisión de la literatura sobre los avances más recientes en la investigación de la DRT en adolescentes.

Tratar la DRT es un desafío considerable. En el caso de los adolescentes, este fenómeno puede ser particularmente desafiante debido a factores biológicos, psicosociales y de desarrollo cerebral en esta etapa de la vida. Algunas áreas que se han estado explorando o intensificando en la investigación reciente incluyen:

Terapias innovadoras: Se están explorando nuevas formas de terapia, como posibles opciones para adolescentes con depresión resistente al tratamiento, entre estos está:



Estimulación magnética transcraneal. Hay escasa investigación previa sobre intervenciones para DRT en adolescentes. Un estudio reciente representa la investigación más extensa hasta la fecha sobre la viabilidad, seguridad y eficacia de la estimulación magnética transcraneal (EMT) a 10 Hz en adolescentes con DRT. Participaron 112 pacientes, divididos en grupos de tratamiento activo y simulado. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los resultados clínicos primarios después de 6 semanas de tratamiento. La tasa de respuesta al placebo fue alta (36.4%), y aunque la EMT activa mostró una respuesta del 41.7%, no fue estadísticamente significativa. Se destacaron eventos adversos mínimos, y la EMT fue bien tolerada en ambos grupos. Se sugiere que estudios futuros consideren tamaños de muestra más grandes, enfoques de diseño innovadores y la identificación de biomarcadores para comprender mejor la respuesta al tratamiento en esta población (Croarkin y otros, 2021).

Por otro lado, un estudio en japon sobre la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) refiere que esta es una intervención terapéutica que apunta a neuromodular la corteza cerebral, siendo eficaz en la depresión resistente al tratamiento. Se focaliza en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), relacionada con funciones cognitivas. Este estudio en pacientes japoneses con depresión resistente evaluó cambios en el flujo sanguíneo cerebral (rCBF) en DLPFC y la corteza prefrontal ventromedial (VMPFC) mediante resonancia magnética ASL, correlacionándolos con la respuesta al tratamiento (Ikawa y otros, 2022).

Los resultados mostraron que la EMTr de 10 Hz hacia la DLPFC izquierda redujo significativamente los síntomas depresivos. Se identificó que un menor rCBF en la DLPFC derecha al inicio del estudio se asociaba con una mayor mejora en la puntuación HAM-D 17 (Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)), sugiriendo que este podría ser un indicador clínico para predecir la respuesta al tratamiento (Ikawa y otros, 2022).

Aunque existen algunas discrepancias con estudios anteriores, este es el primer estudio japonés que utiliza la resonancia magnética ASL para evaluar el rCBF en relación con la EMTr para la depresión. Se destaca la necesidad de



replicar estos resultados en ensayos controlados aleatorios con mayores tamaños de muestra y diseño más riguroso (Ikawa y otros, 2022).

Más recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó una variante novedosa de la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (rTMS) denominada estimulación intermitente Theta-burst (iTBS) para abordar la depresión en adultos. iTBS implica la emisión de ráfagas de pulsos de alta frecuencia en un lapso de tiempo más breve. Los protocolos de TBS destinados a adolescentes podrían ser más tolerables en comparación con la TMS convencional, dado que los tratamientos se administran en sesiones más cortas. Aunque no se ha llevado a cabo un Ensayo Controlado Aleatorio (ECA) para evaluar la eficacia de iTBS en el tratamiento de la depresión en adolescentes, se requieren investigaciones adicionales para explorar estrategias de intervención terapéutica en la población infantil y adolescente (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Estimulación cerebral profunda. La estimulación cerebral profunda (DBS) ha surgido como una opción para DRT, con una tasa de respuesta de alrededor del 60%. No obstante, la determinación de la región cerebral adecuada para la implantación de electrodos sigue siendo un desafío, requiriendo la caracterización de las redes cerebrales estructurales y funcionales asociadas con DBS. Enfoques recientes utilizan la neuroimagen funcional, específicamente la resonancia magnética funcional (fMRI), para abordar aspectos clave de la etiología y fisiopatología de la depresión. Se ha observado una conectividad funcional alterada entre diversas regiones cerebrales en pacientes con depresión, destacando la red de modo predeterminado, la red de control ejecutivo y la red límbica (Amiri y otros, 2023).

Un estudio reciente profundiza en el efecto terapéutico de la estimulación cerebral profunda (DBS) en pacientes con depresión resistente al tratamiento (DRT) al explorar la conectividad efectiva entre las regiones cerebrales claves asociadas con la depresión. Los resultados revelaron patrones complejos de interacciones causales entre las áreas estimuladas y la corteza prefrontal medial, destacando diferencias significativas en la conectividad entre los hemisferios izquierdo y derecho, así como entre hombres y mujeres. Se observó una disminución de las conexiones excitadoras/inhedoras intrínsecas en el



hemisferio izquierdo de los pacientes DRT, mientras que, en el hemisferio derecho, se identificaron patrones de conexión alterados. Estos hallazgos sugieren que las conexiones efectivas entre las áreas de DBS y otras regiones cerebrales están comprometidas en pacientes con DRT y que estas conexiones están influenciadas por factores de género y lateralización hemisférica. Esta comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes contribuye al avance en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento mediante la DBS (Amiri y otros, 2023).

Terapia de electrochoque. La terapia de electrochoque (TEC), también conocida como electroconvulsoterapia (ECT), ha sido un enfoque de tratamiento utilizado en casos de depresión resistente al tratamiento (DRT). Aunque tradicionalmente ha habido preocupaciones sobre los efectos secundarios y la estigmatización asociados con la TEC, en la actualidad, se ha revisado y adaptado como una opción viable en situaciones de DRT grave, o en situaciones de alto riesgo, como pacientes que se resisten a la alimentación o aquellos con fuertes inclinaciones suicidas (Khalid y otros, 2023).

La TEC implica la administración controlada de corrientes eléctricas mínimas en el cerebro, lo que provoca deliberadamente una breve convulsión que ocasiona modificaciones en la química cerebral. Estas alteraciones, especialmente en la homogeneidad de la conectividad funcional en toda la corteza prefrontal dorsomedial derecha (dmPFC o DMPFC, por sus siglas en inglés) a nivel de vóxel (Khalid y otros, 2023).

La aplicación de Terapia Electroconvulsiva (TEC) en el tratamiento de la depresión en adolescentes es restringida. Conforme a las directrices establecidas por la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AACAP), se sugiere contemplar la opción de TEC después de llevar a cabo dos intentos de tratamiento con medicamentos en individuos que experimentan síntomas depresivos severos (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Intervenciones personalizadas: Se han identificado marcadores biológicos, genéticos o psicosociales que ayudan a personalizar los tratamientos para los adolescentes, adaptándolos mejor a sus necesidades individuales.



Enfoques farmacológicos: Se han estudiado nuevos medicamentos o combinaciones de medicamentos para abordar la depresión resistente al tratamiento en adolescentes.

2.2.4 Terapias farmacológicas.

2.2.4.1 Revisión de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión en adolescentes.

La medicación antidepresiva es utilizada en las depresiones moderadas y graves cuando ha habido una inadecuada respuesta a la psicoterapia. Aunque se aconseja combinar el tratamiento antidepresivo con psicoterapia simultánea, también se contempla la opción de realizar una terapia antidepresiva en solitario. La lista de antidepresivos es amplia:

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):**
fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram, alaproclato, vilazodona, vortioxetina.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son los más utilizados, con venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina como representantes, ya que ha mostrado efectos en el tratamiento de este trastorno en adolescentes. Si son cuadros moderados o severos (sea en frecuencia, intensidad, duración o la discapacidad que producen) se debe iniciar un ISRS asociado a la Terapia Cognitiva Conductual. El ISRS hay que mantenerlo por un periodo estimado de 6 meses a 1 año luego de la remisión de los síntomas. (Herskovic & Matamala, 2020)

Investigaciones indican que la sertralina, el escitalopram, la duloxetina y la fluoxetina, esta última recomendada como la primera opción para iniciar un tratamiento, podrían ser consideradas como opciones iniciales si se decide recetar medicamentos. Un estudio enfocado en adolescentes con depresión (TADS) encontró que aproximadamente el 40% de los adolescentes que recibieron fluoxetina como tratamiento inicial no experimentaron mejoría con la terapia farmacológica inicial. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

La FDA ha aprobado tanto la fluoxetina como el escitalopram como medicamentos antidepresivos para tratar la depresión en adolescentes. (Ayvaci & Croarkin, 2023).



- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN):** venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, milnaciprán, levomilnaciprán, edivoxetina.
- **Inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI):** reboxetina.
- **Inhibidores de la recaptación de dopamina y norepinefrina (NDRI):** bupropión.
- **Desinhibidores de noradrenalina y dopamina (NDDI):** agomelatina.
- **Antidepresivos tetracíclicos (TeCA):** mirtazapina.
- **Antidepresivos tricíclicos (ATC):** amitriptilina, desipramina, imipramina.
- **Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):** isocarboxazida, fenelzina, selegilina y moclobemida.

Se debe realizar seguimiento a estos pacientes y examinar a lo largo del tiempo los datos recopilados rutinariamente. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

2.2.4.2 Efectividad, seguridad y posibles efectos secundarios de las terapias farmacológicas convencionales.

En la actualidad se cuenta con tratamientos seguros y eficaces, pudiendo tener un impacto en la evolución del adolescente a corto, mediano y largo plazo. La efectividad se debe evaluar individualmente, ya que no todas las personas van a dar el mismo resultado. Al ser una afección heterogénea, algunos adolescentes podrían experimentar una respuesta mayor. Las deficiencias metodológicas de ensayos aleatorizados impiden la interpretación de hallazgos con respecto a la eficacia y seguridad de nuevos fármacos antidepresivos. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

En adolescentes con la presencia de síntomas somáticos tienen mayores probabilidades de tener peores resultados de salud y predice la psicopatología del adulto y la aparición de dolor persistente en la edad adulta. Al comparar diversos medicamentos, es probable que solo se observen diferencias mínimas y poco significativas en la reducción de síntomas entre la mayoría de ellos. (Ayvaci & Croarkin, 2023).



Aquellos que recetan estos medicamentos deben supervisar cuidadosamente su efecto en los síntomas de la depresión, especialmente debido a que el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas podría incrementarse en los individuos que consumen estos fármacos. Es esencial mantener una estrecha vigilancia de conductas asociadas al suicidio en personas que están siendo tratadas con antidepresivos de última generación. Se debe tomar en cuenta que existe incertidumbre sobre cómo los adolescentes con condiciones comórbidas y/o que experimentan ideación suicida responderían a los medicamentos, por lo que en este grupo se requiere estrecha vigilancia. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Es muy importante el análisis de todos los medicamentos utilizados en la depresión.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

Puede provocar aumento de peso, somnolencia, disfunción sexual, SIADH y síndrome serotoninérgico.

Aunque la evidencia sea incierta, los tratamientos asociados con menores posibilidades de estar relacionados con el suicidio son el escitalopram, vidazodona, y fluoxetina. (Small et al., 2022)

- **Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)**

Puede provocar aumento de peso, somnolencia, disfunción sexual, SIADH y síndrome serotoninérgico. La venlafaxina se ha asociado con una mayor tendencia suicida surgida del tratamiento en comparación con ISRS. Los tratamientos asociados con menores posibilidades de estar relacionados con el suicidio son la desvenlafaxina, duloxetina. (Small et al., 2022)

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)**

Puede provocar efectos secundarios como mareos, aturdimiento, cambios de apetito, crisis hipertensiva, síndrome serotoninérgico. Los IMAO tienen riesgo de efectos adversos graves, principalmente cardiovasculares. (Small et al., 2022)

- **Antidepresivos tricíclicos (ATC).**

Como efectos secundarios tiene: boca seca, estreñimiento, retención urinaria, hipotensión ortostática, somnolencia, aumento de peso, arritmias, convulsiones. No se ha comprobado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos



(ATC), que fueron la base del tratamiento en el pasado, para tratar la depresión en jóvenes. Este hecho ha llevado a un aumento en el uso de antidepresivos de nueva generación en los últimos 20 años, inicialmente considerados bien tolerados según estudios iniciales. Sin embargo, las revisiones de eficacia han revelado efectos modestos de estos antidepresivos en las últimas dos décadas, y también han suscitado preocupaciones sobre el mayor riesgo de intento de suicidio e ideación suicida. (Small et al., 2022)

- **Antagonista e inhibidor de la recaptación de serotonina (AIRS)**

La **trazodona** puede causar somnolencia, hipotensión ortostática, disfunción sexual, priapismo, síndrome serotoninérgico. (Small et al., 2022)

- **Antidepresivos tetracíclicos**

La **Mirtazapina** tiene como efectos secundarios al estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, aumento de peso, somnolencia. (Small et al., 2022)

- **Estabilizadores del estado de ánimo**

El **Litio** complementa la terapia antidepresiva clásica. Sin embargo, se debe considerar cuidadosamente los posibles efectos secundarios antes de prescribirlo a un paciente que puede disponer de otros métodos de aumento. Puede provocar aumento de peso, piel seca, caída del cabello, diabetes insípida, temblor, ataxia, anomalías de la tiroides, teratogénico. (Small et al., 2022)

- **Ansiolíticos**

La **Buspirona** puede causar dolores de cabeza, náuseas, tinnitus, parestesias, somnolencia. (Small et al., 2022)

- **Benzodiacepinas**

Es decir, diazepam, lorazepam. Las prescripciones a largo plazo son potencialmente dañinas pero comunes, en parte debido a desafiantes síntomas de abstinencia. Pocas intervenciones farmacológicas tienen evidencia de facilitar la interrupción del tratamiento con BZD, y ninguna en pacientes que padecen DRT activamente. Resultados preliminares sugieren que infusiones de ketamina para DRT pueden facilitar la desprescripción de BZDR, incluso en pacientes con síntomas depresivos activos y comorbilidad significativa. Se justifica una mayor investigación sobre esta posible nueva aplicación de la ketamina. (Small et al., 2022); (Dwyer J. y otros, 2021)

- **Fármaco antiepiléptico y estabilizador del ánimo**



La **lamotrigina** puede provocar mareos, somnolencia, cambios en la visión, síndrome de Steven-Johnson. (Small et al., 2022)

2.2.4.3 Nuevos enfoques farmacológicos y su relevancia en el tratamiento de la DRT.

Para el tratamiento de la DRT se necesita un enfoque multimodal, que incluye un tratamiento farmacológico y no farmacológico, pero es importante destacar que la terapia farmacológica es el componente principal del tratamiento y generalmente incluye inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) o incluso antipsicóticos. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

La elección del tratamiento suele fundamentarse en las particularidades individuales, como la presencia de trastornos psiquiátricos adicionales, historial de medicación previa, antecedentes familiares y médicos. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Es razonable esperar que en la próxima década se aprueben tratamientos farmacológicos innovadores dirigidos a sistemas implicados en la fisiopatología de la depresión. Lo anterior, junto con los avances en la prestación digital de **intervenciones psicológicas**, prometen mejorar los resultados de salud generales y la rentabilidad de la atención en la DRT. Es poco probable que la extraordinaria carga de salud pública que supone la DRT se extinga en un futuro próximo, pero es razonable esperar que la proporción de personas con síntomas debilitantes de depresión e insatisfacción con el tratamiento disminuya si se abordan con éxito los factores modificables, reduciendo la brecha en la implementación del conocimiento. y rápida adopción de innovaciones en todas las modalidades terapéuticas. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Como parte de buscar un tratamiento efectivo para la DRT se debe tener en cuenta varios factores importantes que van a variar en cada adolescente, como las características clínicas (como la duración del episodio), factores psicosociales (edad, edad en el primer tratamiento, duración de la enfermedad, tendencias suicidas, nivel educativo), factores estresantes del entorno y acontecimientos vitales estresantes (por ejemplo: abuso en la infancia, trauma psicológico, pérdida de un ser querido), y comorbilidades psiquiátricas



(ansiedad, fobia social, trastornos de estrés postraumático) y físicas (como enfermedad cardiovascular, diabetes) y factores genéticos. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Los hallazgos actuales son oportunos y pertinentes, ya que médicos recurren cada vez más a intervenciones innovadoras no autorizadas para tratar la DRT en adolescentes. Mientras los profesionales médicos siguen explorando nuevos métodos de tratamiento, es esencial establecer definiciones consensuadas de la dosis y duración mínimas necesarias para realizar ensayos de tratamiento adecuados. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Cuando el tratamiento inicial no produce la respuesta deseada, se pueden considerar diversas alternativas: (1) Agregar psicoterapia respaldada por evidencia si no está contemplada en el plan de tratamiento, (2) cambiar a otro antidepresivo de una categoría similar o distinta, (3) emplear estrategias de incremento de dosis, y (4) evaluar opciones de tratamiento intervencionista.

En la actualidad existe una variedad de nuevas generaciones de fármacos, y los protocolos sugieren nuevas estrategias. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Ampliar el ensayo actual con antidepresivos.**

Razón fundamental:

- ✓ Retraso en el tiempo de respuesta entre subpoblaciones con DRT.

Limitaciones:

- ✓ Base de evidencia modesta que respalda la estrategia.
- ✓ Es poco probable que sea aceptable para la mayoría de los pacientes que viven con DRT.
- ✓ Estrategias alternativas para DRT mejor establecidas (p. ej., TEC, esketamina).

No está establecido que ampliar un ensayo con antidepresivos en pacientes definidos con DRT dé como resultado una probabilidad considerable de éxito del tratamiento. (McIntyre et al., 2023)

Además, se da prioridad a la rapidez de la acción antidepresiva, por lo que prolongar ensayos con antidepresivos durante uno o dos meses más es poco probable que sea aceptable en la mayoría de los casos de DRT. (Ayvaci & Croarkin, 2023).



- **Optimización de la dosis.**

Se refiere al uso de dosis más altas del antidepresivo actual. Las pautas de tratamiento recomiendan estrategias de incremento para aquellos que no responden a las opciones iniciales. Si después de 4 a 6 semanas no hay una respuesta favorable al tratamiento inicial, se sugiere aumentar la dosis del medicamento. Esta dosis puede ajustarse según la respuesta y la tolerancia, con el objetivo de alcanzar la remisión en un plazo de 12 semanas. Sin embargo, la dosis óptima para adolescentes no está claramente definida en las directrices actuales. (McIntyre et al., 2023)

Como resultado, las dosis de antidepresivos recetadas a adolescentes son similares a las de los adultos. En el caso de niños preadolescentes, generalmente se inician con dosis más bajas y se aumentan gradualmente para prevenir la intolerancia y los efectos secundarios. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Razón Fundamental:

- ✓ Al subir las dosis es posible conseguir una mejor respuesta terapéutica.

- **Sustitución de antidepresivo.**

Puede ser dentro de la misma clase o de una diferente.

Razón Fundamental:

- ✓ Los antidepresivos mecánicamente diferentes de diferentes clases pueden ofrecer mejores resultados de salud en la DRT en algunos casos.
- ✓ Especialmente apropiado cuando la clase de antidepresivo índice no se tolera bien.

Limitaciones:

- ✓ Base de evidencia modesta que respalda la estrategia.
- ✓ El antidepresivo recién iniciado requerirá al menos 4 semanas antes de que se pueda evaluar el resultado.

La sustitución de un antidepresivo por otro, a pesar de su frecuente uso, tiene resultados contradictorios en la literatura y requiere mayor validación. A pesar de esto, algunas directrices internacionales, como la Red Canadiense para los Tratamientos del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT), siguen abogando por la aplicación de este enfoque. (Ayvaci & Croarkin, 2023).



Un concepto que justificaría cambiar de clase de antidepresivos es el de "ampliar el espectro de eficacia". Por ejemplo, un paciente al que se prescribe un ISRS y que continúa manifestando anhedonia debilitante, fatiga y retraso psicomotor puede presentar una mejoría significativa al cambiar a un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente. En general, se puede considerar el cambio de antidepresivos en algunos casos de DRT y el nuevo agente debe ser un antidepresivo "no compañero de clase". (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Considerando los resultados encontrados, la práctica clínica convencional en caso de que los antidepresivos fracasen es cambiar a un segundo ISRS junto con terapia cognitivo-conductual. Después de una respuesta insatisfactoria al cambio a otro ISRS y la inclusión de terapia cognitivo-conductual, hay poca orientación sobre el siguiente paso a seguir. Siguiendo los estudios en adultos, las pautas para niños y adolescentes sugieren cambiar a IRSN o aumentar la dosis. Por lo general, los antidepresivos tricíclicos no se recomiendan en niños y adolescentes debido a su perfil de efectos secundarios y el riesgo de sobredosis fatal. Una opción alternativa para los adolescentes son los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), aunque su uso está restringido debido a las limitaciones dietéticas. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Combinar antidepresivos.**

Razón Fundamental:

- ✓ Puede atacar síntomas que no responden al antidepresivo índice (p. ej., fatiga, deterioro cognitivo, problemas para dormir).
- ✓ Puede mejorar la tolerabilidad mediante un antídoto para eventos adversos emergentes (p. ej., bupropión para la disfunción sexual inducida por antidepresivos).

Limitaciones:

- ✓ Base de evidencia limitada en TRD.
- ✓ Potencial de interacciones entre medicamentos.
- ✓ Disminución de la adherencia a los regímenes de polifarmacia.
- ✓ Mayor coste del tratamiento.

La estrategia de combinar antidepresivos, a pesar de los resultados contradictorios en la literatura, se utiliza ampliamente en la práctica clínica. Los



resultados más prometedores se asocian a la combinación de medicamentos con mecanismos diferentes, principalmente en combinación de ISRS e IRSN con mirtazapina. Existe un aspecto negativo, y es que, con la terapia combinada, los adolescentes pueden tener que tomar medicación varias veces al día, aumentando la probabilidad de olvidar dosis necesarias, conduciendo a un cumplimiento deficiente y a malos resultados. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Los resultados de un metanálisis han respaldado la eficacia de agregar mirtazapina o bupropión en personas con DRT en “etapa temprana”. Los tres enfoques de aumento fueron bupropión, buspirona y terapia cognitiva. Un metanálisis reciente concluyó que los antagonistas de los autorreceptores alfa-2 (es decir, mirtazapina, mianserina, trazodona) combinados con ISRS son superiores a la monoterapia en poblaciones mixtas, incluida la DRT, pero la composición de muestras de pacientes estudiadas impide cualquier interpretación definitiva del hallazgo. En general, los datos que respaldan la combinación de antidepresivos como estrategia de tratamiento eficaz son modestos en las poblaciones con DRT. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Las investigaciones demostraron que la combinación de un ISRS y un ATC es más eficaz que cualquiera de estos medicamentos por separado. Añadir moclobemida, un IMAO, a la combinación de un ISRS y un ATC ha demostrado ser aún más eficaz. Sin embargo, es importante señalar que esta combinación de tres medicamentos no es bien tolerada por la mayoría de pacientes y, en general, no se recomienda. También se ha demostrado que es eficaz utilizar un ISRS como la fluoxetina con desipramina (un ATC), trazodona o mirtazapina. (McIntyre et al., 2023)

Para casos graves que no responden a estrategias analizadas previamente, una opción importante de tratamiento es la utilización de un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Se debe tener en cuenta como alternativa a la prudente combinación de IMAO con antidepresivos tricíclicos (excepto clomipramina). (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Potenciación**

Consiste en la asociación de antidepresivos con otros psicofármacos. A diferencia de la estrategia combinada, la **potenciación** (la asociación de antidepresivos con otros psicofármacos) cuenta con datos más consistentes en



la literatura. Es importante el análisis de cada estrategia de acción. (McIntyre et al., 2023)

Tanto las **estrategias de aumento como de combinación** ofrecen ventajas similares en mantener mejoras iniciales y producir respuesta rápida, pero también conllevan el riesgo de un aumento de efectos secundarios como consecuencia a interacciones entre fármacos, que pueden ser difíciles de controlar, ya que identificar la medicación específica que los causa no es sencillo. La reducción gradual de medicación en regímenes combinados también puede resultar difícil. Los pacientes que ya toman varios medicamentos para sus afecciones médicas comórbidas pueden ser reticentes a añadir varios medicamentos más para controlar su estado de ánimo. Además, garantizar el cumplimiento del tratamiento es más difícil con la terapia combinada que con la monoterapia. Las personas con DRT suelen tratarse con polifarmacia antidepressiva, pero se han realizado pocos estudios relevantes específicamente en poblaciones con DRT. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

El tratamiento farmacológico inicial generalmente empieza con un ISRS. Si el primer intento con un ISRS no produce una respuesta satisfactoria, las directrices sugieren probar con un segundo ISRS junto con terapia. Hasta ahora, la FDA ha aprobado la fluoxetina (a partir de los 8 años) y el escitalopram (a partir de los 12 años) para tratar la depresión en niños y adolescentes. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Cuando se utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, se sugiere que para adolescentes metabolizadores lentos del CYP2C19, 50 mg de sertralina y 10 mg de escitalopram equivalen a 225 y 30 mg respectivamente, en metabolizadores ultrarrápidos del CYP2C19. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Triple inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina**

La toludesvenlafaxina (o ansifaxina), también mostró resultados interesantes en el tratamiento de depresión en estudios de fase II y III. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato)**



Los fármacos que han tenido relevancia en la DRT son la ketamina y la esketamina. Los datos metanalíticos señalan que estrategias de tratamiento glutamatérgico pueden ser superiores a los agentes antipsicóticos.

Los problemas de seguridad atribuibles a la exposición a largo plazo a la ketamina/esketamina incluyen el potencial de abuso y mal uso, tolerancia y abstinencia, efectos sobre la función hepática y posiblemente toxicidad renal y/o urogenital. Se esperaría que los riesgos de preocupaciones de seguridad anteriores se mitiguen al administrar ketamina/esketamina bajo supervisión médica de acuerdo con las mejores prácticas. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Ketamina:**

Razón Fundamental:

- ✓ Eficacia aguda establecida en DRT.
- ✓ Efectos beneficiosos sobre el suicidio.
- ✓ Inicio rápido de mejoría sintomática.

Limitaciones:

- ✓ Datos insuficientes sobre eficacia, tolerabilidad y seguridad a largo plazo.
- ✓ Acceso al tratamiento limitado en muchas jurisdicciones.
- ✓ Se requiere personal especializado para una administración segura.
- ✓ Perfil de seguridad a largo plazo en DRT no establecido (p. ej., responsabilidad por abuso, actividad de entrada).

La Ketamina es segura y eficaz como complemento del tratamiento antidepresivo tradicional. Se asocia a efectos secundarios como confusión, visión borrosa, náuseas, vómitos, alucinaciones, disforia, depresión respiratoria. Es un tratamiento prometedor, ya que sólo provoca síntomas disociativos leves y transitorios. Los resultados indican que mejora síntomas depresivos, disminuye tendencias suicidas agudas y reduce la labilidad del estado de ánimo, aunque varios sujetos permanecieron resistentes a su tratamiento. Las consecuencias a largo plazo del uso repetido de ketamina en adolescentes no están suficientemente estudiadas y, dado que los estados depresivos también podrían representar un síntoma psicótico premórbido, aún se desconoce el riesgo de



administrar ketamina en poblaciones de pacientes vulnerables. (Skala y otros, 2023)

Se han realizado pocos intentos de tratar la DRT en adolescentes con ketamina, pero el tratamiento es tolerable con efectos secundarios escasos y leves. La ketamina puede ser una sustancia prometedora en el tratamiento de la DRT. Estos hallazgos exigen más ECA bien controlados en el campo de la DRT en adolescentes. Hasta el momento, solo hay un ECA disponible que compara la administración única de ketamina y midazolam, y muestra una mayor reducción de síntomas depresivos después de la aplicación de ketamina que duró hasta 14 días. (Skala y otros, 2023)

Los síntomas desaparecen rápidamente al finalizar el tratamiento, y no se notificaron efectos adversos graves. Se necesitan más estudios para comprender la duración de efectos antidepresivos de la ketamina a medio y largo plazo. Aunque ha demostrado un gran potencial en el tratamiento de la depresión, son necesarias más investigaciones para determinar su seguridad y eficacia en poblaciones no investigadas, antes de que pueda convertirse en un tratamiento estándar. (Skala y otros, 2023)

Se puede dar de manera oral o intravenosa. Hay menos evidencia disponible sobre la ketamina y/o sus derivados administrados a través de otras vías de administración. Existe la **ketamina intravenosa** para la deprescripción y el manejo de la abstinencia de benzodiazepinas en DRT. (Garel y otros, 2023)

Las **infusiones subanestésicas de ketamina** para la DRT pueden facilitar la deprescripción de benzodiazepinas/fármacos z (BZDR) a largo plazo. La evidencia preliminar indica que la efectividad de la ketamina intravenosa en individuos con DRT y antecedentes de falta de respuesta a la neuroestimulación no se reduce en comparación con individuos con DRT y sin tratamiento previo de neuroestimulación. (Garel y otros, 2023)

La ketamina racémica intravenosa (IV) mejora rápidamente síntomas depresivos y la ideación suicida en DRT y su eficacia es confirmada. Ha demostrado una eficacia antidepresiva rápida y sólida en estudios principalmente agudos. Sin embargo, hay pocos estudios controlados que hayan documentado la eficacia de mantenimiento de dosis repetidas de ketamina intravenosa. (Dwyer J. y otros, 2021)



Un ciclo de tratamientos subanestésicos con ketamina para trastornos del estado de ánimo puede brindar una oportunidad única para realizar cambios desafiantes en la medicación, especialmente la interrupción de los BZDR, debido a varios mecanismos complementarios. Los beneficios de la ketamina pueden mitigar los deterioros clínicos asociados al aliviar rápidamente los síntomas depresivos comunes y peligrosos, incluida la tendencia al suicidio. (McIntyre et al., 2023)

La evidencia preclínica también sugiere que la ketamina puede tener beneficios directos contra estados de abstinencia de los psicotrópicos GABAérgicos (incluidos los síntomas de abstinencia emocional comunes), que se han asociado con una densidad elevada del receptor NMDA en varias regiones cerebrocorticales. De hecho, la evidencia clínica preliminar ha encontrado beneficios de la ketamina en la abstinencia grave de alcohol y las convulsiones refractarias, así como en la abstinencia aguda y grave de benzodiazepinas, supuestamente debido a efectos neurotróficos. (Garel y otros, 2023)

En un estudio sobre los efectos moduladores de la ketamina sobre la estimulación neuroexcitadora de NMDA determinó hallazgos sugieren que nuestros resultados en TRD también pueden ser relevantes para los pacientes con trastorno por consumo de benzodiazepinas, aunque los mayores riesgos médicos para dichas poblaciones probablemente requerirían un seguimiento más estrecho, como el que está disponible en entornos hospitalarios. Finalmente, la novedad y el interés público en la ketamina como antidepresivo pueden traducirse en una mayor motivación para que los pacientes emprendan el proceso, a menudo desafiante, de suspender los medicamentos a largo plazo, con el fin de aumentar sus posibilidades de responder a un tratamiento que a menudo se considera "de última hora". (Garel y otros, 2023)

La evidencia preliminar sugiere que la TEC puede no ser inferior a la ketamina racémica intravenosa en el tratamiento agudo de la DRT. Se espera que los resultados de estudios controlados rigurosos que comparan la ketamina intravenosa con la TEC proporcionen mayor apoyo para la toma de decisiones e informen sobre recomendaciones para la secuenciación del tratamiento en DRT. Una sola dosis de ketamina intravenosa puede reducir significativamente



síntomas depresivos en adolescentes que no habían respondido a múltiples tratamientos anteriores. Este descubrimiento revolucionario podría cambiar las reglas del juego para quienes padecen depresión resistente al tratamiento.

(Dwyer J. y otros, 2021)

- **Esketamina:**

Razón Fundamental:

- ✓ Eficacia aguda y de mantenimiento establecida en DRT.
- ✓ Efectos beneficiosos sobre el suicidio.
- ✓ Inicio rápido de mejoría sintomática.
- ✓ Superioridad sobre SGA (es decir, quetiapina XR) en el tratamiento agudo y de mantenimiento de DRT.

Limitaciones:

- ✓ Acceso al tratamiento limitado en muchas jurisdicciones.
- ✓ Coste de adquisición.
- ✓ Recomendación de coprescripción con antidepresivo subyacente en DRT.

La esketamina se puede administrar de manera oral, aerosol intranasal, intravenosa. La principal ventaja de la **esketamina intranasal** radica en la mejoría rápida de síntomas depresivos en comparación con antidepresivos orales, especialmente en casos de ideación suicida. El aerosol intranasal de esketamina iniciado conjuntamente con un antidepresivo muestra eficacia rápida y significativa. A diferencia de la ketamina intravenosa, también hay datos que demuestran seguridad y tolerabilidad a largo plazo (es decir, más de 3 años) de la esketamina. (Gonçalves y otros, 2022)

En 2019, la FDA aprobó el aerosol intranasal de esketamina combinado con antidepresivos, con aprobaciones posteriores por parte de otros reguladores a nivel mundial (p. ej., EMA). La esketamina intranasal combinada con un antidepresivo es la estrategia evaluada más rigurosamente en el tratamiento agudo y de mantenimiento y es significativamente más eficaz que la quetiapina XR en la DRT. Además de demostrar eficacia aguda, establece prevención de recaídas, tolerabilidad y seguridad en personas con DRT, con más de tres años de datos de mantenimiento. Se desconoce la eficacia relativa de la esketamina



intranasal frente a la TEC en la DRT, pero actualmente se está evaluando. (Gonçalves y otros, 2022)

La esketamina combinada con un antidepresivo oral está indicada para el tratamiento de episodios depresivos mayores de moderados a graves resistentes al tratamiento. La acción antidepresiva de la esketamina es secundaria a una mayor liberación de glutamato inducida por bloqueo de receptores glutamatérgicos de tipo N-metil-D-aspartato ubicados en las interneuronas inhibitoras GABAérgicas. Incluso si la combinación de **esketamina nasal y antidepresivo oral** parece ser más eficaz que la combinación de placebo nasal y antidepresivo oral, su lugar en el tratamiento de esta patología aún no está completamente claro. (Skala y otros, 2023)

De hecho, la ausencia de estudios que comparen esta combinación de esketamina nasal y antidepresivo oral con ciertas estrategias terapéuticas de referencia para la depresión resistente al tratamiento (como la terapia electroconvulsiva) puede limitar la interpretación de datos actualmente disponibles en la literatura. Sin embargo, dado su potencial interés clínico, es necesario realizar investigaciones adicionales para determinar el lugar futuro de la esketamina en los algoritmos terapéuticos de la depresión resistente al tratamiento. (Gonçalves y otros, 2022);

En Brasil, el fármaco aprobado más reciente es la esketamina intranasal. El uso de esketamina siempre debe acompañarse del uso de un antidepresivo oral y ha demostrado ser una herramienta útil en el tratamiento de la depresión grave. (Gonçalves y otros, 2022)

- **Antipsicóticos**

Razón fundamental:

- ✓ Tratamientos escalables y accesibles.
- ✓ Evidencia establecida para la combinación olanzapina-fluoxetina.

Limitaciones:

- ✓ Con excepción de la combinación olanzapina-fluoxetina, se estudió en pacientes con respuesta parcial en lugar de DRT.
- ✓ Preocupaciones sobre la tolerabilidad a corto y largo plazo.

Cuando es necesario se utilizan antipsicóticos de segunda generación. Los que tienen mayor nivel de evidencia son: **litio** (nivel sérico terapéutico),



quetiapina (150 mg-300 mg), **aripiprazol** (2 mg-15 mg), **risperidona** (1 mg-3 mg), **brexpiprazol** (1 mg-3 mg) y **olanzapina** (2,5 mg-10 mg). (McIntyre et al., 2023)

El único PEG (régimen de tratamiento conocido por sus siglas en inglés "Pharmacogenetic") evaluado en pacientes con DRT es la combinación de dosis fija de **olanzapina-fluoxetina**. Los otros antipsicóticos de segunda generación (ASG evaluados (es decir, **aripiprazol**, **brexpiprazol**, **cariprazina**, **risperidona** y **quetiapina XR**) se han estudiado solo en pacientes con respuesta parcial a al menos un antidepresivo. (McIntyre et al., 2023)

La ausencia de datos a largo plazo con ASG es un punto de diferenciación con la esketamina, cuya eficacia y seguridad se han establecido a largo plazo durante varios años. Las limitaciones del uso a largo plazo de los ASG en el TDM se relacionan con problemas de tolerabilidad y seguridad (p. ej., desregulación metabólica, aumento de peso y efectos adversos extrapiramidales). (McIntyre et al., 2023)

Pocos estudios han comparado el aumento antipsicótico de antidepresivos versus la combinación de antidepresivos en pacientes que presentan una respuesta antidepresiva subóptima. (McIntyre et al., 2023)

Resultado de ensayos replican y amplían la eficacia y tolerabilidad de los ASG en personas con TDM que responden parcialmente a los antidepresivos. No hay datos suficientes sobre los ASG en DRT. Sin embargo, los resultados sugieren la superioridad de la esketamina intranasal sobre la **quetiapina XR**. Para las personas con DRT la evidencia es mejor para la ketamina, la esketamina. (McIntyre et al., 2023); (Skala y otros, 2023)

La ausencia de datos a largo plazo con ASG es un punto de diferenciación con la esketamina, cuya eficacia y seguridad se han establecido a largo plazo durante varios años. Las limitaciones del uso a largo plazo se relacionan con problemas de tolerabilidad y seguridad (p. ej., desregulación metabólica, aumento de peso y efectos adversos extrapiramidales). (McIntyre et al., 2023)

Pocos estudios han comparado el aumento antipsicótico de antidepresivos versus la combinación de antidepresivos en pacientes que presentan respuesta antidepresiva subóptima. Resulta alarmante considerar los efectos potencialmente nocivos de estos tratamientos en adolescentes



vulnerables que ya están luchando contra problemas de salud mental. Es crucial establecer directrices para el uso de estos tratamientos en pacientes adolescentes, garantizando que sólo se utilicen cuando sea absolutamente necesario y bajo la supervisión de profesionales médicos experimentados. (McIntyre et al., 2023)

Es importante desarrollar definiciones claras y coherentes de la dosis y duración mínimas necesarias para realizar ensayos de tratamiento eficaces, ayudando a salvaguardar el bienestar de jóvenes con DRT y evitar el uso generalizado de intervenciones no probadas y potencialmente peligrosas. También hay que tener en cuenta el contexto evolutivo y garantizar vigilancia adecuada de la seguridad en esta población. (McIntyre et al., 2023)

Los datos comparativos entre estas estrategias farmacoterapéuticas son escasos, por lo que, en última instancia, los médicos deben determinar la estrategia de tratamiento adecuada basándose en las circunstancias individuales del paciente y en una cuidadosa consideración del equilibrio entre riesgos y beneficios. (McIntyre et al., 2023)

No se han realizado Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) que examinen el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes que no responden al tratamiento. A pesar de la evidencia limitada, los antipsicóticos son frecuentemente recetados para niños y adolescentes, especialmente aquellos en hogares de guarda. El aumento con antipsicóticos puede considerarse como una estrategia después de que las estrategias de tratamiento iniciales hayan fallado, y los médicos deben informar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la base de la evidencia disponible, así como sobre los riesgos potenciales y los efectos secundarios. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

- **Psicoestimulantes**

Si se decide utilizar un psicoestimulante como complemento del régimen antidepresivo, se debe decidir el psicoestimulante. Hay que considerar la disponibilidad, costo, duración de acción, efectos deseados y efectos adversos de psicoestimulantes individuales. La bibliografía sobre el uso de psicoestimulantes como terapia complementaria en el tratamiento de la DRT, gira principalmente en torno al uso de fármacos específicos como el **metilfenidato (Ritalin)**, la **dextroanfetamina**, la **dextroanfetamina-anfetamina (Adderall)**, la



lisdexanfetamina (Vyvanse), la atomoxetina y el modafinilo. Entre ellos, el uso de **metilfenidato y dextroanfetamina** ha sido ampliamente investigado, con una plétora de estudios que muestran resultados positivos. De hecho, se ha comprobado que el uso de estos fármacos es muy eficaz para tratar la DRT. No es una idea novedosa, pero existen datos que respaldan el uso de metilfenidato, modafinilo, atomoxetina y dextroanfetamina. (Small et al., 2022)

Es importante tener en cuenta cada uno de los efectos adversos:

Adderall (anfetamina/dextroanfetamina): Anorexia, pérdida de peso, insomnio, sequedad de boca, malestar gastrointestinal, temblor, dependencia.

Vyvanse (lisdexanfetamina): Anorexia, pérdida de peso, insomnio, sequedad de boca, malestar gastrointestinal, temblor, dependencia.

Ritalin (clorhidrato de metilfenidato): Anorexia, pérdida de peso, insomnio, sequedad de boca, malestar gastrointestinal, temblor, dependencia.

Atomoxetina: Anorexia, pérdida de peso, insomnio, sequedad de boca, malestar gastrointestinal, temblor.

Dextroanfetamina: Anorexia, pérdida de peso, insomnio, sequedad de boca, malestar gastrointestinal, temblor, dependencia.

Modafinilo: Dolor de cabeza, náuseas, nerviosismo, anorexia, parestesias, síndrome de Steven-Johnson.

Cabe señalar que el uso de psicoestimulantes para tratar el DRT no es un concepto nuevo. Sin embargo, investigaciones recientes han arrojado más luz sobre su eficacia y seguridad, lo que ha suscitado un interés creciente en su uso como terapia complementaria. Los resultados de estos estudios han sido especialmente alentadores, y muchos pacientes han experimentado mejoras significativas en su estado de ánimo, niveles de energía y calidad de vida en general. Los datos relativos al uso de psicoestimulantes son algo inconsistentes, con casos que muestran poca o ninguna remisión de síntomas a pesar de un aumento de medicación, mientras que otros han observado mejoría significativa. Un ensayo no controlado descubrió que menos de la mitad de los pacientes que recibieron un aumento de **dextroanfetamina** experimentaron una remisión de síntomas depresivos o una disminución de síntomas en general. Aunque los datos no son concluyentes, hay pruebas que sugieren que los psicoestimulantes



pueden ser eficaces para tratar la DRT, y la **dextroanfetamina** se muestra especialmente prometedora. (Small et al., 2022)

Los psicoestimulantes ofrecen una opción relativamente segura para el aumento, con efectos adversos más leves en comparación con otras terapias de aumento. Es crucial considerar cuidadosamente los perfiles de efectos secundarios de las opciones de aumento actuales antes de añadirlas al régimen antidepresivo de un paciente. Aunque los efectos secundarios graves son relativamente raros, los psicoestimulantes presentan efectos secundarios más leves en comparación con otras opciones como **litio, ketamina, antipsicóticos y agentes dopaminérgicos como amantadina y pramipexol**. Por lo tanto, es importante estudiar beneficios frente a riesgos potenciales al considerar la adición de estas terapias al régimen de medicación de un paciente. (Small et al., 2022)

Al añadir psicoestimulantes al régimen de medicación de un paciente, es esencial vigilar su tensión arterial, obtener periódicamente un hemograma completo con diferencial y vigilar la pérdida de peso, las convulsiones, la exacerbación de los tics y la adicción comórbida a los estimulantes. (Small et al., 2022)

Los psicoestimulantes se consideran una opción relativamente segura para el aumento debido a sus leves efectos adversos, que los convierten en una opción más atractiva en comparación con otras terapias. Al añadir psicoestimulantes al régimen de medicación de un paciente, es esencial vigilar su tensión arterial. La hipertensión puede provocar complicaciones graves. Además, la obtención periódica de hemograma completo con diferencial puede ayudar a detectar cualquier anomalía en las células sanguíneas del paciente, que puede ser indicio de efectos adversos de la medicación. Controlar la pérdida de peso, convulsiones, exacerbación de tics y adicción comórbida a estimulantes, puede ayudar a detectar cualquier posible efecto negativo de la medicación para brindar una intervención a tiempo. (Small et al., 2022)

La literatura sobre el uso de **atomoxetina** es neutral y positiva. No obstante, el uso de **modafinilo, armodafinilo o lisdexanfetamina** junto con regímenes antidepresivos establecidos ha resultado especialmente prometedor. Los pacientes que recibieron estos fármacos junto con su medicación



antidepresiva habitual tienen más probabilidades de experimentar una remisión de sus síntomas depresivos. (Small et al., 2022)

La **atomoxetina** y el **modafinilo** son opciones estimulantes no anfetamínicas para mejorar la terapia. Estos medicamentos se utilizan habitualmente para el tratamiento del TDAH y la narcolepsia. (Small et al., 2022)

Aderall es actualmente la opción más eficaz y accesible para el aumento de psicoestimulantes en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Dos de los psicoestimulantes más utilizados son **Adderall** (dextroanfetamina-anfetamina) y **Ritalin** (metilfenidato). Están disponibles en preparaciones de acción corta y de liberación prolongada, y también como opciones genéricas (menos caras). En cuanto a opciones de liberación prolongada de ambos medicamentos, el **Adderall** ofrece duración de acción más constante y fiable. Si se tiene en cuenta la posible naturaleza adictiva de estos medicamentos y su capacidad para dar un alivio eficaz de síntomas a dosis más bajas, el **Adderall** es una opción mucho más segura en este sentido. (Small et al., 2022)

Adderall puede usarse como terapia de aumento en el tratamiento de pacientes que cumplen con criterios de DRT y en casos en los que otras opciones no farmacológicas no han logrado producir remisión de síntomas depresivos.

El inicio de acción más corto permite tener un alivio de síntomas más temprano en el día y más rápido después de tomar **Adderall** que **Vyvanse**. La preparación de acción corta de **Adderall**, que dura hasta 6 horas, también se puede utilizar en pacientes que no desean un medicamento de acción tan prolongada. Una preparación de acción corta también ayuda a frenar efectos secundarios como insomnio, pérdida de apetito, etc. También está disponible una opción genérica que es menos costosa. (Small et al., 2022)

En comparación con el Adderall, la **atomoxetina** tiene menos probabilidades de ser objeto de abuso y ofrece una alternativa no anfetamínica. Sin embargo, es significativamente más cara que el Adderall y puede tardar de cuatro a ocho semanas en alcanzar niveles terapéuticos, mientras que **Adderall** puede aliviar síntomas en 30 minutos a una hora y alcanza niveles terapéuticos más rápido. Además, es más probable que la **atomoxetina** produzca efectos secundarios como insomnio, pérdida de peso y disminución del apetito, ya que su duración de acción puede durar hasta 24 horas. Por estas razones, el



Adderall es una opción superior que la atomoxetina para el aumento de psicoestimulantes. (Small et al., 2022)

El **modafinilo** es una alternativa viable al **Adderall** cuando se trata de utilizar **psicoestimulantes** para tratar la depresión. Ambos fármacos han demostrado su eficacia. Sin embargo, se cree que el **modafinilo** es una opción ligeramente más segura, con menor riesgo de efectos secundarios y abuso. Aunque ha habido informes sobre el síndrome de Steven-Johnson en pacientes que tomaban **modafinilo**, el fármaco sigue ofreciendo un perfil más favorable en comparación con **Adderall**. Cabe señalar que ambos fármacos están disponibles en forma genérica, pero **Adderall** es más asequible que el **modafinilo**. En casos en que pacientes pagan de su bolsillo, **Adderall** puede ser la opción más práctica, sobre todo si se administra y controla adecuadamente. (Small et al., 2022)

Se ha demostrado que **Adderall** proporciona una opción terapéutica de aumento asequible, segura y eficaz. También ofrece la oportunidad de elegir entre preparados de liberación prolongada o inmediata, así como un medicamento que puede empezar a aliviar síntomas a los dos o tres días de iniciar la terapia. (Small et al., 2022)

- **Agentes dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol)**

Pueden causar confusión, mareos, somnolencia, alucinaciones, hipotensión ortostática. El pramipexol y la amantadina han demostrado su eficacia cuando se utilizan como complemento de la terapia antidepresiva tradicional. (Small et al., 2022)

- **Anticonvulsivos**

La literatura apoya ampliamente el uso de anticonvulsivos, en particular la lamotrigina, como medio eficaz. (Small et al., 2022)

- **Betabloqueantes**

Un medicamento que se ha mostrado es el **pindolol**, un betabloqueante no selectivo que suele utilizarse para tratar la hipertensión. Se cree que el pindolol agoniza los receptores de serotonina, y varios estudios han informado de resultados entre neutros y positivos al utilizarlo como método de aumento para la DRT. (Small et al., 2022)



- **Otras Estrategias**

- El uso de litio como una adición al tratamiento para la depresión en adolescentes, especialmente en casos con inclinaciones suicidas, ha demostrado resultados positivos. Es un tratamiento efectivo, particularmente para pacientes con trastorno bipolar subsindrómico, síntomas mixtos o historial familiar de trastorno bipolar. El litio es seguro y bien tolerado por niños y adolescentes, tanto aquellos con con o sin trastorno bipolar. Sin embargo, hay escasa evidencia sobre la efectividad del litio como tratamiento complementario para pacientes que no responden al tratamiento. (Ayvaci & Croarkin, 2023).
- Las perspectivas de investigación futuras con respecto al tratamiento farmacológico están probando si derivados de la ketamina u otros agentes glutamatérgicos pueden ser útiles en la DRT. Además, también se están investigando agentes GABAérgicos (p. ej., zuranolona), moduladores de receptores opioides, antagonistas de orexina, moduladores de canales iónicos dependientes de voltaje, antiinflamatorios y agentes dirigidos a procesos metabólicos celulares. (McIntyre et al., 2023)
- Las investigaciones adicionales en DRT incluyen **bupiriona, L-metilfolato, S-adenosilmetionina, agentes antiinflamatorios** (p. ej., inhibidores de la COX-2, minociclina, estatinas y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa), **zuranolona y dextrometorfano, combinación de bupropión**. (McIntyre et al., 2023)
- Como estrategia también se toma en cuenta a las **hormonas tiroideas**, durante mucho tiempo se ha establecido una relación entre disfunción tiroidea y síntomas depresivos. De hecho, se descubrió que pacientes con una normal función tiroidea que recibían un **aumento de T3** tenían el doble de probabilidades de experimentar alivio de síntomas depresivos que los que no lo recibían. Aunque estudios antiguos muestran resultados significativos en la mejora de la **hormona tiroidea**, rara vez se utiliza en la práctica clínica. La evidencia existente que respalda el **litio y la hormona tiroidea** se refiere en gran medida a su combinación con **ATC e IMAO** en



pacientes con respuesta parcial a estos agentes. (McIntyre et al., 2023)

- Ha recibido atención de investigaciones, medios y el público la utilización de intervenciones psicodélicas, donde es investigada la psilocibina. La clase de agentes a los que se hace referencia imprecisamente como **psicodélicos** ha recibido la mayor atención como posible intervención de investigación en DRT. Las dos sustancias que han ganado protagonismo recientemente son la **psilocibina** y la **ayahuasca**. A pesar de resultados inicialmente positivos, todavía no hay datos concluyentes sobre su aplicabilidad en DRT debido a la falta de estudios sólidos tanto sobre la eficacia como sobre la seguridad de su uso. (Gonçalves y otros, 2022).

La evidencia disponible para la **psilocibina** sugiere una eficacia aguda rápida y sostenida en muestras bien caracterizadas de personas con DRT. La psilocibina tiene efectos antidepresivos rápidos y duraderos. Las preguntas sin respuesta sobre la contribución de la psicoterapia integrada en personas que reciben psilocibina no sólo tienen relevancia conceptual y clínica, sino que también son fundamentales para abordarlas desde una perspectiva de implementación. La psilocibina inicia su acción mediante actividad agonista en el receptor de serotonina 2A(5-HT_{2A}R). Su uso presenta resultados positivos para el tratamiento del TDM Y DRT, donde se demostró el efecto rápido y sostenido. Ha demostrado ser un método innovador con algunas ventajas en comparación con métodos que utilizan antidepresivos tradicionales, como una mayor respuesta de la amígdala y estímulos emocionales que permiten la reconexión emocional de pacientes con DRT. Este tratamiento se presenta como una alternativa prometedora en casos en los que el tratamiento convencional no es eficiente. Sin embargo, se necesitan esfuerzos para producir nuevos estudios que confirmen la eficacia y seguridad del uso de psilocibina como tratamiento efectivo contra DRT. Los efectos adversos son dolor de cabeza de leve a moderado y emociones negativas, que se experimentaron solo durante las sesiones. Estos pueden ser efectos



más aceptables que los causados por la mayoría de los antidepresivos, como pensamientos suicidas, disminución de la libido, y aumento de peso. Otra ventaja es la eficacia de la terapia con psilocibina después de una o varias administraciones, en lugar de administración diaria. La psilocibina parece aumentar la capacidad de respuesta a expresiones faciales debido a una mayor estimulación de la amígdala en comparación con antidepresivos recetados con mayor frecuencia. Al mismo tiempo, los pacientes describieron sentimientos de reconexión emocional y una mayor disposición a aceptar todas las emociones después del tratamiento. Este tratamiento se presenta como alternativa prometedora en casos en los que el tratamiento convencional no es eficaz. Sin embargo, se necesitan esfuerzos para producir nuevos estudios que confirmen la eficacia y seguridad del uso de psilocibina como tratamiento eficaz contra la DRT. El uso de agentes como psilocibina aún carece de evidencia más consistente que justifique su uso sistemático en pacientes con DRT. (Gonçalves y otros, 2022).

2.2.5 Terapias Psicosociales.

2.2.5.1 Evaluación de terapias psicoterapéuticas utilizadas en el tratamiento de la depresión en adolescentes.

Cuando se trata de la depresión, la medicación suele ser la primera medida que viene a la mente. Sin embargo, hay otros métodos no farmacológicos que pueden utilizarse junto con la medicación o como alternativa. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Una de las principales herramientas terapéuticas disponibles es la psicoterapia, que implica conversar con un terapeuta acerca de tus pensamientos y emociones. La psicoterapia puede ser una opción inicial para casos de depresión leve o puede integrarse al tratamiento con medicamentos psicotrópicos. Cuando el tratamiento inicial con antidepresivos o psicoterapia no produce mejoras significativas en los síntomas depresivos, combinar ambas modalidades terapéuticas puede resultar en mejores resultados. (Ayvaci & Croarkin, 2023).



Esto puede hacerse en un entorno individual o en una sesión de terapia de grupo. Mediante la psicoterapia, las personas pueden aprender mecanismos de afrontamiento y comprender mejor sus emociones, lo que puede ayudarles a controlar su depresión. Los enfoques no farmacológicos pueden utilizarse en cualquier momento del tratamiento y pueden adaptarse a necesidades y preferencias específicas de cada persona. La psicoterapia adyuvante es un elemento esencial en el manejo. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Las modalidades psicoterapéuticas incluyen la **terapia cognitivo-conductual (TCC)**, la **psicoterapia interpersonal**, **intervención familiar**, la **terapia cognitiva basada en la atención plena (TCBM)**, la **terapia conductual dialéctica**, **entrevista motivacional y terapia de juego**. Los resultados de análisis sistemáticos indican que la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal deberían ser tomadas en cuenta como alternativas prioritarias para abordar la depresión en adolescentes. (Gonçalves y otros, 2022)

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una forma de psicoterapia basada en la existencia de patrones automáticos de pensamiento (creencias), que generan sentimientos y acciones de forma secundaria. En el tratamiento de la depresión, los terapeutas pretenden identificar distorsiones cognitivas (como el pesimismo) y reestructurarlas. Hasta la fecha la TCC tiene la mayor cantidad de datos ya sea en monoterapia o en combinación con medicamentos antidepresivos. De manera similar, la adición de TCC para la prevención de recaídas a la respuesta aguda al manejo de la medicación tuvo un efecto continuo en la reducción del riesgo de recaída. (Gonçalves y otros, 2022)

La implementación de la terapia cognitiva conductual (TCC) en la depresión en adolescentes está bien establecido. Las técnicas más utilizadas son relajación, resolución de problemas y reducción de la evitación. Si es un cuadro leve, se puede intentar exclusivamente con Terapia cognitiva conductual por sí sola. (Gonçalves y otros, 2022).

Ante un adolescente con un trastorno de síntomas somáticos, primero se debe realizar psicoeducación, explicando que no existe causa orgánica que explique estos síntomas, pero que sí pueden relacionarse al componente emocional. (Gonçalves y otros, 2022).



El propósito de la terapia interpersonal es abordar las dificultades en las relaciones interpersonales que podrían estar contribuyendo a los síntomas depresivos, ya sea desencadenándolos o manteniéndolos. Se enfoca en acontecimientos psicosociales e interpersonales asociados con la depresión y fue desarrollada para tratar episodios agudos de trastorno depresivo mayor. Si un paciente está respondiendo bien a una psicoterapia en curso, se recomienda continuar con ella. En tal caso, la psicoterapia complementa el tratamiento farmacológico y ofrece un respaldo adicional. (Gonçalves y otros, 2022)

2.2.5.2 Efectividad de enfoques terapéuticos como la terapia cognitivo-conductual, la terapia interpersonal, la terapia de grupo, etc.

Se ha observado que si existe efectividad de estos enfoques terapéuticos. Ya está establecido que los adolescentes con depresión responden bien a la combinación de la terapia cognitiva conductual combinada con los ISRS. Es importante que sea combinado para que la respuesta sea mejor. El uso de la terapia cognitiva conductual ha acumulado evidencia a su favor para el uso en trastornos de síntomas somáticos (como en dolor abdominal recurrente). Los beneficios incluyen una reducción de la depresión y una mejoría de la calidad de vida, pero es posible que estos tratamientos por si solos no ayude a aliviar la depresión. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

No existe evidencia suficiente para tener conclusiones acerca del impacto de intervenciones psicológicas, debido al escaso número de estudios. Simplemente se evidenció que, si pudiese reducir la depresión en adolescentes, pero la certeza de la evidencia es baja. El tipo y la duración varían de una población a otra, por lo que es posible que algunas intervenciones apenas ayuden a disminuir la depresión. Es necesario más estudios para lograr establecer el papel de las intervenciones psicológicas en adolescentes, para poder definir la duración óptima, el método de administración y número de sesiones necesarias para lograr el máximo beneficio. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

La evidencia respalda la eficacia cuando se usa como complemento, y muestra **beneficios** como:

- ✓ Oportunidad de abordar las comorbilidades.



- ✓ Facilitar estrategias de afrontamiento con mejores efectos sobre resultados informados por pacientes.
- ✓ Altamente aceptable para personas con experiencia vivida de Depresión.
- ✓ Oportunidad de personalizar el tratamiento dirigido a resultados terapéuticos específicos.

Limitaciones de las psicoterapias:

- ✓ Falta de disponibilidad de tratamiento o de proveedores adecuadamente capacitados.
- ✓ Baja adherencia a la terapia.
- ✓ Falta de evidencia como tratamiento independiente en depresión.

A pesar de la justificación del uso de **psicoterapias**, los datos que las respaldan como intervenciones independientes son limitados. Sin embargo, la evidencia disponible respalda la eficacia de las intervenciones psicológicas complementarias en personas con Depresión. La psicoterapia sola no es más eficaz que la terapia antidepresiva sola. Sin embargo, cuando se combina con terapia antidepresiva tradicional, la psicoterapia resulta más eficaz y facilita mecanismos de aprendizaje, afrontamiento y resiliencia que hacen sinergia con hipotéticos mecanismos biológicos de acción de antidepresivos. (Gonçalves y otros, 2022).

Existen múltiples razones para considerar **intervenciones psicoterapéuticas** en personas con depresión. Por ejemplo, la evidencia indica que son una opción de tratamiento preferida a la farmacoterapia entre personas con experiencia vivida de depresión. Los síntomas residuales y comorbilidades en personas con depresión frecuentemente son susceptibles de tratamientos psicológicos. (Gonçalves y otros, 2022).

La preferencia del paciente, el potencial de escalabilidad con soluciones digitales y la eficacia en el tratamiento de comorbilidades (p. ej., trastornos de ansiedad) son razones adicionales para considerar psicoterapias en estos pacientes. Las características de pacientes y el tipo de intervención psicológica son moderadores críticos de eficacia en adolescentes con depresión.

Las intervenciones psicoterapéuticas en combinación con antidepresivos pueden ofrecer un alivio sintomático parcial, pero no se ha establecido su eficacia



como monoterapia. Sigue sin estar claro si confiere mayores beneficios que la monoterapia antidepressiva. (Gonçalves y otros, 2022).

La **terapia cognitivo-conductual (TCC)** es la modalidad con mayor base empírica en la literatura para esta afección y es más eficaz en jóvenes con mayor comorbilidad. Los principales estudios sobre la TCC muestran que es una estrategia potenciadora, que produce resultados interesantes en términos de eficacia, especialmente en prevención de recaídas y aumento de la adherencia y rapidez de respuesta al tratamiento farmacológico. La evidencia preliminar sugiere que la **TCC** puede ser capaz de prolongar el efecto observado en pacientes con depresión que se beneficiaron de forma aguda del tratamiento con **ketamina**. (Dwyer J. y otros, 2021)

La administración concomitante de **ketamina e intervenciones psicológicas (terapia "asistida por ketamina")** no está suficientemente caracterizada y, como tal, no puede recomendarse para la TRD. (Dwyer J. y otros, 2021)

En comparación con la TCC y la terapia cognitiva basada en la atención plena, la **Terapia Interpersonal** tiene menos pruebas de mejora sintomática. Esta técnica demostró ser eficaz para mejorar síntomas depresivos; sin embargo, el número de estudios sobre la depresión fue menor que el de las otras dos estrategias. (Gonçalves y otros, 2022).

La **Terapia Cognitiva basada en la Conciencia** no sólo ha reducido síntomas depresivos, sino que demuestra reducción de recaídas y de síntomas de rumiación, así como una mejora de calidad de vida y de autocompasión. Los individuos con depresión y antecedentes de trauma exhiben tasas de respuesta significativas con intervenciones psicológicas. (Gonçalves y otros, 2022).

Aunque se ha demostrado la eficacia de la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal en estudios con niños y adolescentes, no se sabe cuál de estas modalidades es más efectiva en comparación debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados. (Gonçalves y otros, 2022).

2.2.5.3 Nuevas estrategias y enfoques en terapias psicosociales para la DRT.

Los eventos traumáticos podrían beneficiarse de un tratamiento centrado en el trauma basado en evidencia. La **terapia cognitivo-conductual centrada**



en el trauma y desensibilización del movimiento ocular y reprocesamiento

son las únicas psicoterapias recomendadas para niños, adolescentes y adultos con trastornos de estrés postraumático (TEPT). (Minelli et al., 2019)

Existe la opción terapéutica de la administración concomitante de **ketamina e intervenciones psicológicas (terapia "asistida por ketamina")**, pero no está suficientemente caracterizada y, como tal, no puede recomendarse para la DRT. (Skala y otros, 2023); (Dwyer J. y otros, 2021)

Existe una terapia denominada por sus siglas en inglés como **"EMDR"** que consiste en el Retroprocesamiento y desensibilización a través del movimiento ocular, La terapia EMDR está avalada por la Organización Mundial de la Salud y las Guías Clínicas Internacionales para el tratamiento del trauma. Se basa en la comprensión del efecto de las experiencias vitales adversas y traumáticas sobre la patología y en el procesamiento de dichas experiencias a través de procedimientos estructurados que incluyen movimientos oculares u otras formas de estimulación bilateral. En las psicoterapias centradas en el trauma, existe una mayor y más persistente mejoría de la sintomatología tras el EMDR, ya que pueden representar intervenciones efectivas para tratar pacientes con DRT. (Minelli et al., 2019)

Varios estudios han demostrado que los acontecimientos estresantes de la vida (abusos físicos y emocionales) son relevantes factores de riesgo psicosocial, y se asocian con peor resultado de respuesta y remisión para antidepresivos comúnmente recetados, inicio más temprano de la enfermedad, mayor gravedad de los síntomas, conductas suicidas y comorbilidad. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Al evaluar la eficacia de **EMDR** en comparación con la **TCC** se informó que ambas intervenciones fueron eficaces para reducir los niveles clínicos de depresión, con una diferencia significativa a favor del tratamiento **EMDR** al final de la fase de intervención. El resultado más significativo destacado es que **EMDR** demostró ser tan efectivo como la **terapia cognitivo-conductual centrada en el trauma** para reducir síntomas de depresión en pacientes con DRT durante la hospitalización, sin embargo, en la visita de seguimiento, solo **EMDR** mantuvo esta mejoría. (Minelli et al., 2019)



Otra nueva estrategia en el tratamiento adyuvante es el **ejercicio físico regular**. Respecto al **ejercicio físico**, no se recomienda su uso aislado para el tratamiento de la depresión, ya que aún falta literatura sobre la duración, frecuencia, intensidad, y tipo de ejercicio físico que sería más apropiado en estos pacientes, pero es una buena opción coadyuvante. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Un nuevo enfoque es la **combinación de psilocibina con la psicoterapia**. La evidencia preliminar sugiere que puede ofrecer un alivio rápido y posiblemente sostenido de los síntomas en adolescentes con DRT. Varios problemas metodológicos afectan los ensayos controlados disponibles con **psilocibina** en DRT. Sin duda, tanto los aspectos del desenmascaramiento como las expectativas contribuyen a los efectos observados, al igual que las **modalidades psicoterapéuticas** que se consideran parte integral del proceso de tomar psicodélicos. Deconstruir la contribución de la **psicoterapia** a partir de la intervención psicodélica será un esfuerzo inexacto pero necesario para interpretar hallazgos del estudio y proporcionar un tratamiento adecuado y recomendaciones de implementación. Además, la psicoterapia que actualmente se combina con psicodélicos no cuenta con un protocolo estandarizado basado en evidencia. (Gonçalves y otros, 2022).

2.3 Base Ético Legal

Constitución de la República del Ecuador (2008)

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

Art. 35.- Las personas adultas mayores, niñas, niños y adolescentes, mujeres embarazadas, personas con discapacidad, personas privadas de



libertad y quienes adolezcan de enfermedades catastróficas o de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado. La misma atención prioritaria recibirán las personas en situación de riesgo, las víctimas de violencia doméstica y sexual, maltrato infantil, desastres naturales o antropogénicos. El Estado prestará especial protección a las personas en condición de doble vulnerabilidad.

Art. 45.- Las niñas, niños y adolescentes gozarán de los derechos comunes del ser humano, además de los específicos de su edad. El Estado reconocerá y garantizará la vida, incluido el cuidado y protección desde la concepción.

Las niñas, niños y adolescentes tienen derecho a la integridad física y psíquica; a su identidad, nombre y ciudadanía; a la salud integral y nutrición; a la educación y cultura, al deporte y recreación; a la seguridad social; a tener una familia y disfrutar de la convivencia familiar y comunitaria; a la participación social; al respeto de su libertad y dignidad; a ser consultados en los asuntos que les afecten; a educarse de manera prioritaria en su idioma y en los contextos culturales propios de sus pueblos y nacionalidades; y a recibir información acerca de sus progenitores o familiares ausentes, salvo que fuera perjudicial para su bienestar.

El Estado garantizará su libertad de expresión y asociación, el funcionamiento libre de los consejos estudiantiles y demás formas asociativas.

Art. 46.- El Estado adoptará, entre otras, las siguientes medidas que aseguren a las niñas, niños y adolescentes:

9. Protección, cuidado y asistencia especial cuando sufran enfermedades crónicas o degenerativas.

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 Metodología

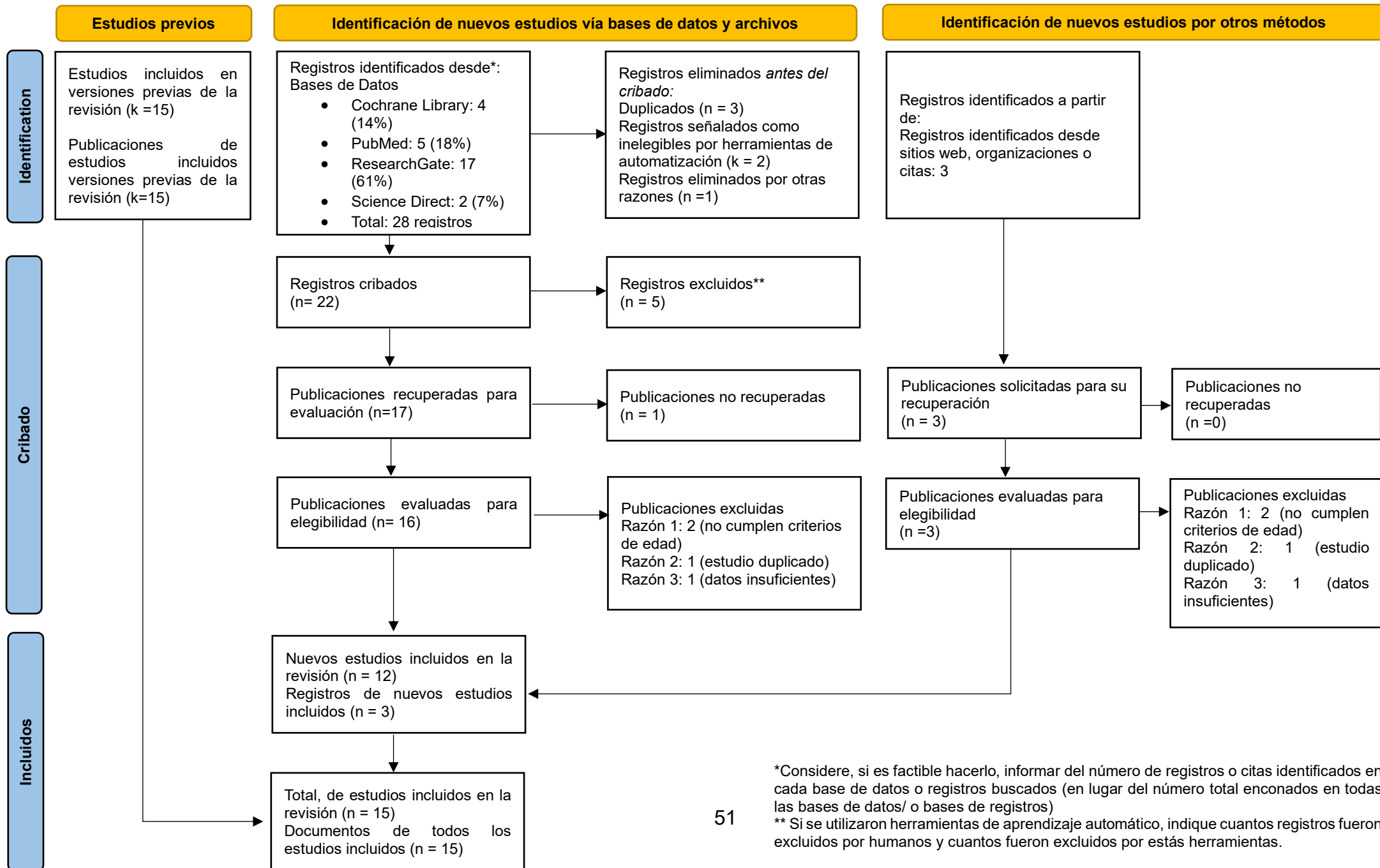
3.1.1 Tipo de Estudio

El estudio es transversal, retrospectivo y cualitativo. La presente revisión sistemática tiene como objetivo recopilar la información de diversas investigaciones, e interpretarla y sintetizarla mediante un análisis crítico y sistemático. Sigue los lineamientos PRISMA 2020. Se incluyeron artículos



originales y actualizados (dentro de los años 2018 a 2023) disponibles en su totalidad en inglés, portugués y en español que evalúan a la población adolescente que padecen de depresión resistente al tratamiento, en diferentes bases de datos y bibliotecas virtuales accesibles que nos permitan dar respuesta a la pregunta de investigación.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



3.1.2 Métodos de investigación

- Inductivo
- Deductivo
- Analítico-sintético
- Histórico-lógico

3.2 Búsqueda de la información

Se realizaron búsquedas en siete bases de datos electrónicas (Embase, Scielo, ScienceDirect, Researchgate, PubMed, Cochrane y LILACS) desde el enero del 2018 hasta septiembre del 2023 con Medical Subject Headings (MeSH) y palabras claves.

Para la búsqueda se utilizaron las palabras clave: “Depresión resistente al tratamiento, DRT”, “Treatment-resistant depression, TRD”, “Trastorno de Depresión Mayor, TDM”, “Major depressive disorder, MDD”, “depresión”, “depression”, “adolescentes”, “adolescents”, “depresión refractaria”, “refractory depression”.

3.3 Universo de Estudio y Muestra

3.3.1 Criterios de Inclusión:

- Artículos publicados entre 2018 a 2023.
- Artículos que en su título incluyeran palabras clave como: depresión, depression in adolescents, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, terapias convencionales y terapias actuales.
- Libros, documentos, ensayos clínicos, metaanálisis y ensayos controlados aleatorios de libre acceso con información actualizada, que incluya las palabras claves ya mencionadas.
- Documentos en el idioma español, inglés y portugués con información de relevancia.
- Sitios Web confiables con información precisa y segura.
- Artículos que se centren específicamente en adolescentes.

3.3.2 Criterios de exclusión:

- Artículos publicados antes de 2018.
- Artículos que no incluyan en su título las palabras clave antes mencionadas, es decir, que no cumplan con los criterios de inclusión establecidos.



- Artículos que se centren en población no adolescente.
- Revisiones sistemáticas o estudios secundarios.
- Artículos que incluían temas como depresión bipolar, esquizofrenia y otras afecciones mentales.

3.4 Técnica e Instrumentos para la Recolección de Datos/Información

La obtención de datos e información para la revisión de literatura se llevó a cabo en tres etapas: en primer lugar, se realizó una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos a nivel nacional e internacional. Luego, se procedió a la selección de datos aplicando criterios específicos de inclusión y exclusión. Finalmente, se llevó a cabo la lectura, análisis y revisión de estudios completos para obtener una comprensión integral del manejo de la depresión resistente al tratamiento en adolescentes.

3.5 Aspectos Éticos

Este estudio implica una revisión sistemática de información presentada en artículos de investigación publicados en revistas, donde se involucra la participación de seres humanos. Para llevar a cabo estos estudios, los investigadores obtuvieron la aprobación de comités de bioética.

3.6 Plan de Análisis de los Resultados

Después de llevar a cabo el proceso de selección de los libros, documentos, ensayos clínicos, metaanálisis y ensayos controlados aleatorios más relevantes en diversas bases de datos, se procedió a analizar la información recopilada y clasificarla de acuerdo con las variables de interés, como el tipo de estudio, el nivel de evidencia y la fiabilidad de los resultados.

Tabla 1: Análisis de Artículos

N °	Autores y año	Base científica	Revisión científica	Título	Hallazgos
1	Croarkin, P.E., Elmaadawi, A.Z., Aaronson, S.T. et al. 2020.	Cochrane Library	Neuropsychopharmacology	Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial	El estudio demuestra que la EMT de alta frecuencia es factible, tolerable y segura en adolescentes con DRT, con una ausencia de señales de tolerabilidad o seguridad preocupantes durante el tratamiento de 6 semanas.
2	Seewoo, B. J., Rodger, J., Demitrack, M. A., Heart, K. L., Port, J. D., Strawn, J. R., & Croarkin, P. E. 2022.	Cochrane Library	International Journal of Neuropsychopharmacology	Neurostructural Differences in Adolescents With Treatment-Resistant Depression and Treatment Effects of Transcranial Magnetic Stimulation	Los adolescentes con depresión resistente al tratamiento (DRT) y aquellos con trastorno depresivo mayor (TDM) presentaron volúmenes reducidos en la amígdala y la corteza cingulada anterior caudal en comparación con adolescentes sanos. La estimulación magnética transcraneal (EMT) de alta frecuencia prefrontal izquierda, normalizó los volúmenes disminuidos de la amígdala en adolescentes con DRT. Además, se observaron pequeños aumentos en el volumen de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda estimulada. Estos hallazgos sugieren que la EMT puede tener efectos neuroestructurales frontolímbicos en adolescentes con DRT. Específicamente, el aumento del volumen de la amígdala derecha se correlacionó con una reducción en los síntomas depresivos en adolescentes con DRT después del tratamiento.

3	Strawn, J. R., Aaronson, S. T., Elmaadawi, A. Z., Schrod, G. R., Holbert, R. C., Verdoliva, S., Heart, K., Demitrack, M. A., & Croarkin, P. E. 2020.	Cochrane Library	Journal of child and adolescent psychopharmacology	Treatment-Resistant Depression in Adolescents: Clinical Features and Measurement of Treatment Resistance	Explora el uso de inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina en adolescentes con depresión resistente al tratamiento y sugiere que aquellos con una mayor resistencia al tratamiento farmacológico pueden tener menos probabilidad de haber experimentado episodios recurrentes. Además, el estudio valida la eficacia del Registro de Tratamiento Antidepresivo (ATR) para clasificar la resistencia al tratamiento en adolescentes con TDM.
4	Dwyer, J. B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J. A., Londono Tobon, A., Flores, J. M., Nasir, M., Couloures, K., Sanacora, G., & Bloch, M. H. 2021.	Cochrane Library	The American journal of psychiatry	Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial	El estudio demuestra que una única dosis de ketamina intravenosa, en comparación con un placebo activo (midazolam), reduce rápidamente los síntomas depresivos en adolescentes en los que han fracasado múltiples tratamientos previos. Se cree que los efectos biológicos de la ketamina se deben a un aumento en la señalización glutamatérgica, mediada por el antagonismo NMDA en las interneuronas GABAérgicas prefrontales y la estimulación de los receptores AMPA mediante la liberación incrementada de glutamato o metabolitos de la ketamina. Dado que el cerebro adolescente experimenta una maduración activa de sistemas monoaminérgicos, glutamatérgicos y GABAérgicos, es crucial considerar el contexto del desarrollo al desarrollar y probar nuevas terapias.

5	Ikawa, H., Tochigi, M., Noda, Y., Oba, H., Kaminaga, T., Sakurai, K., Ikebuchi, E., Hayashi, N., & Kunugi, H. 2022.	Researchgate	Neuropsychopharmacology reports	A preliminary study on predictors of treatment response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression in Japan.	La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) de alta frecuencia hacia la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) izquierda demostró ser efectiva, con una significativa reducción de los síntomas depresivos en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Se identificó que un menor flujo sanguíneo cerebral (rCBF) en la DLPFC derecha al inicio del estudio se correlacionó con una mayor mejora en la puntuación de depresión (HAM-D 17), sugiriendo que el rCBF podría ser un indicador clínico para predecir la respuesta al tratamiento. La disminución del rCBF en la DLPFC derecha al inicio del tratamiento podría indicar una mayor probabilidad de lograr un efecto terapéutico con EMTr, proporcionando un posible indicador clínico en la predicción de la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión.
6	Tor, P. C., Amir, N., Fam, J., Ho, R., Ittasakul, P., Maramis, M. M., Ponio, B., Purnama, D. A., Rattanasumawong, W., Rondain, E., Bin Sulaiman, A. H., Wiroteurairuang,	Researchgate	Neuropsychiatric disease and treatment	A Southeast Asia Consensus on the Definition and Management of Treatment-Resistant Depression	Para establecer una definición y principios de tratamiento para la DRT, se utilizó el «Método RAND/UCLA», permitiendo un consenso basado en evidencia. Se propone una definición operativa común para DRT como el fracaso de dos tratamientos farmacológicos en dosis adecuadas, durante 4 a 8 semanas, con adherencia adecuada, durante un episodio depresivo mayor.

	K., & Chee, K. Y. 2022.				
7	Kautzky, A., Bartova, L., Fugger, G., Dold, M., Souery, D., Montgomery, S., Zohar, J., Mendlewicz, J., Fabbri, C., Serretti, A., Rujescu, D., & Kasper, S. 2023.	Researchgate	European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists	Age as a moderating factor of treatment resistance in depression	Se han identificado varios factores de riesgo para la DRT, que incluyen comorbilidades psiquiátricas, gravedad de los síntomas, historial personal de enfermedades, características psicóticas y suicidas, edad de inicio, recurrencia y número de episodios. La eficacia de los antidepresivos puede variar en diferentes grupos de edad, siendo más preocupante en pacientes de edad avanzada.
8	Mancuso, E., Sampogna, G., Boiano, A., Della Rocca, B., Di Vincenzo, M., Lapadula, M. V., Martinelli, F., Lucci, F., & Luciano, M. 2023.	Researchgate	Frontiers in psychiatry	Biological correlates of treatment resistant depression: a review of peripheral biomarkers.	Aborda diversos aspectos relacionados con la búsqueda de biomarcadores y mecanismos biológicos asociados a la Depresión Resistente al Tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés): • El TNF-α se identificó como el biomarcador más relevante para discriminar entre DRT y controles, con estudios respaldando su papel. • Se observaron concentraciones séricas alteradas de triptófano y ácido quinurénico en pacientes con DRT, indicando una posible disfunción en la vía de la quinurenina. • Niveles más bajos de zinc sérico se asociaron con DRT, mostrando una correlación inversa con los niveles de IL-6.

9	Saba Amiri, Mohammad Arbabi, Milad Rahimi, Mansour Parvaresh-Rizi, Mehdi M Mirbagheri.2023	Researchgate	Brain Communications.	Effective connectivity between deep brain stimulation targets in individuals with treatment-resistant depression.	El éxito terapéutico de la estimulación cerebral profunda en individuos con depresión resistente al tratamiento está fuertemente influenciado por la conexión de la región estimulada con otras áreas vinculadas a la depresión. Este artículo presenta hallazgos significativos sobre la conectividad efectiva (CE) de las regiones cerebrales objetivo de la estimulación cerebral profunda (DBS) en pacientes con Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento (DRT): • El Núcleo Accumbens (NAc) se inhibe en ambos hemisferios, mientras que el Giro Cingulado Subgenual (SCG) y la Habénula Lateral (LHb) se excitan. • El hemisferio izquierdo en mujeres y el hemisferio derecho en hombres mostraron un mayor número de CE anormales. La CE anormal podría servir como marcadores biológicos para mejorar el diagnóstico de DRT y distinguirlo de otras enfermedades mentales.
10	Walter S. GonçalvesWalter S. GonçalvesRoseane Dorte Halkjær-LassenRoseane Dorte Halkjær-	Researchgate	Ambulatório de Depressão Resistente ao Tratamento(DeReTrat) – Instituto de Psiquiatria da Universidade	Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento	En la actualidad, se dispone de diversas opciones terapéuticas para abordar la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT). Dentro del tratamiento farmacológico, se emplean estrategias como la optimización, cambio, combinación o aumento de los antidepresivos utilizados. Además, se

	LassenJose AppolinarioJose AppolinarioAnto nio E NardiAntonio E Nardi. 2022.		Federaldo Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ)		recurre a terapias de neuromodulación, como la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal, como alternativas efectivas. La psicoterapia adyuvante también desempeña un papel crucial en el manejo de estos pacientes.
11	Small, T. M., Dhat, S., & Faruqui, Z. 2022.	PudMed	Cureus	Dextroamphetamine- Amphetamine Augmentation in the Treatment of Treatment- Resistant Depression.	La DRT, afecta al 10-29% de pacientes con trastorno depresivo mayor y bipolar, siendo más común en mujeres. Uso de Psicoestimulantes en DRT: La literatura presenta resultados contradictorios sobre la eficacia, pero algunos estudios respaldan el uso de dextroanfetamina y anfetamina (Adderall) en casos de DRT, este inhibe la recaptación y estimula la liberación de dopamina y noradrenalina.
12	Husain, M. I., Blumberger, D. M., Castle, D. J., Ledwos, N., Fellows, E., Jones, B. D. M., Ortiz, A., Kloiber, S., Wang, W., Rosenblat, J. D., & Mulsant, B. H. 2023.	PudMed	BJPsych	Psilocybin for treatment- resistant depression without psychedelic effects: study protocol for a 4-week, double-blind, proof-of-concept randomised controlled trial	La DRT se asocia con una alta prevalencia de intentos de suicidio, estimándose que alrededor del 30% de las personas con DRT intentan suicidarse al menos una vez en su vida. Varios estudios sugieren que la psilocibina, en combinación con terapia, tiene potencial terapéutico en el tratamiento de la DRT. El estudio busca entender los mecanismos biológicos subyacentes a los efectos antidepresivos de la psilocibina, explorando posibles vías más allá del agonismo del receptor 5-HT _{2A} , como interacciones con otros receptores 5-HT, efectos sobre la conectividad sináptica, acciones sobre

					factores neurotróficos y modulación de procesos inflamatorios.
13	Brenner, P., Reutfors, J., Nijs, M., & Andersson, T. M. 2021.	PudMed	Therapeutic advances in psychopharmacology	Excess deaths in treatment-resistant depression	Este es el primer estudio que traduce el aumento de la mortalidad en la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) en cifras estimadas de exceso de muertes. Se encontró un exceso de muertes en la mayoría de las categorías de edad y comorbilidad, oscilando entre 7 y 16 muertes por cada 1,000 pacientes con DRT durante 5 años.
14	Schreiber, S., Keidan, L., & Pick, C. G. 2023.	PudMed	International journal of molecular sciences	Treatment-Resistant Depression (TRD): Is the Opioid System Involved?	Se destaca que algunos antidepresivos, como la mianserina, mirtazapina, trazodona y venlafaxina, muestran interacciones significativas con los receptores opioides. Estos fármacos no solo exhiben efectos antinociceptivos, sino que también potencian la antinocicepción mediada por receptores opioides, sugiriendo un posible beneficio en la depresión resistente al tratamiento (DRT). Se destaca la necesidad de llevar a cabo estudios clínicos controlados para establecer la eficacia y determinar la dosis óptima de opiáceos, comenzando con el antagonista naltrexona, en individuos con depresión resistente al tratamiento.
15	Katrin Ramskogler, Kamer Doganay, H. Eder, Dunja Mairhofer, Katrin	PubMed	Frontiers Psychiatry in	Intranasal esketamine as therapeutic option: a case report of an adolescent with treatment resistant depression	Este es el primer informe de un caso de un adolescente con DRT que utiliza esketamina administrada por vía intranasal, cuyo propósito fue describir un ensayo terapéutico su eficacia en adolescentes con DRT. Existe escasez de

	Neubacher, Paul L Plener. 2023.				investigaciones, por lo que está aprobado su uso en DRT en adultos, pero aún no está aprobado su uso en adolescentes, por tanto este es el primer paso para aprender sobre los beneficios de ese tratamiento La esketamina resultó ser una sustancia prometedora para este tratamiento, ya que la tolerabilidad fue buena y la evaluación psicológica indicó cierta mejoría.
16	Nicolas Garel, Kyle Greenway, Lê-Anh Laurence Dinh- Williams, Julien Thibault- Levesque, Didier Jutras- Aswad, Gustavo Turecki, Soham Rej, Stephane Richard- Devantoy, 2023.	Researchgate	American College of Neuropsychopharma cology	Intravenous ketamine for benzodiazepine deprescription and withdrawal management in treatment-resistant depression: a preliminary report	Debido a que las prescripciones de benzodiacepinas a largo plazo son dañinas, se realizó este estudio como primera evidencia de que las infusiones subanestésicas de ketamina para la DRT pueden facilitar la desprescripción de benzodiacepinas a largo plazo incluso en pacientes con síntomas depresivos activos y comorbilidad significativa. Este estudio de cohorte ambidireccional se realizó con 22 pacientes con DRT unipolar o bipolar grave, donde el 91% (20/22) suspendieron con éxito las benzodiacepinas al final de la intervención de un ciclo de 6 infusiones de ketamina en 4 semanas, confirmado mediante análisis de orina. El 25% experimentaron algún empeoramiento, y durante el seguimiento, el 64% permanecieron en abstinencia de cualquier benzodiacepina. Los análisis a nivel de grupo revelaron mejoras generales, excepto en la calidad del sueño. Por tanto, las infusiones de ketamina para DRT puede brindar una oportunidad de

					realizar cambios desafiantes en la medicación.
17	Michelle Thai, Zeynep Baş Göze, Bonnie Klimes-Dougan, Bryon A. Mueller, Mark Fiecas, Kelvin O. Lim, C. Sophia Albott, Kathryn R. Cullen, 2020.	Researchgate	Frontiers in Psychiatry	Neural and Behavioral Correlates of Clinical Improvement to Ketamine in Adolescents With Treatment Resistant Depression	La ketamina es útil para esta investigación, debido a sus efectos antidepresivos, rápidos y potentes. Este estudio investigó los correlatos neuronales y conductuales de la mejora clínica utilizando la Tarea Word Face Stroop (WFS) en adolescentes con DRT en el contexto de un tratamiento con ketamina. Los resultados proporcionan evidencia de que la mejora en el desempeño conductual en la WFS se asoció con una disminución de la depresión y un aumento del placer. Los resultados demostraron que una mayor disminución en la activación en todas las condiciones en la WFS se relacionó con mayor mejoría clínica. El tratamiento con ketamina puede restablecer el funcionamiento adecuado de la red relacionada con la recompensa, de modo que las regiones relacionadas con la recompensa se activen de manera más eficiente. En conclusión, los hallazgos de este estudio identifican evidencia preliminar de los correlatos neuronales y conductuales de la mejoría clínica en adolescentes con DRT.
18	Gulzada Bariyeva, Andrey Avdeyev, Valeriy Benberin,	Researchgate	International Journal of Technology Assessment in Health Care	PP79 Use Of Vagus Nerve Stimulation Therapy In Treatment-Resistant Depression	Se buscó determinar el impacto del uso de la terapia de estimulación del nervio vago en el tratamiento de la DRT. Los análisis no informaron diferencias estadísticamente significativas en los

	Nasrulla Shanazarov, Ruslan Akhmedullin, Makpal Akhmetova, Makhabbat Okesh, Tansolpan Aimanova, 2022.				resultados del tratamiento que favorecieran la terapia de estimulación del nervio vago en comparación con el placebo y el tratamiento habitual. Sin embargo, los resultados de dos estudios demuestran su efecto clínico positivo en forma de tratamiento adicional al tratamiento habitual con un periodo de seguimiento más prolongado. La eficacia y seguridad de la terapia de estimulación del nervio vago no están claras, pero debe usarse como tratamiento complementario estándar de los antidepresivos u otros tratamientos para personas con DRT.
19	Karniza Khalid, Wei Chern Ang, Aimi Izwani Mohd. Nazli, Ruzita Jamaluddin, Syed A. A. Rizvi, 2023.	Researchgate	Psychiatry International	Predictors of Treatment Response in Patients with Treatment-Resistant Depression: Outcomes of a Randomized Trial	Este estudio se realizó con el objetivo de comparar la efectividad entre la terapia electroconvulsiva y la estimulación directa transcraneal entre pacientes con depresión resistente al tratamiento y los factores asociados. La terapia electroconvulsiva fue más efectiva para aliviar los síntomas depresivos en DRT en comparación con la estimulación directa transcraneal, según los resultados de la puntuación inicial de la Depresión de Hamilton y según la escala de gravedad de la impresión clínica global. Los pacientes sometidos a terapia electroconvulsiva tuvieron mejores posibilidades de obtener un resultado exitoso del tratamiento, tiene una característica superior de estabilización del estado de ánimo en el

					tratamiento agudo de un episodio depresivo.
20	Frank Macmaster, Paul E. Croarkin, T. Christopher Wilkes, Quinn McLellan, Lisa Marie Langevin, Natalia Jaworska, Rose M Swansburg, Yamile Jasau, Ephrem Zewdie, Patrick Ciechanski, Adam Kirton, 2019.	Researchgate	Frontiers in Psychiatry	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Youth With Treatment Resistant Major Depression	Se evaluó la eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en adolescentes y jóvenes en edad de transición con Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento en 32 pacientes con DRT, de moderado a grave, de edad comprendidas entre 13 y 21 años mediante un ensayo abierto de 3 semanas de duración. Se determinó que es eficaz para reducir la gravedad de los síntomas, 18 sujetos (56%) respondieron y 14 no respondieron, 14 sujetos (44%) lograron la remisión. No hubo eventos adversos graves, solo leves y transitorios como dolores de cabeza y dolor de cuello. Este ensayo abierto de un solo centro sugiere que es un tratamiento seguro y eficaz.
21	Matthieu Hein, Anaïs Mungo, 2021.	Researchgate	Revue Medicale de Bruxelles	Eskétamine dans la prise en charge de la dépression résistante au traitement : quelles perspectives pour 2021?	Aunque la eficacia de la combinación de esketamina nasal/antidepresivo oral supera a la del placebo nasal/antidepresivo oral, lo que representa un avance en el tratamiento de la depresión resistente, la falta de estudios comparativos con otras estrategias terapéuticas de referencia, como la electroconvulsivoterapia, puede dificultar la interpretación de los resultados actuales en la literatura. Se requieren investigaciones adicionales para determinar el papel futuro de esta

					combinación en los algoritmos terapéuticos para la depresión resistente.
22	Maria Pepe, Giovanni Bartolucci, Ilaria Marcelli, Francesco Pesaresi, Andrea Brugnami, Romina Caso, Alessia Fischetti, Flavia Grisoni, Marianna Mazza, Giovanni Camardese, Marco Di Nicola, Gabriele Sani, 2023.	Researchgate	Brain Sciences	The Patient's Perspective on the Effects of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression	La eficacia del aerosol nasal de esketamina para la DRT es confirmada. Este informe describió los efectos del tratamiento de 3 meses con Esketamina Intranasal en pacientes con DRT sobre los síntomas centrales de la depresión y la sintomatología correlacionada, considerando la perspectiva de los pacientes junto con la evaluación de los médicos. Ninguno de los participantes experimentó efectos secundarios clínicamente relevantes durante el periodo de tratamiento. Los pacientes con DRT y niveles altos concomitantes de anhedonia y tendencias suicidas, podrían necesitar más tiempo para sentir una mejora clara en ciertas dimensiones sintomáticas, según la gravedad que caracteriza a la DRT.
23	Kelen Recco, Gerardo Garcia Bonetto, Christian Lupo, Antonio E. Nardi, Arnulfo Morales, Claudia Becerra-Palars, Sergio Perocco, Alanna Pfau, 2023.	Researchgate	Frontiers in Psychiatry	Treatment-Resistant Depression in America Latina (TRAL) Study: One-Year Follow-Up of Treatment Resistant Depression Patients Under Standard of Care Reveals Insights on Quality of Life, Disability, Work Impairment, and Depressive Symptoms	El presente estudio fue diseñado como un seguimiento de 1 año con estándar de atención en pacientes con DRT en America Latina para explorar la carga de DRT. Los resultados reflejan la necesidad de mejorar los resultados clínicos de esta enfermedad en América Latina. La caracterización sociodemográfica sugiere que la edad media fue de aproximadamente 48 años ($\pm 13,12$), predominantemente pacientes femeninos (80,9%) y pacientes casados o en unión consensual (42,5%) o solteros (34,4%).

					Al final de la visita del estudio, el impacto de TRD todavía se consideraba significativo en la evaluación de los pacientes en múltiples dimensiones. El deterioro laboral es un resultado claro. Cabe señalar la reducción estadísticamente significativa de las puntuaciones de discapacidad, pero no debe subestimarse la proporción de pacientes que aún informan de una discapacidad notable después de un año de seguimiento. El impacto de DRT en la calidad de vida sigue siendo significativo al final del estudio, aunque el estudio encontró una reducción estadísticamente significativa en la puntuación en el análisis longitudinal.
24	Ruta Dinis Sousa, Miguel Gouveia, Catarina Nunes da Silva, Ana Maria Rodriguez, Gracia Cardoso, Ana Filipa Antunes, Helena Canhão, José Miguel Caldas de Almeida, 2022.	Researchgate	Frontiers in Public Health	Treatment-resistant depression and major depression with suicide risk—The cost of illness and burden of disease	Este estudio estima la carga de enfermedad y los costos de la enfermedad atribuidos a la depresión resistente al tratamiento y la depresión mayor con riesgo de suicidio en Portugal. La prevalencia estimada de DRT, DMRS y ambos tipos de depresión combinados fue de 79,4 mil, 52,5 mil y 11,3 mil pacientes, respectivamente. La carga de enfermedad (AVAD) debida a la discapacidad generada solo por DRT, solo MDSR y la prevalencia conjunta fue de 25,2 mil, 21 mil y 4,5 mil, respectivamente, totalizando 50,7 mil AVAD. La carga de enfermedad por muerte prematura por suicidio fue de 15,6 mil AVAD. La carga total estimada de

					morbilidad fue de 66,3 mil AVAD. En 2017, los costes directos anuales con DRT y DMRS se estimaron en 30,8 millones de euros, siendo los componentes más importantes las citas médicas y la medicación. Los costos indirectos estimados fueron mucho más altos que los costos directos. Sumando las pérdidas de productividad laboral por reducción del empleo, ausentismo, presentismo y muerte prematura, se obtuvo un coste total de 1.100 millones de euros. Aunque DRT y DMRS representan costos directos relativamente pequeños para el sistema de salud, tienen una carga de enfermedad relevante y costos de productividad extremadamente sustanciales para la economía y la sociedad portuguesas, lo que convierte a DRT y DMRS en áreas prioritarias para lograr mejoras en salud.
25	Roger S. McIntyre, Mohammad Alsuwaidan, Bernhard T. Baune, Michael Berk, Koen Demyttenaere, Joseph F. Goldberg, Philip Gorwood, Roger Ho, Siegfried	Researchgate	World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)	Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions	Existe consenso en que la falta de una mejoría clínicamente significativa con un mínimo de dos antidepresivos debe mantenerse en cualquier definición funcional de TRD. Se debe proporcionar un criterio de valoración cuantificable que defina la falta de respuesta. Una definición integral y conceptualmente válida de TRD con utilidad clínica también debe incluir aspectos de los resultados informados por los pacientes, la función psicosocial y los resultados dimensionales (p. ej.,

	Kasper, Sidney H. Kennedy, Josefina Ly- Uson, Rodrigo B. Mansur, R. Hamish McAllister- Williams, James W. Murrough, Charles B. Nemeroff, Andrew A. Nierenberg, Joshua D. Rosenblat, Gerar d Sanacora, Alan F. Schatzberg, Richard Shelton, Stephen M. Stahl, Madhukar H. Trivedi, Eduard Vieta, Maj Vinberg, Nolan Williams, Allan H. Young, Mario Maj, 2023.				anhedonia). Entre las personas que cumplen los criterios para el TDM con acceso a atención basada en mediciones de alta calidad, al menos el 30% cumplirá los criterios para el TRD. Para las personas con TRD (en los que fallan múltiples antidepresivos), la evidencia es mejor para la ketamina, la esketamina, la psicoterapia complementaria, la TEC y la rTMS. Las intervenciones psicoterapéuticas en combinación con antidepresivos pueden ofrecer un alivio sintomático parcial en personas con TRD, pero no se ha establecido su eficacia como monoterapia. Los antidepresivos combinados, el cambio de tratamiento antidepresivo, la optimización de dosis y el uso de una serie de estrategias de aumento (p. ej., litio, hormona tiroidea) tienen datos contradictorios que respaldan su utilidad. La esketamina intranasal combinada con un antidepresivo es la estrategia farmacológica evaluada más rigurosamente en el tratamiento agudo y de mantenimiento de adultos con TRD.
26	Alessandra Minelli, Elisa Zampieri, Chiara	Researchgate	Psychiatry Research	Clinical efficacy of trauma- focused psychotherapies in treatment-resistant	El objetivo de esta prueba piloto fue evaluar si EMDR y/o TF-CBT pueden contribuir a la remisión de los síntomas

	Sacco, Roberta Bazzanella, Nicoletta Mezzetti, Elisabetta Tessari, Stefano Barlati, Marco Bortolomasi, 2019.			depression (TRD) in- patients: A randomized, controlled pilot-study	depresivos en pacientes con TRD con eventos traumáticos en su historia de vida. Se examinaron 27 pacientes con DRT, de los cuales 26 cumplieron los criterios de inclusión. Cuatro pacientes DRT han interrumpido la psicoterapia (3 desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular, 1 terapia cognitivo- conductual centrada en el trauma) por causas independientes que llevaron a los pacientes a suspender la hospitalización en nuestro hospital (1 problemas de salud personales, 2 problemas de salud de familiares, 1 compromiso laboral urgente no aplazable). Así, todos estos pacientes no interrumpieron la psicoterapia por motivos de falta de adherencia.
27	Chiara Fabbri, Siegfried Kasper, Joseph Zohar, Daniel Souery, Stuart Montgomery, Diego Albani, Gianluigi Forloni, Panagiotis Ferentinos, Dan Rujescu, Julien Mendlewicz, Diana De Ronchi, Marco Andrea Riva,	Science Direct	Progress in Neuro- Psychopharmacolog y and Biological Psychiatry	Drug repositioning for treatment-resistant depression: Hypotheses from a pharmacogenomic study	El presente estudio tuvo como objetivo identificar nuevas opciones farmacológicas posibles para DRT comparando genes en vías previamente asociadas con este fenotipo y objetivos farmacológicos conocidos. Del enfoque farmacogenómico surgieron dos grupos principales de fármacos: fármacos que comparten la capacidad de potenciar la neuroplasticidad y los mecanismos neurotróficos, y compuestos que modulan la inflamación, la función inmune y los mecanismos redox. Este estudio exploró mecanismos potenciales alternativos a la inhibición de la recaptación de monoaminas utilizando los resultados de

	Cathryn M. Lewis, Alessandro Serretti, 2021.				un estudio farmacogenómico y comparaciones con la literatura anterior. Aunque los compuestos propuestos mostraron evidencia variable de eficacia antidepressiva y no tienen evidencia de fuertes efectos antidepressivos similares a los de la ketamina, proporcionó información útil para estudios futuros que pueden conducir a nuevos tratamientos para la DRT.
28	Rébecca Robillard, Teena Chase, Darren Courtney, Marcus Ward, Joseph De Koninck, Elliott K. Lee, 2019.	Science Direct	Sleep Medicine	Sleep-related breathing disturbances in adolescents with treatment resistant depression	Basados en una muestra clínica de jóvenes canadienses, los hallazgos actuales sugieren que las alteraciones respiratorias sutiles seguidas de despertares durante el sueño NREM podrían ser uno de los factores del sueño que contribuyen a que los síntomas depresivos residuales persistan después de múltiples ensayos con antidepressivos. Estos resultados sugieren que incluso las alteraciones respiratorias sutiles durante el sueño pueden desempeñar un papel en los síntomas depresivos persistentes y la resistencia al tratamiento. La detección temprana de trastornos respiratorios relacionados con el sueño en adolescentes con DRT puede ser relevante, ya que el tratamiento de trastornos respiratorios relacionados con el sueño puede atenuar los síntomas depresivos.



CAPITULO IV: RESULTADOS

4.1 Descripción del Contexto de la Investigación

Los resultados obtenidos de diversas bases de datos mostraron variaciones significativas en los datos recopilados, el manejo de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) en adolescentes es un área de investigación crucial y compleja, puesto que, no existe un conjunto único de estándares universalmente reconocidos para diagnosticarla que sea ampliamente aceptado a nivel global. No hay una definición precisa de Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) específicamente adaptada para adolescentes, y esta difiere de la utilizada en adultos, a pesar de esto, ciertos autores han propuesto definiciones específicas, por ejemplo, se ha descrito como una condición psiquiátrica en la que individuos jóvenes diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM) no experimentan mejoras clínicas significativas a pesar de recibir dos tratamientos farmacológicos en dosis adecuadas, durante 4 a 8 semanas de duración, con adherencia adecuada (Tor y otros, A Southeast Asia Consensus on the Definition and Management of Treatment-Resistant Depression, 2022). De forma similar a la Depresión Resistente al Tratamiento (TRD) en adultos, cuando los tratamientos farmacológicos y conductuales recomendados inicialmente no logran aliviar adecuadamente los síntomas en adolescentes, existen cuatro opciones principales actuales de tratamiento disponibles: (a) cambiar la medicación; (b) aumentar la dosis de los medicamentos; (c) aumentar la frecuencia o intensidad de la psicoterapia; y (d) considerar tratamientos intervencionistas para la depresión (Dwyer y otros, 2020). Investigar nuevas estrategias de tratamiento, incluyendo terapias innovadoras y opciones farmacológicas, es clave para mejorar los resultados en adolescentes con DRT.

4.1.1 Población Documental

Fuente de Información	No.	Porcentaje
Cochrane Library	4	14%
PudMed	5	18%
Researchgate	17	61%
Science Direct	2	7%
Total	28	100%



Fuente: Base de datos

Autor: Jodie Peña y Yanela Reyes

En referencia a la población de documentos consultados como fuentes, se tuvo un total de 28, donde la plataforma de búsqueda que más aportó fue Researchgate con un 61%, siendo la fuente más importante de documentación. En segundo lugar, se ubicó PudMed con un 18%, seguida de Cochrane Library con un 14%. Por último, Science Direct contribuyó con un 7% del total de fuentes consultadas.

4.2 Descripción de los Resultados Según los Objetivos

4.2.1 Resultados del Objetivo Específico 1: *Definir la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes con base en la evidencia más reciente.*

El objetivo específico 1, se sustenta en diversas investigaciones y literatura especializada. De acuerdo con Croarkin et al. (2021), aproximadamente el 40% de los adolescentes diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM) no responden a las intervenciones terapéuticas convencionales, lo que conduce al desarrollo de la DRT. Además, Dwyer et al. (2021) señalan que, incluso con cambios en el tratamiento y la adición de psicoterapia, alrededor del 20% de los adolescentes no logran aliviar su depresión, y aproximadamente el 25% experimenta recaídas dentro de un año.

La literatura también destaca los debates en curso sobre cómo definir la DRT en adolescentes, y cómo estas definiciones pueden diferir de las utilizadas en adultos (Seewoo y otros, 2022). En este contexto, Ayvaci y Croarkin (2023) proponen que la DRT en adolescentes se caracteriza por la falta de mejoría después de un período específico de tratamiento con antidepresivos o psicoterapia, utilizando criterios como una disminución mínima del 50% en escalas estándar de evaluación de la depresión, como la HRSD. Además, las directrices de práctica de la AACAP sugieren pautas para la administración de antidepresivos en adolescentes, aunque la definición precisa de la dosis adecuada para esta población sigue siendo un área de debate (Ayvaci & Croarkin, 2023).



Estas investigaciones y hallazgos respaldan la importancia de definir con precisión la DRT en adolescentes para orientar eficazmente el tratamiento y mejorar los resultados en esta población.

4.2.2 Resultados del Objetivo Específico 2: *Analizar los avances más recientes en la investigación sobre depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes.*

En relación con este objetivo, se llevaron a cabo revisiones de la literatura y análisis exhaustivos de los estudios más recientes sobre depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes, centrado en diversas áreas. Se ha avanzado en la comprensión de los factores que contribuyen a la DRT, incluyendo factores de riesgo, médicos (como variaciones genéticas y perfiles de metabolismo acelerado), psiquiátricos (anhedonia, síntomas maníacos subsindrómicos, y uso de trazodona) y sociales (experiencias adversas, conflictos familiares, pertenencia a grupos minoritarios) (Dwyer y otros, 2020). La presencia de trastornos concomitantes como distimia, TDAH, ansiedad, uso de sustancias y antecedentes de trauma, se asocia con respuestas desfavorables (Ayvaci & Croarkin, 2023). Otros factores relevantes incluyen dolor crónico, deficiencias nutricionales y trastornos metabólicos, siendo la carencia de folato cerebral destacada. La DRT también se relaciona con genes de neurotransmisión y plasticidad sináptica. (Fabbri y otros, 2019; Pan y otros, 2017).

En la práctica clínica, las estrategias intervencionistas se emplean con frecuencia como una alternativa de tratamiento no aprobada en la población adolescente. En consecuencia, es imperativo llevar a cabo investigaciones adicionales para determinar su eficacia y tolerabilidad de manera más rigurosa.

La ketamina y la esketamina tienen efectos antidepresivos de rápida aparición y puede considerarse para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes. La ketamina, un antagonista de los receptores NMDA, se ha mostrado segura y eficaz como complemento al tratamiento antidepresivo convencional. Aunque se han observado efectos secundarios como confusión y náuseas, generalmente es prometedora con síntomas disociativos leves y temporales. Mejora síntomas depresivos, reduce tendencias suicidas y disminuye la labilidad del estado de ánimo. Las



consecuencias a largo plazo en adolescentes no están suficientemente estudiadas. Un ECA muestra una mayor reducción de síntomas depresivos después de la aplicación de ketamina en comparación con midazolam, con efectos duraderos hasta 14 días (Skala y otros, 2023). Se requieren investigaciones adicionales en adolescentes con depresión resistente al tratamiento (DRT) con el fin de analizar los efectos de la administración repetida, evaluar la seguridad, determinar la viabilidad y estudiar el mantenimiento de la mejoría sintomática.

La esketamina, que es el enantiómero S del enantiómero R de la ketamina, se presenta en forma de aerosol nasal o inyectable, recibió la aprobación de la FDA en 2019 para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos en su forma intranasal. Se emplea en combinación con antidepresivos y se ha demostrado efectiva en la reducción de pensamientos o acciones suicidas en adultos, según la literatura. Actualmente, está en curso un ensayo patrocinado por la industria (NCT03185819) que investiga la eficacia de la esketamina en poblaciones pediátricas y adolescentes con depresión. (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Por otro lado, se pueden explorar alternativas no farmacológicas. Aunque la terapia electroconvulsiva (TEC) ha demostrado ser eficaz en adultos con DRT, su aplicación en adolescentes se ve limitada, posiblemente debido a la carga significativa de efectos secundarios asociada con este tratamiento establecido. Conforme a las directrices establecidas por AACAP, se sugiere contemplar la opción de TEC después de llevar a cabo dos intentos de tratamiento con medicamentos en individuos que experimentan síntomas depresivos severos (Ayvaci & Croarkin, 2023).

La estimulación magnética transcraneal (EMT) ha ganado relevancia en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adolescentes que no responden a las estrategias iniciales. Aunque la FDA aprobó la terapia magnética repetitiva (rTMS) para TRD en adultos, evidencia controlada respalda su eficacia. Sin embargo, el único ensayo controlado en adolescentes no mostró diferencias significativas en comparación con un grupo simulado. Recientemente, la FDA aprobó la estimulación theta-burst intermitente (iTBS) para la depresión en adultos, que ofrece pulsos de alta frecuencia en sesiones



más cortas. Aunque iTBS no ha sido evaluado en un ensayo controlado en adolescentes, se destaca la necesidad de más estudios para explorar estrategias intervencionistas en esta población (Ayvaci & Croarkin, 2023).

4.2.3 Resultados del Objetivo Específico 3: *Identificar la efectividad de las terapias farmacológicas y psicosociales convencionales y nuevas en la depresión resistente al tratamiento (DRT) en adolescentes.*

Los resultados de los estudios en adolescentes son los siguientes. Los antidepresivos siguen siendo el tratamiento farmacológico de primera línea en adolescentes, se usan para tratar la depresión moderada o grave, especialmente cuando la psicoterapia inicial no es suficiente. En adolescentes, los ISRS como sertralina, escitalopram, duloxetina y fluoxetina son opciones iniciales efectivas. Los ATC no han demostrado eficacia en jóvenes, y se han observado modestos resultados y preocupaciones sobre riesgos de suicidio en antidepresivos en los últimos años. Se destaca la importancia de monitorear de cerca a los pacientes, especialmente adolescentes con condiciones comórbidas.

Para aquellos cuyos síntomas no mejoran satisfactoriamente con el tratamiento inicial durante un período de 4 a 6 semanas, se sugiere considerar el incremento de la dosis del medicamento. Aunque hay evidencia limitada acerca de la relación dosis-respuesta de los antidepresivos en investigaciones con adolescentes, algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis más elevadas (Ayvaci & Croarkin, 2023).

Por otra parte, la psicoterapia puede utilizarse como estrategia de tratamiento inicial para la depresión leve o puede incorporarse al tratamiento psicofarmacológico (Ayvaci & Croarkin, 2023), abordando patrones automáticos de pensamiento a través de la terapia cognitivo-conductual (TCC) y resolviendo dificultades interpersonales mediante la terapia interpersonal (IPT). Estos enfoques han demostrado su efectividad, especialmente cuando se combinan con antidepresivos. Hasta la fecha, la TCC tiene la mayor cantidad de datos, la TCC se destaca en el tratamiento de adolescentes, utilizando técnicas como la relajación y la resolución de problemas. Aunque la psicoterapia sola no supera a los antidepresivos, su combinación mejora la respuesta al tratamiento, facilitando el aprendizaje de mecanismos de afrontamiento y resiliencia. Se destacan también los beneficios de estas intervenciones en la atención a síntomas



residuales y comorbilidades, con especial relevancia en la preferencia del paciente y la capacidad de tratamiento escalable.

Sin embargo, en el tratamiento de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) en adolescentes, se requiere un enfoque multimodal que abarque tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas. Es crucial destacar que la terapia farmacológica constituye el componente principal del tratamiento, involucrando medicamentos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) y, en algunos casos, antipsicóticos. Los protocolos actuales sugieren diversas estrategias, como ampliar el ensayo actual con antidepresivos, optimizar la dosis, sustituir el antidepresivo por otro de la misma o diferente clase, combinar antidepresivos y recurrir a estrategias de potenciación mediante la asociación de antidepresivos con otros psicofármacos. Se exploran nuevas alternativas y se destaca la importancia de la esketamina intranasal, como herramienta útil en casos de depresión grave. La combinación de antidepresivos y antipsicóticos, así como el uso de psicoestimulantes en determinados casos, también se consideran opciones en situaciones más severas.

Se destaca la psilocibina y la ayahuasca como sustancias que han surgido recientemente, aunque los datos aún no proporcionan conclusiones definitivas sobre su aplicabilidad en la DRT debido a la escasez de estudios sólidos sobre eficacia y seguridad. Además, se menciona la toludesvenlafaxina, un triple inhibidor de la recaptación, como un compuesto de interés en estudios de fase II y III para el tratamiento de la depresión.

El uso de antipsicóticos de segunda generación (ASG) como tratamiento escalable y accesible en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) que responden parcialmente a antidepresivos ha sido objeto de estudio. La combinación olanzapina-fluoxetina ha demostrado evidencia estable, pero las limitaciones incluyen la falta de datos a largo plazo y preocupaciones sobre la tolerabilidad. Comparaciones directas entre ASG como potenciadores en la DRT y datos de prevención de recurrencia son limitados, diferenciándose de la esketamina, cuya eficacia y seguridad a largo plazo se han establecido. El uso de psicoestimulantes, como Adderall, se considera en casos de DRT, evaluando



factores como disponibilidad, costo y efectos adversos. La literatura respalda la eficacia de psicoestimulantes y anticonvulsivos, mientras que la psilocibina muestra resultados prometedores, pero se requieren más estudios. Es crucial considerar los efectos adversos y establecer directrices claras, especialmente al tratar a adolescentes. Además, la investigación futura se centra en agentes glutamatérgicos, GABAérgicos y otros enfoques farmacológicos para abordar la DRT.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Respecto al objetivo general, este estudio ha proporcionado una visión integral sobre opciones terapéuticas para abordar la depresión resistente al tratamiento en adolescentes. A través de la revisión se ha demostrado que no hay una solución única pero las estrategias de tratamiento inicial incluyen monoterapia y/o psicoterapia con antidepresivos. Cabe destacar la importancia de una estrategia multifacética y adoptar un enfoque individualizado que considere las necesidades únicas de cada paciente adolescente con colaboración interdisciplinaria que considere tanto aspectos biológicos como psicosociales de la depresión resistente al tratamiento. La terapia farmacológica puede ir de monoterapia (por lo general un ISRS), donde las directrices sugieren una dosis apropiada del antidepresivo por mínimo 4 semanas, con evaluación de la respuesta clínica programada en intervalos de igual duración, la posología puede aumentarse con la meta de alcanzar la remisión en 12 semanas, donde al no alcanzar la remisión se procede a modificar el tratamiento, considerando aumento de dosis, sustitución de antidepresivo, combinación de antidepresivos, combinación de psicoterapia, asociación de antidepresivos con otros psicofármacos, terapias alternativas como la terapia cognitivo-conductual, terapia interpersonal, y en algunos casos, intervenciones familiares. Sin embargo, se necesita más investigación y colaboración interdisciplinaria para mejorar la comprensión y el tratamiento de la depresión resistente en esta población vulnerable.



- A través de la revisión exhaustiva de la literatura y la síntesis de datos relevantes, a pesar de los debates se ha delineado un marco que considera no solo la persistencia de síntomas depresivos, sino también otros factores clave como gravedad de la enfermedad, respuesta previa al tratamiento y la presencia de comorbilidades. La depresión resistente al tratamiento (DRT) es una condición psiquiátrica en la que personas diagnosticadas con trastorno depresivo mayor (TDM) no experimentan mejoras clínicas significativas a pesar de un tratamiento adecuado y supervisado por profesionales de la salud mental, durante un período de tiempo suficiente para evaluar su eficacia, es decir, que no presenta mejoría después de dos tratamientos farmacológicos en dosis adecuadas durante 4 a 8 semanas de duración, y hay exclusión de otras condiciones médicas o psiquiátricas que podrían estar contribuyendo a la falta de respuesta al tratamiento. Esta definición actualizada proporciona una guía clara para identificar y abordar la depresión resistente al tratamiento en adolescentes, lo que puede mejorar la precisión del diagnóstico y facilitar intervenciones terapéuticas más efectivas.
- Se ha destacado la complejidad de este fenómeno clínico y se han identificado diversos factores que influyen en su desarrollo y curso. Los estudios revisados han revelado avances de nuevas perspectivas sobre fisiopatología, biomarcadores, tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos para abordar la DRT en adolescentes. Existen avances como los resultados alentadores de estudios con ketamina intravenosa y la esketamina intranasal que reforzó la investigación de otros moduladores glutamatérgicos como estrategia terapéutica. Se ha desarrollado terapias innovadoras como posibles opciones como la estimulación magnética transcraneal (EMT) a 10 Hz, estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) de 10 Hz, estimulación intermitente Theta-burst (iTBS), estimulación cerebral profunda (DBS), terapia de electrochoque (TEC), también conocida como electroconvulsoterapia (ECT). Estos avances contribuyen en la mejora de estrategias de diagnóstico y tratamiento, así como para la identificación de nuevas dianas terapéuticas y enfoques innovadores en la atención de



la salud mental de los adolescentes y están abriendo nuevas vías para el desarrollo de intervenciones más efectivas y personalizadas. La investigación continua se centra en identificar biomarcadores y perfiles genéticos que puedan predecir la respuesta al tratamiento farmacológico en adolescentes con DRT, lo que podría conducir a un enfoque más personalizado y efectivo. Sin embargo, se requiere una investigación continua para avanzar en la comprensión y el abordaje efectivo, ya que aún queda mucho por explorar en términos de identificar mecanismos subyacentes, mejorar la precisión diagnóstica y desarrollar intervenciones más específicas para esta población vulnerable.

- La efectividad de terapias farmacológicas y psicosociales en DRT en adolescentes sigue siendo un desafío. En cuanto a terapias farmacológicas convencionales, como los antidepresivos, estudios han demostrado cierta eficacia en algunos adolescentes, sin embargo, la respuesta puede variar entre individuos y pueden estar asociados con efectos secundarios significativos. A pesar de la eficacia de antidepresivos demostrada en ensayos controlados, los tratamientos basados en evidencia no logran mejorar los síntomas en aproximadamente el 30% de los adolescentes. Se ha demostrado que las intervenciones combinadas, que combinan medicamentos y terapias psicológicas, pueden ser más eficaces que tratamientos únicos. En cuanto a las terapias psicosociales convencionales, como la terapia cognitivo-conductual y la interpersonal, han demostrado ser útiles, sin embargo, su eficacia específica en adolescentes con DRT aún no está completamente establecida. Además, se están explorando terapias nuevas y emergentes para la DRT en adolescentes, que incluye intervenciones como estimulación magnética transcraneal (TMS), la estimulación cerebral profunda (DBS) y la ketamina, que muestran promesa en el tratamiento. La evidencia indica que la eficacia de la ketamina/esketamina en el tratamiento agudo de la DRT es evidente en individuos con mayores grados de resistencia a antidepresivos. Si bien las terapias farmacológicas y



psicosociales convencionales pueden ser útiles, su efectividad es variable y se necesita más investigación. Además, las terapias nuevas ofrecen nuevas posibilidades para el tratamiento, pero su uso clínico está en desarrollo y requiere más estudios para determinar su eficacia y seguridad a largo plazo.

5.2 Recomendaciones

Después de llevar a cabo una exhaustiva investigación y revisión de literatura científica sobre la depresión resistente al tratamiento en adolescentes, es apropiado sugerir ciertas recomendaciones dirigidas a nuestra institución, la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, así como a la Facultad de Ciencias de la Salud, sus docentes y estudiantes.

1. A la universidad, proporcionar respaldo constante a los estudiantes para producir investigaciones de alta calidad que puedan contribuir a futuros estudios, implementar programas de sensibilización como charlas, talleres o eventos educativos para aumentar la conciencia sobre la depresión resistente al tratamiento en adolescentes, establecer servicios de apoyo específicos para estudiantes que luchan contra la depresión resistente al tratamiento que podría incluir asesoramiento psicológico, grupos de apoyo y acceso a recursos externos, como servicios de salud mental comunitarios.
2. A la Facultad, incluir esta patología en el plan de estudios, organizar seminarios, conferencias y talleres regulares para actualizar a los profesores y estudiantes sobre los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en adolescentes, proporcionar entrenamiento práctico en la identificación de síntomas, la realización de evaluaciones de riesgo y la implementación de intervenciones terapéuticas adecuadas.
3. A los docentes, integrar contenidos relacionados con esta condición en sus clases, enfatizar los criterios diagnósticos para garantizar un tratamiento oportuno, discutir casos clínicos relevantes para aumentar la comprensión entre los estudiantes, estar atentos a los signos y síntomas de la depresión en sus estudiantes y ofrecer apoyo y orientación adecuados cuando sea necesario, buscar oportunidades



de formación continua en el campo de la salud mental, alentar y apoyar a los estudiantes interesados en investigar la depresión resistente al tratamiento en adolescentes. Esto podría incluir la supervisión de proyectos de investigación, la provisión de recursos y la orientación sobre metodologías de investigación.

4. A los estudiantes de medicina se les anima a perseverar en su formación y a tener una visión definida de sus metas profesionales, buscar oportunidades para aprender más sobre la depresión resistente al tratamiento durante su formación académica, escuchar activamente, mostrar empatía y comprender las experiencias individuales de cada paciente, asistir a conferencias, seminarios y cursos adicionales sobre salud mental, así como buscar rotaciones clínicas en unidades especializadas en el tratamiento de la depresión.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(17 de Noviembre de 2021). World Health Organization (WHO):

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>

Amiri, S., Arbabi, M., Rahimi, M., Parvaresh-Rizi, M., & Mirbagheri, M. M.

(2023). Effective connectivity between deep brain stimulation targets in individuals with treatment-resistant depression. *Brain communications*, 5(5). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad256>

Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, Virginia; Washington.

Ayvaci, E. R., & Croarkin, P. E. (2023). Special Populations: Treatment-Resistant Depression in Children and Adolescents . *The Psychiatric clinics of North America*, 46(2), 359–370.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.007>

Bains, N., & Abdijadid, S. (2023). Major Depressive Disorder . *In StatPearls. StatPearls Publishing*.

Chang, K., & Kuhlman, K. R. (2022). Adolescent-onset depression is associated with altered social functioning into middle adulthood . *Scientific reports*, 12(1), 17320. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22131-1>

Croarkin, P. E., Elmaadawi, A. Z., Aaronson, S. T., G. Randolph Schrodtt, J., Holbert, R. C., Verdoliva, S., . . . Strawn, J. R. (2021). Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(2), 462–469.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00829-y>

Dregni, M. (Junio de 2021). What Are the Long-Term Effects of Youth Depression? *Experience Life*.



<https://experiencelife.lifetime.life/article/what-are-the-long-term-effects-of-youth-depression/>

Dwyer, J. B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J. A., Londono Tobon, A., Flores, J. M., Nasir, M., . . . Bloch, M. H. (2021). Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, 178(4), 352–362. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010018>

Dwyer, J. B., Stringaris, A., Brent, D. A., & Bloch, M. H. (2020). Annual Research Review: Defining and treating pediatric treatment-resistant depression. *Journal of child psychology and psychiatry*, 61(3), 312-332. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13202>

Dwyer, J., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J. A., Tobon, A. L., Flores, J. M., Nasir, M., . . . Bloch, M. H. (2021). Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 178(4), 352-362. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010018>

Fabbri, C., Corponi, F., Souery, D. K., Montgomery, S., Zohar, J., Rujescu, D., . . . Serretti, A. (2019). The Genetics of Treatment-Resistant Depression: A Critical Review and Future Perspectives. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 22(2), 93–104. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy024>

Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression . *Biological psychiatry*, 53(8), 649-59. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00231-2)

Garel, N., Greenway, K. T., Dinh-Williams, L.-A. L., Thibault-Levesque, J., Jutras-Aswad, D., Turecki, G., . . . Richard-Devantoy, S. (2023). Intravenous ketamine for benzodiazepine deprescription and withdrawal management in treatment-resistant depression: a preliminary report. *Neuropsychopharmacology*, 48(12), 1769–1777. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01689-y>



- Gonçalves, W. d., Halkjaer Lassen, R. D., Appolinario, J. C., & Egidio Nardi, A. (2022). Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento. *Medicina, Ciência e Arte*, 1(3), 94-104.
- Herskovic, V., & Matamala, M. (2020). Somatización, ansiedad y depresión en niños y adolescentes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(2), 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.01.006>
- Ikawa, H., Tochigi, M., Noda, Y., Oba, H., Kaminaga, T., Sakurai, K., . . . Kunugi, H. (2022). A preliminary study on predictors of treatment response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression in Japan. *Neuropsychopharmacology reports*, 42(4), 478–484. <https://doi.org/10.1002/npr2.12290>
- Khalid, K., Ang, W. C., Nazli, A. I., Jamaluddin, R., & Rizvi, S. A. (2023). Predictors of Treatment Response in Patients with Treatment-Resistant Depression: Outcomes of a Randomized Trial. *Psychiatry Int*, 4(3), 246-254. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint4030025>
- León, A. d. (05 de Octubre de 2021). Los trastornos mentales afectan a millones de adolescentes en Latinoamérica. *Swissinfo*. <https://www.swissinfo.ch/spa/los-trastornos-mentales-afectas-a-millones-de-adolescentes-en-latinoam%C3%A9rica/47005344>
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., . . . otros. (2023). Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 22(3), 394-412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>
- Minelli, A., Zampieri, E., Sacco, C., Bazzanella, R., Mezzetti, N., Tessari, E., . . . Bortolomasi, M. (2019). Clinical efficacy of trauma-focused psychotherapies in treatment-resistant depression (TRD) in-patients: A randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Research*, 273, 567-574. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.070>



- Ng, C. H., Kato, T., Han, C., Wang, G., Trivedi, M., Ramesh, V., . . . Kasper, S. (2019). Definition of treatment-resistant depression – Asia Pacific perspectives. *Journal of affective disorders*(245), 626–636.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.038>
- Paauw, C. C., de Roos, C., Koornneef, M. G., Elzinga, B. M., Boorsma, T. M., Verheij, M. A., & Dingemans, A. E. (2023). Eye movement desensitization and reprocessing for adolescents with major depressive disorder: study protocol for a multi-site randomized controlled trial. *Trials*, 24(1), 206.
<https://doi.org/10.1186/s13063-023-07226-y>
- Pan, L. A., Martin, P., Zimmer, T., Segreti, A. M., Kassiff, S., McKain, B. W., . . . Brent, D. (2017). Neurometabolic Disorders: Potentially Treatable Abnormalities in Patients With Treatment-Refractory Depression and Suicidal Behavior. *The American journal of psychiatry*, 174(1), 42-50.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111500>
- Schreiber, S., Keidan, L., & Pick, C. G. (2023). Treatment-Resistant Depression (TRD): Is the Opioid System Involved? *International journal of molecular sciences*, 24(13), 11142. <https://doi.org/10.3390/ijms241311142>
- Seewoo, B. J., Rodger, J., Demitrack, M. A., Heart, K. L., Port, J. D., Strawn, J. R., & Croarkin, P. E. (2022). Neurostructural Differences in Adolescents With Treatment-Resistant Depression and Treatment Effects of Transcranial Magnetic Stimulation . *The international journal of neuropsychopharmacology*, 25(8), 619–630.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac007>
- Skala, K., Doganay, K., Eder, H., Mairhofer, D., Neubacher, K., & Plener, P. L. (2023). Intranasal esketamine as therapeutic option: a case report of an adolescent with treatment resistant depression . *Frontiers in psychiatry*, 1118737, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1118737>
- Small, T. M., Dhat, S., & Faruqi, Z. (2022). Dextroamphetamine-Amphetamine Augmentation in the Treatment of Treatment-Resistant Depression. *Cureus*, 14(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.27755>



- Sousa, R. D., Gouveia, M., Nunes da Silva, C., Rodrigues, A. M., Cardoso, G., Antunes, A. F., . . . Caldas de Almeida, J. M. (2022). Treatment-resistant depression and major depression with suicide risk-The cost of illness and burden of disease. *Frontiers in public health*, 10(898491).
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.898491>
- Strawn, J. R., Aaronson, S. T., Elmaadawi, A. Z., Schrod, G. R., Holbert, R. C., Verdoliva, S., . . . Croarkin, P. E. (2020). Treatment-Resistant Depression in Adolescents: Clinical Features and Measurement of Treatment Resistance. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 30(4), 261–266. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0008>
- Tor, P. C., Amir, N., Fam, J., Ho, R., Ittasakul, P., Maramis, M. M., . . . Chee, K. Y. (2022). A Southeast Asia Consensus on the Definition and Management of Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 18, 2747–2757.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S380792>
- Tor, P. C., Amir, N., Fam, J., Ho, R., Ittasakul, P., Maramis, M. M., . . . Chee, K. Y. (2022). A Southeast Asia Consensus on the Definition and Management of Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 18, 2747–2757. <https://doi.org/10.2147/NDT.S380792>
- Twenge, J. M., Cooper, A. B., Joiner, T. E., Duffy, M. E., & Binau, S. G. (2019). Age, period, and cohort trends in mood disorder indicators and suicide-related outcomes in a nationally representative dataset, 2005-2017 . *Journal of abnormal psychology*, 128(3), 185-199.
<https://doi.org/10.1037/abn0000410>
- Wahid, S. S., Ottman, K., Hudhud, R., Gautam, K., Fisher, H. L., Kieling, C., . . . Kohrt, B. A. (2021). Identifying risk factors and detection strategies for adolescent depression in diverse global settings: A Delphi consensus study. *J Affect Disord*, 15(279), 66–74.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.098>

World Vision Ecuador. (30 de Junio de 2023).

<https://worldvisionamericalatina.org/ec/sala-de-prensa/salud-mental-en->



ninos-ninas-y-adolescentes-en-ecuador-7-de-cada-10-se-sienten-felices-
pero-el-20-enfrenta-dificultades-para-identificar-tristeza-y-estres