

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA SAN VICENTE
MÁRTIR**

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

GRADO EN MEDICINA



“Depresión resistente al tratamiento: la electroestimulación cerebral profunda como alternativa terapéutica.”

Revisión sistemática

TRABAJO DE FIN DE GRADO

PRESENTADO POR:

Marta Mingo Palomares

DIRIGIDO POR:

Prof. Dra. María Teresa Lázaro Casajús

Valencia, 09 de mayo de 2022

Agradecimientos

A mis padres, por darme la oportunidad de descubrir la medicina y acompañarme en este camino exigente a la par que gratificante.

A mi hermano, por ser mi referente, apoyo incondicional y guiarme estos seis años, por ser luz en los momentos más difíciles.

A mí, por el esfuerzo y sacrificio, las lágrimas derramadas y la sonrisa de satisfacción de un trabajo bien hecho.

A la UCV y sus docentes, por brindarme una formación de calidad, por los conocimientos, pero sobre todo por los valores transmitidos.

“Donde hay amor por la medicina, hay amor por la humanidad.”

Hipócrates

Resumen

La depresión resistente al tratamiento (DRT) es una enfermedad de creciente importancia en la actualidad dada su alta prevalencia. La tasa de respuesta a las terapias convencionales es baja y pone de manifiesto la necesidad de establecer nuevas estrategias de tratamiento. La electroestimulación cerebral profunda (ECP) es una alternativa prometedora que estimula áreas específicas del cerebro reestableciendo su actividad funcional, con mínimos efectos adversos y resultados favorables a corto y largo plazo. El objetivo principal es estudiar la eficacia de la ECP como tratamiento de la DRT y secundariamente sintetizar la evidencia más actual en un protocolo de actuación. Se ha realizado una revisión sistemática de los últimos 10 años (consulta final 31/03/22) para estudiar la eficacia de la ECP en la DRT, mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, EBSCO y Web of science, cribando los resultados automáticamente con el software SR-Accelerator y manualmente por la autora (Marta Mingo [MM]) según criterios de elegibilidad, y evaluando el riesgo de sesgos la herramienta RoB2. Se incluyen 8 estudios de los 698 recopilados en la búsqueda inicial, evaluando sus características más relevantes: calidad, contexto, muestra, tratamiento y resultados. Concluyendo que la ECP es aún novedosa para abordar la DRT, eficaz a corto y largo plazo y sin riesgos superiores a otros tratamientos convencionales. Sin embargo, homogeneizar el tratamiento de ECP mediante un abordaje individual e integral del paciente hace de la terapia una alternativa prometedora.

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor, Depresión resistente al tratamiento, Terapias novedosas, Terapias no farmacológicas, Neuroestimulación, Electroestimulación cerebral profunda.

Abstract

Treatment-resistant depression (TRD) actual high prevalence highlights the pathology importance. Conventional treatment response rates are low emphasizing the need for new therapeutic approaches. Deep brain stimulation (DBS) is a promising alternative focused in re-establishing specific brain areas functional activity with minimal adverse effects and favourable short- and long-term outcomes. The main objective is to study DBS efficacy for TRD, secondarily synthesising most up to date evidence in a standard operating protocol.

A systematic review of the literature including the last 10 years (last retrieve 31/03/22) studying DBS for TRD through a PubMed, EBSCO and Web of Science databases research, automatically screening results with Sr-Accelerator and manually by the researcher (Marta Mingo [MM]) following eligibility criteria and risk of bias assessed with RoB2 tool was conducted. From the 698 retrieved in the first scan, 8 are included, assessing key features: quality, context, sample, therapy, and results. In conclusion, DBS is still a novel therapy for TRD, effective in the short- and long-term without higher risks compared with conventional therapies. Nevertheless, standardized BDS therapies through an integral approach and patient individualization postulates the therapy as a promising alternative.

Keywords: Major depressive disorder, Treatment-resistant depression, Novel therapies, Non-pharmacological therapy, Neurostimulation, Deep brain stimulation.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Marco teórico	1
1.1.1. Trastorno depresivo mayor	1
1.1.2. Depresión resistente al tratamiento	5
1.1.3. Estrategias de abordaje terapéutico	6
1.1.4. Estimulación cerebral profunda	9
1.2. Justificación del estudio	10
2. Objetivos	12
2.1. General	12
2.2. Específicos	12
3. Material y Métodos	13
3.1. Pregunta PICO	13
3.2. Estrategia de búsqueda	13
3.3. Criterios de inclusión y de exclusión	14
3.4. Selección de los estudios	15
3.5. Evaluación de riesgo de sesgo	15
4. Resultados	16
4.1. Cribado de los estudios	16
4.2. Calidad de los estudios	17
4.3. Síntesis de los estudios	19
4.3.1. Contexto	19
4.3.2. Muestra	20
4.3.3. Tratamiento	21
4.3.4. Resultados	22
5. Discusión	35
5.1. Eficacia de la estimulación cerebral profunda	35
5.2. Largo plazo	36
5.3. Áreas neuroanatómicas	37
5.4. Beneficios y riesgos	37
5.5. Propuesta de intervención	38
6. Fortalezas y limitaciones del estudio	40
7. Conclusiones	42
8. Bibliografía	43
9. Anexos	48

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según CIE-10. Adaptado de la Organización mundial de la salud (OMS) (2)	1
Tabla 2. Criterios de gravedad de un episodio depresivo según CIE-10. Adaptado de la OMS (2)	2
Tabla 3. Criterios diagnósticos del TDM según DSM-5. Adaptado de la American Psychiatric Association (APA) (3)	4
Tabla 4. Pregunta de investigación formato PICO (33)	10
Tabla 5. Características evaluadas en los estudios	15
Tabla 6. Resumen resultados	24

Índice de figuras

Figura 1. Implantación sistema de ECP. Adaptado de mayoclinic.org (25)	9
Figura 2. Áreas neuroanatómicas estimuladas en la DRT. Adoptado de características.co (28)	10
Figura 3. Diagrama de flujo elaborado a partir de PRISMA (32)	17
Figura 4. Gráfico de semáforo de robvis (37)	18
Figura 5. Gráfico de barras.de robvis (37)	19

Siglas y abreviaturas

μs - microsegundos

AD – Antidepresivos

ADT – Antidepresivos tricíclicos

APA - American Psychiatric Association

ASG – Antipsicóticos de segunda generación

CCAsg – Corteza cingulada anterior subgenual

CIE-10 – Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades

DRT – Depresión resistente al tratamiento

DSM-5 – Quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECA – Ensayo clínico aleatorizado

ECP – Estimulación cerebral profunda

EMA – Agencia Europea de Medicamentos

EMTr – Estimulación magnética transcraneal repetitiva

ENV – Estimulación del nervio vago

FDA – Food and Drug Administration

HAMD-17 – Hamilton Depression Rating Scale

Hz – Hercios

IC/BST – Extremidad anterior de la cápsula interna y núcleo del lecho de la estría terminal

IMAO – Inhibidores de la monoaminoxidasa

ITP – Pedúnculo talámico inferior

IRSN – inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

ISRS – Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

MADRS – Montgomery-Asberg Rating Scale

MM – Marta Mingo

NAcc – Núcleo accumbens

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

OMS – Organización Mundial de la Salud

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RoB – risk-of-bias

SCG – Giro cingulado subcalloso

STAR*D – Sequenced Treatment alternatives to Relieve Depression

TCC – Terapia cognitiva-conductual

TDM – Trastorno depresivo mayor

TEC – Terapia electroconvulsiva

TOC – Trastorno obsesivo-compulsivo

V – Vatios

VC/VS – Cápsula ventral/cuerpo estriado ventral

1. Introducción

1.1. Marco teórico

1.1.1. Trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una alteración crónica del estado de ánimo que afecta al 3,15% de la población europea y 4% de la española, su impacto económico es de un 21,2-28,6% de los costes directos y 78,8% de los costes indirectos en salud pública. Además, se asocia a mayor mortalidad, 7,4% de prevalencia en ideación suicida y menor calidad de vida (1).

La décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) clasifica el TDM dentro de los trastornos del humor o afectivos (F30-F39). La categoría F32 incluye el episodio depresivo y la F33 el trastorno depresivo recurrente, la primera se subdivide en:

- 1 - F32.0 Episodio depresivo leve.
- 2.- F32.1 Episodio depresivo moderado.
- 3 - F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos.
- 4 - F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos.
- 5 - F32.8 Otros episodios depresivos.
- 6 - F32.9 Episodio depresivo, no especificado.

El episodio depresivo debe tener una duración de al menos dos semanas y siempre deben estar presentes como mínimo dos de los tres primeros síntomas considerados de depresión (Tabla 1): ánimo depresivo, pérdida del interés y de la capacidad de disfrutar y aumento de la fatigabilidad (2).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según CIE-10. Adaptado de la Organización mundial de la salud (OMS) (2).

A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.

B. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.

C. **Síndrome somático:** alguno de los síntomas depresivos puede ser muy destacado y adquirir un significado especial. En el síndrome somático coexisten al menos cuatro o más de las siguientes características:

1. Pérdida importante de interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras.
 2. Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta.
 3. Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual.
 4. Empeoramiento matutino del humor depresivo.
 5. Presencia de enlentecimiento motor o agitación.
 6. Pérdida marcada del apetito.
 7. Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes.
 8. Notable disminución del interés sexual.
-

Los criterios de gravedad de un episodio depresivo según la CIE-10 son (Tabla 2) (2):

Tabla 2. Criterios de gravedad de un episodio depresivo según CIE-10. Adaptado de la OMS (2).

A. Criterios generales para episodio depresivo:

1. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.
 2. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.
-

B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:

1. Humor depresivo de un carácter anormal, presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica poco por las circunstancias ambientales y que persiste duramente al menos dos semanas.
 2. Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras.
 3. Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad.
-

C. Deben estar presentes uno o más síntomas de la lista, para que la suma total sea al menos de cuatro:

1. Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad.
2. Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva e inadecuada.
3. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o cualquier conducta suicida.
4. Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilaciones.
5. Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición.
6. Alteraciones del sueño de cualquier tipo.
7. Cambios del apetito (disminución o aumento) con modificación del peso.

D. Puede haber o no síndrome somático.

Episodio depresivo leve: presentes dos o tres síntomas del criterio B, la persona con un episodio leve continua con la mayoría de sus actividades.

Episodio depresivo moderado: presentes al menos dos síntomas de criterio B y síntomas del criterio C hasta sumar un mínimo de seis síntomas, la persona con un episodio moderado tendrá dificultades para continuar con sus actividades ordinarias.

Episodio depresivo grave: deben existir los tres síntomas del criterio B y síntomas del criterio C con un mínimo de ocho síntomas. Las personas con este tipo de depresión presentan síntomas marcados y angustiantes como la pérdida de autoestima y los sentimientos de culpa e inutilidad, son frecuentes las ideas y acciones suicidas y se presentan síntomas somáticos importantes. Pueden aparecer síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios, retraso psicomotor o estupor grave que pueden ser congruentes o no con el estado de ánimo, en este caso se denomina episodio depresivo grave con síntomas psicóticos.

Los criterios diagnósticos para el TDM según la quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) son un período de al menos dos semanas consecutivas en el que la persona manifiesta un mínimo de cinco síntomas, de los cuales al menos uno tiene que ser estado de ánimo depresivo y/o disminución del interés o placer por todas o casi todas las actividades (Tabla 3) (3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos del TDM según DSM-5. Adaptado de la American Psychiatric Association (APA) (3).

A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según información subjetiva u observación de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (según información subjetiva u observación de otras personas).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnias casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.
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 de 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 u observación por parte de otras personas).
9. Pensamiento de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

El objetivo terapéutico del TDM es una remisión completa y sostenida en el tiempo de la enfermedad. Las estrategias farmacológicas actuales tras un primer ciclo de antidepresivos (AD) solo la alcanzan en el 30-40% de los pacientes, y después de cuatro el 67% como muestra el estudio “Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression” (STAR*D) (4). Cuando el TDM no ha respondido al menos dos ciclos de AD de diferente mecanismo de acción, utilizados durante un periodo suficiente y dosis adecuada se denomina depresión resistente al tratamiento (DRT) (5).

1.1.2. Depresión resistente al tratamiento

La DRT afecta al 15%-30% de los pacientes con TDM tratados de forma adecuada (6). Existe una gran heterogeneidad en su definición, criterios diagnósticos y falta de identificación de posibles factores de riesgo y predictores de cronicidad (7). Abarca desde la falta de respuesta a un ciclo de AD, pasando por la ausencia de remisión tras múltiples ciclos hasta la ineficacia de la terapia electroconvulsiva (TEC) (4). La definición más aceptada actualmente es la propuesta por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): falta de respuesta al menos dos ensayos de agentes AD administrados en dosis y duración adecuadas (8).

Entre los marcadores clínicos, el diagnóstico y tratamiento tardío se correlacionan con peores resultados, prolongándose el curso de la enfermedad. Mientras la mejoría temprana se asocia con la respuesta y remisión. También se están estudiando biomarcadores de neuroimagen como los volúmenes del hipocampo, la actividad de la corteza cingulada anterior, el comportamiento de proteínas clave del sistema serotoninérgico y marcadores inflamatorios centrales y periféricos. Sin embargo, su integración en la práctica clínica no es clara, necesiéndose más investigación (9).

Estas limitaciones hacen que las estrategias terapéuticas de la DRT se sigan sin esclarecer habiendo una falta de consenso en la secuencia del algoritmo de tratamiento (10).

1.1.3. Estrategias de abordaje terapéutico

Las estrategias terapéuticas para la DRT incluyen la optimización de la dosis y duración del tratamiento, cambio de AD (mismo o diferente mecanismo de acción), combinación entre ellos o con otro fármaco no AD que potencie el efecto, adición de psicoterapia y técnicas de neuroestimulación (11).

- Estrategias farmacológicas

Antes de establecer una estrategia se verifica el diagnóstico y posibles comorbilidades y confirma que la dosis, tiempo y adherencia al tratamiento han sido adecuadas (12).

1 – Estrategias de optimización: incrementar la dosis o duración del tratamiento, se emplean cuando el paciente presenta una respuesta parcial al tratamiento inicial (13).

2 – Estrategias de sustitución: cambio de un AD por otro, si tiene el mismo mecanismo de acción no suele producir beneficio adicional, en cambio otro con un mecanismo diferente puede suponer aumento de tasa de respuesta. Entre los inconvenientes se dan la aparición de interacciones, dejándose periodos de lavado prudentes, síntomas de abstinencia y el tiempo de espera hasta que el nuevo medicamento produzca efectos (14).

Se ha estudiado la eficacia del cambio en pacientes que no respondieron a un tratamiento inicial con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) al cambiar a AD como inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), bupropión, mirtazapina, velaxatina,, antidepresivos tricíclicos (ADT) e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) consiguiendo una respuesta favorable en algunos de ellos, sin estar su uso exento de riesgos (15).

Estudios preliminares con antagonistas de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) muestran resultados prometedores, pero falta aún ampliar su investigación. Finalmente, los ISRS son una excepción, presentan diferencias estructurales y, por lo tanto, el cambio de un ISRS por otro también puede resultar eficaz con la ventaja que puede ser una sustitución inmediata (11).

3 – Estrategias de combinación: uso de más de un AD con diferentes mecanismos de acción. Se han probado multitud de combinaciones diferentes, ISRS con bupropión, mirtazapina, venlafaxina, ADT, dos ISRS o la combinación de IMAO con ADT. Objetivándose beneficios basados en la actividad sobre vías monoaminérgicas (16).

Su desventaja son las interacciones entre fármacos y el elevado riesgo de efectos secundarios que estas suponen. La ventaja es que evita los síntomas de abstinencia y que el paciente no tiene que afrontar el tiempo de latencia hasta que aparecen los resultados deseados, beneficiándose de la combinación aquellos que no responden a la monoterapia (15).

4 – Estrategias de aumento: añadir un fármaco no AD que potencie el efecto del AD. El litio, la hormona tiroidea, los anticonvulsivos, los agonistas dopaminérgicos, opioides y los antipsicóticos de segunda generación (ASG) son los utilizados (17), siendo los ASG los que mayor evidencia de su eficacia muestran (11). Los beneficios, inicio de acción rápido, ausencia de abstinencia y mayor eficacia. Los inconvenientes, interacciones farmacológicas, mayores costes y menos adherencia (11).

- Estrategias no farmacológicas

Entre las estrategias no farmacológicas, dos son las más utilizadas. La neuroestimulación, una modalidad prometedora en la DRT, incluye la TEC, la estimulación del nervio vago (ENV), la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y la estimulación cerebral profunda (ECP) (18) y la psicoterapia, siendo la más usada la terapia cognitivo-conductual (TCC) alternativa con resultados favorables combinada con otras estrategias (19). Por último, la neurocirugía es la última opción ante casos seleccionados (20).

1 – TEC: Aplicación de un estímulo eléctrico breve (al menos 20 segundos) directamente sobre el cuero cabelludo para inducir convulsiones cerebrales (18). Tratamiento eficaz en las formas más graves e incapacitantes de DRT por su alta tasa de respuesta (15). Las desventajas son los efectos secundarios, destacando el efecto amnésico, la exposición a la anestesia general y la recaída tras la terapia, la combinación con tratamientos farmacológicos puede prevenir las recaídas (21).

2 - ENV: Un dispositivo generador de impulsos eléctricos, similar a un marcapasos cardiaco, se implanta en la parte superior del tórax conectado al nervio vago izquierdo cerca de la arteria carótida. Es programado para estimular cada 3-5 minutos con una duración del impulso de hasta 30 segundos (16). Muestra una respuesta significativa en comparación con fármacos (19) y efectos adversos mínimos, ronquera y, en raras ocasiones, infección por la implantación del dispositivo (21).

3 - EMTr: Campo magnético aplicado en áreas cerebrales específicas (principalmente la corteza prefrontal), genera potenciales de acción neuronales corticales (hasta 50 estímulos por segundo) a través de una bobina electromagnética (19). Técnica no invasiva, bien tolerada, no requiere anestesia general y eficaz (15). Su perfil de seguridad es benigno y los efectos adversos son dolor de cabeza, incomodidad en el sitio de estimulación y pérdidas auditivas leves (18).

4 – ECP: Implantación de un neuroestimulador que transmite señales eléctricas a áreas específicas del cerebro (generalmente ganglios basales y circunvolución cingulada) modificando de forma directa y controlada la actividad cerebral (15), aún en fase de investigación para la DRT con resultados prometedores (18).

5 – Psicocirugía: La neurocirugía incluye tractotomía subcaudada, leucotomía límbica, capsulotomía anterior y cingulotomía (9, 19), última línea de tratamiento para pacientes refractarios a todas las terapias convencionales por sus altos riesgos (16, 20).

6 – TCC: Psicoterapia con mayor eficacia en la DRT (15). Basada en autoevaluación, desaprendizaje de conductas desadaptativas, refuerzo de conductas adaptativas y placenteras, mejora de habilidades sociales y reforzadores positivos, bloqueo y rectificación de distorsiones cognitivas y pensamientos automáticos negativos (19). Combinada con tratamiento farmacológico mejora de manera significativa los síntomas depresivos y el funcionamiento social, además, su beneficio prolongado en el tiempo protege contra recurrencias (16).

1.1.4. Estimulación cerebral profunda

La ECP es aplicada en trastornos del movimiento (enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía) (22), en 2009 aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) refractario y en investigación como terapia para otras enfermedades psiquiátricas como la DRT y la anorexia nerviosa (23).

Se implantan esterotácticamente electrodos en áreas específicas del cerebro, conectados a un generador de impulsos ubicado en la pared torácica a nivel subclavicular (Figura 1) (18). Los parámetros (tamaño y forma del campo, intensidad, frecuencia y amplitud de los pulsos de estimulación) se ajustan postoperatorio de forma transcutánea (23). Su acción excita o inhibe directamente a nivel neuronal modulando la actividad patológica de la red e introduciendo un patrón correcto de descargas (24).

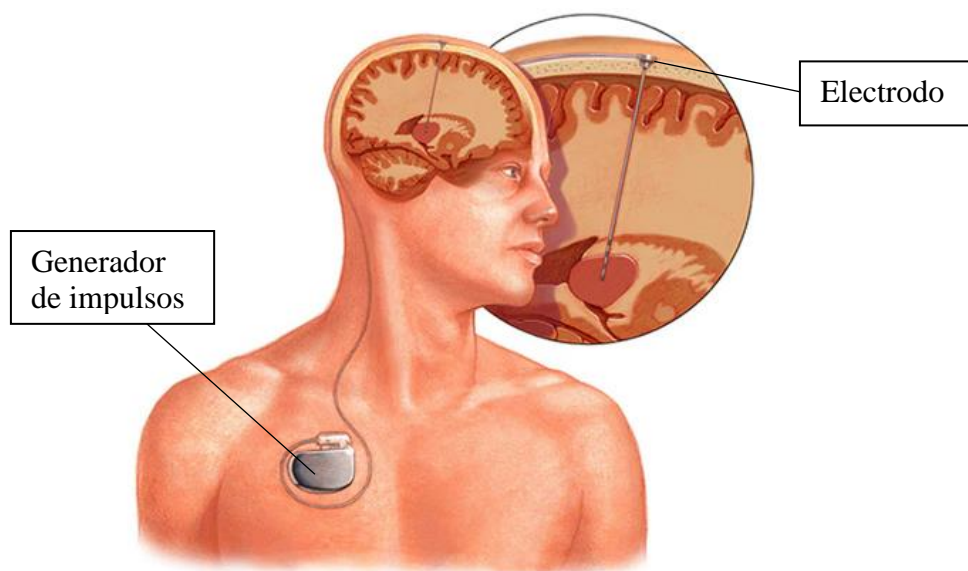


Figura 1. Implantación sistema de ECP, adaptado de mayoclinic.org (25).

Los riesgos de la intervención neuroquirúrgica necesaria para la ECP son hemorragia intracraneal, infección y muerte; y su inconveniente, el reemplazo de las baterías cada 1-3 años. Los efectos secundarios transitorios incluyen mareos, insomnio y cambios psicomotores, sin embargo, los efectos persistentes son poco frecuentes (18).

Las áreas anatómicas más estudiadas en la DRT son (Figura 2) (26,27):

- 1 - Corteza cingulada anterior subgenual (CCAsg): implicada en la desregulación del estado de ánimo por hiperactividad metabólica en respuesta a estímulos negativos.
- 2 - Cápsula ventral/cuerpo estriado ventral (VC/VS): estudiada sobre todo en el TOC, con mejoría en la sintomatología depresiva.
- 3 - Núcleo accumbens (NAcc): presenta una atenuación significativa de la capacidad de respuesta a estímulos placenteros.
- 4 - Fascículo del prosencéfalo medial y habénula lateral: hiperactivos en estados deprimidos, tienen un papel importante en el control de recompensa.

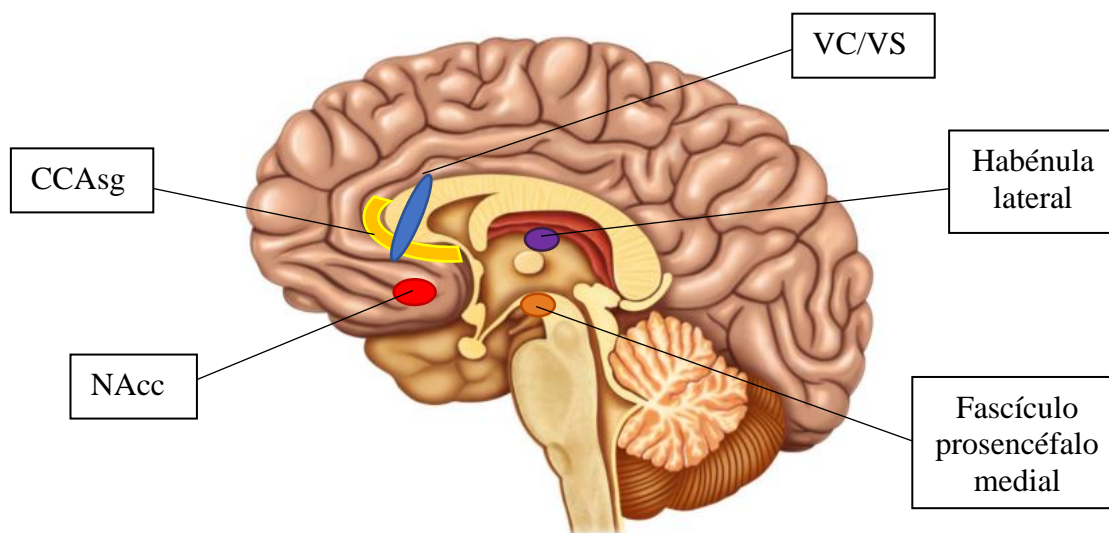


Figura 2. Áreas neuroanatómicas estimuladas en la DRT, adoptado de caracteristicas.co (28).

Los resultados de estudios son prometedores (18), demostrando eficacia a corto y largo plazo en DRT grave (21). La heterogeneidad de la respuesta interindividual hace necesaria una mayor investigación con objetivos más selectivos (29).

1.2. Justificación del estudio

Dado que las terapias farmacológicas convencionales muestran una baja tasa de eficacia sin remitir los síntomas depresivos en gran parte de los pacientes (6, 11-17) y que existen numerosas terapias no farmacológicas que se están utilizando en la actualidad con resultados

satisfactorios, pero aún novedosos (18-27), sin haber un consenso sobre la más efectiva, de elección o una guía clínica sobre su aplicación para el tratamiento de la DRT (10).

Dougherty et al., (2018) (23) demostró que el exceso de actividad de la CCAsg se normaliza en respuesta al tratamiento, Greenberg et al., 2008 (30) encontró mejoras en la sintomatología depresiva en pacientes con TOC estimulando la VC/VS, Schlaepfer et al., (2007) (31) mostró efectos beneficiosos en el proceso de recompensa y motivación con la estimulación del NAcc además de resultados a largo plazo, Scangos et al., (2021) (29) descubrió que la neuroestimulación intermitente en un circuito cerrado obtiene repetidamente los efectos agudos y se mantienen.

Es necesario realizar una revisión sistemática que estudie, realice una aproximación y elabore unas directrices según los resultados de investigaciones existentes sobre la ECP, terapia considerada más interesante de entre las no farmacológicas por sus resultados a corto y largo plazo (21), efectos adversos mínimos y limitados (18), reversibilidad del proceso (24) y posibilidad de neuroestimulación de circuitos personalizados (29).

2. Objetivos

2.1. General

- Estudiar la eficacia de la ECP como tratamiento de la DRT revisando la evidencia más actual en la literatura científica.

2.2. Específicos

- Analizar los resultados a largo plazo de la ECP en la DRT.
- Valorar el balance beneficios-riesgos de la ECP para tratar la DRT.
- Identificar áreas neuroanatómicas de interés para la ECP en la DRT.
- Sintetizar las nuevas líneas de investigación para el tratamiento de la DRT mediante ECP.

3. Material y Métodos

La revisión sistemática bibliográfica se realizó siguiendo el modelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (32), teniendo en cuenta los 27 ítems de la lista de comprobación de la declaración del año 2020 (Anexo 1).

3.1. Pregunta PICO

La formulación de la pregunta clínica se llevó a cabo siguiendo el formato PICO (Tabla 4) (33):

- ¿Es la ECP una terapia eficaz en la remisión de la DRT?

Tabla 4. Pregunta de investigación formato PICO (33).

P (problema)	I (intervención)	C (comparación)	O (outcome)
DRT.	ECP.	Terapias farmacológicas y no farmacológicas convencionales.	Remisión de la enfermedad.

3.2. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de literatura científica se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas electrónicas PubMed, EBSCO y Web of Science. Se elaboró una estrategia de búsqueda utilizando la herramienta de descriptores en ciencias de la salud (DeSC) (34), combinando vocabulario controlado “MeSH Terms” (tesauro MeSH) y con el cuadro de texto libre en “All Fields” (todos los campos).

Los términos en inglés y en español fueron “deep brain stimulation” (estimulación cerebral profunda) y “depressive disorder, treatment resistant” (depresión resistente al tratamiento), combinados mediante operadores booleanos (AND) y (OR). La cadena de búsqueda que se usó en PubMed fue: ("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "deep brain stimulation"[All Fields]) AND ("depressive disorder, treatment resistant"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "treatment resistant"[All Fields]) OR "treatment-resistant

depressive disorder"[All Fields] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "treatment"[All Fields] AND "resistant"[All Fields]) OR "depressive disorder treatment resistant"[All Fields]), la cual se tradujo a las otras bases de datos usando la herramienta Polyglot Search de SR-Acellerator (35). Fórmulas de búsqueda completas en el Anexo 2.

Los filtros que se utilizaron fueron:

- Fecha de publicación: últimos diez años (desde enero del año 2012 hasta marzo de 2022)
- Especie: humana.
- Idioma: inglés y español.

La última revisión de la literatura se realizó el 31 de marzo de 2022.

3.3. Criterios de inclusión y de exclusión

3.3.1. Criterios de inclusión

- 1 – Estudios que traten sobre la ECP en la DRT: eficacia en la remisión de la enfermedad, dianas terapéuticas cerebrales y/o efectos secundarios.
- 2 – Estudios publicados en los últimos diez años: enero 2012 – marzo 2022.
- 3 – Estudios en los que los sujetos de investigación sean humanos.
- 4 – Estudios publicados en inglés y/o español.
- 5 – Estudios que cumplan las características de ensayo clínico aleatorizado (ECA).

3.3.2. Criterios de exclusión

- 1 – Estudios que no contribuyan a alcanzar los objetivos propuestos o no suplementen apropiadamente.
- 2 – Estudios con escasa fiabilidad y calidad científica.

3.4. Selección de los estudios

Los resultados de la búsqueda bibliográfica inicial se importaron al software SR-Accelerator (35) para eliminar automáticamente los estudios duplicados. De manera independiente, la autora de la revisión (Marta Mingo [MM]) analizó manualmente los duplicados y se cribaron los estudios restantes según título y resumen en función de los criterios de elegibilidad.

En un segundo tiempo, MM llevó a cabo a una revisión profunda de los estudios seleccionados y un análisis de los datos de interés (Tabla 5), posteriormente desarrollados en el apartado de resultados (Tabla 6).

Tabla 5. Características evaluadas en los estudios.

1- Autor/Año.
2- Número de casos.
3- Edad
4- Área de estimulación.
5- Parámetros de estimulación
6- Control
7- Valoración respuesta.
8- Tasa de respuesta/remisión.
9- Efecto a largo plazo.
10- Efectos secundarios.

3.5. Evaluación de riesgo de sesgo

La evaluación de sesgos se llevó a cabo de manera independiente para cada estudio mediante la herramienta risk-of-bias (RoB 2) siguiendo la guía Cochrane (36). Se analizaron los cinco dominios (proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, falta de datos en las variables, medición de las variables, elección de los resultados a reportar) completando la plantilla del Anexo 2 y con la aplicación Robvis (37) se elaboró un gráfico de semáforo (Figura 4) y otro de barras (Figura 5) explicados en el apartado de resultados.

4. Resultados

4.1. Cribado de los estudios

La búsqueda bibliográfica inicial generó un total de 698 artículos para análisis, del que se elaboró un diagrama de flujo (Figura 3).

Los resultados de búsqueda se importaron al software SR-Accelerator y se eliminaron de forma automática 268 duplicados que volvieron a analizarse manualmente eliminándose 25 duplicados, quedando un total de 405 artículos.

Los títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos se revisaron de manera independiente por la autora (MM) y se seleccionaron aquellos en los que existía concordancia con los criterios de elegibilidad establecidos, eliminándose 394 artículos y quedando 11 artículos en total.

En la segunda fase se llevó a cabo una revisión completa de los artículos seleccionados y un análisis cualitativo de la información. Se eliminaron así 3 artículos. De los cuales no se pudo acceder al texto completo de 2 y no cumplió los criterios de elegibilidad 1. De esta manera se incluyeron finalmente 8 artículos, el resumen y conclusiones de cada uno de ellos se recogen en la Tabla 6.

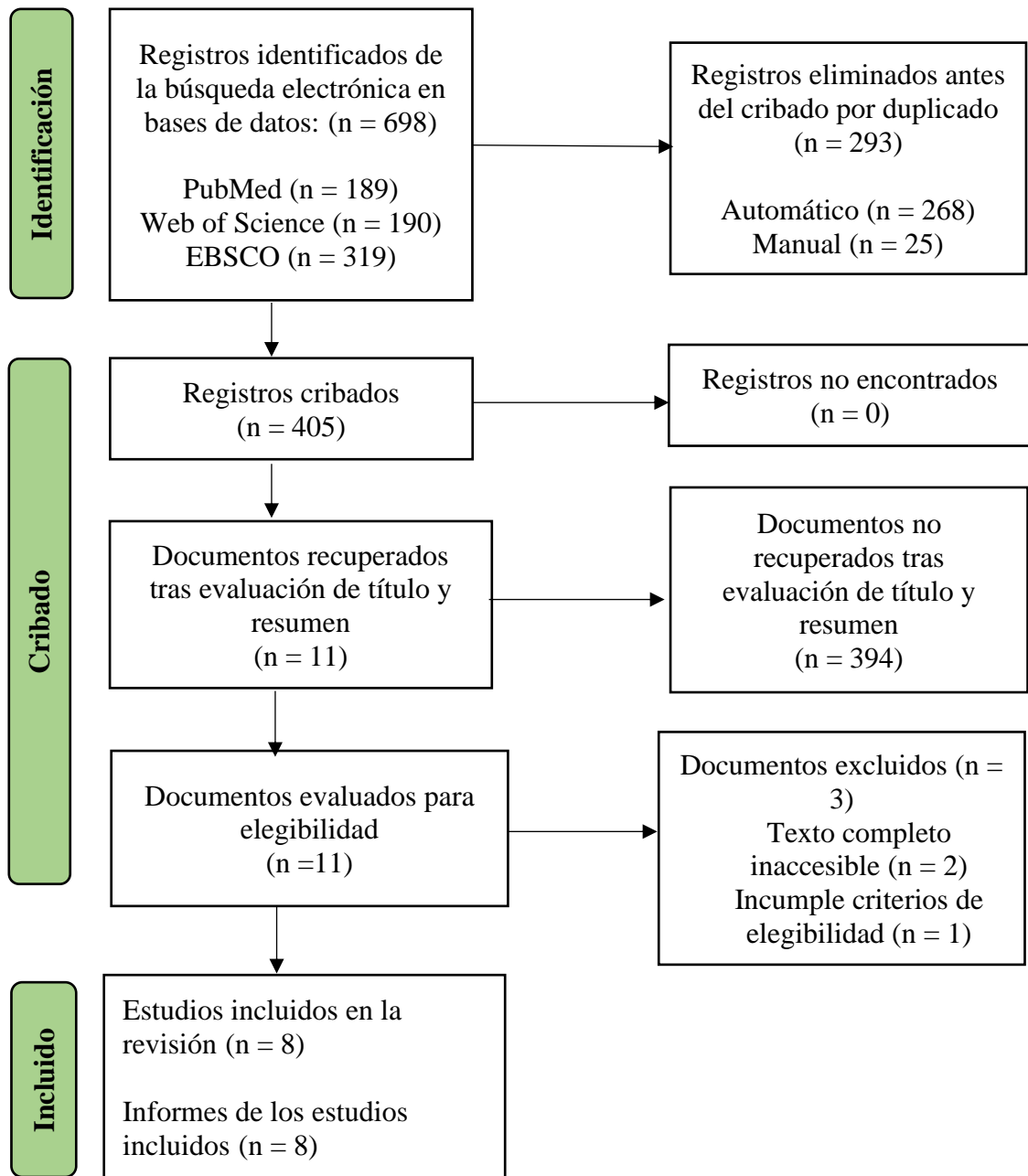


Figura 3. Diagrama de flujo elaborado a partir de PRISMA (32).

4.2. Calidad de los estudios

Tras seleccionar los artículos que se incluyen en la revisión, mediante la valoración del riesgo de sesgos individualmente, se dio una puntuación a cada una de las cuestiones formuladas en cada dominio (36) (Anexo 4) y (Figura 5), evaluando de esta forma la calidad de cada estudio (Figura 4).

En general, 3 fueron los estudios que puntuaron con bajo riesgo de sesgos en todos sus dominios (Eitan, et al., 2017, Holtzeimer, et al., 2017 y Pugdemont, et al., 2015) (38, 39 y 40) y 2 estudios (Bargfeld et al., 2016 y Ramasubbu, et al., 2019) (41 y 42) puntuaron con algún riesgo de sesgo en 1 de sus dominios, todos ellos puntuando con un riesgo de sesgos global bajo. Raymaekers, et al., (2017) (43) fue el único que mostró algún riesgo en 2 dominios diferentes, de esta forma teniendo algún riesgo en el riesgo de sesgo global. Mientras que Dougherty, et al., (2015) (44) puntuó con algún riesgo en 1 dominio y alto riesgo en otro, dándose una puntuación de riesgo de sesgo global de alto riesgo, al igual que (Merkl, et al., 2017) (45) por puntuar con alto riesgo en 1 dominio.

Analizando los diferentes dominios, en referencia al primero “riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización”, 1 (12,5%) estudio puntuó como algún riesgo (44), 1 (12,5%) como alto riesgo (45) y 6 (75%) como bajo riesgo (38, 39, 40, 41, 42 y 43). Resultados similares mostró el cuarto dominio “riesgo de sesgo derivado de la medición de la variable”, 1 (12,5%) estudio con algún riesgo (43), 1 (12,5%) estudio alto riesgo (44) y los 6 (75%) restantes puntuaron con bajo riesgo (38, 39, 40, 41, 42 y 45). En el segundo dominio, “riesgo de sesgo derivado de desviaciones de las intervenciones previstas”, 3 (37,5%) estudios puntuaron como algún riesgo (41, 42 y 43), mientras que los 5 (62,5%) restantes puntuaron como bajo riesgo (38, 39, 40, 44 y 45). Por último, los dominios 3 “riesgo de sesgo derivado de falta de datos en las variables” y 5 “riesgo de sesgo derivado de la elección de los resultados a reportar”, mostraron los mismos resultados, puntuando los 8 (100%) estudios con bajo riesgo (38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 y 45).

En conclusión, del total de los estudios, 5 puntuaron con un riesgo de sesgo global bajo (38, 39, 40, 41, 42), 1 puntuó con algún riesgo de sesgo (43) y 2 con un alto riesgo de sesgo (44 y 45) (Figura 4). Lo que supone un 62,5% de los artículos con un riesgo de sesgo bajo, 25% alto y un 12,5% algún riesgo (Figura 5).

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Bergfeld et al., 2016	+	-	+	+	+	+
Dougherty, et al., 2015	-	+	+	X	+	X
Eitan, et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Holtzheimer, et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Merkel, et al., 2017	X	+	+	+	+	X
Puigdemont, et al., 2015	+	+	+	+	+	+
Ramasubbu, et al., 2019	+	-	+	+	+	+
Raymaekers, et al., 2017	+	-	+	-	+	-

Figura 4. Gráfico de semáforo robvis (37). “+” = bajo riesgo, “-“ = algún riesgo, “X” = alto riesgo, D1 = dominio 1, D2 = dominio 2, D3 = dominio 3, D4 = dominio 4 D5 = dominio 5, overall = riesgo de sesgos global.

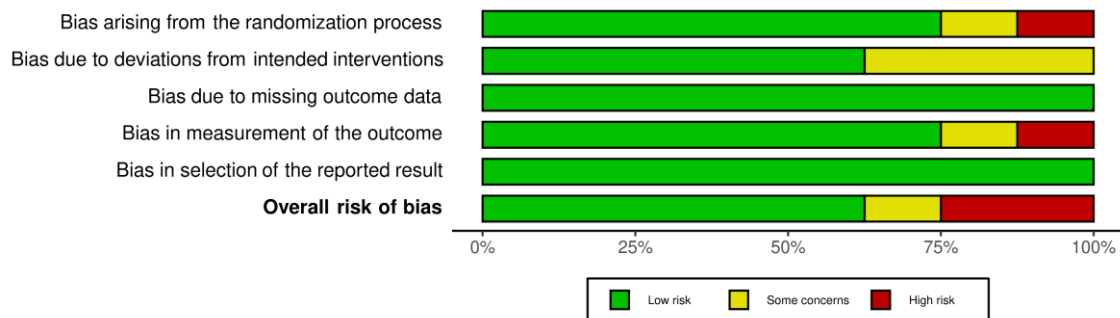


Figura 5. Gráfico de barras robvis (37). Bias arising from the randomization process = riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización, Bias to deviations from intended interventions = riesgo de sesgo derivado de desviaciones de las intervenciones previstas, Bias due to missing outcome data = riesgo de sesgo derivado de falta da datos en las variables, bias in measurement of the outcome = riesgo de sesgo derivado de la medición de la variable, bias in selection of the reported result = riesgo de sesgo derivado de la elección de los resultados a reportar, overall risk of bias = riesgo de sesgos global, low risk = bajo riesgo, some concerns = algunas preocupaciones, high risk = alto riesgo.

4.3. Síntesis de los estudios

Información detallada de cada uno de los 8 estudio incluidos en la revisión, incluyendo las características de interés para la revisión (Tabla 5), fue extraída y sintetizada (Tabla 6) dividiéndose en cuatro áreas fundamentales:

4.3.1. Contexto

El contexto hace referencia al año, tipo de estudio y duración de este.

Los estudios incluidos en la revisión fueron publicados en una franja de 5 años. Siendo el primero en Febrero de 2015 (40) y el último en Enero de 2019 (42). Del total de estudios, 2 fueron publicados en 2015 (40 y 44), 1 en 2016 (41), 4 en 2017 (38, 39, 43 y 45) y 1 en 2019 (42).

En cuanto a la tipología del estudio, todos ellos siguieron un diseño cruzado. Mediante el mismo se dividía a los participantes en dos grupos con diferentes intervenciones, para posteriormente intercambiar el tratamiento entre ambos. En lo que difieren los estudios es en la tipología del tratamiento utilizado. 5 de ellos (39, 40, 41, 44 y 45) utilizaron un diseño de simulación vs intervención, mientras que 2 estudios (38 y 42) determinaron las diferencias entre la aplicación de un tipo de ECP vs otro tipo de ECP, Eitan, et al., (2017) (38) compara alta vs baja frecuencia, Ramasubbu, et al., (2019) (42) compara alta vs baja amplitud y 1 estudio Raymaekers, et al (2017) (43) comparó la estimulación de dos zonas anatómicas diferentes.

Otra de las principales diferencias que se encuentra entre los estudios es el tiempo de aplicación de cada tipo de tratamiento y el seguimiento posterior. La duración del tratamiento oscila entre las 8 semanas (45) y los 13 meses (38), siendo el periodo de intervención más repetido el de 6 meses (40, 42 y 43). Algunos estudios aplicaron una duración intermedia, 12 semanas (39, 41) y 16 semanas (44). En el seguimiento posterior, 4 estudios (39, 43, 44 y 45) aplican una fase de estudio abierta, donde se permite modificar los parámetros de estimulación, así como otras terapias que se estuviesen aplicando (psicoterapia, farmacoterapia, terapia cognitivo conductual, etc.), los pacientes y terapeutas conocen el tratamiento que se está aplicando y se lleva un seguimiento de los resultados. La duración de esta fase también difiere entre los estudios, desde los 6 meses (39, 44), hasta los 5 años (43).

4.3.2. Muestra

La muestra de los estudios incluidos era homogénea. En todos se incluyeron tanto hombres como mujeres de diferentes rangos de edades. La media de edad más baja era de 42 años (40) y la más alta de 53.2 (38). 2 de los estudios (39 y 40) ofrecen datos de la media de edad

divididos por grupos (control vs intervención), mientras que los 6 restantes ofrecen datos de la muestra en total, sin especificar la media de cada grupo que conformaba el estudio.

Respecto al número de participantes, la muestra varía desde los 5 de Puigdemont, et al., (2015) (40) hasta los 90 de Holtzeimer, et al., (2017) (39). De los 6 estudios restantes, 3 de ellos (38, 43 y 45) no llegaron a la decena de sujetos, contando respectivamente con 9, 8 y 7 sujetos, mientras que los otros 3 (41, 42 y 44) contaron con una muestra intermedia, 25, 22 y 30 respectivamente.

4.3.3. Tratamiento

El área de estimulación difiere en 3 de los estudios (41, 43 y 44) respecto a la diana terapéutica de los 5 restantes (38, 39, 40, 42 y 45). Bergfeld, et al., (2016) (41) se centró en el NAcc y VC, área similar a la escogida por Dougherty, et al., (2015) (44), la VC/VS. Por otro lado, Raymaekers, et al. (2017) (43), estimuló dos áreas diferentes, dada la naturaleza de su estudio, extremidad anterior de la cápsula interna y núcleo del lecho de la estría terminal (IC/BST) y pedúnculo talámico inferior (ITP). Los estudios restantes propusieron como diana terapéutica el giro cingulado subcalloso (SCG).

De los estudios que utilizan un diseño de simulación vs intervención, en 3 (40, 41 y 45), no se explica en que consiste la simulación. Mientras que Dougherty, et al., (2015) (44) mantiene el neuro estimulador en “ON”, con una amplitud de pulso de 0 V, y Holtzeimer et al., (2017) (39) en las visitas de “re-programación” del grupo de simulación mantiene el aparato en “OFF”. En los 3 estudios restantes (38, 42 y 43) debido a la naturaleza del estudio no había grupo control.

Todos los estudios programan la estimulación en función de tres parámetros, siendo estos parámetros diferentes en cada uno de ellos:

- Voltaje.
- Frecuencia de pulso.
- Amplitud de pulso.

Raymaekers, et al., (2017) (43) es el único que no especifica los parámetros elegidos, tampoco aquellos que cambian en la optimización, comentando únicamente que esta tiene

un periodo de duración de 5 meses. Por otro lado, Pugdemont et al., (2015) (40) no lleva a cabo optimización y los 6 estudios restantes (38, 39, 41, 42, 43, 44 y 45) optimizan el tratamiento según diversas combinaciones de los parámetros mencionados (voltaje, frecuencia de pulso y amplitud de pulso), en función de un tiempo de duración de dicha optimización dependiente de los efectos secundarios que presentasen los pacientes y si respondían al tratamiento tras la optimización.

5 de los estudios (40, 41, 42, 44 y 45), expresan el voltaje en Vatios (V), siendo el de menor 2.5 V (41) y el de mayor 8 V (44). 3 de ellos (40, 41 y 45) proponen una estimulación en un rango y no con un voltaje fijo, 3.5-5 V, 2.5-6 V y 5-7 V respectivamente. Los 2 estudios restantes (38 y 39) expresan el voltaje en miliamperios (mA), siendo en ambos 4 mA.

La frecuencia de pulso, expresada en hercios (Hz) es de 130 Hz en 3 de los estudios (39, 42 y 45). 2 de los estudios (40 y 41) aplican un rango de frecuencia de pulso, 130-135 Hz y 130-180 Hz respectivamente. De los 2 estudios restantes, Dougherty, et al., (2015) (44) no especifica la frecuencia utilizada y Eitan, et al., (2015) (38) compara la intervención mediante dos frecuencias diferentes, baja (20 Hz) y alta (130 Hz).

Respecto a la amplitud de pulso, expresada en microsegundos (μ s), 4 son los estudios (38, 39 41 y 45) que utilizan una amplitud de pulso de 90 μ s. Dougherty, et al., (2015) (44) elige entre dos frecuencias diferentes, 90 y 120 μ s. Puigdemont, et al., (2015) (40) aplica un rango de 120-240 μ s. Finalmente, Ramasubbu, et al., (2019) (42) compara la intervención con dos amplitudes diferentes, larga (210 μ s) y baja (90 μ s), además, se aplicó TCC a ambos grupos como tratamiento adyuvante.

4.3.4. Resultados

La forma de medición de los resultados es en todos los estudios mediante la utilización de escalas validadas para el diagnóstico y la respuesta a diferentes tratamientos de la depresión. En 5 estudios (40, 41, 42, 43 y 45) los cambios en la variable principal se midieron con variaciones del Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) (42), ya fuese la versión de 17 -items (HAMD-17) (40, 41, 42 y 43) o la de 24-items (HAMD-24) (45). Los 3 restantes (38, 39 y 44) utilizaron la Montgomery-Asberg Rating Scale (MADRS).

Variables secundarias, fueron medidas con diferentes escalas según el objetivo (Tabla 6):

- Depresión (BDI, IDS-SR, QIDS-SR-19, IDS-C30, QUIDS-SR)
- Autopercepción de mejora (PGI-I and PGI-S, PGI)
- Percepción de mejora por el profesional sanitario (CGI-I & CGI-S, CGI)
- Calidad de vida (Q-LES-Q-SF, EQ-SD, QOL).
- Trabajo (HLQ, WPAI, WSAS)
- Funcionalidad (LIFE-RIFT, GAF)
- Otras comorbilidades (C-SSRS, HAM-A, YMRS, SAFTEE)

Para determinar la tasa de respuesta y remisión, se utilizó como criterio la reducción de la puntuación en la escala seleccionada para la medición de la variable principal. Esta reducción se situó en un 40% (38 y 39) o 50% (41, 42, 43, 44 y 45) según el estudio. La tasa de remisión se valoró fijando una puntuación que debía ser menor de 7 puntos (42, 43 y 45), 10 puntos (39 y 44) o 14 puntos (41) en el cuestionario utilizado. Eitan, et al., (2017) (38) no valora la tasa de remisión, mientras que Puigdemont, et al., (2017) (40), no evalúa la tasa de respuesta, la remisión la define como una reducción en la puntuación del HAMD-17 por debajo de 8 puntos mantenida durante 3 meses y es el único en valorar la recaída, situándola en una puntuación mayor de 14.

La expresión de los resultados de la tasa de respuesta y remisión, así como los efectos a largo plazo, también difiere entre estudios. 2 estudios (41 y 44) lo hacen en forma de porcentaje, Puigdemont, et al., (2017) (40) lo hace en forma de media en la escala elegida y los 5 restantes (38, 39, 42, 43 y 45) utilizan ambas o una combinación. 7 de los estudios (38, 39, 40, 42, 43, 44 y 45) exponen los resultados según la intervención, mientras Bergfeld, et al., (2016) (41) lo expresa en el total de pacientes. El momento de toma de dichos resultados, depende de la duración de la intervención y el tiempo de seguimiento a largo plazo de cada estudio.

La tasa de respuesta oscila entre el 19.6 % (44) y el 80% (43) en aquellos estudios que exponen el resultado como un porcentaje. Para los que la expresan como una media en la escala elegida oscila entre 2.0 (40) y 14.3 (42) puntos para los que utilizaban el HAMD-17, 23.2 (39) y 30.0 (39) puntos para los que utilizaron el MADRS y en el caso de Merkl, et al.,

(2017) (45), que fue el único en utilizar el HAMD-24, entre 29.2 y 31.2 puntos. La tasa de remisión oscila entre el 5% (39) y 50% (43), y la tasa de recaída documentada por Pugdemont, et al., (2015) (40) fue de 2 pacientes de los 5 incluidos en el estudio.

Respecto a los efectos a largo plazo, la tasa de respuesta se situó entre 23.4% (44) y 80% (43) en los estudios expresados como porcentaje, entre 3.5 (40) y 13.4 (42) en los estudios expresados como puntuación media del HAMD-17, entre -7.7% y -31.3% para Eitan, et al., (2017) (38) quien lo expresó como porcentaje de reducción del MADRS y entre 25% y 37% para Merkl, et al., (2017) quien lo expresó como porcentaje del HAMD-24. La tasa de remisión, se situó entre el 12.5% (45) y el 40% (43). Ramasubbu, et al., (2019) (42) fue el único en expresar la tasa de recaída a largo plazo, situándose entre 25% y 40%. Finalmente, el tiempo de seguimiento a largo plazo osciló entre 6 meses (45) y 5 años (43).

Los efectos secundarios reportados, en 5 (39, 41, 42, 43 y 45) estudios se expresan según si su origen es derivado de la cirugía, la ECP o no están asociados con ninguna de las dos.

De aquellos asociados a cirugía/ implante, las infecciones (39, 42 y 43) y el dolor de cabeza (42 y 45) fueron los más repetidos. De los derivados de la ECP destacaron la alteración del sueño (41 y 43) y ansiedad (39 y 42) y de entre los no asociados con ninguno de los dos, el empeoramiento de la depresión (39, 42 y 43) y el aumento de la ideación suicida (39, 42 y 43). Dougherty, et al., (2015) (44) no diferencia el origen de los efectos secundarios, pero coincide en la infección del implante, alteración del sueño, ansiedad, empeoramiento de la depresión y aumento de la ideación suicida. Eitan, et al., (2017) (38) solo hizo referencia a el número de incidentes previos y durante la ECP, sin especificarlos y Puigdemont, et al., (2015) (40) solamente indicó que hubo efectos secundarios derivados de la cirugía.

			Amplitud de pulso = 210 µs	CGI-I & Grupo control = 24.6% (9.1 puntos) YMRS WPAI EQ-SD	24 meses: Ideación suicida (n = 2) Tasa de respuestas Hipomanía = (n = 2) 34.6% Desinhibición (n = 1) Tasa de remisión Infección por implante = 20% (n = 5) Suicidio (n = 1)
Eitan, et al., 2017	9 46	SCG	Voltaje inicial = 4 mA Amplitud de pulso = 90 µs Frecuencia (2 grupos): Baja = 20 Hz Alta = 130 Hz Optimización Voltaje = + 2 mA (máx. 8 mA)	⁻² MADR S* HRSD QIDS-SR CGI PGI	6 meses: 12 Previa ECP (n = 13) Media Durante cambio ECP (n = 15) MADRS BF (n = 5) = 14.7% S BF (n = 2) = - Media 7.7% cambio (10.9) MADRS Media AF (n=4) cambio = 15.4% -MADR S AF (n = 4) = - 31.3% (19.3) ¹
Holtzheimer, et al., 2017	90 Grupo estimulación = 50.53 (9.73) Grupo control = 48.30 (0.56)	SCG	Voltaje = 4 mA Amplitud de pulso = 90 µs Frecuencia de aparato pulso = 130 Hz Optimización 2 semanas: Voltaje = 6 mA 6 semanas:	= Simulación (visitas de "re-programación" en "OFF")	6 meses: 18 Por cirugía: Grupo simulación = 53% (n = 17) Tasa de respuestas en la piel (n = 1), erosión de la piel (n = 41) cerca del cableado (n = 1) y convulsiones (n = 1). No relacionados con la ECP: Tasa de aumento de síntomas depresivos

				18% (n = 11) Media MADRS = 23.2 (12.2)
Merkel, et al., 2017	8 48.2 (12.89)	SCG	Amplitud de pulso = 90 μ s Frecuencia de pulso = 130 Hz Voltaje = 5-7 V Optimización Voltaje = + 10 V cada 10 min	Simulación HAMD-8 6 24* semanas: (n = 8): BDI Simulación Tasa de dolor de cabeza, mejora y temblores en el punto de intervención = dolor de garganta por la anestesia. MADR n: respuescabeza, mejora y dolor de garganta por la anestesia. S Mejora ta =dolor y temblores en el punto de intervención =dolor de garganta por la anestesia. Cuestio HAMD- 37.5% Tasa de intervención =dolor de garganta por la anestesia. nario 24 =(n = 3) el punto de intervención =dolor de garganta por la anestesia. es (31.2+/- remisió, mareo y dolor de garganta por la anestesia. towards 6.4) n =dolor de garganta por la anestesia. DBS” Mejora 12.5% garganta por la anestesia. BDI =(n = 1) la anestesia. 29.5 (8.2) Mejora A corto plazo Intervención: M-24 =durante 2-4 días: Mejora 34% días: HAD M-24 (21.6) hipomanía =12 (n = 8), 13.5% meses: incomodidad por el implante (n = 41ta == 1), Mejora respuesimplante (n = 1), BDI 41ta == 1), (9.8) 43% (temblor en el cuello durante la realización de actividad física (n = Mejora 2). HAD A largo plazo (n = 25% 1): episodio maníaco. (24.14 +/- 10.32) 24 meses: Tasa de remisión = 33% (n = 2)

					Mejora HAD M-24 = 37% (20.66 +/- 10.98) 28 meses: Tasa de remisión n = 33% (n = 2)
Pugdemont, et al., 2015	5	S-I = 42.0 (9.9) I-S = 50.7 (14.3)	SCG Voltaje = 3.5-5 V Amplitud de pulso = 120- 240 µs Frecuencia de pulso = 130-135 Hz	=Simulación	HAMD-Grupo I-Grupo Por cirugía 17* S: I-S: MADR Media Media S HAMD- HAM 17 D-17 = primeros 35.3 meses =(1.2) 7.0 (5.6) Grupo Media S-I: HAMD- Media 17 HAM segundos D-17 = 3 meses =3.5 11.3 (5.0) (0.7) Grupo S-I: Media HAMD- 17 primeros 3 meses = 8.5 (12.0) Media HAMD- 17 segundos 3 meses = 2.0 (0.7) Ambos grupos: Tras estimulación activa:

				<p>Tasa de remisión (n = 4)</p> <p>Tasa de recaída (n = 0)</p> <p>Tras estimulación simulada:</p> <p>Tasa de remisión (n = 2)</p> <p>Tasa de recaída (n = 2)</p> <p>Empeoramiento (n = 1)</p>
Ramasu bbu, et al., 2019	22 46.4 (3.1)	SCG	<p>Frecuencia de TCC aplicada desde los 6-9 meses a los pacientes cruzados. 5, 6, 7 u 8 V</p> <p>Larga amplitud: Voltaje = 3 V</p> <p>Amplitud de pulso = 210 µs</p> <p>Optimización</p> <p>Amplitud de pulso = 270,</p>	<p>HAMD-6 meses: 12</p> <p>Por cirugía: Tasa de respuesta = 45% (n = 10)</p> <p>MADR = 10</p> <p>S = 45% (n = 11)</p> <p>GAF = 5</p> <p>CGI = 23%</p> <p>Tasa de remisión = 50% (n = 5)</p> <p>Tasa de recaída = 23% (n = 5)</p> <p>Media de HAMD-n = 17 (1.4)</p> <p>Por el Tasa de respuesta = 50% (n = 6)</p> <p>Tasa de remisión = 18% (n = 2)</p> <p>BA = 17% (n = 2)</p> <p>Media de HAMD-n = 17.3 (1.6)</p> <p>Tasa de respuesta = 33% (n = 3)</p> <p>LA = 40% (n = 4)</p> <p>Tasa de recaída = 1), dolor</p>

		<p>330, 390 o 450 μs</p>	<p>Tasa de BA = de cabeza (n remisión 25% (n= 5), LA = 30% = 1) sensación de (n = 3) Tasa de tirantez (n Media recaída = 2) y HAMD- LA = quemazón 17 LA = 40% (n en el lugar 14.3 = 2) del (2.53) 12 estimulador meses (n = 2) (pacie Asociados a ntes ECP: cruzad Empeoramie os): nto Media depresión (n reducci= 5), ón empeoramie HAM nto ansiedad D-17 =(n = 7), 13.4 agresividad (1.5) e ira (n = 3), Tasa de despersonalización (n = ta BA1), = 25% necesidad (n = 1) impulsiva de Tasa de tocar el remisión estimulador n BA =(n = 1), 0 percepción Tasa de subjetiva de respuesolvido (n ta LA ==3), 40% (n ideación = 2) suicida (n = Tasa de 4), intento remisión de suicidio n LA =(n = 1), 20% (n suicidio (n = = 1) 1) y hospitalizaci ón por empeoramie nto de depresión (n = 2)</p>
--	--	---	---

Raymaekers, et al., 2017	7 50.0(5.6)	<p>IC/BST Estimulación -5 ITP bipolar. Optimización 5 meses IC/BST y ITP Voltaje Amplitud de pulso Frecuencia de pulso IC/BST</p>	<p>HAMD-17* Tras 3 años: Por el implante: Tasa de infección (n = 2), daño de IC/BST (5ta = 2), meses): 71% (n = 5) electrodos IC/BST = 57% (n = 1), mal etiquetado (n = 4) Tasa de remisión = 29% (n = 1). Media HAM D-17 = 9.7(5.4) Incremento 8.8(2.7) 5 años: síntomas depresivos, alteración del sueño, Simulación 80% (n = 4) suicida. + 2 semanas): remisión 2). Grupo n = 2) Hiponimia, micrografía, marcha alterada, falta de fluidez en el movimiento. Tasa de respuesta = 67% (n = 4) Tasa de Remisión = 50% (n = 3) Media HAMD-17 = 11.5(8.8) Cruce II = IC/BST vs ITP vs</p>
--------------------------	-------------	--	--

			<p>Simulació n (11 meses): Grupo simulació n: Media HAMD- 17 = 15.4(7.5) Grupo IC/BST: Tasa de respuesta = 80% (n = 4) Tasa de remisión = 40% (n = 2) Media HAMD- 17 = 7.6(3.8) Grupo ITP: Tasa de respuesta = 60% (n = 3) Tasa de remisión = 40% (n = 2) Media HAMD- 17 = 11.2(7.5)</p>
--	--	--	---

Nota: HAMD-17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression , HAMD-24 = 24-item Hamilton Depression Rating-Scale, MADRS = Montgomery-Asberg Rating Scale, BDI = Beck Depression Inventory, IDS-SR = Inventory of Depressive Symptomatology–Self-report, QIDS-SR-19 = Quick Inventory of Depressive Symptomatology, IDS-C30 = 30-item Inventory of Depressive Symptomatology, QUIDS-SR = Quick Inventory of Depressive Symptoms-Self Report, PGI-I and PGI-S = Patient Global Impressions of Improvement and Severity scales, PGI = Patient Global Impression of Severity and Improvement, CGI-I & CGI-S = Clinical Global Impressions of Improvement and Severity scales, CGI = Clinician Global Impression of Severity and Improvement, Q-LES-Q-SF = Quality of Life Enjoyment

and Satisfaction Questionnaire Short Form, EQ-SD = European Quality of Life, QOL = short-form Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, HLQ = Health and Labor Questionnaire, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment, WSAS = Work and Social Adjustment Scale, LIFE-RIFT = Longitudinal Follow-up Evaluation Range of Impaired Functioning Tool, GAF = Global Assessment of Function, C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale, HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale, SAFTEE = Systematic Assessment for Treatment Emergent Events, NAcc = núcleo accumbens, VC/VS = cápsula ventral/cuerpo estriado ventral, SCG = giro cingulado subcalloso, IC/BST = extremidad anterior de la cápsula interna y núcleo del lecho de la estría terminal, ITP = pedúnculo talámico inferior, μ s = microsegundos, V = voltaje, Hz = hercios, n = número, ECP = estimulación craneal profunda, mA = miliamperios, S-I = simulación-intervención, I-S = intervención-simulación, TCC = terapia cognitivo conductual, BF = baja frecuencia, AF = alta frecuencia, BA = baja amplitud, LA = larga amplitud.

* Cuestionario utilizado como variable principal en la valoración de la respuesta.

¹ Los parámetros se optimizaron siguiendo criterios clínicos o por efectos secundarios/adversos de los parámetros utilizados.

² El estudio no utiliza grupo control, compara dos tratamientos con frecuencias diferentes (alta y baja).

³ El estudio no utiliza grupo control, cambia el tratamiento a los pacientes (no respondedores cruzados de baja a larga o de larga a baja amplitud a los 6 meses del comienzo del estudio).

⁴ Los resultados a los 12 meses en el estudio se consideran dentro de la intervención, no como largo plazo.

⁵ El estudio no utiliza grupo control, compara el tratamiento de dos zonas anatómicas diferentes.

5. Discusión

5.1. Eficacia de la estimulación cerebral profunda

El principal objetivo de esta revisión era revisar la literatura científica publicada en la última década y determinar cómo de eficaz es la ECP para el tratamiento de la DRT. Según muestra la escasez de literatura científica, tan solo 8 fueron los estudios que cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión, siendo todos ellos publicados en una franja de 5 años y el de mayor antigüedad en el año 2015; la ECP es una terapia aún novedosa y con la que hay mucho que investigar y descubrir. Esta situación se recalca en los estudios incluidos.

Se comenta como el número de pacientes incluidos es insuficiente (38, 40, 43, 44, 45), situación evidente pues 4 de los 8 estudios no llegaron a la decena de pacientes y por tanto no representativos los resultados obtenidos (38, 40, 43 y 45). Etian, et al., (2017) (38), lo atribuyen a la dificultad para el reclutamiento de pacientes, entre otras causas por la creencia de que la terapia es excesivamente invasiva.

La imposibilidad de llevar un estudio con un placebo real y de suficiente duración para realizar una verdadera comparación con el tratamiento ECP es otro punto que destacar. En todos los estudios se mantuvo el tratamiento que los pacientes seguían previo a su inclusión, normalmente farmacología (40, 41, 42, 43 y 44), o una combinación de farmacología y psicoterapia (38, 39 y 45) y aunque no se permitía su modificación, si pudo ejercer un influenciar en los resultados (45). Se destaca también que la duración de la intervención fue un limitante para la obtención de resultados claros (38, 42 y 44).

En ambos casos, tanto la retirada del tratamiento, como la extensión en el tiempo del placebo y por tanto la intervención, el principal problema es el conflicto ético, siendo inviable un de un estudio de estas características (38 y 45) ocultando la verdadera expresión de la eficacia de la ECP por si sola (45).

Otro de los problemas que se encuentran los estudios incluidos son las escalas para la medición de las variables de respuesta, HAMD y MADRS principalmente. Comentan que, en pacientes con una patología de tan larga duración, los cambios en la sintomatología

depresiva pueden no verse correlacionados con los resultados ofrecidos por dichas escalas, no siendo sensibles a los efectos inducidos por las intervenciones con ECP (38, 40, 42 y 44).

La variabilidad en la medición de los resultados con diferentes escalas, momento temporal de la toma de los datos y la posterior expresión de estos en porcentajes, medias de cambio o combinaciones de ambas, complica la comparación, interpretación y generalización de los resultados de los estudios incluidos en esta revisión. Es cierto que la mayoría de los estudios (38, 39, 41, 42, 43, 44 y 45) dividen a los pacientes entre respondedores parciales, con una tasa de respuesta desde un 25% hasta un 40 o 50% según el estudio y escala, no respondedores, aquellos que no llegan a ese 25% y respondedores, aquellos que superan el 40% o 50% en la tasa de respuesta, según estudio y escala elegida.

No obstante, dados los resultados obtenidos con tasas de respuesta de entre el 19.6% (44) y el 80% (43), de remisión entre el 5% (39) y el 50% (43) y tasas de recaída de tan solo 2 pacientes (40). Los estudios concluyen que la ECP sigue siendo una opción prometedora para la DRT, necesitándose investigación más profunda y abundante al respecto (38, 39, 40, 43, 44 y 45).

5.2. Largo plazo

Uno de los objetivos secundarios de esta revisión, analizar los efectos a largo plazo de la ECP para el tratamiento de la DRT, es también una de las soluciones que encuentran varios estudios (39, 43, 44 y 45) a las limitaciones mencionadas, y que apoya la utilización y futura investigación en ECP. La utilización de fases abiertas una vez concluida la fase clínica aleatorizada de la investigación.

Las fases abiertas se caracterizaron por alargar el periodo de intervención, incluir a todos los pacientes en la ECP e individualizar los parámetros y otras terapias adjuntas para personalizar al máximo el tratamiento (39, 44 y 45), siendo los resultados prometedores ya que los pacientes con DRT recaen en los 5 años siguientes al tratamiento convencional (45). Como se demuestra en datos recogidos hasta 5 años tras comenzar la intervención con ECP (43), aumenta la tasa de respuesta hasta situarse entre un 23.4% (44) y 80% (43), la remisión se sitúa entre 12.5% (45) y 40% (43) mientras que la recaída es de entre un 25% y 40% (42).

5.3. Áreas neuroanatómicas

Otra de las soluciones para la optimización de la ECP, es de nuevo uno de los objetivos secundarios de esta revisión, la identificación de áreas anatómicas de interés para la ECP.

La mayoría de los estudios, 5 de los 8 incluidos en la revisión, utilizan como diana terapéutica el SCG. Debe mencionarse especialmente en este sentido el estudio de Raymaekers, et al., (2017) (43) pues su objetivo era encontrar diferencias en la efectividad entre la estimulación de dos áreas cerebrales diferentes, y donde se destaca que según el área estimulada se obtuvieron respuestas neuropsicológicas y no solo en términos depresivos diferentes.

En cambio, es la estimulación de áreas anatómicas de forma personalizada la estrategia propuesta para optimizar la ECP (39, 40, 41, 42 y 45). Esta personalización se llevaría a cabo según la respuesta antidepresiva del paciente al estimular diferentes áreas, con resultados totalmente distintos que los obtenidos siguiendo referencias anatómicas predeterminadas, poniendo en duda esta metodología frente a una más precisa (40, 42 y 45).

5.4. Beneficios y riesgos

Además de los beneficios tanto a corto como largo plazo con tasas de respuesta y remisión superiores y menores tasas de recaída, la ECP ha demostrado no suponer mayores riesgos ni tener más efectos secundarios que tratamientos convencionales, otro de los objetivos secundarios de esta revisión.

Destacan los derivados de la cirugía, como infecciones (39, 40, 42 y 43) y dolor de cabeza (42 y 45), los asociados con la ECP, alteración del sueño (40, 41 y 43) y la ansiedad (39, 40 y 42) y, por último, el empeoramiento de la depresión (39, 40, 42 y 43) y el aumento de la ideación suicida (39, 40, 42 y 43) que se clasifican como no asociados con ninguno de los dos anteriores y que son causa de la propia DRT.

Esta situación, en cambio, se podría solucionar en los próximos años, teniendo un conocimiento más profundo, preciso y sistematizado de las técnicas de intervención,

parámetros de estimulación, así como individualización del tratamiento mediante ECP según las necesidades del paciente, ya que, como indica Dogherty, et al., (2015) (44), dada la prevalencia (15-30% de los pacientes con TDM (6)) y severidad de la DRT, las investigaciones e intervenciones mediante ECP deben continuar.

5.5. Propuesta de intervención

El último de los objetivos secundarios de esta revisión busca sintetizar las nuevas líneas de investigación, ofreciendo una guía que integre los resultados de los estudios llevados hasta el momento y facilite la continuación en la investigación, encontrando la solución al objetivo principal, estudiar la eficacia de la ECP para el tratamiento de la DRT, así como permitir la implementación de la terapia en el ámbito clínico.

Según los estudios analizados, la diana terapéutica más lógica sería el SCG, siendo lo óptimo realizar un estudio personalizado sobre el área anatómica exacta a la que dirigir la ECP (39, 40, 41, 42 y 45).

El tiempo de intervención exacto no es claro, aunque se observan resultados tan a corto plazo como 24 horas tras comenzar la estimulación (42) y la mayoría de los estudios aplican el tratamiento durante 6 meses (40, 42 y 43) todo apunta a que tiempos de intervención más prolongados ofrecen mejores resultados (38, 39, 40, 44, 45). Por lo que una duración superior a 13 meses (38) y un seguimiento a largo plazo de hasta 5 años (43) es la estrategia propuesta.

Respecto a los parámetros de estimulación, la evidencia apunta que es más interesante valorar un rango que establecer un valor fijo predeterminado. En cuanto al voltaje, entre 2.5 V (41) y 8 V (44) parece ser lo recomendado, la frecuencia de pulso de 130 Hz parece ser la más repetida (39, 42 y 45), pudiendo incrementarse hasta los 180 Hz (41). Por último, la amplitud de pulso de 90 μ s (38, 39 41 y 45) es la más estudiada, aunque se ha llegado hasta rangos de 240 μ s (40).

Tanto en la frecuencia como amplitud de pulso, Eitan, et al., (2015) (38) y Ramasubbu, et al., (2019) (42) compararon altas y bajas frecuencias, y largas y bajas amplitudes respectivamente. En el caso de la frecuencia, la alta mostró mejores resultados (38) por lo

que se sugiere acercarse a la parte superior del rango propuesto, mientras que tanto largas como bajas amplitudes parece ser eficaces, las bajas parecen ser mejores (42), indicándose aproximarse a la parte inferior del rango.

En cuanto a la optimización, se debe de llevar a cabo ajustando voltaje, amplitud y frecuencia de pulso, de nuevo de forma individualizada. Este ajuste se realizará mediante la comparación de la respuesta del paciente y los efectos secundarios que muestre al hacer cambios (38, 42, 43 y 45), encontrando el mejor ajuste con la mejor respuesta y los efectos adversos mínimos e idealmente inexistentes.

Para medir la respuesta, las escalas más utilizadas son la HAMD (40, 41, 42, 43 y 45) y la MADRS (38, 39 y 44) en cualquiera de sus versiones. Aunque en pacientes con DRT pueden no ser sensibles a estos cambios (38, 40, 42 y 44), por lo que apoyar estas con mediciones de parámetros como la autopercepción de mejora, percepción de mejora por el profesional sanitario, calidad de vida, trabajo funcionalidad y otras comorbilidades con test validados (Tabla 6) es necesario.

Los efectos secundarios que vigilar y afrontar son infecciones y dolores de cabeza en el periodo post operatorio, ansiedad, alteraciones del sueño, empeoramiento de la depresión y aumento de la ideación suicida durante la optimización y seguimiento del tratamiento.

Por último, combinar la ECP con otras terapias como la farmacología, psicoterapia y adaptar todas ellas a las particularidades del paciente es básico para un abordaje integral y el éxito terapéutico en la DRT (45).

Fortalezas y limitaciones del estudio

La realización de la revisión siguiendo el modelo PRISMA (32), teniendo en cuenta los 27 ítems de la lista de comprobación de la declaración del año 2020 (Anexo 1), asegura menor probabilidad de error, así como una mayor claridad en la selección de estudios, proceso de elaboración y contenido expuesto.

El apoyo de herramientas como SR-Accelerator (35) en la traducción de la estrategia de búsqueda para las diferentes bases de datos y cribar automáticamente duplicados, confiere a la revisión un menor rango de fallo humano y mayor fiabilidad al pasar un doble filtrado (automático y manual).

La admisión de ECA únicamente como criterio de inclusión, hace de esta revisión sistemática un estudio con mayor robustez, apoyándose solo en investigaciones de alta calidad.

La valoración de sesgos siguiendo la guía Cochrane (36) para cada uno de los dominios y la elaboración de un gráfico de semáforo y barras a través de la aplicación Robvis, dota a la revisión de una mayor calidad, sistematizando y homogeneizando el análisis de los estudios incluidos.

A consecuencia del volumen de literatura científica publicada sobre la ECP en los últimos años es posible que estudios elegibles para la revisión se hayan pasado por alto no siendo incluidos. No obstante, se han integrado descriptores, palabras clave y múltiples sinónimos persiguiendo la mayor sensibilidad en la estrategia de búsqueda.

Dado que el acceso a algunos estudios está restringido dos de los artículos que en un principio cumplían los criterios de elegibilidad en el cribado de título, palabras clave y resumen no han podido incluirse, recuperándose ocho de los estudios resultantes de la búsqueda bibliográfica y cribado exhaustivo.

Debido a las numerosas fuentes de información disponibles para la búsqueda de bibliografía científica puede que ciertos estudios elegibles para esta revisión no hayan sido incluidos. No obstante, se han recogido resultados en tres bases de datos diferentes (PubMed, EBSCO y Web of Science) minimizando esta posibilidad.

A causa de la diversidad de estudios, es esperable la presencia de deficiencias en la calidad científica. Aunque se ha empleado la herramienta RoB2 valorando el riesgo de sesgos de cada estudio incluido buscando objetivar su calidad. Puesto que los conocimientos estadísticos de la autora (MM) son los elementales adquiridos en su etapa universitaria, es probable que la valoración de los sesgos de calidad sea en algunos casos dudosa o difiera de la otorgada por un investigador más experimentado. No obstante, se ha llevado a cabo siguiendo las directrices y aclaraciones de cada cuestión de la guía Cochrane (36) tratando de reducir esta limitación al máximo.

7. Conclusiones

1 – La revisión sistemática de la bibliografía publicada en la última década llevada a cabo demuestra como la ECP sigue siendo una opción prometedora para la DRT, sin embargo, es aún una terapia novedosa sobre la que se debe continuar investigando.

2 – Aunque a corto plazo los estudios revisados encuentran efectos positivos al aplicar la ECP, alargando el periodo de intervención aumentan sus efectos además de mantenerse en el tiempo.

3 – Aplicar la ECP a diferentes áreas neuroanatómicas produce efectos positivos en la DRT. Además de respuestas antidepresivas, también se dan respuestas neuropsicológicas, por lo que personalizar el área de estimulación según las necesidades del paciente es necesario para obtener los mejores resultados.

4 – Los riesgos derivados de la ECP no son superiores a las terapias convencionales actuales, aquellos que surgen de la propia técnica pueden ser solucionados con un conocimiento más profundo, preciso y sistematizado de la técnica.

5 – Esta revisión ha encontrado la necesidad de homogeneizar el tratamiento de la DRT mediante ECP elaborándose una guía intervención como modelo para futuras investigaciones y un abordaje individualizado e integral del paciente asegurando el éxito terapéutico.

8. Bibliografía

1. Pérez-Sola V, Roca M, Alonso J, Gabilondo A, Hernando T, Sicras-Mainar A et al. Economic impact of treatment-resistant depression: A retrospective observational study. *Journal of Affective Disorders*. 2021;295:578-586.
2. Organización Mundial de la Salud. CIE 10, trastornos mentales y del comportamiento. [Barcelona]: Meditor; 2006.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2017.
4. Ruhé H, van Rooijen G, Spijker J, Peeters F, Schene A. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2012;137:35-45.
5. Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, Doumy O, Moliere F, Courtet P et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2015;171:137-141.
6. De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Research*. 2016;240:421-430.
7. Sackeim H, Aaronson S, Bunker M, Conway C, Demitrack M, George M et al. The assessment of resistance to antidepressant treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *Journal of Psychiatric Research*. 2019;113:125-136.
8. Sforzini L, Worrell C, Kose M, Anderson I, Aouizerate B, Arolt V et al. A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Molecular Psychiatry*. 2021;.
9. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate C, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*. 2019;9.
10. Agorastos A, Gkesoglou T, Kleidonopoulos A, Bozikas V. Peripheral prognostic biomarkers of response in treatment-resistant depression. *Psychiatriki*. 2021;32:44-54.
11. Tamayo J, Rosales-Barrera J, Villaseñor-Bayardo S, Rojas-Malpica C. Revisión de la literatura médica sobre el manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental*. 2011;34(3):256-266.

12. Alba J, Gerardo Robert R. Estrategias farmacológicas en el tratamiento de la depresión mayor resistente. *Universitas Médica*. 2007;48(3):291-309.
13. Tundo A, Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World Journal of Psychiatry*. 2015;5(3):330-341.
14. Touloumis C. Treatment resistant depression: Challenges and therapeutic choices. *Psychiatriki*. 2021;32:15-31.
15. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine*. 2011;43(7):512-530.
16. Pandarakalam J. CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Psychiatria Danubina*. 2018;30(3):273-284.
17. Bertera H. Tratamiento farmacológico de la depresión resistente. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*. 2005;16(64):460-468.
18. Carpenter L. Neurostimulation in resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. 2006;20:35-40.
19. Bottai T. Traitement non médicamenteux de la dépression. *La Presse Médicale*. 2008;37(5):877-882.
20. Shelton R, Osuntokun O, Heinloth A, Corya S. Therapeutic Options for Treatment-Resistant Depression. *CNS Drugs*. 2010;24(2):131-161.
21. Al-harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*. 2012;:369-388.
22. Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depression and Anxiety*. 2018;35(5):468-480.
23. Dougherty D. Deep Brain Stimulation. *Psychiatric Clinics of North America*. 2018;41(3):385-394.
24. Mosley P, Marsh R, Carter A. Deep brain stimulation for depression: Scientific issues and future directions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015;49(11):967-978.
25. Estimulación cerebral profunda - Mayo Clinic [Internet]. *Mayoclinic.org*. 2022 [cited 31 November 2021]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/deep-brain-stimulation/about/pac-20384562>

26. Trapp N, Xiong W, Conway C. Neurostimulation Therapies. Antidepressants. 2018;:181-224.
27. Rizvi S, Donovan M, Giacobbe P, Placenza F, Rotzinger S, Kennedy S. Neurostimulation therapies for treatment resistant depression: A focus on vagus nerve stimulation and deep brain stimulation. International Review of Psychiatry. 2011;23(5):424-436.
28. [Internet]. 2022 [cited 31 November 2021]. Available from: <https://www.caracteristicas.co/cerebelo/>
29. Scangos K, Khambhati A, Daly P, Makhoul G, Sugrue L, Zamanian H et al. Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. Nature Medicine. 2021;27(10):1696-1700.
30. Greenberg B, Gabriels L, Malone D, Rezai A, Friehs G, Okun M et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. Molecular Psychiatry. 2008;15(1):64-79.
31. Schlaepfer T, Cohen M, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N et al. Deep Brain Stimulation to Reward Circuitry Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression. Neuropsychopharmacology. 2007;33(2):368-377.
32. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología. 2021;74(9):790-799.
33. Santos C, Pimenta C, Nobre M. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2007;15(3):508-511.
34. DeCS Server - Main Menu [Internet]. Decs2020.bvsalud.org. 2022 [cited 19 December 2021]. Available from: http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start
35. SR-Accelerator [Internet]. Sr-accelerator.com. 2022 [cited 21 December 2021]. Available from: <https://sr-accelerator.com/#/>

36. Risk of bias tools - Current version of RoB 2 [Internet]. Riskofbias.info. 2022 [cited 23 January 2022]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
37. robvis [Internet]. Mcguinlu.shinyapps.io. 2022 [cited 17 February 2022]. Available from: <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>
38. Eitan R, Fontaine D, Benoît M, Giordana C, Darmon N, Israel Z et al. One year double blind study of high vs low frequency subcallosal cingulate stimulation for depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;96:124-134.
39. Holtzheimer P, Husian M, Lisanby S, Taylor S, Whitworth L, McClintock S et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:839-49.
40. Puigdemont D, Portella M, Pérez-Egea R, Molet J, Gironell A, de Diego-Adeliño J et al. A randomized double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: a pilot study of relapse prevention. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2015;40(4):224-231.
41. Bergfeld I, Mantione M, Hoogendoorn M, Ruhé H, Notten P, Van den Munckhof J et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;:E1-E9.
42. Ramasubbu R, Clark D, Golding S, Dobson K, Mackie A, Haffenden A et al. Long versus short pulse width subcallosal cingulate stimulation for treatment-resistant depression: a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet Psychiatry*. 2019;7(1):29-40.
43. Raymaekers S, Luyten L, Bervoets C, Gabriëls L, Nuttin B. Deep brain stimulation for treatment-resistant major depressive disorder: a comparison of two targets and long-term follow-up. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1251-e1251.
44. Dougherty D, Rezai A, Carpenter L, Howland R, Bhati M, O'Reardon J et al. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 2015;78(4):240-248.

45. Merkl A, Aust S, Schneider G, Visser-Vandewalle V, Horn A, Kühn A et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*. 2017;227:521-529.

9. Anexos

Anexo 1

Tabla I. Lista de comprobación de los ítems PRISMA 2020 (32)

Sección/tema	Número	Ítem
Título		
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.
Resumen		
Resumen	2	-*
Introducción		
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.
Métodos		
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.
Búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y límites utilizados.
Selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Proceso de extracción de datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.

Lista de datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos para decidir los resultados que se debían escoger.
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa los supuestos formulados sobre cualquier información ausente o incierta.
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (razón de riesgos, diferencia de medidas) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.
Síntesis de resultados	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para la síntesis (ítem número 5)).
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (análisis de subgrupos, metarregresión).
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.

Sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).
Certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.
Resultados		
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.

Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.
Discusión		
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.
	23b	Argummente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.
	23c	Argummente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.
	23d	Argummente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.
Otra información		
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.

Nota: *Resumen detallado en tabla II.

Tabla II. Lista de comprobación PRISMA 2020 para resúmenes estructurados (32)

Sección/tema	Número	Ítem
Título		
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.
Antecedentes		

Objetivos	2	Proporcione una declaración explícita de los principales objetivos o preguntas que aborda la revisión.
Métodos		
Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión.
Fuentes de información	4	Especifique las fuentes de información (bases de datos, registros) utilizadas para identificar los estudios y la fecha de la última búsqueda en cada una de estas fuentes.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	5	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos.
Síntesis de los resultados	6	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados.
Resultados		
Estudios incluidos	7	Proporcione el número total de estudios incluidos y de participantes y resuma las características relevantes de los estudios.
Síntesis de los resultados	8	Presente los resultados de los desenlaces principales e indique, preferiblemente, el número de estudios incluidos y los participantes en cada uno de ellos. Si se ha realizado un metaanálisis, indique el estimador de resumen y el intervalo de confianza o de credibilidad. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto (qué grupo se ha visto favorecido).
Discusión		
Limitaciones de la evidencia	9	Proporcione un breve resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión (riesgo de sesgo, inconsistencia, heterogeneidad e imprecisión).
Interpretación	10	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones importantes.
Otros		
Financiación	11	Especifique la fuente principal de financiación de la revisión.
Registro	12	Proporcione el nombre y el número de registro

Anexo 2

Plantilla evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane para ensayos aleatorizados (36):

Dominio 1. Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
1.1 ¿La secuenciación de asignación fue aleatoria?		S/PS/PN/N/NI
1.2 ¿La secuencia de asignación fue desconocida hasta que se asignó los participantes a las intervenciones?		S/PS/PN/N/NI
1.3 ¿Las diferencias iniciales entre los grupos de intervención sugieren un problema en el proceso de aleatorización?		S/PS/PN/N/NI
Juicio de riesgo de sesgo		Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo que surge del proceso de aleatorización?		NA / Favorece experimental / Favorece control / Hacia nulo / Lejos de nulo / Impredecible

Nota: S=Sí, PS=Probablemente sí, PN=Probablemente no, N=No, NI=No información, NA=No afecta.

Dominio 2. Riesgo de sesgo derivado de desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención)

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
2.1 ¿Los participantes fueron conscientes de la intervención a la que habían sido asignados en cada parte del estudio?		S/PS/PN/N/NI
2.2 ¿Los investigadores fueron conscientes de la intervención a la que habían sido asignados los participantes en cada parte del estudio?		S/PS/PN/N/NI
2.3 Si S/PS/NI en 2.1 o 2.2: ¿Las desviaciones de las intervenciones se debieron al contexto del estudio?		NA/S/PS/PN/N/NI
2.4 Si S/PS en 2.3: ¿Pueden haber afectado las desviaciones al resultado?		NA/S/PS/PN/N/NI
2.5 Si S/PS/NI en 2.4: ¿Las desviaciones de la intervención propuesta se equilibraron entre los grupos?		NA/S/PS/PN/N/NI
2.6 ¿Se utilizó un método de análisis apropiado para estimar los efectos de la asignación a la intervención?		S/PS/PN/N/NI

2.7 Si N/PN/NI en 2.6: ¿Pudo haber un impacto significativo (en el resultado) debido a un error analizando los participantes asignados aleatoriamente a cada grupo?	NA/S/PS/PN/N/NI
---	-----------------

Juicio de riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
---------------------------	---

Opcional: ¿Cuál es la dirección previsible del sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas?	NA / Favorece experimental / Favorece control / Hacia nulo / Lejos de nulo / Impredecible
--	---

Nota: NA=No afecta, S=Sí, PS=Probablemente sí, PN=Probablemente no, N=No, NI=No información.

Dominio 3. Riesgo de sesgo derivado de falta de datos en las variables

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
---------------------------	-------------	-----------------------

3.1 ¿Los datos para esa variable estaban disponibles para todos, o casi todos, los participantes asignados al azar?		S/PS/PN/N/NI
---	--	--------------

3.2 Si N/PN/NI en 3.1: ¿Existe evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por falta de datos de la variable?		NA/S/PS/PN/N
---	--	--------------

3.3 Si N/PN en 3.2: ¿La omisión en la variable podría depender de su verdadero valor?		NA/S/PS/PN/N/NI
---	--	-----------------

3.4 Si S/PS/NI en 3.3: ¿Es probable que la omisión en la variable dependa de su verdadero valor?		NA/S/PS/PN/N/NI
--	--	-----------------

Juicio de riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
---------------------------	---

Opcional: ¿Cuál es la dirección previsible del sesgo que surge de la falta de datos de variables?	NA / Favorece experimental / Favorece control / Hacia nulo / Lejos de nulo / Impredecible
---	---

Nota: S=Sí, PS=Probablemente sí, PN=Probablemente no, N=No, NI=No información, NA=No afecta.

Dominio 4. Riesgo de sesgo derivado de la medición de la variable

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
---------------------------	-------------	-----------------------

4.1 ¿El método de medición de la variable fue inapropiado?		S/PS/PN/N/NI
--	--	--------------

4.2 ¿La medición o determinación de la variable podría haber sido diferente entre los grupos de intervención en cada secuencia?	S/PS/PN/N/NI
4.3 Si N/PN /NI en 4.1 y 4.2: ¿Los evaluadores de la variable eran conscientes de la intervención realizada a los participantes?	NA/S/PS/PN/N/NI
4.4 Si S/PS /NI en 4.3: ¿La evaluación de la variable podría influenciarse por el conocimiento de la intervención realizada?	NA/S/PS/PN/N/NI
4.5 Si S/PS /NI en 4.4: ¿La evaluación de la variable es probable que se haya visto influida por el conocimiento de la intervención realizada?	NA/S/PS/PN/N/NI
Juicio de riesgo de sesgo	Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección previsible del sesgo en la medición de la variable?	NA / Favorece experimental / Favorece control / Hacia nulo / Lejos de nulo / Impredecible
Nota: S=Sí, PS=Probablemente sí, PN=Probablemente no, N=No, NI=No información, NA=No afecta.	

Dominio 5. Riesgo de sesgo derivado de la elección de los resultados a reportar

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
5.1 ¿Los datos que produjeron este resultado se analizaron de acuerdo con un plan de análisis pre-establecido que se finalizó antes de que los datos de resultados no cegados estuvieran disponibles para el análisis?		S/PS/PN/N/NI
¿El resultado numérico que se está evaluando es probable que haya sido seleccionado, sobre la base de los resultados, de...		
5.2. ... múltiples medidas de resultados elegibles (por ejemplo, escalas, definiciones, puntos de tiempo) dentro del dominio de resultados?		S/PS/PN/N/NI
5.3 ... múltiples análisis elegibles de los datos?		S/PS/PN/N/NI
5.4 ¿Se busca un resultado basado en datos de ambos periodos, pero no está disponible porque se ha identificado el arrastre?		S/PS/PN/N/NI
Juicio de riesgo de sesgo		Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección previsible del sesgo debido a la selección de resultados en el reporte de investigación?		NA / Favorece experimental / Favorece

control / Hacia
nulo / Lejos de
nulo /
Impredecible

Nota: S=Sí, PS=Probablemente sí, PN=Probablemente no, N=No, NI=No información, NA=No afecta.

Riesgo de sesgos global.

Preguntas de señalización	Comentarios	Opciones de respuesta
Juicio del riesgo de sesgos		Bajo / Alto / Algunas preocupaciones
Opcional: ¿Cuál es la dirección previsible del sesgo debido a la selección de resultados en el reporte de investigación?		NA / Favorece experimental / Favorece control / Hacia nulo / Lejos de nulo / Impredecible

Nota: S=Sí, PS=Probablemente sí, PN=Probablemente no, N=No, NI=No información, NA=No afecta.

Anexo 3

- Resultados PubMed = 189

("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "deep brain stimulation"[All Fields]) AND ("depressive disorder, treatment resistant"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "treatment resistant"[All Fields]) OR "treatment-resistant depressive disorder"[All Fields] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "treatment"[All Fields] AND "resistant"[All Fields]) OR "depressive disorder treatment resistant"[All Fields]).

- Resultados EBSCO = 319

((MH "deep brain stimulation"+) OR (deep AND brain AND stimulation) OR "deep brain stimulation") AND ((MH "depressive disorder, treatment resistant"+) OR (depressive AND disorder AND "treatment resistant") OR "treatment-resistant depressive disorder" OR (depressive AND disorder AND treatment AND resistant) OR "depressive disorder treatment resistant")

- Resultados Web of science = 190

("deep brain stimulation" OR (deep AND brain AND stimulation) OR "deep brain stimulation") AND ("depressive disorder, treatment resistant" OR (depressive AND disorder AND "treatment resistant") OR "treatment-resistant depressive disorder" OR (depressive AND disorder AND treatment AND resistant) OR "depressive disorder treatment resistant").

Anexo 4

Tablas de evaluación de riesgo de sesgos por dominios

Tabla I. Evaluación del riesgo de sesgos

Estudio	Dominio 1				Dominio 2								Dominio 3				
	1.1	1.2	1.3	JRS	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	JRS	3.1	3.2	3.3	3.4	JRS
Bergfeld, et al., 2016	S	S	P N	B	PS	N	S	PN	N A	S	N A	A P	N	S	N A	N A	B
Dougherty, et al., 2015	N I	S	N	A P	S	N	N A	N A	N A	S	N A	B	S	N A	N A	N A	B
Eitan, et al., 2017	P S	S	P N	B	N	N	N A	N A	N A	S	N A	B	S	N A	N A	N A	B
Holtzheimer, et al., 2017	S	S	N	B	PN	P N	N A	N A	N A	S	N A	B	PS	NA	N A	N A	B
Merkl, et al., 2017	N I	S	P N	A	PN	NI	N	N A	N A	S	N A	B	S	NA	N A	N A	B
Pugdemont, et al., 2015	s	s	P N	B	N	N	N A	N A	N A	S	N A	B	S	NA	N A	N A	B
Ramasubbu, et al., 2019	S	S	N	B	N	S	S	N	N A	PS	N A	A P	S	NA	N A	N A	B
Raymakers, et al., 2017	S	S	N	B	N	S	S	N	PS	N A	N	A P	S	NA	N A	N A	B

Nota: JRS = juicio riesgo de sesgos, B = bajo, A = alto, AP = algunas preocupaciones, S = sí, PS = posiblemente sí, N = no, PN = posiblemente no, NI = no información, NA = no afecta.

Tabla II. Continuación evaluación del riesgo de sesgos

Estudio	Dominio 4						Dominio 5					Riesgo de sesgos global
	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	JRS	5.1	5.2	5.3	5.4	JRS	
Bergfeld, et al., 2016	N	N	N	NA	NA	B	S	N	N	N	B	B
Dougherty, et al., 2015	PS	PN	NA	NA	NA	A	S	N	N	N	B	A
Eitan, et al., 2017	N	N	N	NA	NA	B	S	N	N	N	B	B
Holtzheimer, et al., 2017	N	N	N	NA	NA	B	S	N	N	N	B	B
Merkl, et al., 2017	N	N	NI	N	N	B	S	N	N	N	B	A
Pugdemont, et al., 2015	N	N	N	NA	NA	B	S	N	N	N	B	B

Ramasubbu, et al., 2019	N	N	NA	NA	NA	B	S	N	N	N	B	B
Raymaekers, et al., 2017	PN	PN	NI	PS	PN	AP	S	N	N	N	B	AP

Nota: JRS = juicio riesgo de sesgos, B = bajo, A = alto, AP = algunas preocupaciones, S = sí, PS = posiblemente sí, N = no, PN = posiblemente no, NI = no información, NA = no afecta.

DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO:

La electroestimulación cerebral profunda como alternativa terapéutica

Autor: Marta Mingo Palomares

Tutor: Dra. María Teresa Lázaro Casajús



INTRODUCCIÓN

- La depresión resistente al tratamiento (DRT) es una enfermedad de creciente importancia en la actualidad dada su alta prevalencia. La tasa de respuesta a las terapias convencionales es baja y pone de manifiesto la necesidad de establecer nuevas estrategias de tratamiento.
- La electroestimulación cerebral profunda (ECP) es una alternativa prometedora que estimula áreas específicas del cerebro reestableciendo su actividad funcional, con mínimos efectos adversos y resultados favorables a corto y largo plazo.

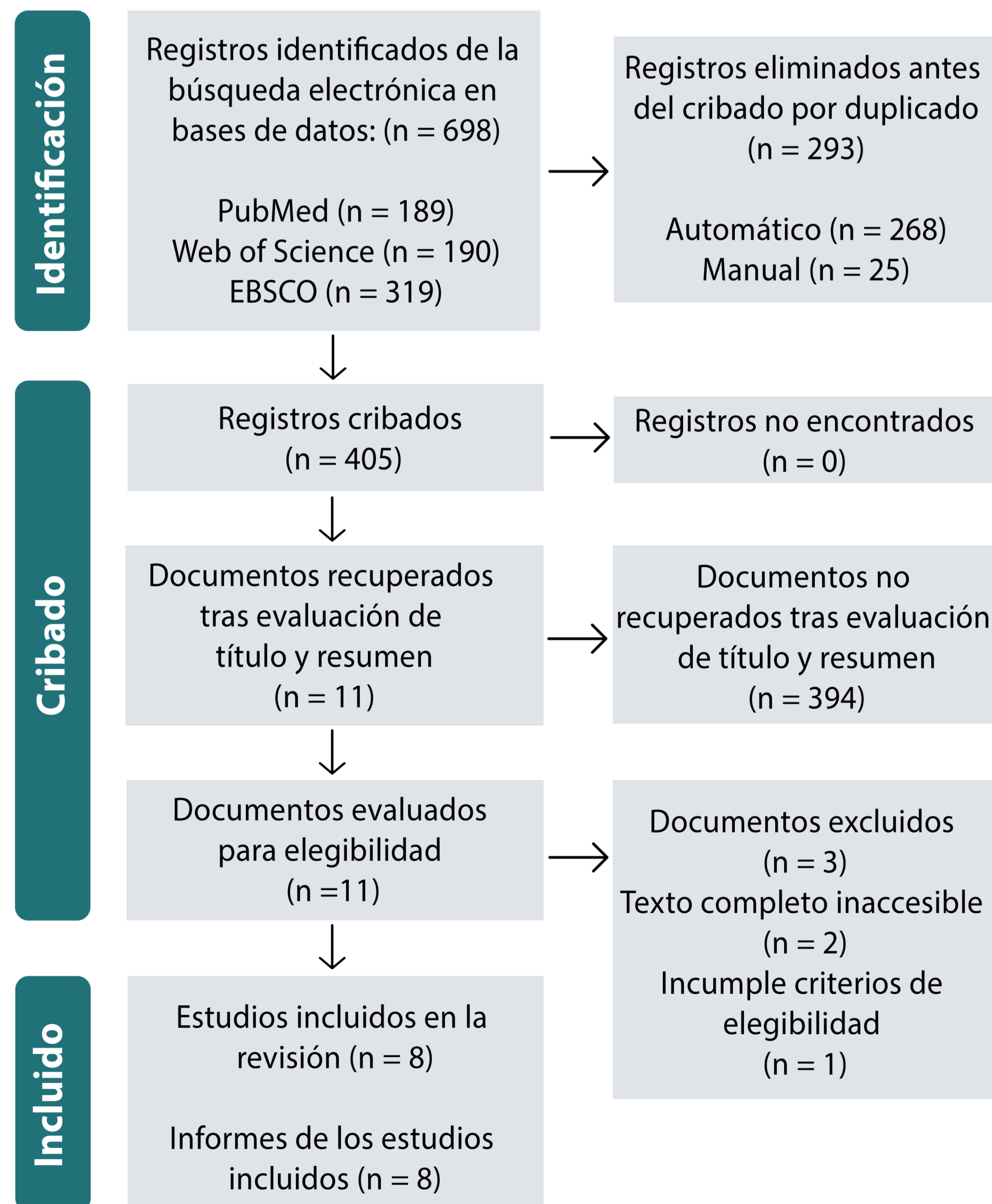
OBJETIVOS

El objetivo principal es estudiar la eficacia de la ECP como tratamiento de la DRT.

Secundariamente sintetizar la evidencia más actual en un protocolo de actuación.

RESULTADOS

Diagrama de flujo



MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Revisión sistemática bibliográfica siguiendo el modelo PRISMA.

¿Es la ECP una terapia eficaz en la remisión de la DRT?

Pregunta PICO

Bases de datos



Criterios de inclusión

- Estudios sobre la ECP en la DRT: tasa de remisión, dianas de estimulación y/o efectos secundarios.
- Estudios en los últimos 10 años, en humanos e inglés/español.
- Estudios considerados ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión

- Estudios que no contribuyan a los objetivos de la revisión.
- Estudios con escasa fiabilidad y calidad científica.

Calidad de los estudios

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Bergfeld, et al., 2016	+	-	+	+	+	+
Dougherty, et al., 2015	-	+	+	×	+	×
Eitan, et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Holtzheimer, et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Merkl, et al., 2017	×	+	+	+	+	×
Puigdemont, et al., 2015	+	+	+	+	+	+
Ramasubbu, et al., 2019	+	-	+	+	+	+
Raymaekers, et al., 2017	+	-	+	-	+	-

CONCLUSIONES

- La ECP es una terapia aún novedosa para abordar la DRT sobre la que se debe continuar investigando.
- Eficaz a corto y largo plazo y sin riesgos superiores a otros tratamientos convencionales.
- Homogeneizar el tratamiento de ECP mediante un abordaje individual e integral del paciente hace de la terapia una alternativa prometedora.

Ver TFG

