

# REPTES I ACTUALITZACIÓ EN L'ABORDATGE DE LA DEPRESSIÓ

Innovació en la gestió integrada  
de la depressió en l'atenció primària  
i la xarxa de salut mental



© 2025, Consorci de Salut i Social de Catalunya  
Edita: Consorci de Salut i Social de Catalunya  
Primera edició: Barcelona, 2025

Aviso legal: Los contenidos de este informe están sujetos a una licencia de reconocimiento -no comercial- sin obras derivadas 4.0 de Creative commons. Se permite la reproducción, distribución y comunicación pública siempre que se cite el autor y no se haga un uso comercial.

La licencia se puede consultar en:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



## Autors i col·laboradors

**Direcció** Diego Palao Vidal

**Coordinació tècnica** Àrea d'Innovació i Partenariat del Consorci Sanitari i Social de Catalunya

### Autors

---

#### **Diego Palao Vidal**

Director de Salut Mental, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (Barcelona); I3PT; CIBERSAM. Director del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona.

#### **Adam Álvarez Monell**

Investigador Postdoctoral, Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona.

#### **Virginia Soria Tomás**

Directora del Servei de Salut Mental d'Adults, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (Barcelona); I3PT; CIBERSAM. Professora Associada, Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona.

#### **Oren Contreras Rodríguez**

Professora Agregada, Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM.

### Col·laboradors

---

#### **Enric Segura Nuñez**

Investigador Salut Mental, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell (Barcelona)

#### **Eleonora De Filippi**

Investigadora, Marie Curie. Health Technologies, Eurecat, Barcelona

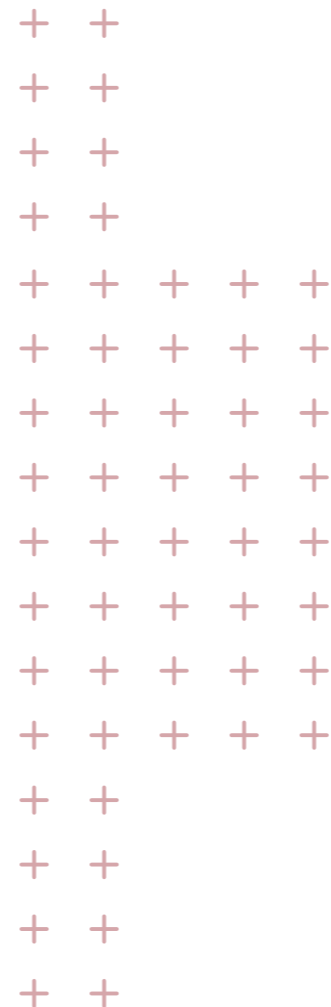
# Índex

<b>Presentació</b>	<b>7</b>
<b>Dades epidemiològiques i impacte de la depressió</b>	<b>9</b>
<b>Repte 1: Factors de risc per a la depressió</b>	<b>12</b>
<b>Potencials solucions al Repte 1</b>	<b>13</b>
Eines de suport al cribratge i diagnòstic	14
Hàbits alimentaris saludables	16
Patrons d'activitat física i depressió	19
Higiene de la son i abordatge de l'insomni	20
Ús de substàncies (alcohol i tabac) i depressió	21
<b>Repte 2: Tractaments adequats per a la depressió</b>	<b>23</b>
<b>Potencials solucions al Repte 2</b>	<b>25</b>
Eines de monitoratge i intervenció digitals en depressió	26
Biomarcadors de depressió	28
Models de gestió	29
Estimulació de l'activitat física en depressió	30
Hàbits alimentaris saludables en depressió	32
Prevenció i tractament de l'insomni en depressió	33
<b>Repte 3: Tractaments personalitzats per a la depressió</b>	<b>34</b>
<b>Potencials solucions al Repte 3</b>	<b>35</b>
Detecció i determinació d'efectivitat de tractaments en depressió	35
Noves tècniques de regulació emocional: Neurofeedback i depressió	36
Innovació en els tractaments farmacològics	38
Perspectiva de gènere en la depressió	40
<b>Repte 4: Depressió resistent</b>	<b>42</b>
<b>Potencials solucions al Repte 4</b>	<b>43</b>
Psicoteràpia en depressió resistent	43
Tractaments farmacològics combinats	44
Tècniques de neuromodulació	45
<b>Repte 5: Suïcidi</b>	<b>50</b>
<b>Potencials solucions al Repte 5</b>	<b>52</b>
Detecció i monitoratge del risc de suïcidi	52
Tractament farmacològic i psicoterapèutic en suïcidi	54
<b>Conclusions</b>	<b>56</b>
<b>Referències</b>	<b>57</b>

## Presentació

La Depressió és una malaltia mental greu que afecta milions de persones arreu del món. Es caracteritza per patir una tristesa persistent, per la pèrdua d'interès en activitats quotidianes i per una disminució general del benestar. Aquesta condició té un impacte profund tant a nivell individual com social, afectant la qualitat de vida, la productivitat i les relacions personals. Podem distingir diverses formes i graus de severitat en la depressió, cadascuna amb les seves pròpies característiques i necessitats de tractament. A més, aquesta malaltia sovint coexisteix amb altres patologies mentals i físiques, com ara l'ansietat, els trastorns de l'alimentació, de la son i l'obesitat, entre d'altres, fet que complica encara més el seu abordatge. L'evidència suggereix que, tot i que la depressió es gestiona dins dels sistemes d'atenció primària i de salut mental, l'atenció que reben les persones afectades podria ser molt més efectiva. Existeix una manca de detecció i d'adequació diagnòstica que limita o retarda les intervencions terapèutiques i el suport efectiu basats en l'evidència científica que es brinda als pacients.

Aquest informe té com a objectiu presentar **cinc reptes** que s'han escollit entre els més rellevants per l'abordatge integral i més efectiu de la depressió i de la complicació més greu, el suïcidi. Aquests reptes inclouen aspectes relatius al cribratge, al diagnòstic i al tractament adequat d'aquesta malaltia mental. Cadascun dels cinc reptes plantejats s'acompanya de potencials solucions basades en l'evidència científica actual. Les solucions varien respecte al grau de factibilitat de la seva implementació i també inclouen solucions que podem considerar més innovadores que, tot i ser més dificultoses a mitjà termini, podrien oferir beneficis significatius a llarg termini. El **primer repte** se centra en l'abordatge adequat dels factors de risc. Busca identificar i gestionar els factors de risc associats amb la depressió, ja que és fonamental per a la seva prevenció i tractament efectiu a diferents nivells. El **segon repte** tracta sobre l'adequat tractament de les persones amb diagnòstic de depressió. Es desenvolupen i implementen tractaments basats en l'evidència científica que siguin accessibles i efectius per a tots els pacients. El **tercer repte** aborda més en profunditat un aspecte clau en el tractament adequat de la depressió com és la seva personalització. Adaptar els tractaments a les necessitats i característiques individuals de les persones afectades, incloent-hi una necessària perspectiva de gènere, pot millorar significativament els resultats terapèutics. El **quart repte** proposa l'abordatge de la depressió resistent, una forma de la malaltia que es manifesta quan les persones no responen a diverses estratègies terapèutiques. Abordar la depressió resistent al tractament o "difícil de tractar" i les seves conseqüències més greus amb estratègies innovadores i efectives és crucial. Finalment, el **cinquè i últim repte** revisa una de les conseqüències més greus de la depressió, el suïcidi. Aquest acte es pot prevenir si s'apliquen inter-



vencions sinèrgiques a diferents nivells basades en l'evidència científica i cal innovar implementant mesures que han demostrat efectivitat i assegurar la seva sostenibilitat.

Aquest informe pretén ser una eina útil per als professionals de la salut, oferint una visió integral i actualitzada sobre els desafiaments i les potencials solucions en l'abordatge integral de la depressió i de la prevenció del suïcidi.



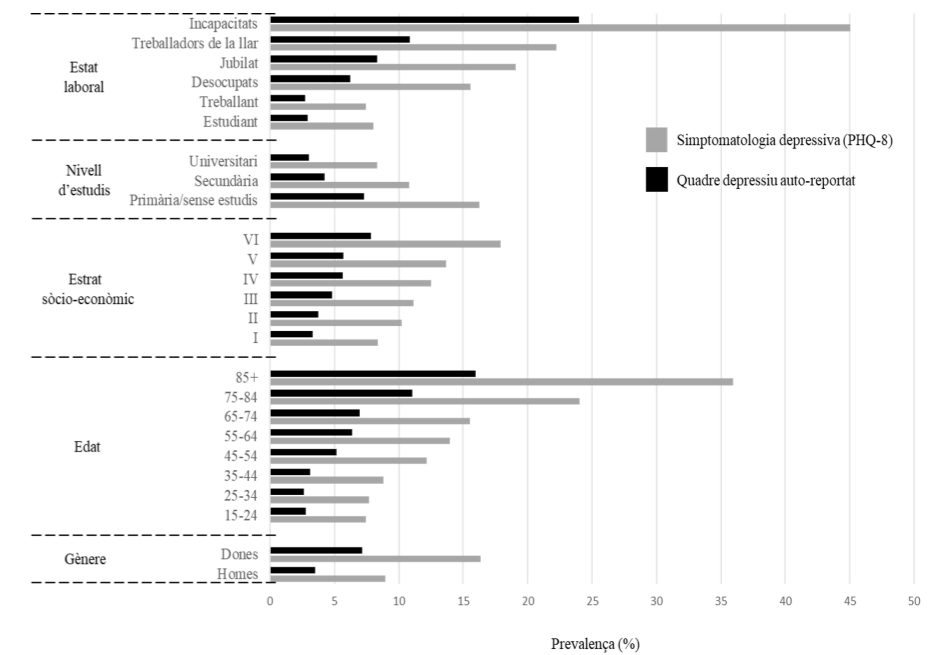
## Dades epidemiològiques i impacte de la depressió

### Epidemiologia de la depressió

- A nivell mundial s'estima que 280 milions d'individus pateixen depressió. Aquesta xifra correspona un 5% de la població mundial.
- Aquesta xifra col·loca la depressió com una de les causes de deteriorament de la salut més importants a nivell global, i com una de les malalties no transmissibles amb més incidència.
- Tot i que la incidència de la depressió és major en certs grups d'individus (dones, gent d'edat avançada...) aquesta malaltia pot afectar a qualsevol individu.

### Epidemiologia de la depressió a Espanya

- Les dades de l'Institut Nacional d'Estadística (INE) (Figura 1) indiquen una prevalença dels diagnòstics de depressió en els últims 12 mesos d'un 5,3%, i una prevalença de la simptomatologia depressiva, independentment de la severitat, del 12,7% en individus majors de 15 anys de la població general. Les dades de prevalença que varien en certs subgrups són les següents:



**Figura 1.** Prevalença de la simptomatologia depressiva i dels diagnòstics de quadres depressius auto-reportats en la una mostra de la població espanyola. Estrat socioeconòmic I: directors d'establiments amb 10 o més treballadors; II: directors d'establiments amb menys de 10 treballadors; III: treballadors autònoms; IV: supervisors tècnics qualificats; V: treballadors qualificats del sector primari; VI: treballadors no qualificats.

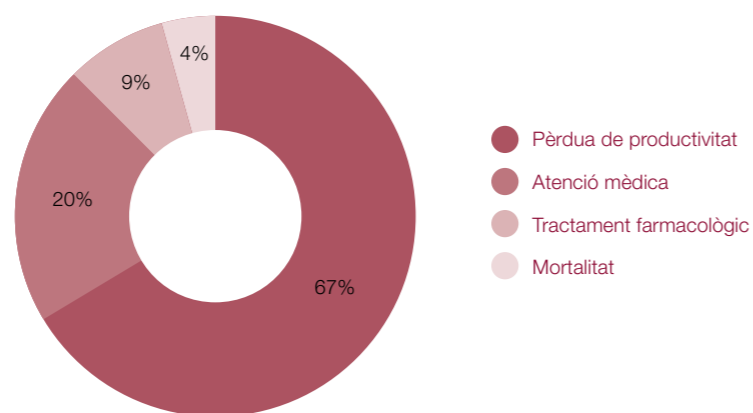
- Les comunitats autònomes amb prevalences més elevades són La Comunitat Valenciana (17,3%) i Castella i Lleó (20,8%), mentre que les prevalences més baixes corresponen a Cantàbria (5,1%) i les Illes Balears (7%). Catalunya se situa a prop de la mitjana nacional amb una prevalença del 12,8%
- No hi ha diferències importants en la prevalença de la depressió entre regions urbanes (>10.000 habitants) i rurals (<10.000 habitants) [1].

### Epidemiologia del suïcidi a Espanya

- La proporció d'individus que se suïciden en la població amb depressió és 21 vegades més elevada que en la població general [2].
- La taxa de suïcidis a Espanya se situa en 7,9 per cada 100.000 habitants. S'estima, a més, que aproximadament un 1,5% de la població ha tingut una temptativa de suïcidi al llarg de la seva vida, i per cada individu amb una temptativa de suïcidi s'estima que 14 individus presenten pensaments suïcides.
- Tot i que les dones presentin prevalences més elevades de depressió, el suïcidi presenta una taxa major en homes (11 per cada 100.000 habitants) que en dones (4 per cada 100.000 habitants).
- La població amb una taxa de suïcidi més alta correspon a homes majors de 80 anys, amb una taxa de 40 per cada 100.000 habitants.
- Les grans ciutats (Madrid i Barcelona) presenten taxes de suïcidi menors que les zones rurals.

### Impacte socioeconòmic de la depressió a nivell nacional

Impacte global estimat de 5.000 milions d'euros (Figura 2).



**Figura 2.** En l'impacte econòmic de la depressió trobem com a factor més rellevant la pèrdua de productivitat, seguit de les despeses en atenció mèdica, tractament i mortalitat

### Impacte a nivell personal:

- La depressió és una de les primeres causes d'absentisme laboral i jubilació anticipada.
- El cost mitjà per individu és de 253€.
- Per cada individu amb depressió amb un tractament eficaç, les despeses sanitàries ascendeixen a 450€ i la pèrdua de productivitat es calcula en un valor de 990€.
- Per cada individu amb depressió amb un tractament subòptim [3], les despeses sanitàries ascendeixen a 825€ i la pèrdua de productivitat es calcula en un valor de 1.842€.

### Potencial benefici econòmic de la prevenció i tractament eficaç de la depressió:

- Una prevenció i tractament eficaç de la depressió pot suposar un retorn de 15€ per cada euro invertit en les despeses de caire sanitari i governamental [4].
- Aquesta xifra pot augmentar fins a 44€ per cada euro invertit al comptabilitzar les despeses generades per la pèrdua de productivitat [5].
- S'estima que a nivell europeu el cost de proporcionar un tractament adequat a la depressió i als trastorns d'ansietat a 36 països en un període de 15 anys (2016-2030) seria de 14.700 milions de dòlars. A més, s'estima que aquesta inversió ajudaria a generar un augment 43 milions d'anys de vida saludable en la població, que generarien un valor econòmic net de 310.000 milions de dòlars [6].

## REpte

## 1

## Factors de risc per a la depressió

Tot i l'elevada prevalença de depressió en les societats actuals, sovint es passa per alt la importància de reconèixer i comprendre els factors de risc associats a aquest trastorn. Identificar aquests factors no només ens ajuda a prevenir la depressió, sinó que també ens permet actuar de manera proactiva per mantenir una bona salut mental.

Resiliència  
Bones estratègies de regulació emocional  
Suport social

Sexe femení  
Majors de 75 anys  
Baix estatus socioeconòmic  
Baix nivell educatiu  
Risc d'exclusió social  
Patologia incapacitant/crònica

- Vulnerabilitat de la població +

L'impacte més gran en població vulnerable és deu a l'acumulació de factors de risc, i no pas a la presència aïllada d'un d'ells [7].

## Principals Factors de Risc modificables



**Dieta:** Ingestes elevades en aliments ultraprocessats, carns vermelles, sucres afegits, greixos trans i saturats, i una baixa ingesta de fruites, vegetals, grans i fruits secs [8], [9], [10], [11], [12]. Un elevat consum d'aliments i begudes ultraprocessades és un factor de risc pel desenvolupament de la depressió i l'ansietat [12]. Un estudi realitzat amb 560 adolescents catalans va mostrar que el consum mitjà es troba al voltant de 7 ultraprocessats diaris [13].



**Sedentarisme:** La inactivitat física de més de 5h/dia s'associa a la simptomatologia depressiva, especialment moderada i severa [14]. L'associació entre sedentarisme i simptomatologia depressiva s'ha observat en infants i adolescents [15], i en adults majors de 60 anys [16]. En adults joves, s'ha observat una associació dosi-dependenta entre el sedentarisme i la conducta suïcida [17]. La presència de sedentarisme mentalment inactiu (ex. mirar la televisió) pot modular l'aparició de la simptomatologia depressiva [18], [19].



**Individuals:** Baixa autoestima o autoconcepte (ex. pensaments d'inutilitat), alt neuroticisme, interpretacions negatives d'experiències i dèficits d'atenció [20].



**Comorbilitats mèdiques:** Present en un 50% dels pacients amb depressió [21]. La disminució de l'estat de salut i de la qualitat de vida en diverses malalties, sobretot en aquelles amb un component a llarg termini, suposa un risc al desenvolupament de la depressió [22].



**Trastorns de la son:** Per altra banda, l'insomni emergeix com un factor de risc independent pel desenvolupament de depressió [23]. Els símptomes d'insomni són altament prevalents a la població general, i la prevalença del trastorn d'insomni crònic ha anat en augment, afectant al voltant del 10% de la població general adulta europea [24]. Dades metanalítiques estimen que el  $\pm 13\%$  de les persones amb insomni desenvoluparan depressió en un any [25].



**Alcohol i tabac:** Els estudis mostren una alta comorbilitat entre la depressió i el trastorn per l'ús d'alcohol i el tabaquisme. Aquesta comorbilitat s'associa amb una major gravetat i un pitjor pronòstic en ambdós trastorns, que comparteixen alguns factors de risc poc coneguts com a conductuals, genètics i ambientals. L'etiologia, curs clínic i tractament dels dos trastorns difereix substancialment per raó de gènere, i s'ha estudiat més en homes [26].



L'heretabilitat de la depressió en la població s'estima en aproximadament un 30-50% [27]. Tot i que els **factores genètics** es consideren factors de risc **no modificables** per a la depressió, la informació genètica es té en compte en alguns aspectes relatius a l'abordatge de la depressió, com per exemple en la personalització dels tractaments.

## Potencials solucions Repte 1

Abordar els factors de risc per a la depressió és un repte complex que requereix una estratègia integral i la col·laboració entre els i les diferents professionals de la salut. Els equips d'atenció primària tenen un paper fonamental en la identificació i la mitigació d'aquests factors. Millorar el coneixement de la depressió entre la població i facilitar eines d'autoavaluació digital pot reduir el temps d'accés als serveis.

A continuació, es presenten diverses solucions potencials que poden ajudar a reduir el risc de depressió. Aquestes solucions inclouen uns determinats patrons dietètics o d'exercici físic; així com l'optimització de la higiene de la son i l'abordatge de l'insomni i el consum d'alcohol i tabac. A més, també es considerarà la millora en la detecció del risc a patir depressió mitjançant l'ús d'algoritmes que consideren informació provinent de registres d'aspectes com patrons de comportament i paràmetres fisiològics.

Explorem aquestes solucions en detall per entendre com podem treballar conjuntament per abordar aquest important problema de salut pública.

## Eines de suport al cribratge i diagnòstic

### Autoavaluació poblacional digital en depressió

L'estigma i el baix nivell de coneixement de la depressió és una de les principals barres per iniciar la recerca d'ajuda. Donats els alts nivells de prevalença de la depressió i la freqüent demora en la sol·licitud d'ajuda, els cribratges digitals milloren l'accés a eines objectives d'autodetecció, mantenint l'anonimat del pacient, oferint immediatesa i rigor científic. Els sistemes s'acompanyen d'informació adaptada per a millorar el coneixement de la depressió i l'empoderament de les persones afectades per a millorar l'adequació de les demandes.

- **Tests clínics:** el PHQ-9, amb un 88% de sensibilitat i especificitat en la detecció de depressió major en atenció primària [28], s'utilitza com a eina digital d'autoavaluació validada i eficaç per mesurar la severitat dels símptomes depressius en diverses plataformes. Un exemple d'això és la seva implementació en aplicacions com **gestioemocional.cat** o **KOA Mindset**.
- **Xatbots:**
  - **WISA i Límbic:** al Regne Unit permeten interaccions en llenguatge natural on el pacient explica què li passa i l'algoritme analitza i respon simulant una conversa humana, millorant l'accessibilitat i precisió en l'avaluació de símptomes depressius a través d'un cribratge automatitzat [29].
  - **Vickybot** és un altre exemple de cribratge per llenguatge natural que ha demostrat la millora de l'accés a intervencions i una reducció significativa dels símptomes depressius [30].
- **Anàlisi de veu:** eines com **Acceixible** utilitzen patrons vocals per detectar marcadors de risc en depressió i risc de suïcidi, demostrant eficàcia en la identificació de símptomes mitjançant l'examen de biomarcadors de veu [31].

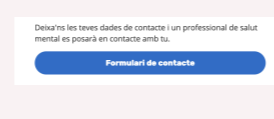
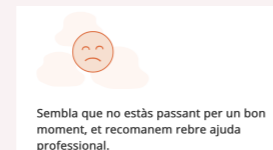
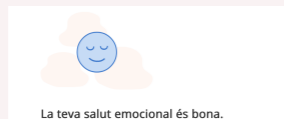
D'aquests exemples la plataforma web **gestioemocional.cat**, promoguda per la Generalitat de Catalunya a través de CatSalut, està implementada a Catalunya des de la pandèmia COVID-19. Aquesta plataforma permet realitzar una avaluació emocional a través del qüestionari PHQ-9:

Durant les darreres 2 setmanes, amb quina freqüència **has tingut poc interès o plaer per fer coses?**

Durant les darreres 2 setmanes, amb quina freqüència **t'has sentit decaigut/uda, deprimid/ida o sense esperança?**

Durant les darreres 2 setmanes, amb quina freqüència **has tingut dificultat per relaxar-te?**

Les respostes de cada individu al PHQ-9 generen una avaluació, que en el cas que es detecti com a elevada simptomatologia depressiva (> 11 punts) ofereix la possibilitat de proporcionar les dades de contacte per iniciar consulta telefònica amb un psicòleg del SEM.



A més d'una autoavaluació, la plataforma també ofereix diversos exercicis encarats a millorar l'estat emocional de l'individu i reduir problemes, de manera que cadascú pot seleccionar diferents símptomes i se li proporciona un exercici a dur a terme amb l'objectiu de millorar l'estat d'ànim.

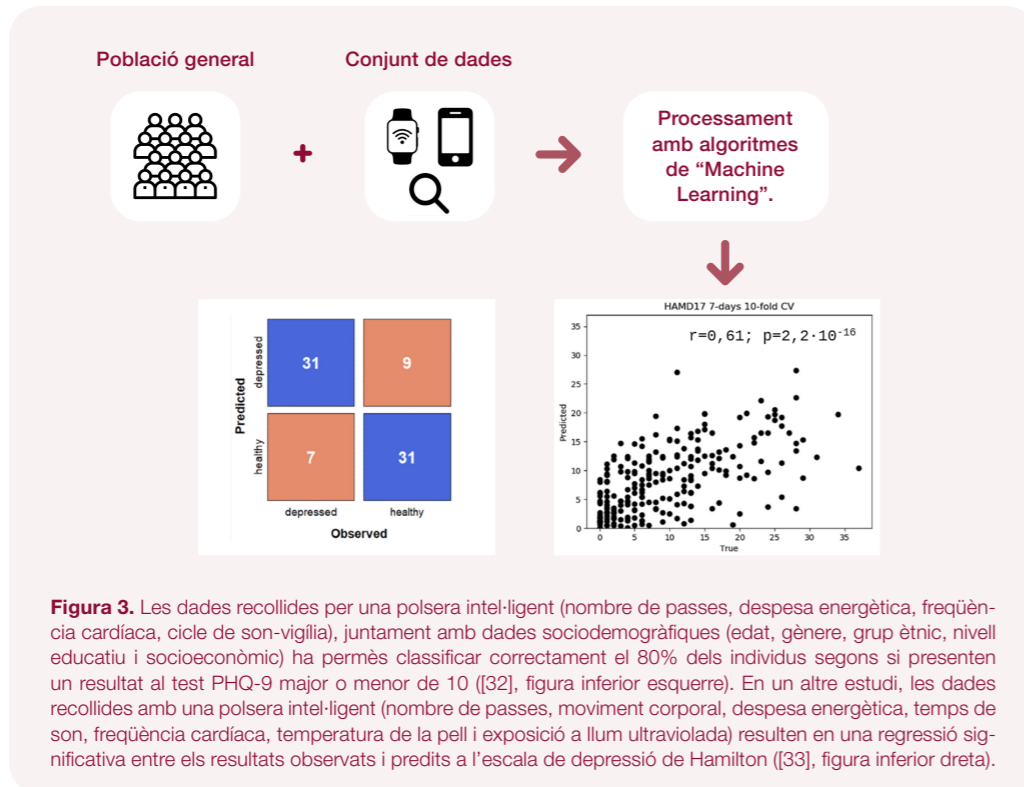


### Aplicacions innovadores en el cribratge i suport al diagnòstic de la depressió

Les eines de suport al cribratge i diagnòstic consten principalment de polseres o telèfons mòbils intel·ligents a través dels quals es pot obtenir informació sobre paràmetres conductuals i fisiològics. La recollida de dades és mínimament invasiva, ja que el pacient pot dur a terme la seva activitat normal sense interrupcions mentre es recullen. Això permet obtenir dades ecològiques més continuades, representatives i realistes dels paràmetres conductuals i fisiològics en l'entorn natural de la persona, mesures que no es poden obtenir a la consulta mèdica [32], [33]. Aquesta informació inclou mesures com ara el nombre de passes, la despesa energètica, la temperatura de la pell, la freqüència cardíaca i la seva variabilitat, la resposta electrodermal en situacions d'estrès, l'exposició a llum ultraviolada i mesures del cicle circadià, com per exemple mesures dels cicles de son-vigília.

Aquestes dades, de forma combinada, poden resultar útils en l'atenció primària per determinar el risc de depressió d'un individu, ja que mostren correlació amb la puntuació de depressió en varies escales psicomètriques utilitzades pel cribratge i/o l'avaluació dels símptomes de la depressió (PHQ-2, PHQ-9 i Hamilton Depression Rating Scale) [33]. A més, el seu processament posterior amb algorismes d'intel·ligència artificial permet predir el risc dels individus de patir depressió [32]. Aquests models de predicció han aconseguit una precisió i una sensibilitat d'aproximadament un 80% [32] (Figura 3).





## Hàbits alimentaris saludables

Els estudis científics que han investigat la relació entre els hàbits alimentaris i el risc de depressió han utilitzat diversos índexs dietètics per mesurar de forma estandarditzada la qualitat de la dieta i poder comparar la incidència de la depressió segons l'adherència a les recomanacions nutricionals establertes. Alguns dels índexs més comuns inclouen:

### Tipologia de dietes o índexs dietètics:

- **Western Diet (WD):** patró d'ingesta caracteritzat per altes ingestes d'aliments processats i refinats com carns vermelles i processades, sucres afegits, i grasses trans i saturades, així com per una baixa ingesta de fruites, vegetals, grans i fruits secs [8].
- **Aliments ultraprocesats (UPF):** productes industrials elaborats amb ingredients derivats d'aliments, sense o amb poca quantitat d'aliments frescos, i que solen incloure additius (ex. conservants, colorants, aromatitzants, potenciadors del sabor, edulcorants artificials, etc.), alts nivells de sucre, sal i greixos no saludables [34]. S'elaboren mitjançant procediments industrials complexos com la texturització o l'extrusió [35]. Es considera que serien els aliments menys saludables dins la WD.
- **Índex Inflamatori de Dieta (DII):** índex numèric que avalua l'efecte d'una dieta sobre diversos biomarcadors relacionats amb la inflamació [9].
- **Alternative Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010):** índex numèric amb valors elevats relacionats amb una dieta alta en vegetals, fruita, grans integrals, llegums,

fruits secs i àcids grassos poli-insaturats i omega-3, i baixa en begudes ensucrades i sucres de fruites, carns vermelles i processades, grasses trans, sodi i alcohol [36].

- **Pro-vegetarian Dietary pattern (PDP):** índex numèric que reflecteix el contingut de la dieta en relació a productes vegetals o animals.
- **Mediterranean Diet Score (MDS):** índex numèric que reflecteix l'adherència de la dieta amb un patró mediterrani (incloent-hi baixa ingesta de làctics i ingesta baixa/moderada d'alcohol).

A continuació s'exposen els estudis científics més rellevants que han estudiat l'associació entre els hàbits dietètics generals i el risc de depressió.

### Determinació de factors dietètics de risc

**Matison et al., 2021** [10]. Metaanàlisi que comprèn dades de 10 estudis d'associació entre WD o DII i depressió, amb 100.000 participants sans de més de 45 anys. Reporta una associació positiva entre WD i DII i la incidència de depressió.

**Lassale et al., 2019** [11]. Metaanàlisi que comprèn dades de 13 estudis que determinen l'associació entre el DII i la incidència de depressió, en 65.000 participants. Determina un efecte protector d'un índex DII baix.

**Lang et al., 2015** [37]. Revisió bibliogràfica que conclou associació entre la WD i un augment en la prevalença de la depressió, i una relació específica entre l'augment en el risc de depressió davant la ingesta de begudes ensucrades, aliments refinats, aliments fregits, carns processades, grans refinats, dietes altes en greix, i consum esporàdic de galetes i rebosteria.

**Matta et al., 2020** [38]. Estudi que avalua la ingesta de diversos grups d'aliments (peix, carn, ous, fruita, vegetals, llet i derivats, llegums, pa i cereals) en 29.337 participants amb una mitjana d'edat de 48 anys a França. Reporta una associació significativa entre la manca d'almenys un d'aquests grups d'aliments i la simptomatologia depressiva mesurada amb l'escala CES-D.

**Kohl et al., 2023** [39]. Estudi que avalua la incidència d'un episodi depressiu en 14.216 participants d'entre 35-74 anys al Brasil. Troba una associació entre la manca de carn a la dieta i un augment en la incidència d'episodis depressius.

**Gangwisch et al., 2015** [40]. Estudi realitzat amb 93.676 dones postmenopàusiques que reporta una associació entre un augment en l'índex glucèmic de la dieta i la simptomatologia depressiva.

La literatura científica referent als efectes dietètics que actuen augmentant la depressió indica que una **dieta Western Diet (WD) suposa un factor de risc pel desenvolupament de la depressió, sobretot si es basa en un elevat consum d'aliments i begudes ultraprocesades**. Així, una revisió paraigua sistemàtica de la metaanàlisi existent indica que dietes riques en aliments i begudes ultra-processades, considerades com aquelles dietes menys saludables, tenen un impacte negatiu en la salut mental, particularment en l'esfera de les patologies afectives com la depressió i l'ansietat [12].

Semblaria doncs que les recomanacions recents de cara a prevenir la depressió són evitar menjar malament, fent un esforç específic per evitar els aliments ultraprocesats.

A Espanya, la cohort SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) ha permès identificar diversos factors dietètics que influeixen en el risc de desenvolupar depressió. És també notable un estudi que demostra que 122 individus nord-americans amb una mitjana d'edat de 65 anys als quals es van proporcionar unes directrius sobre nutrició i dieta durant 2 anys, van reduir la simptomatologia depressiva en un 40-60% [41]. A continuació s'exposen altres estudis científics rellevants que han investigat la dieta com a factor protector de la depressió.

#### Determinació de factors dietètics protectors

- **Sarris et al., 2020** [42]. Estudi realitzat en 84.860 participants del Biobank del Regne Unit, classificats segons alt consum de fruites i vegetals, alt consum de peix, o baix consum de carns processades o vermelles. El compliment de dos d'aquests tres criteris en la dieta es va associar a una disminució de la simptomatologia depressiva.
- **Sánchez-Villegas et al., 2015** [43]. Estudi realitzat en 15.093 participants de la cohort espanyola SUN, mitjana d'edat de 40 anys. Reporta una associació entre puntuacions elevades en els índexs AHEI- 2010, PDP i MDS i una disminució dels diagnòstics clínics de depressió. Aquesta associació no és lineal, de manera que el benefici s'evidencia en comparar l'adherència baixa amb la mitjana, cosa que indica un possible efecte llindar en l'efecte protector de la dieta.

Tot i els efectes observats en aquests estudis, d'altres (ex. [10]) no han trobat una associació significativa entre l'adherència a la dieta mediterrània o d'altres considerades saludables i la incidència de depressió. Per altra banda, l'estudi d'[11] tot i que si va reportar una associació significativa entre la incidència de la depressió i l'adherència a la dieta mediterrània, aquesta associació no va ser significativa amb altres índexs associats a una dieta saludable com el "Healthy Eating Index" (HEI).

#### Aliments o micronutrients protectors?

A part dels efectes de la dieta considerada globalment, alguns estudis han investigat l'efecte protector de certs grups d'aliments o micronutrients. Per exemple, la metaanàlisi de [10] reporta un efecte protector de la ingesta alta de fruites i vegetals sobre la incidència de depressió. En un altre estudi [44] en una cohort de 2.006 individus al Japó, es va associar la ingesta de diversos minerals (magnesi, calci, ferro i zinc) amb un efecte protector sobre la simptomatologia depressiva.

La literatura científica, referent als efectes dietètics que actuen com a protectors de la depressió, indica que augmentar el consum de fruita i vegetals ha mostrat un efecte protector en una metaanàlisi [10] i en 4 estudis longitudinals [40], [174], [175], [176].

No obstant això, l'efecte protector per a la depressió atribuït a l'adherència a la dieta mediterrània o altres dietes saludables reportat en alguns estudis, no ha estat una troballa consistent en tots els estudis.

## Patrons d'activitat física en depressió

A continuació, es proporciona el resultat d'estudis científics rellevants que han investigat la relació entre la pràctica d'exercici físic com a factor protector del risc a depressió, i l'associació entre el sedentarisme i aquest risc.

#### Exercici físic com a factor protector pel risc de depressió

**Mammen et al 2013** [45]. Revisió sistemàtica en la qual es conclou que l'exercici físic té un efecte protector sobre el desenvolupament de depressió a partir dels resultats de 30 publicacions. A nivell quantitatiu, conclouen que 30 minuts diaris d'exercici físic d'intensitat baixa o moderada (caminar) redueix el risc de patir depressió en un futur fins a un 50%, amb efectes majors com més exercici es dugui a terme. Conclouen també que l'efecte de l'exercici físic en la prevenció de la depressió és major en dones que en homes.

**Hu et al., 2020** [46]. Revisió sistemàtica de 8 estudis de metaanàlisi amb un total de 134 publicacions individuals. Conclouen que l'exercici físic té un efecte moderat en totes les edats en la reducció de la simptomatologia depressiva. Conclouen que, tot i que qualsevol modalitat d'exercici físic independentment de la intensitat té un efecte positiu mesurable sobre la reducció de la simptomatologia depressiva, l'exercici de resistència té potencial en infants i adolescents de ser més eficaç que les altres modalitats d'exercici físic.

**Pearce et al 2022** [47]. Estudi de metaanàlisi amb dades de més de 190.000 individus. Conclou que aquells individus que presenten un nivell d'activitat física corresponent a un 50% de l'activitat recomanada per organismes internacionals, presenten una reducció del 18% en el risc de depressió, mentre que aquells que presenten un 100% de l'activitat física recomanada presenten una reducció del 25%. Es conclou també que aproximadament un 11% en la incidència de depressió es pot prevenir assolint un 100% de l'activitat física recomanada.

#### El sedentarisme com a factor de risc de depressió

**Huang et al., 2020** [19]. Estudi de metaanàlisi amb dades de més de 125.000 individus. Les conductes sedentàries, especialment mentalment passives (ex. mirar la televisió), estan associades amb un augment en els diagnòstics clínics de depressió. Aquest efecte no està present si s'avaluen les conductes sedentàries mentalment inactives de forma separada, de manera que el risc ve donat per les conductes sedentàries mentalment inactives. No hi ha un efecte important del gènere de l'individu en aquest efecte.

**Guo et al., 2024** [14]. Estudi amb 4.728 participants amb una mitjana d'edat de 51 anys. Es reporta un augment en la simptomatologia depressiva moderada i severa a partir de les 5 hores diàries de sedentarisme. No es reporta un efecte important del gènere dels individus.

**Jiang et al., 2020** [17]. Estudi amb 28.300 participants amb una mitjana d'edat de 18 anys. S'associa el sedentarisme de forma dosi-depenent (d'1h diària a 7h diàries) a la simptomatologia depressiva i a la ideació suïcida. Aquest resultat és independent

a l'activitat física que es dugui a terme les hores restants del dia, de manera que 1h diària d'exercici no reverteix els efectes del sedentarisme.

Tot i que qualsevol intensitat i modalitat d'exercici físic pot resultar efectiva per prevenir el risc de depressió, un exercici físic de resistència d'intensitat moderada sembla resultar més efectiu. Cal desaconsellar les conductes sedentàries, especialment les mentalment inactives, perquè els seus efectes perjudicials poden no ser completament reversibles amb l'exercici físic.

### Higiene de la son i abordatge de l'insomni

L'insomni emergeix també com un factor de risc modificable de primera línia per la prevenció de la depressió. Entre les persones sense depressió, aquelles que pateixen trastorns del son preexistents, tenen un risc significativament més alt de desenvolupar depressió, comparat amb aquelles sense problemes de son.

La promoció d'hàbits de son saludables en el conjunt de la ciutadania i l'optimització de l'abordatge dels trastorns primaris de la son són un objectiu clau per tal de prevenir la depressió en individus amb símptomes d'insomni, així com els costos personals i socioeconòmics associats a ambdós trastorns. Els enfocaments de tractament actuals de l'insomni al nostre entorn, on la medicació hipnòtica encara és la modalitat terapèutica dominant, estan en marcat contrast amb les directrius internacionals recents que conclouen que, a més de potenciar mesures d'higiene del son, la teràpia cognitivoconductual per l'insomni (CBT-I) hauria de ser el tractament de primera línia [48]. Des d'un grup de treball de la Societat Europea de Recerca del Son i la Xarxa Europea d'Insomni s'han fet recomanacions per optimitzar l'accessibilitat a la CBT-I [49], i a la darrera actualització de la *European Insomnia Guideline* s'equipara la recomanació d'administració per mitjans digitals a la CBT-I presencial [48].

### L'insomni com a factor de risc de depressió en la població general

**Baglioni et al, 2011** [25]: Aquesta metaanàlisi va incloure 21 estudis epidemiològics longitudinals realitzats entre 1980 i 2010, investigant simultàniament queixes d'insomni basals i predicció de depressió en el seguiment, que es va dur a terme al cap de 71 mesos de mitjana, (SD: 96,0), des dels 12 fins als 408 mesos. Els resultats van detectar que les persones no deprimides amb insomni tenen el doble risc de desenvolupar depressió, en comparació amb les persones que no tenen dificultats per dormir.

**Li et al, 2016** [23]: La darrera informació es va confirmar en una metaanàlisi de 34 estudis de cohorts prospectius amb 172.077 participants per avaluar l'associació entre insomni i risc de depressió amb un període mitjà de seguiment de 60,4 mesos. El risc relatiu agrupat va ser de 2,27 (IC del 95%: 1,89-2,71), confirmant un risc de més del doble de desenvolupar depressió en persones amb insomni.

### Abordatges innovadors de l'insomni per prevenir la depressió

**Leerssen et al, 2022** [50]: Assaig aleatori controlat, portat a terme en 132 persones amb insomni sense depressió actual, amb l'objectiu de prevenir de manera eficient l'empitjorament dels símptomes depressius seleccionant subtipus d'insomni amb alt risc de depressió per aleatoritzar a una intervenció de suport del ritme circadià (CRS), teràpia conductual per a l'insomni (CBT-I) digital, o la seva combinació (CBT-I+CRS), amb orientació d'un terapeuta per promoure l'adherència. Les troballes suggereixen que l'eficiència de les estratègies preventives a tota la població podria beneficiar-se de la possibilitat de seleccionar subtipus d'insomni amb alt risc de desenvolupar depressió per a la CBT-I + CRS digital guiada per terapeuta. Aquest tractament pot proporcionar una prevenció eficaç a llarg termini de l'empitjorament dels símptomes depressius associats a l'insomni i desenvolupament d'una depressió clínica.

**Simon et al, 2023** [51]: Revisió sistemàtica i metaanàlisi en xarxa per comparar l'eficàcia de la configuració de CBT-I disponible (in situ, digital o altres) sobre la gravetat de l'insomni.

Els resultats subratllen que els sistemes sanitaris haurien d'intensificar els seus esforços per proporcionar TCC-I de manera sincrònica (individual in situ, en grup i digital), i particularment TCC-I individual presencial in situ, donada la seva sòlida base d'evidències. Les mides d'efecte mitjanes a grans per a iCBT-I i la biblioteràpia guiada indiquen que la configuració d'autoajuda pot ser una alternativa viable quan la CBT-I lliurada de manera sincrònica no està disponible.

Els programes de promoció d'higiene de la son i de tractament primerenc per a l'insomni podrien reduir el risc de desenvolupar depressió a la població general. La inclusió de models d'abordatge escalonats de l'insomni que incloguin intervencions digitals per facilitar l'accessibilitat poden tenir implicacions positives per a la prevenció primària de la depressió i ser considerats una estratègia preventiva general útil en l'àrea de la salut mental.

### Ús de substàncies (alcohol i tabac) i depressió

Tant l'alcohol com el tabac es troben associats a una major incidència de depressió i es consideren un factor de risc pel desenvolupament de la malaltia [52, 53]. Les intervencions en pacients amb depressió amb l'objectiu de disminuir o cessar el consum d'aquestes substàncies també poden resultar efectives a l'hora de disminuir la simptomatologia depressiva. A continuació s'exposen diversos estudis i metaanàlisi on s'ha estudiat aquest efecte.

### Intervencions de reducció del consum d'alcohol:

**Lejoyeux et al, 2010** [54]: Metaanàlisi amb dades de 3.354 individus majors de 18 anys (1.120 pacients depressius) sobre els efectes del medicament Acamprosat (teràpia farmacològica contra l'ús d'alcohol). L'estudi conclou que la medicació amb Acamprosat és efectiva a l'hora de disminuir la simptomatologia depressiva en l'es-

## 1

cala de Hamilton al cap de 6 mesos, efecte que es magnifica al cap d'1 any amb una reducció de la simptomatologia d'un 80%. També s'especifica que la simptomatologia basal té un efecte sobre l'eficàcia del tractament, de manera que com més lleu és inicialment, més efectiu és el tractament. Així mateix, es conclou que l'abstinència prolongada (1 any) augmenta 7,5 vegades la probabilitat de remissió del pacient amb depressió, en comparació a pacients depressius no abstinentes.

**Fredman Stein et al, 2022** [55]: Metaanàlisi amb dades de 1.272 adults joves (menors de 25 anys) amb un consum d'alcohol excessiu. L'objectiu de l'estudi és determinar l'efectivitat de les intervencions psicològiques i/o psicosocials per disminuir el consum d'alcohol. Es conclou que aquestes intervencions tenen un efecte positiu sobre la simptomatologia depressiva, tot i que aquest efecte és menor que l'efecte que presenta la teràpia cognitiva encarada únicament a la depressió. Els autors recomanen les intervencions encarades a disminuir el consum d'alcohol com a intervencions adjuvants de caràcter curt en casos on el consum d'alcohol sigui considerablement elevat.

#### Intervencions de cessació de tabaquisme:

**Zarghami et al, 2018** [56]: Estudi observacional sobre els efectes de la cessació del tabaquisme en l'estrès, l'ansietat i la depressió en 57 pacients (majors de 50 anys) amb malaltia pulmonar obstructiva crònica. Els autors conclouen que una intervenció no farmacològica guiada, teràpia de substitució de nicotina, o la combinació de les dues, esdevé efectiva a l'hora de disminuir el tabaquisme i té un efecte positiu sobre la simptomatologia depressiva.

**Difeng wu et al, 2023** [57]: Estudi amb una cohort de 4.260 individus (entre 18 i 75 anys) que durant l'últim any han fumat més de 10 cigarretes diàries i presenten motivació per deixar de fumar. De tots els participants, 479 van deixar de fumar sense ajuda de l'equip investigador. Els autors conclouen que la cessació del tabaquisme té una influència positiva sobre la salut mental, en general, 6 mesos després, i de forma més específica sobre la simptomatologia depressiva.

**Amiri, 2020** [58]: Metaanàlisi amb 49 estudis individuals inclosos i dades d'aproximadament 1,9 milions d'individus amb l'objectiu d'estudiar la simptomatologia depressiva en individus fumadors actualment, prèviament fumadors, i mai fumadors. L'estudi conclou que la probabilitat de patir depressió és més elevada en individus fumadors actualment, i menys elevada en individus mai fumadors, mentre que els individus prèviament fumadors presenten una probabilitat intermèdia, però més afina al grup de mai fumadors.

El cessament del consum d'alcohol i de l'hàbit de fumar mostra efectes positius sobre la simptomatologia depressiva en totes les edats. Tot i aquest efecte, cal tenir en compte que la implementació d'aquestes teràpies en pacients amb depressió presenta una major dificultat en comparació a la població general [200], [201]. D'aquesta manera, és possible que aquestes intervencions en pacients hagin de ser aplicades només en aquells que mostrin una motivació per aturar l'hàbit de fumar.

## REPTE

## 2

## Tractaments adequats per a la depressió

Hi ha diverses barreres que poden dificultar el tractament adequat de la depressió. Abordar les que tenen més impacte en limitar l'accés a un tractament efectiu és crucial per a garantir que totes les persones afectades puguin beneficiar-se de l'ajuda que necessiten. La depressió major és una malaltia mental que pot tenir un impacte profund en la qualitat de vida, la salut física i emocional, i les relacions personals i professionals. No obstant això, moltes persones no reben el tractament adequat a causa de diversos obstacles.



- **Accés limitat als serveis de salut mental:** en el nostre sistema de salut, l'inici d'un tractament adequat a l'atenció primària és essencial i ha de comptar amb el suport dels serveis de salut mental, que han de ser permeables i accessibles pels casos de depressió més greus o complexos. Algunes de les barreres que obstaculitzen aquesta atenció integral que s'ha d'iniciar a l'atenció primària inclouen **l'estigma social i el desconeixement entre la població general de la depressió com a malaltia**.
- **Estigma social i autoestigma:** l'estigma associat a la depressió sovint es deu en part a la seva naturalesa més abstracta i menys visible en comparació amb altres malalties mèdiques. A diferència d'aquestes, els símptomes de la depressió no són tan objectivables i tangibles, cosa que pot ser més difícil de comprendre i reconèixer. Les persones amb depressió són conscients de l'estigma associat al trastorn i tenen por de ser jutjades o etiquetades com a "febles" o "incapaces", inclús poden compartir aquesta visió i no consultar o rebutjar el tractament.
- **Desconeixement i falta d'informació:** moltes persones desconeixen els símptomes de la depressió o no saben que existeixen tractaments efectius. La formació dels professionals de la salut és essencial per dotar-los d'eines que els permetin reconèixer, diagnosticar i tractar la depressió de forma apropiada, incloent-hi la derivació i/o consulta als especialistes de salut mental quan sigui adequat, d'acord amb el model esglaonat d'atenció sanitària. De cara a la població general, és important disposar de recursos educatius sobre la salut mental validats [59], que desmenteixin creences errònies sobre la malaltia, i adaptats a algunes comunitats en termes lingüístics i de comprensió.

## 2

**Percepció del públic general de la depressió**

En dos estudis duts a terme a França i Itàlia [177], [178], un 55% dels enquestats veien la depressió com una malaltia ocasionada per un deteriorament en la salut mental. En termes d'assistència mèdica, la majoria de persones enquestades opinaven que l'atenció primària és una millor opció que un psiquiatre pels individus amb depressió. En l'estudi dut a terme a França [177] la meitat dels enquestats opinaven que una bona estratègia contra la depressió és simplement afrontar-la sense ajuda professional. Aquesta proporció en l'estudi italià [178] se situa en 1 de cada 5 enquestats. En referència a la relació personal que els enquestats acceptarien mantenir amb una persona amb depressió, un 50% acceptaria treballar, mentre que menys d'un 10% acceptaria que estiguessin a càrrec dels seus fills/es. Finalment, un 65% dels enquestats creuen que els antidepressius són potencialment addictius, i un 55% creuen que poden causar efectes secundaris importants. L'estigma associat a la depressió també està present en les relacions professionals. Un 35% de les persones amb depressió reporten haver patit discriminació per part dels companys, i un 25% reporten haver patit discriminació per part d'un supervisor [179].

- **Problemes de detecció i diagnòstic:** la depressió es caracteritza per un estat d'ànim molt baix i/o una pèrdua de la capacitat d'experimentar plaer que afecta greument la vida quotidiana i la capacitat de treball de les persones afectades. A més, els dèficits cognitius són també centrals de la depressió, no només comuns durant els episodis depressius aguts, sinó que també poden persistir durant la remissió parcial o fins i tot completa dels símptomes depressius. S'ha determinat que la depressió presenta, en general, una taxa de diagnòstics en l'atenció primària deficient, de manera que s'estima que entre un 35% i un 60% dels casos de depressió no es detecten per professionals de l'atenció primària.

**Factors vinculats a la baixa taxa diagnòstica de la depressió a l'atenció primària [180]:**

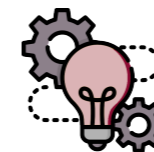
- La manca de temps en les consultes d'atenció primària no només impedeix que el professional faci un diagnòstic acurat en termes de salut mental, sinó que també pot fer que el pacient no expliqui obertament els seus símptomes depressius, preferint centrar-se en altres símptomes físics.
- El desconeixement i l'estigma associats a la salut mental poden fer que el pacient no expressi obertament els seus símptomes depressius.
- Per part del professional de l'atenció primària, la por de patir conseqüències legals per no diagnosticar una patologia física pot desviar la seva atenció de la patologia mental.
- En un pacient que es troba en una situació personal desfavorable, la simptomatologia depressiva pot ser erròniament atribuïda a les circumstàncies vitals. Això pot portar a la creença que els símptomes desapareixeran un cop millori la situació, impeding així el diagnòstic adequat d'una malaltia incapacitant que no es resoldrà sense un tractament adequat.

- **Costos i limitacions del tractament:** en l'actualitat, els tractaments recomanats inclouen la psicoteràpia i la medicació antidepressiva [60]. Tot i que la psicoteràpia ha demostrat ser eficaç per alleujar els símptomes depressius, el seu mecanisme

d'acció principal implica la regulació emocional i la modificació dels patrons de pensament negatiu. En segon pla millora les funcions cognitives com la memòria, l'atenció o la funció executiva [61]. A més, la taxa de remissió de la psicoteràpia és d'aproximadament el 50%, i té un impacte limitat en la millora dels dèficits cognitius dels pacients amb depressió, a més de ser generalment costosa [7].

La teràpia antidepressiva estàndard, que és de primera elecció en la depressió moderada i greu, se centra en la remissió dels símptomes relacionats amb l'estat d'ànim sense necessàriament abordar els dèficits cognitius. A més, l'ús de medicaments sovint va acompanyat d'efectes secundaris i comporta riscos significatius de recaiguda i símptomes d'abstinència en interrompre'n el tractament [62], [63]. Els efectes adversos o els símptomes residuals de la depressió poden incapacitar als pacients per a gestionar de manera efectiva tasques de gran exigència.

La remissió dels símptomes depressius i la millora del deteriorament cognitiu són factors crucials per millorar els resultats i la recuperació funcional dels pacients amb depressió [64]. L'abordatge terapèutic actual pot no ser suficient per millorar la funció general dels pacients i la seva qualitat de vida. Això suggereix la necessitat d'un enfocament de tractament més integral que permetés la millora de la funció cognitiva al mateix temps que s'alleugen els símptomes depressius.

**Potencials solucions Repte 2**

La manca de tractaments adequats per a la depressió és un repte significatiu en l'àmbit de la salut mental. La seva complexitat fa que no hi hagi una solució única per a tothom. Molts pacients no responen als tractaments convencionals, com ara els antidepressius o la teràpia cognitiva-conductual, la qual cosa pot portar a un sentiment de desesperança, tant per als pacients com per als professionals de la salut.

Per abordar aquest repte, és essencial considerar diverses eines i estratègies. La implementació d'eines digitals, com aplicacions mòbils i plataformes en línia, poden ajudar a monitorar i tractar els símptomes de la depressió en grans grups de pacients, especialment en els casos de depressió recurrent.

La recerca en biomarcadors, com ara els nivells de la proteïna C-reactiva, entre d'altres, pot proporcionar una manera objectiva d'ajudar al diagnòstic i l'avaluació de la depressió. A més, adoptar un estil de vida saludable pot tenir un impacte positiu en la gestió de la depressió. Promoure l'activitat física regular és una estratègia efectiva per millorar els símptomes de la depressió. Paral·lelament, la nutrició juga un paper important en la regulació de l'estat d'ànim, com veurem a continuació.

Finalment, la integració de models de gestió de la salut mental que combinin atenció primària i especialitzada pot millorar significativament els resultats. Els programes de col·laboració entre metges de capçalera, psiquiatres, psicòlegs i d'altres especialistes de la salut (ex. Infermeria o nutrició) permeten un seguiment més proper i una adaptació més ràpida dels tractaments segons les necessitats del pacient.

A continuació considerarem les evidències actuals sobre el potencial que l'adopció d'aquestes estratègies pot suposar per avançar cap a solucions més efectives que permetin la recuperació funcional i la millora de la qualitat de vida de les persones afectades.

## Eines de monitoratge i intervencions digitals en depressió

### Eines de monitoratge de la depressió

L'ús de les plataformes que integren i gestionin registres digitals directes, és una via prometedora per la recollida de dades i monitoratge de pacients amb depressió. S'han desenvolupat diverses solucions comercials de sistemes e-Salut Mental que incorporen eines de registre (*wearables*, *smartphones*) i aplicacions web per a fer el seguiment de grups de pacients amb depressió o altres patologies mentals. A continuació (Taula 1) es proporciona una breu descripció d'aquelles amb major nivell de desenvolupament:

Plataforma	Pacients objectiu	Validació clínica
<b>AiMentia:</b> permet fer un seguiment a temps real dels pacients i generar alertes. Se centra en el registre de l'activitat del pacient.	Pacients que ja han rebut un diagnòstic i estan en tractament actiu.	En curs.
<b>Human IT care:</b> permet el seguiment i monitoratge de diversos indicadors clínics com la freqüència cardíaca, saturació d'O <sub>2</sub> , temperatura, glucèmia, adherència a la medicació i activitat física, entre d'altres. Funcionalitat principal de gestió de dades i de creació d'alertes.	Pacients amb un seguiment mèdic actiu.	Sí, a l'Hospital Trias i Pujol amb Trueta.
<b>Pulso (Grupo Pulso):</b> plataforma encarada al monitoratge, no només en l'àmbit de la salut mental. Ofereix monitoratge de pacients en temps real amb geolocalització, hàbits saludables i anàlisi de veu.	Pacients amb necessitats de ser monitorats (sense exclusivitat en salut mental)	Es desconeix.
<b>eB2:</b> monitoratge que ofereix visualització de dades en temps real, informes de funcionalitat i estabilitat del pacient i integració amb la història clínica.	Pacients amb trastorns mentals que requereixen monitoratge constant, incloent-hi risc de suïcidi.	En curs validació clínica.
<b>Monsenso:</b> monitoratge de pacients que inclou indicadors d'activitat física i social, geolocalització i interacció social remota a través del telèfon mòbil.	Pacients de diverses patologies mentals que requereixen un seguiment (inclosa depressió).	Estudis publicats en trastorn bipolar.

Taula 1. Descripció, pacients objectius i estat de validació clínica de diverses eines de monitoratge digital.

Aquestes plataformes digitals, o altres semblants, podrien integrar-se amb la història clínica electrònica del pacient i ser útils per al seguiment i la gestió de pacients diagnosticats amb sistemes validats pels seus equips clínics. Tot i això, no existeix un cos important de bibliografia científica que hagi mesurat la seva fiabilitat i validesa, i l'ús de les dades recollides pot tenir implicacions ètiques.

### Eines d'intervenció digital de la depressió

Per altra banda, altres eines com aplicacions mòbils i plataformes en línia, poden facilitar diverses intervencions psicosocials. Aquestes eines ofereixen una accessibilitat sense precedents. Per exemple, permet als pacients tenir suport terapèutic des de qualsevol lloc i en qualsevol moment, eliminant barreres geogràfiques i de temps que sovint dificulten l'accés a la teràpia tradicional.

La majoria de les teràpies digitals es basen en la teràpia cognitiva-conductual informatitzada, que ha demostrat efectivitat en el tractament de la depressió lleu-moderada, amb una reducció de la simptomatologia depressiva de fins a un 50% [65]. Aquest enfocament millora el model assistencial en salut mental, promovent la prevenció i l'autocura, i optimitza els recursos sanitaris reduint potencialment la sobrecàrrega en el sistema públic de salut [66].

Aquestes intervencions digitals poden ser de caràcter guiat o no guiat. Les intervencions no guiades, tot i tenir més popularitat entre la població, s'han determinat com a poc efectives a l'hora de reduir la simptomatologia depressiva, sense un efecte significatiu [67]. Per una altra banda, les intervencions guiades que contenen un suport clínic professional presenten major adherència per part dels pacients i presenten resultats clínics millors [68].

A continuació s'exposen diversos exemples de plataformes d'intervencions digitals guiades:



**PRESTO:** plataforma impulsada per l'Hospital Clínic de Barcelona que permet als usuaris accedir a mòduls d'intervenció de teràpia cognitiva-conductual des de casa amb suport professional. Millora l'adherència i l'impacte de la teràpia i presenta una reducció de la simptomatologia depressiva en un 25% [69].



**KOA mindset:** plataforma digital guiada basada en la teràpia cognitiva-conductual validada per l'Hospital General de Massachusetts (USA). Presenta alta adherència i una millora significativa de la simptomatologia depressiva [68], [71].



**iFightDepression:** eina accessible que combina contingut estructurat de la teràpia cognitiva-conductual amb activitats d'autogestió per la depressió lleu-moderada. Ha mostrat eficàcia en la reducció de la simptomatologia depressiva [70].

### deprexis

**Deprexis:** aplicació mòbil de teràpia digital per la depressió aprovada per a prescripció mèdica i finançada pel govern d'Alemanya. Eficàcia demostrada en més de 2.800 pacients en assajos clínics [65].

Les intervencions digitals guiades en pacients amb depressió tenen potencial per millorar la simptomatologia depressiva i l'adherència dels pacients a les intervencions terapèutiques per oferir una intervenció continuada, especialment en depressió lleu i moderada.

## Biomarcadors de depressió

Diversos biomarcadors s'han estudiat principalment en un context de recerca per tal de facilitar el cribatge i diagnòstic de depressió major o d'un episodi depressiu. Aquests biomarcadors es poden classificar principalment en dos grans grups:

### Molècules en circulació

Aquests biomarcadors inclouen principalment molècules que formen part de la resposta immunitària i que són elevades en pacients amb depressió, de forma independent a sexe, edat i índex de massa corporal.

- Aquestes molècules inclouen les citoquines IL-1 $\beta$ , la IL-2, la IL-6, la IL-8, la IL-10, el TNF- $\alpha$  [72] i especialment i amb més evidència la Proteïna C Reactiva (CRP) [73], [74].
- La CRP, especialment la CRP d'alta sensibilitat (hs-CRP), s'ha observat associada positivament a la simptomatologia depressiva, aquesta associació es manté en absència de cap malaltia crònica comòrbida [75], i s'observa una associació més marcada en adults joves que en edats avançades [73].
- Addicionalment al possible ús de la hs-CRP com a biomarcador de la depressió, la hs-CRP també té potencial per predir la resposta al tractament, ja que uns nivells més elevats s'han associat a una pitjor resposta al tractament [76], possiblement degut a l'associació entre hs-CRP i la severitat de la simptomatologia.

### Mesures fisiològiques

Diverses mesures fisiològiques (electrocardiograma -ECG-, fotopletismografia -PPG-, conductància de la pell i mesures respiratòries) també s'han associat en recerca amb la depressió. Aquesta associació és causada per les alteracions produïdes en el sistema nerviós autònom en pacients amb depressió [77]. A diferència del seu ús en el marc d'intervencions digitals, que veurem més endavant, aquestes es poden mesurar en un àmbit clínic i no requereixen dades en un període de temps llarg. Aquestes mesures poden resultar útils tan en repòs com en resposta a un estrès lleu.

- En resposta a un estrès lleu, induït a través d'una prova aritmètica o de tests cognitius, les dades d'ECG, PPG, resposta electrodermal i temperatura de la pell tractades amb algoritmes de "Machine Learning", poden discriminar entre presència o absència d'alta simptomatologia depressiva amb una precisió i sensibilitat superiors al 70% [78], [79], [80]. Les dades respiratòries són les menys informatives [78], mentre que les dades de resposta electrodermal i de temperatura de la pell són les més informatives [79], [80].
- En repòs, les dades d'ECG, PPG i senyals respiratoris poden classificar els individus amb diagnòstic de depressió major o sense amb una precisió del 95%. Dins dels individus diagnosticats amb depressió major, poden separar aquells amb ideació suïcida d'aquells sense ideació suïcida amb una precisió del 85% [81].

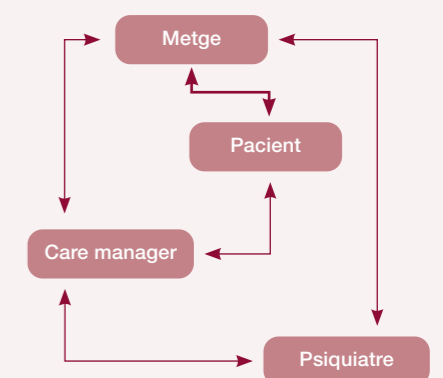
Aquests dos grups de biomarcadors tenen potencial tant en atenció primària com en psiquiatria. La CRP té potencial per ser útil en primària com a eina de cribatge, especialment en absència de patologies comòrbides, mentre que els marcadors fisiològics tenen potencial en psiquiatria, especialment com a informació suplementària a l'hora de dur a terme un diagnòstic o valoració del resultat d'una intervenció terapèutica.

## Models de gestió

La gestió actual dels serveis pel tractament de la depressió major es basa en un enfocament que persegueix coordinar i integrar serveis de salut i socials per proporcionar una atenció contínua i centrada en la persona. A partir de l'any 2010, es van començar a implementar a Catalunya els models d'atenció a la cronicitat complexos, els "Collaborative Care", que impliquen el treball multidisciplinari de diferents professionals de la salut de forma estructurada (ex. Atenció Primària), amb un referent coordinador d'aquest equip de treball (sovint el/la metge/ssa), un monitoratge regular del pacient per ajustar els tractaments en cas necessari (sovint l'equip d'infermeria o "care manager") i l'ús de tractaments d'efectivitat demostrada científicament. En els casos d'aplicació en salut mental, el/la psiquiatre supervisa i assessora els professionals d'atenció primària -amb diferents graus d'intensitat en els diferents models- en el maneig de la depressió, especialment quan no s'obté una resposta satisfactòria o hi ha altres factors de complexitat (comorbiditat psiquiàtrica i/o física o risc de suïcida). En l'actualitat es continua innovant en la prestació de serveis per a tractar els casos de depressió major i els models de "Collaborative Care" es combinen amb altres models que pretenen personalitzar l'atenció al pacient. Això inclou l'ús de tecnologies digitals per al seguiment i suport dels pacients, així com la implementació de programes de "stepped care" que ofereixen intervencions esglaonades segons la gravetat dels símptomes, la resistència al tractament o la repercussió funcional. A més, es promou la participació activa dels pacients en el seu propi procés de tractament, fent èmfasi en l'educació i l'autoajuda.

El model INDI (*Interventions for Depression Improvement*) és un model basat en el "Collaborative Care" que ha tingut una rellevància significativa a Catalunya en el maneig de la depressió major. Aquest model ha estat implementat en l'atenció primària. L'INDI incideix en els diferents punts (detecció, diagnòstic, tractament, seguiment...) i actors (metge de família, infermera, psiquiatre/psicòleg, pacient/família) del procés assistencial de la depressió a l'atenció primària. Inclou components organitzatius (rols, circuits i coordinació entre els diferents professionals, interfase atenció primària-psiquiatria), components clínics (guia clínica electrònica, algoritmes, qüestionaris estandaritzats...), formació dels professionals i un programa psicoeducatiu per promoure l'autonomia dels pacients i de les seves famílies [82].

Actors principals en el model INDI



## 2

Tot i l'evidència científica que avala l'eficàcia clínica dels models de "Collaborative Care" com l'INDI per millorar els resultats clínics en depressió, són escassos els exemples on aquestes intervencions s'han implementat de forma sostinguda o s'han aplicat fora del context dels projectes de recerca. Un dels principals reptes dels sistemes de salut és la implementació i generalització d'intervencions sanitàries desenvolupades i avaluades en l'àmbit científic.

**Facilitadors, barreres i propostes de millora associades a la implementació del model INDI** detectades en la seva implementació en 18 centres d'atenció primària basades en l'opinió de 23 persones de l'equip mèdic i d'infermeria [82]:

- **Facilitadors:** Percepció del programa INDI com a eina útil per reorganitzar processos i millorar la gestió de la depressió en l'atenció primària.
- **Barreres:** Càrregues de treball elevades, manca de temps, alta rotació i escassetat de personal, i demandes competents, inèrcia i la resistència al canvi entre els professionals de la salut.
- **Propostes de millora:** Suport institucional per garantir un suport durador i els canvis organitzatius necessaris per a una implementació exitosa.

### Estimulació de l'activitat física en depressió

L'última evidència procedent de la darrera revisió [83] indica **que la pràctica d'exercici físic en pacients amb depressió té un efecte moderadament positiu en reduir la simptomatologia depressiva**. L'efecte beneficiós de l'exercici físic sobre la depressió es va mantenir en aquest estudi quan els autors van analitzar subgrups de pacients segons paràmetres com el tipus, intensitat de l'exercici o l'edat. El número necessari per tractar (NNT) és de 2.78, indicant que cal tractar aproximadament 3 persones per obtenir una millora significativa en la simptomatologia depressiva d'una. En aquest mateix estudi [83], **l'efecte de la pràctica d'exercici físic sobre els símptomes cognitius va mostrar un efecte més petit però també de caràcter positiu amb un NNT reportat de 14.79**.

Tot i que la literatura indicaria que totes les **formes d'exercici** beneficien els pacients amb depressió, l'estudi [83] indica que:

- Els entrenaments aeròbics i de resistència, per separat, són els que mostren efectes més grans en la millora de la simptomatologia depressiva.
- Les intervencions combinades (aeròbic + resistència) mostren un efecte més petit.
- Els exercicis que impliquen el cos i la ment (ex. ioga, taitxí, qi gong) també mostren un efecte beneficiós en la simptomatologia depressiva.
- L'exercici aeròbic té un efecte petit però positiu en la funció cognitiva dels pacients amb depressió.

Un altre aspecte explorat en l'estudi [83] és la necessitat de **personalitzar la intensitat, durada i freqüència** de l'exercici físic:

- Totes les intensitats són efectives per a la millora de la depressió, tot i que l'exercici de major intensitat tindria un major impacte en alleujar la simptomatologia depressiva, mentre que aquell de menor intensitat tindria un efecte petit, però beneficiós en la funció cognitiva.
- L'impacte més gran sobre la simptomatologia depressiva es va observar associat a intervencions amb una durada de 8 setmanes, amb una tendència a disminuir posteriorment, probablement per menor compliment i majors taxes d'abandonament entre els pacients.
- La millora en la funció cognitiva es va associar a sessions amb una durada inferior a 60 min i no sembla estar tan influïda pel temps en què es manté la pràctica de l'exercici.
- La pràctica d'exercici físic tres vegades per setmana té un efecte petit, però significatiu en la millora de la funció cognitiva en comparació a una pràctica inferior (dos o un dia/setmana).

### Recomanacions pla d'exercici físic en depressió

Per maximitzar els efectes terapèutics de l'exercici en pacients amb depressió, les recomanacions inclourien un pla d'exercici per fases que s'iniciaria amb exercicis d'alta intensitat per millorar ràpidament l'estat d'ànim i alleujar els símptomes depressius. Després de 8 setmanes, es passaria a un exercici de baixa intensitat a llarg termini per continuar millorant la funció cognitiva i prevenir la recaiguda dels símptomes depressius. L'exercici de baixa intensitat s'associa amb taxes d'adherència més altes i proporciona beneficis cognitius addicionals [181], crucials per mantenir l'eficàcia del tractament a llarg termini. Se suggereix considerar les diferències individuals dels pacients amb l'objectiu d'adaptar el tipus i la intensitat de l'exercici, assegurant la sostenibilitat i l'eficàcia del règim d'exercici. L'ideal seria la pràctica de l'exercici 3 vegades/setmana, amb sessions que no excedissin els 60 minuts. Aquest enfocament és coherent amb un programa d'exercici que ha demostrat millora significativa dels símptomes en pacients depressius [182].

### Limitacions i barreres de la implementació de l'exercici físic en el pla terapèutic dels pacients amb depressió:

Tot i que un nombre significatiu d'estudis han explorat els efectes de l'exercici sobre la depressió en diverses poblacions, incloent-hi dones, gent gran, adolescents i pacients amb diferents malalties, hi ha hagut una exploració limitada de les diferències individuals en l'eficàcia de l'exercici per a la depressió.

Una revisió de l'estat actual de la recerca entorn l'exercici físic i en persones amb depressió [84] indica que les variables demogràfiques clau, com el sexe i l'edat, encara necessiten ser examinades més a fons en el context de l'exercici i la depressió. Per exemple, no queda clar si existeixen diferències de sexe en l'eficàcia del tractament de la depressió quan homes i dones segueixen el mateix protocol d'exercici, o si els adults grans experimenten els mateixos beneficis de l'exercici que els adults joves. Tot i que la literatura existent pot estudiar aquests aspectes, hi ha un buit en l'exploració completa de la influència del sexe i l'edat en l'eficàcia de l'exercici com a tractament per a la depressió. Per tant, es necessiten més investigacions en aquestes àrees per obtenir una comprensió més matisada. Només així es podran desenvolupar progra-



## 2

mes d'exercici personalitzats per optimitzar els resultats del tractament per a homes i dones per separat, així com per a diferents grups d'edat. Al mateix temps, les intervencions que impliquen el cos i la ment han rebut una creixent atenció en els últims anys, però els mecanismes implicats, així com la durada i freqüència necessàries per mostrar eficàcia terapèutica encara estan per determinar. Finalment, les intervencions clíniques basades en l'exercici físic han de tenir en compte la complexitat d'aplicació en pacients amb símptomes depressius que sovint tenen comorbiditats.

Tanmateix, és difícil inculcar hàbits d'exercici físic en persones amb depressió, especialment en les fases agudes de la malaltia, en els pacients més greus i/o amb inhibició psicomotora. La medicina digital (e-salut) ha desenvolupat aplicacions mòbils i programari gestionats a través de diverses plataformes, com ara llocs web, dispositius portàtils, telèfons intel·ligents o xarxes socials. Alguns d'aquests dispositius tenen sensors que permeten la mesura contínua de l'activitat física, principalment a través d'acceleròmetres. Una revisió sistemàtica actual [85] indica que tres estudis han demostrat una reducció de la simptomatologia depressiva, a més de millores en la qualitat de vida reportada, amb l'ús de noves tecnologies.



### Hàbits alimentaris saludables en depressió

En general, la dieta -de forma semblant a l'exercici físic- pot tenir utilitat com a tractament adjuvant per millorar la simptomatologia depressiva. A continuació es resumeixen quines són les característiques en intervencions dietètiques exitoses pel tractament de la depressió identificades en dues metaanàlisis [86], [87].

#### Característiques d'intervencions dietètiques exitoses per la depressió:

- Una de les característiques, aparentment més important, és la presència o absència d'un nutricionista o dietista a través del qual s'administra la informació dietètica. D'aquesta manera, les intervencions on un professional dietètic està involucrat de forma directa amb els pacients són més exitoses, mentre que quan la informació dietètica està proporcionada per personal mèdic o investigador no causen reduccions significatives en la simptomatologia depressiva.
- Les directrius nutricionals més efectives són aquelles que s'administren de forma directa. D'aquesta manera, les intervencions administrades cara a cara (individuals o grupals) resulten més efectives en reduir la simptomatologia depressiva, en comparació amb les intervencions administrades de forma virtual.
- En referència a les mateixes directrius nutricionals, les intervencions més exitoses es basen a recomanar un augment de la ingesta de fibra (a través d'un augment en la ingesta de fruita i verdura), mentre que les intervencions menys exitoses es basen en restriccions selectives de certs grups d'aliments, com ara les carns vermelles.
- Tot i l'associació entre obesitat i depressió, les intervencions dietètiques amb l'objectiu de reduir el pes corporal o millorar certs paràmetres metabòlics (glucèmia o perfil lipídic) no causen una millora significativa de la simptomatologia depressiva,

mentre que les intervencions on l'objectiu principal no va dirigit a la pèrdua de pes o millora metabòlica, són més exitoses.

- Les intervencions dietètiques són més eficaces en dones que en homes, reduint la simptomatologia depressiva.

Aquests resultats podrien indicar que la percepció de la intervenció dietètica per part del pacient és important per l'èxit d'aquesta. Les percepcions del pacient són més favorables quan les directrius dietètiques són proporcionades per un professional en l'àmbit de la nutrició i es té l'oportunitat de discutir-les cara a cara amb el referent. A més, l'adherència també és millor quan l'objectiu és fomentar una dieta més saludable. Tot i que es desconeix com aquestes percepcions acaben influint en la millor adherència del pacient a les recomanacions dietètiques, una possibilitat seria que el pacient atorgués una major importància a les recomanacions nutricionals quan es dedica temps prioritari per tractar aquesta qüestió.

### Prevenició i tractament de l'insomni en depressió

Els símptomes d'insomni són pràcticament una constant en la depressió, afectant a més del 85% dels pacients amb un episodi depressiu major [88]. Per altra banda, l'insomni és també un factor de risc conegut de recaigudes, recurrències i de suïcidi en pacients diagnosticats de trastorns depressius [89].

#### Tractament de l'insomni en la depressió:

**Van der Zweerde et al, 2019** [90]: en aquest assaig controlat aleatoritzat es van investigar els efectes de la teràpia cognitiva-conductual per l'insomni (CBT-I) guiada online sobre la depressió i l'insomni en 104 persones amb insomni clínic i nivells de depressió subclínica. Els resultats indiquen que la CBT-I guiada online no només és eficaç per a les queixes d'insomni, sinó també per als símptomes depressius.

**Furukawa et al, 2024** [91]: metaanàlisi de CBT-I per a la depressió que inclou 4.808 participants. La CBT-I va ser més beneficiosa que la intervenció de control per a la depressió més enllà del domini del son. La CBT-I és una opció de tractament eficaç per a la depressió comòrbida amb l'insomni.

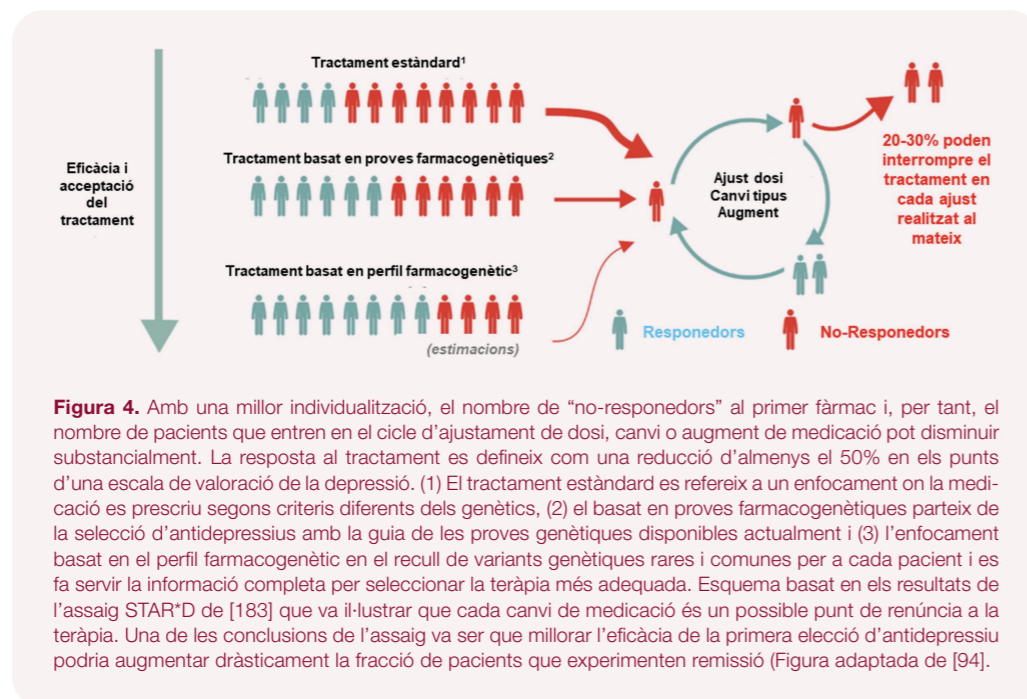
El tractament dirigit a l'insomni en el marc de la depressió pot millorar substancialment la simptomatologia depressiva i/o el curs clínic de la depressió, sol o en combinació amb altres teràpies antidepressives.

## REPTE

## 3

## Tractaments personalitzats per a la depressió

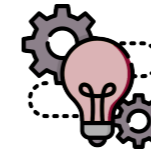
El tractament personalitzat, també conegut com a medicina personalitzada o medicina de precisió, és un enfocament mèdic que adapta les intervencions terapèutiques a les característiques individuals de cada pacient. Aquest tipus de tractament té en compte factors com la genètica, l'estil de vida, l'entorn i altres dades biomèdiques per dissenyar una estratègia terapèutica específica per a cada persona. La medicina personalitzada es basa en la idea que cada pacient és únic i que les malalties poden manifestar-se i progressar de manera diferent en cada individu. Per tant, en lloc d'aplicar un tractament estàndard per a tots els pacients amb una mateixa condició, es busca identificar les teràpies que seran més efectives i segures per a cada persona en particular, incloent-hi la perspectiva de gènere. Això es pot aconseguir mitjançant l'ús de tecnologies avançades com la seqüenciació del genoma, l'anàlisi de biomarcadors i altres tècniques òmiques. Aquest enfocament permet no només millorar l'eficàcia dels tractaments, sinó també reduir els efectes secundaris i optimitzar els resultats clínics. La medicina personalitzada està revolucionant el camp de la salut, oferint noves oportunitats per a la prevenció, el diagnòstic i el tractament de diverses malalties, incloent-hi la depressió (Figura 4).



**Figura 4.** Amb una millor individualització, el nombre de "no-responedors" al primer fàrmac i, per tant, el nombre de pacients que entren en el cicle d'ajustament de dosi, canvi o augment de medicació pot disminuir substancialment. La resposta al tractament es defineix com una reducció d'almenys el 50% en els punts d'una escala de valoració de la depressió. (1) El tractament estàndard es refereix a un enfocament on la medicació es prescriu segons criteris diferents dels genètics, (2) el basat en proves farmacogenètiques parteix de la selecció d'antidepressius amb la guia de les proves genètiques disponibles actualment i (3) l'enfocament basat en el perfil farmacogenètic en el recull de variants genètiques rares i comunes per a cada pacient i es fa servir la informació completa per seleccionar la teràpia més adequada. Esquema basat en els resultats de l'assaig STAR\*D de [183] que va il·lustrar que cada canvi de medicació és un possible punt de renúncia a la teràpia. Una de les conclusions de l'assaig va ser que millorar l'eficàcia de la primera elecció d'antidepressiu podria augmentar dràsticament la fracció de pacients que experimenten remissió (Figura adaptada de [94]).

En conseqüència, una de les vies per millorar els resultats del tractament, per exemple amb antidepressius, és la personalització de la teràpia, la selecció de la qual sol ser arbitrària [92], [93]. La premissa bàsica és que, tenint en compte les característiques individuals del pacient (en lloc d'una guia general), les probabilitats que el primer tractament seleccionat sigui efectiu podrien millorar dràsticament. Però a quines característiques cal que prestem atenció? Una part substancial de la variació en la resposta als antidepressius es pot explicar per factors genètics, pel que un possible enfocament de perfil farmacogenètic inclouria la incorporació de la informació més completa de les dades de seqüenciació de nova generació [94]. Altres propostes, per exemple, es basen en el desenvolupament de models de suport a les decisions clíniques a tractaments personalitzats a partir d'informació sobre predictors establerts de l'heterogeneïtat de la resposta al tractament de la depressió major [95].

## Potencials solucions repte 3



La manca de tractaments personalitzats i d'eines per fer-ho possible, és un repte crucial per aconseguir tractaments adequats per a la depressió. Per abordar aquest repte, és essencial considerar diverses estratègies innovadores.

A més, és crucial millorar l'efectivitat dels tractaments per a la depressió indicats a l'atenció primària. Addicionalment a la formació contínua dels metges de família en les últimes tècniques i protocols de tractament i la seva col·laboració amb especialistes en salut mental, alguns biomarcadors i eines de suport a la presa de decisions poden facilitar un seguiment més proper i una adaptació més ràpida dels tractaments segons les necessitats del pacient.

La innovació en tractaments farmacològics també és una àrea clau per millorar la personalització dels tractaments per a la depressió. La recerca en nous medicaments que tinguin menys efectes secundaris i que siguin més efectius per a diferents subtipus de depressió pot oferir noves opcions terapèutiques.

En les següents seccions explorarem la tipologia i situació actual d'aquestes estratègies innovadores que han d'incloure una necessària perspectiva de gènere.

## Detecció i determinació d'efectivitat de tractaments en depressió

Diverses eines informàtiques poden ajudar la pràctica clínica a detectar quin tractament pot resultar estadísticament més eficaç a partir de paràmetres del propi pacient. A més, l'ús de biomarcadors pot proporcionar informació sobre si un tractament resulta eficaç, i podrien ajudar a ajustar i personalitzar el tractament de la depressió.

Els sistemes de suport a la decisió clínica (CDSSs) poden ajudar a la presa de decisions de tractament gràcies a models predictius i algorismes sistemàtics que integren dades demogràfiques i de la història clínica del pacient. Aquestes eines informàtiques s'utilitzen actualment en especialitats com ara la medicina cardiovascular [96]. Un estudi de metaanàlisi [97] mostra que els metges que utilitzen els CDSSs tenen més

probabilitats de receptar un tractament apropiat. En un altre article de revisió es va concloure que aquells pacients, als quals els CDSSs els havien ajudat a determinar el tractament, se sentien més confiats sobre la seva eficàcia [98]. Tot i això, l'ús i la disponibilitat de CDSSs en la pràctica psiquiàtrica és actualment limitat [99].

Per una altra banda, una revisió recent [100] recopila informació sobre biomarcadors del sistema inflamatori i de neuroimatge que tenen potencial per informar sobre si el tractament està generant una resposta adequada. Aquest estudi conclou que, tot i que aquests biomarcadors tenen potencial en el futur per informar sobre l'efectivitat del tractament, actualment hi ha massa pocs estudis per treure conclusions fermes. Tot i això, es pot concloure que:

- Les citokines proinflamàtores IL-1 $\beta$ , la IL-6, i TNF- $\alpha$  es troben disminuïdes després del tractament antidepressiu en adolescents. No obstant això, aquesta disminució no es correlaciona de forma consistent amb una millora en la simptomatologia depressiva.
- Existeix una correlació negativa entre els nivells de la citocina antiinflamatòria IL-4 abans del tractament i la simptomatologia depressiva. A més, els nivells de IL-4 augmenten posttractament.
- Una major activació del còrtex cingulat anterior s'associaria amb una millora de la simptomatologia depressiva, mentre que una menor activació basal del CCA s'associaria amb un pitjor pronòstic, requerint un tractament més intens.
- Una disminució de la connectivitat entre regions cerebrals de la xarxa de la Red Neuronal per Defecte (Default Mode Network en anglès) posttractament, seria un biomarcador de bon pronòstic, ja que indicaria una disminució de l'hiperactivat que caracteritza a aquesta xarxa en la depressió [101].

Tot i que hi ha biomarcadors que presenten potencial per indicar una millora en els pacients depenent del tractament administrat, aquest camp està actualment subdesenvolupat i falten estudis bàsics i assajos clínics controlats per poder extreure conclusions fermes a partir d'evidència científica. El potencial ús de biomarcadors com a predictor de l'efectivitat del tractament està condicionat a si aquests poden proporcionar informació de forma més ràpida i a baix cost que la valoració clínica per part del psiquiatre.

### Noves tècniques de regulació emocional: neurofeedback i depressió

Les teràpies de regulació emocional en depressió estan evolucionant cap a enfocaments que integren eines tecnològiques i neurocientífiques, destacant el neurofeedback com una opció prometedora. A continuació, es presenta un breu resum dels enfocaments recents en aquest àmbit:

**Neurofeedback:** el neurofeedback (NF) és una tècnica que utilitza la retroalimentació de senyals cerebrals per ajudar els pacients a autoregular-se. En el cas de la depressió, es focalitza en modificar l'activitat en regions associades amb el control emocional, com l'escorça prefrontal. El NF representa una intervenció no invasiva

i transformadora en l'àmbit de l'entrenament d'interfícies cervell-ordinador en bucle tancat. El seu objectiu principal és normalitzar patrons cerebrals anormals mitjançant la promoció de l'autoregulació de l'activitat cerebral, oferint una alternativa innovadora per al tractament de la depressió i altres trastorns de l'estat d'ànim. A diferència de tractaments com els farmacològics o l'estimulació magnètica transcranial (TMS), el NF activa la participació del pacient amb efectes secundaris mínims, cosa que el fa particularment atractiu i segur per a intervencions prolongades i sostenibles.

La majoria dels estudis realitzats fins a la data han explorat els paradigmes de NF mitjançant ressonància magnètica funcional en temps real (fMRI-NF). Aquestes investigacions han mostrat resultats encoratjadors, destacant la seva efectivitat en la reducció de símptomes clínics en pacients amb trastorn depressiu major [102], [103]. No obstant això, en el context clínic, el NF basat en electroencefalografia (EEG) continua sent l'opció preferida a causa de la seva major accessibilitat i facilitat d'aplicació fora del laboratori. Els protocols de NF-EEG han posat especial èmfasi en la regulació de freqüències específiques (per a una revisió, vegeu [104]).

Recentment, [105] van aportar una innovació en el camp del NF amb la incorporació de la tècnica swLORETA (*Standardized Weighted Low-Resolution Electromagnetic Tomography*). Tot que també basada en EEG, aquesta tècnica permet localitzar amb precisió estructures cerebrals profundes implicades en la regulació emocional. Aquest enfocament avançat proporciona una major precisió en la intervenció de NF, més pròxima a la del fMRI-NR, demostrant millores importants en pacients amb depressió i símptomes d'ansietat [106], cosa que subratlla el potencial d'aquesta tècnica per abordar de manera més efectiva els circuits emocionals alterats en aquests trastorns.

#### Revisions i metaanàlisi sobre l'efectivitat del NF en la depressió:

**Fernández-Alvarez et al. 2021** [106]. Metaanàlisi que inclou 22 estudis amb un total de 896 pacients amb depressió. Conclou que el NF i el biofeedback de la variabilitat de la freqüència cardíaca estan associats a reduccions significatives dels símptomes depressius autoinformatats.

**Trambaioli et al. 2021** [107]. Revisió on s'analitzen 24 estudis de NF que inclouen protocols d'EEG i de fMRI. Destaca la tendència positiva en la millora dels símptomes depressius en comparació amb els grups de control, a més d'una millora progressiva en la qualitat metodològica dels estudis en els últims anys.

**Xia et al. 2024** [108]. Revisió que ressalta l'impacte positiu del NF en la reducció dels símptomes depressius i en el funcionament neuropsicològic, subratllant que les intervencions més prolongades solen estar associades a millors resultats clínics.

**Mindfulness i Teràpia Basada en la Compassió:** aquestes tècniques fomenten la regulació emocional mitjançant el cultiu de l'atenció plena i l'autocompassió, respectivament. Investigacions recents indiquen que la combinació de mindfulness amb NF podria millorar la gestió dels símptomes emocionals i facilitar una recuperació més estable.

**Realitat Virtual (RV):** la realitat virtual permet als pacients practicar habilitats de regulació emocional en entorns controlats i segurs. Alguns programes de RV inclouen components de NF i TCC, aconseguint resultats encoratjadors en termes de reducció de símptomes depressius i millora del control emocional.

Tot i que els resultats actuals són prometedors amb les noves tècniques de regulació emocional, persisteixen certs desafiaments, com l'heterogeneïtat en els protocols d'entrenament i les limitacions en la mida de les mostres. No obstant això, l'evidència acumulada fins a la data recolza el potencial del **neurofeedback** com una intervenció eficaç i personalitzada per al tractament de la depressió, fomentant l'autoregulació emocional i promovent un benestar psicològic durador en els pacients.

### Innovació en els tractaments farmacològics

Els esforços orientats a la millora de resultats del tractament en la depressió, no només se centren en el desenvolupament de nous tractaments farmacològics més efectius, amb un perfil d'efectes secundaris més favorable i amb un temps d'inici de l'acció antidepressiva menor; sinó que també s'han orientat al desenvolupament d'estratègies de cerca de subtipus que permetin indicar tractaments més específics i amb més probabilitat d'obtenir una resposta ràpida i completa. En aquesta línia destaquen els avenços en farmacogenètica que busquen personalitzar els tractaments segons les característiques genètiques del pacient, millorant la selecció i eficàcia del tractament i l'aplicació de procediments computacionals innovadors a grans conjunts de dades.

#### Prescripció guiada per farmacogenètica

La prescripció guiada per farmacogenòmica té el potencial de millorar els resultats dels tractaments farmacològics, principalment mitjançant l'assistència amb la identificació de variants genètiques que alteren el metabolisme dels psicofàrmacs. En aquest escenari, la identificació de polimorfismes genètics en els pacients pot ajudar els prescriptors a escollir i dosificar els medicaments per evitar efectes adversos i optimitzar l'eficàcia.

Una revisió sistemàtica recent assenyala que la prescripció generalitzada de rutina guiada per farmacogenòmica (PGx) d'antidepressius pel tractament de la depressió major, no ha demostrat millorar significativament els resultats clínics comparats amb les eines clíniques habituals com ara la qualificació de la depressió, l'ús d'escala de puntuacions, resposta i remissió. No obstant això, poblacions específiques de pacients tenen més probabilitats de beneficiar-se de la prescripció guiada per PGx, com ara pacients amb depressió resistent al tractament, intolerabilitat a múltiples antidepressius metabolitzats per CYP o aquells que reben antidepressius metabolitzats mitjançant les vies CYP2C19, CYP2D6 i CYP2B6 [109].

#### Cerca de subtipus de depressió informatius en el marc de la psiquiatria de precisió

La depressió major mostra una notable heterogeneïtat, tant en les seves manifestacions clíniques com en la neurobiologia subjacent. Clàssicament, els subtipus de depressió s'han basat en conjunts restringits de criteris predefinits i símptomes associats. La definició de subtipus de depressió, incloent-hi informació genètica i fenotípica addicional, pot reduir l'heterogeneïtat i informar pel desenvolupament de models etiològics i l'aplicació de tractaments específics. Com a exemple dels avenços en

aquesta línia, el projecte Temporal Disease Map-Based Stratification of Depression-Related Multimorbidities (TRAJECTOME) ha abordat l'objectiu de filtrar i incloure tota la informació rellevant sobre trajectòries de multimorbiditat associades a la depressió de grans cohorts de població, incloses persones amb depressió i sense, per facilitar-ne la identificació de subtipus de depressió que siguin informatius clínicament i biològicament, així com els seus diferents antecedents neurobiològics i genètics, i per tant suggerir potencials biomarcadors per al cribratge i tractaments de precisió [110]. El projecte TRAJECTOME ha identificat set clústers de multimorbiditat relacionada amb la depressió major amb perfils de factors de risc genètics i no genètics únics, destacant la implicació de processos neuroinflamatoris en la depressió i proporcionant una estratègia per subtipificar els pacients amb trastorns depressius. Això constitueix un pont entre els patrons complexos de multimorbiditat associats amb la depressió al llarg de la vida i les recomanacions individuals per a la prevenció, intervenció primerenca i personalitzada amb teràpies psicològiques, farmacològiques i/o de Neuromodulació [110].

#### Nous mecanismes d'acció i combinacions

En la darrera dècada hem assistit a l'aparició de noves molècules antidepressives amb una acció més ràpida, perfils d'efectes secundaris més favorables que els antidepressius clàssics i mecanismes d'acció que integren diverses vies de senyalització molecular (com ara els multimodals), els moduladors glutamatèrgics, altres que es focalitzen en exercir accions sobre subreceptors específics i immunomoduladors, entre altres.

Una revisió sistemàtica amb metaanàlisi amb dades de 6.751 pacients va interrogar quina és l'eficàcia i la tolerabilitat del tractament amb teràpia combinada antidepressiva en comparació amb la monoteràpia en el tractament de la depressió aguda, i si existeixen combinacions específiques preferibles a altres [111]. Es va concloure que la teràpia combinada d'un inhibidor de la recaptació d'amines biògenes amb un antagonista del presinàptic  $\alpha 2$ -autoreceptors (mianserina, mirtazapina, trazodona) pot ser una opció antidepressiva eficaç i segura de tractament per als pacients que no responen a la monoteràpia i com a possible tractament de primera línia en casos greus de depressió.

Dins les molècules en desenvolupament per al tractament de la depressió major, destaquen els antagonistes del receptor opioide kappa (KOR), com aticaprant i navacaprant [112]. Els assaigs clínics amb navacaprant com a monoteràpia i aticaprant com a teràpia adjunta, han reportat una millora significativa dels símptomes depressius i poden beneficiar clínicament les mesures de l'anhedònia. Tots dos agents semblen ben tolerats, amb la majoria d'esdeveniments adversos lleus i sense problemes de seguretat coneguts [112].

### Perspectiva de gènere en la depressió

La diferència de gènere en la depressió és una de les troballes més sòlides en la investigació de la psicopatologia. Les dones tenen taxes més altes de depressió major en comparació amb els homes; de mitjana, la proporció és de 2:1. Els factors proposats per explicar aquesta bretxa de gènere en la depressió inclouen aspectes socials i culturals que podrien incrementar l'exposició repetida de les dones a l'estrès al llarg de la seva vida [113] i tenir conseqüències biològiques en l'activitat de l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal (HPA), i canvis en els nivells de cortisol que de forma sostinguda conduirien a l'atròfia de l'hipocamp [114], especialment en presència de vulnerabilitat genètica [115].

#### Factors socioculturals

Les diferències de gènere en la **socialització** poden jugar un paper en la bretxa de gènere. Les nenes generalment són socialitzades per ser més afectuoses i sensibles a les opinions dels altres, mentre que en els nens s'emfatitzen normes com l'estoïcisme, la duresa i l'evitació de qualsevol cosa percebuda com a femenina, incloent-hi les mostres d'emoció. Així, les dones tendeixen a utilitzar un **estil d'afrontament** més centrat en les emocions en rumiar, per reflexionar sobre els seus problemes. Per la seva banda, els homes tendeixen a utilitzar un estil d'afrontament més centrat en els problemes i de distracció, per ajudar-los a oblidar els seus dilemes [116]. S'hipotetitza que aquest estil d'afrontament rumiatu podria conduir a episodis de depressió més llargs i greus i contribuir a una major vulnerabilitat de les dones a la depressió. A més, en edats posteriors, els **rols socials** de les dones també poden ser devaluats per la societat. Aquest és el cas d'aquelles dones que esdevenen mestresses de casa i mares, però també d'aquelles dones que persegueixen una carrera fora de casa i poden sentir conflictes entre el seu rol com a esposa, mare i treballadora, i poden patir dificultats laborals en la compatibilització d'aquests rols.

#### Esdeveniments estressants

Experiències com la violència física, emocional o sexual, poden augmentar significativament el risc de depressió, tant en homes com en dones. En la mesura que les dones informen de taxes més altes de victimització violenta, com per exemple la violència masclista, es pot contribuir a la diferència de gènere en la depressió [117]. Tot i que els estressors crònics han rebut menys atenció empírica que els estressors aguts, les dones també semblen estar més afectades per l'estrès crònic que els homes. Aquestes condicions d'estrès crònic inclouen la criança monoparental, les condicions de salut cròniques i la cura de familiars grans i malalts. Finalment, l'evidència científica suggereix una relació entre les dificultats econòmiques i la depressió en ambdós sexes. La pobresa és un altre estressor crònic significatiu que les dones experimenten amb més freqüència que els homes, per la desigualtat d'ingressos, accés limitat a recursos com educació i salut, que són essencials per millorar la situació econòmica i social.

La literatura científica situa l'**emergència de les majors taxes de prevalença en les dones entre els 13 i els 15 anys**. Els estudis han examinat com els factors específics de vulnerabilitat interactuen amb estressors per produir aquestes diferències

en aquestes edats [113]. Així, la confluència de canvis hormonals i neurodesenvolupamentals que varien segons el sexe durant la transició puberal poden influir en la diferència de gènere en la depressió. Per exemple, s'ha suggerit que les noies amb pubertat precoç enfronten més assetjament sexual i una percepció més negativa de la imatge corporal que els nois i les noies que passen per la pubertat a temps [114]. En la infància no hi ha diferència de gènere o fins i tot una prevalença una mica més alta de depressió entre els nens que entre les nenes. Les diferències de gènere en l'edat adulta és un àmbit que ha estat en gran part negligit en la recerca, i els pocs estudis disponibles indiquen que les diferències de gènere tendeixen a disminuir i mantenir-se estables en aquesta edat.

És important denotar que les dones són més propenses a buscar ajuda i que la depressió pot presentar-se de manera diferent en els homes, cosa que pot significar que els homes sovint siguin subdiagnosticats o mal diagnosticats. Un estudi publicat va trobar que, quan la depressió es mesurava amb aquests anomenats 'síntomes masculins', els homes en realitat tenien taxes de depressió una mica més altes (26,3% per als homes i 21,9% per a les dones [118].

## REpte

## 4

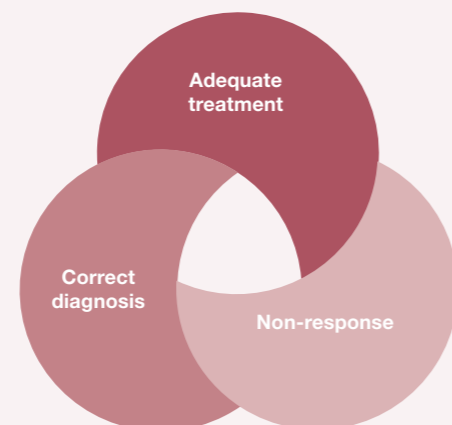
## Depressió resistent

Encara que no hi ha una definició universalment acceptada, pel terme **depressió resistent al tractament** (DRT). Generalment, es refereix a una condició en persones amb trastorn depressiu major en què la depressió no respon a almenys dos assaigs d'antidepressius, després d'un temps adequat i amb dosis terapèutiques [119]. En un estudi col·laboratiu, investigadors del CIBER de Salut Mental, van reportar el 2021 que la incidència mitjana de DRT a Espanya té una taxa de 0,93 per cada 1.000 persones, el que significa que cada any hi ha 44.000 persones noves que no han respost a diferents línies de tractament i continuen patint símptomes depressius invalidants [120].

Els pacients amb DRT solen presentar unes taxes més altes de comorbiditats psiquiàtriques, una depressió més greu, major risc de suïcidi en comparació amb aquelles persones amb depressió no resistent, subratllant la necessitat de tractaments més efectius [121]. A més, els pacients amb DRT tenen un cost superior pels sistemes de salut per pacient en comparació amb aquells amb depressió major no resistent, reflectint taxes més altes d'hospitalitzacions i múltiples assaigs de medicaments [120]. La necessitat de desenvolupar nous tractaments per a la DRT és, per tant, una imperativa tant epidemiològica com financera.

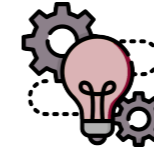
La denominada pseudoresistència fa referència a factors associats al tractament que produeixen la falsa impressió d'ineficàcia de l'antidepressiu, com per exemple baixes concentracions d'antidepressius en plasma, alguns polimorfismes associats al metabolisme de l'antidepressiu, o l'hàbit de fumar (vegeu [122] per una revisió extensa del tema) en algunes ocasions vinculades a l'ús de dosis subòptimes, preses per temps insuficient o una mala adherència al tractament. Per establir la resistència al tractament, cal confirmar simultàniament els següents punts: 1) que s'ha fet el diagnòstic psiquiàtric correcte; 2) que el pacient ha rebut un tractament adequat; 3) que els símptomes no han respost adequadament malgrat el tractament (Figura 5).

**Figura 5.** Punts per a determinar la resistència al tractament (Figura adaptada de [122]).



## Potencials solucions repte 4

El tractament de la Depressió Resistent al Tractament (DRT) suposa un repte de salut enorme.



El seu tractament s'ha enfocat històricament en la farmacoteràpia, però en les seccions posteriors es revisaran els estudis emergents cap a l'efectivitat de les psicoteràpies, com la teràpia cognitiva-conductual i teràpies de tercera generació, com a tractament adjunt als antidepressius.

A més, algunes proves recents donen suport a l'ús de farmacoteràpies adjuntes no antidepressives, com la buprenorfina i els antipsicòtics, per al tractament de la DRT.

Finalment, una gran quantitat de proves recents donen suport a l'ús d'enfocaments intervencionistes com la teràpia electroconvulsiva, la ketamina/esketamina i l'estimulació magnètica transcranial per a la DRT.

## Psicoteràpia en depressió resistent

Els avenços en psicoteràpia per al DRT en els últims anys s'han limitat en gran mesura a metaanàlisi que agreguen proves d'assaigs anteriors. D'aquestes, cal esmentar tres metaanàlisis recents que suggereixen un paper prometedor per a la psicoteràpia en el DRT, cosa que normalment es considera un pas prefarmacològic en la gestió de la depressió, en lloc d'una teràpia postfarmacològica. Tot i que cal considerar les innovacions en els abordatges combinats farmacològics o amb substàncies psicoactives i psicoteràpies [123].

**Ijaz et al. 2018** [124]. Revisió sistemàtica i una metaanàlisi de la psicoteràpia per al DRT que inclou 6 assaigs clínics aleatoritzats amb 698 pacients amb DRT. En el seu estudi, el DRT es va definir com una depressió unipolar que no havia respost a un mínim de 4 setmanes de tractament amb antidepressius. La psicoteràpia administrada a més del "tractament habitual" va produir una millora significativa en la simptomatologia depressiva en un seguiment de fins a 6 mesos. Això proporciona una evidència de qualitat moderada que la psicoteràpia millora els símptomes depressius, les taxes de resposta i la remissió.

**Van Bronswijk et al. 2019** [125]. Metaanàlisi i una metaregressió sobre qualsevol forma de psicoteràpia en persones amb DRT. Aquest estudi va abastar 7 formes de psicoteràpia en 21 assaigs que van incloure 3.539 pacients amb DRT. En aquest estudi, la DRT es va definir com un o més tractaments fallits per a un episodi índex de trastorn depressiu major. Els resultats indiquen un efecte moderat en afegir psicoteràpia al "tractament habitual" farmacoterapèutic.

**Li et al. 2018** [126]. Revisió sistemàtica i metaanàlisi sobre la teràpia cognitiva-conductual per a pacients amb DRT que inclou 6 assaigs clínics aleatoritzats amb 847 pacients amb DRT. La DRT es va definir com una resposta inadequada a almenys una "teràpia antidepressiva rutinària". En 3 dels 6 assaigs analitzats que informaven sobre la gravetat de la depressió posttractament, la teràpia cognitiva-conductual va tenir un efecte significatiu en la reducció de la gravetat de la depressió immediatament després de la intervenció, i al cap de 6 mesos postintervenció.

Tenint en compte els efectes esmentats anteriorment de la psicoteràpia sobre el **Depressió Resistent al Tractament (DRT)**, les metaanàlisis recents informen d'un paper prometedor per a la psicoteràpia. No obstant això, els autors informen de la necessitat de millorar l'evidència en l'efectivitat relativa dels diferents tipus de psicoteràpia per a la DRT, així com la necessitat de comparar entre canviar a psicoteràpia des de l'ús existent de medicació antidepressiva versus continuar amb antidepressius mentre es realitza psicoteràpia per la DRT. A més, també s'emfatitza la necessitat de recollir informació sobre la història de tractaments fallits en estudis futurs per a caracteritzar millor la mostra, la replicació en mostres més grans i períodes de seguiment més llargs.

### Tractaments antidepressius combinats

En els darrers anys, la recerca sobre tractaments farmacològics combinats per a la depressió resistent ha mostrat avenços prometedors i d'altres que han arribat a la pràctica clínica. Aquestes estratègies tenen com a objectiu abordar la resistència als tractaments tradicionals mitjançant mecanismes innovadors i combinacions que milloren l'eficàcia i redueixen els efectes secundaris. Cada cop hi ha més evidència que la combinació de tractaments farmacològics amb intervencions psicoterapèutiques millora significativament els resultats, ja que s'aborden els components biològics i els psicosocials de la depressió [127]. A continuació, es destaquen alguns desenvolupaments recents:

#### Moduladors glutamatèrgics (Ketamina/Esketamina)

L'administració de ketamina parenteral a dosis subanestèsiques ha mostrat efectes antidepressius robustos. L'esketamina intranasal, molècula derivada de la ketamina, actua sobre els receptors NMDA del sistema glutamatèrgic, oferint efectes antidepressius ràpids i duradors en pacients amb depressió resistent. Es combinen amb antidepressius orals per consolidar la resposta clínica [127], [128].

#### Psicodèlics

Altres substàncies com la psilocibina són investigades pels seus efectes serotoninèrgics i la seva capacitat d'induir plasticitat neuronal. Encara que no estan àmpliament disponibles, representen una esperança futura per als casos més complexos, particularment administrats en combinació amb psicoteràpia [129]. Aquestes evidències preliminars han comportat canvis reguladors a alguns països, com ara Austràlia, per permetre el seu ús terapèutic a l'entorn sanitari [130].

Una revisió dels assaigs oberts va mostrar una disminució robusta dels símptomes depressius després de l'administració única de psilocibina. Aquestes troballes proporcionen proves preliminars de l'eficàcia dels antidepressius amb la psicoteràpia assistida per psilocibina, però, calen estudis addicionals per avaluar la seguretat i l'eficàcia i per optimitzar els protocols de tractament [131].

### Comparació de combinacions en depressió resistent

Una revisió amb metaanàlisi d'assajos clínics aleatoritzats i controlats amb placebo d'estratègies de combinació d'antidepressius amb esketamina, potenciació amb antipsicòtics o liti en episodis depressius majors va concloure que, tot i que determinats antipsicòtics de segona i tercera generació i l'esketamina semblaven ser complements útils als antidepressius per als episodis depressius aguts, una estratègia clàssica com la potenciació amb carbonat de liti va resultar una mica més eficaç i millor tolerada [132].

Aquests avenços, com la combinació de tractaments farmacològics convencionals amb moduladors glutamatèrgics, incloent-hi intervencions psicoterapèutiques, estan redefinint el maneig de la depressió resistent, tot i que persisteixen reptes en la personalització dels tractaments i l'accessibilitat als mateixos. La investigació continua explorant dianes terapèutiques i combinacions innovadores per cobrir necessitats no satisfetes en aquesta població.

### Tècniques de neuromodulació

Les noves tècniques de neuromodulació no invasiva (NIBS) s'han proposat com una estratègia d'intervenció eficaç per la depressió. Les NIBS tenen efectes immediats sobre l'excitabilitat neuronal, però també efectes posteriors, cosa que les converteix en una eina terapèutica potencialment adequada per als trastorns mentals. No obstant això, un aspecte clau en l'avaluació de l'eficàcia de les NIBS és que la mida de l'efecte induït i la durabilitat depenen del lloc d'estimulació, la freqüència, la intensitat, el nombre de sessions d'estimulació i la forma del pols magnètic. Les NIBS inclouen:

- **L'estimulació magnètica transcranial (TMS)** on un corrent elèctric breu flueix a través d'una bobina de filferro, creant un camp magnètic que travessa el crani i indueix un corrent a la superfície del còrtex, despolaritzant les neurones o els seus axons. Això provoca alteracions en els patrons d'activació de les poblacions neuronals més profundes associada a millora clínica.
- **L'estimulació transcranial amb corrent directe (tDCS)** utilitza corrents elèctrics directes per estimular una àrea cortical específica. En l'aplicació de la tDCS a la depressió, l'ànode es col·loca sobre l'escorça prefrontal dorsolateral esquerra, amb l'objectiu d'augmentar-ne l'activitat local i restaurar el funcionament normal [133]. El càtode es col·loca sobre el prefrontal contra el lateral dret, a la zona supraorbital o frontotemporal dreta, cosa que produeix distribucions de corrent diferents i dels quals es desconeixen els efectes clínics derivats.

Per altra banda, existeixen altres **tècniques de neuromodulació invasiva** pel tractament de la depressió, especialment en casos d'elevada gravetat. Aquestes inclouen:

- **La Teràpia Electroconvulsiva (TEC)** implica l'aplicació de corrents elèctrics al cervell per induir convulsions controlades i es realitza sota anestèsia general. La TEC que es practica en l'actualitat és un procediment molt segur i és el tracta-

ment més ràpid i efectiu conegut per la depressió major, particularment en depressius greus, amb característiques melancòliques o amb idees suïcides [134].

- **L'estimulació cerebral profunda (ECP)** és una tècnica quirúrgica que implica la implantació d'elèctrodes en regions específiques del cervell. No obstant això, aquesta és en l'actualitat una tècnica aplicada de forma experimental en el tractament de la DRT, pel que no serà tractada en el present manual. La potencial aplicació d'aquesta tècnica a la DRT pot ser consultada en altres articles científics sobre el tema [135], [136].

### Tractaments amb Estimulació Magnètica Transcranial (TMS)

L'evidència procedent de la revisió de 99 assajos clínics indica que el tractament amb TMS és significativament superior al placebo pel tractament dels símptomes de la depressió, però no per a la millora de la simptomatologia cognitiva [137]. La majoria d'aquests assajos clínics han aplicat la TMS a la part esquerra de l'escorça prefrontal lateral. Un estudi de revisió posterior [138] ha investigat quina és l'associació entre la dosi d'intervencions de TMS i la resposta de canvi en la gravetat dels símptomes depressius en 5 estudis que comprenien 209 participants amb depressió. Aquest estudi indica que la major millora en la simptomatologia depressiva es va donar després de l'aplicació de 14.054 polsos administrat en un temps mitjà de 2,8 setmanes. Tot i que la corba dosi-resposta no va ser significativa, la corba ascendent fa que els autors suggereixin la possibilitat de millora clínica significativa davant l'administració d'un major nombre de polsos. Aquesta hipòtesi és congruent amb els resultats d'un estudi recent en 7.215 pacients amb depressió [139] que va observar que, en la pràctica clínica, els pacients amb tractaments més llargs que els estàndard solen mostrar una millora inicial menor i una trajectòria més gradual, i que els beneficis significatius s'acumulen amb el tractament més enllà de les 36 sessions.

En relació a l'efectivitat de les intervencions de TMS en la depressió resistent, diversos estudis s'han dedicat a avaluar l'eficàcia de la TMS per la DRT en els últims anys, la majoria utilitzant TMS repetitiva (rTMS):

**Griffiths et al., 2018** [140]. Anàlisi retrospectiva de les dades de 73 pacients amb DRT en un servei clínic del Regne Unit per avaluar l'eficàcia de la rTMS en el seu tractament. La DRT es va definir com la no resposta a dos o més cursos adequats d'antidepressius. L'estudi reporta taxes de resposta i remissió del 51,1% i 52,1%, 40,4% i 25,5%, i 35,6% i 20,8%, en relació a les mesures de la simptomatologia depressiva pretractament versus posttractament mesurada amb tres qüestionaris, cosa que indicava mides d'efecte mitjanes.

**Akpinar et al., 2022** [141]. Assaig clínic aleatoritzat per examinar l'eficàcia de la rTMS com a tractament per a la gravetat de la depressió i els símptomes d'ansietat en 38 pacients amb DRT. La DRT es va definir per ser diagnosticat amb depressió i no haver respost a almenys a dos assaigs adequats d'antidepressius. En comparació amb el grup de tractament simulat, el grup de rTMS activament estimulat va tenir una disminució significativament més gran en la gravetat de la depressió i els nivells d'ansietat.

**Blumberger et al, 2022** [142]. Assaig clínic randomitzat de no inferioritat per comparar el tractament estàndard de rTMS bilateral amb l'estimulació bilateral theta-burst

(TBS) en 87 pacients més grans de 60 anys amb DRT, establint no inferioritat per a TBS. Es remarquen els avantatges logístics d'utilitzar TBS bilateral com a tractament optimitzat que requereix 4 minuts en comparació amb rTMS que requereix 47,5 minuts per sessió i pacient.

Altres estudis han trobat una disminució en el risc de suïcidi abans i després del tractament amb TMS en absència de millores en la funció cognitiva en 30 pacients amb DRT [143], mentre que un altre estudi en 103 adolescents amb DRT no van reportar millores en la simptomatologia depressiva [144].

### Protocols de TMS consensuats?

Certes variables individuals dels pacients són informacions sovint omeses en els articles científics, cosa que dificulta elaborar protocols consensuats i adaptats a les necessitats de cada pacient. Així, per exemple, la gravetat inicial dels símptomes, el sexe, edat, o la història de tractaments anteriors s'ha proposat que podria influir en l'efectivitat de la TMS. Això fa que no existeixi un consens sobre quina ha de ser la durada o freqüència òptima dels assajos de TMS, així com sobre la intensitat de l'estimulació. Aquest és en l'actualitat un camp de recerca prioritària en TMS i depressió, juntament amb la seguretat de la seva aplicació, i els mecanismes cerebrals i de neuromodulació de la TMS [184]. Tot i que no es poden derivar conclusions fermes, existeix una creixent evidència que apunta que l'edat i la refractarietat al tractament podrien ser variables rellevants a l'hora de predir el resultat clínic en pacients amb depressió [185]. Els nous protocols de TBS són més eficients i permeten escurçar en el temps la durada del tractament sense comprometre l'eficàcia [130].

### Tractament amb estimulació transcranial amb corrent directe (tDCS)

La tDCS presenta característiques avantatjoses per a l'ús clínic, com ara la seguretat, la tolerabilitat, la facilitat d'ús, l'absència d'efectes adversos greus i la capacitat de ser utilitzat de manera remota i administrar-se al domicili del pacient [145].

Hi ha evidència que demostren que el tractament amb tDCS és significativament superior al placebo dels símptomes de la depressió, però no per a la millora de la cognició [137], [146]. La metaanàlisi més gran fins a la data que ha avaluat l'eficàcia de la tDCS en la depressió [147], mostra que els índexs de resposta i la taxa de remissió també van ser favorables a l'aplicació de la tDCS en comparació a la dels grups de pacients depressius als quals es va administrar placebo. No obstant això, l'eficàcia de la tDCS va ser modesta, mostrant efectes de mida petita a mitjana. A més, es té poca evidència respecte als efectes prolongats de la tDCS, ja que els assaigs clínics aleatoritzats que avaluen els efectes en la depressió generalment s'han dut a terme durant poques setmanes. Els quatre estudis que han realitzat un seguiment de més de 3 mesos han reportat taxes de recaiguda que oscil·len del 25-50%, però aquesta variabilitat pot causada al nombre de sessions de tDCS durant el seguiment [148], [149], [150], [151].



#### Valor terapèutic i aspectes metodològics de la tDCS

Els resultats d'un assaig multicèntric de 6 setmanes, triple cec, aleatoritzat i controlat amb placebo en pacients amb trastorn depressiu major realitzat el 2023 [186] va informar que l'ús de tDCS com a tractament addicional a la farmacoteràpia estable amb inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (sertralina) no va produir efectes antidepressius addicionals. Aquest resultat ha estimulat algunes preocupacions metodològiques que poden estar afectant els estudis en el camp de la tDCS [187]. Per exemple, manca una comprensió clara dels mecanismes subjacents i dels efectes sobre la funció cerebral, en part a causa de la gran variabilitat dels protocols experimentals, la poca especificitat de la intervenció i la manca associada de reproductibilitat en el tractament de malalties depressives. Dues preocupacions fonamentals són els requisits de dosis de la tDCS en pacients adults per millorar l'eficàcia del tractament i el potencial de l'eficàcia de mètodes personalitzats de tDCS en els trastorns depressius. Les primeres proves procedents de models de flux de corrent van mostrar que, en comparació amb el control de dosi individualitzada, la tDCS amb dosi fixa genera intensitats de camp elèctric substancialment variables i una distribució heterogènia del camp elèctric al cervell entre diferents individus [188].

#### Avenços per personalitzar l'aplicació de NIBS en la depressió

Els avenços en mètodes de **neuroimatge portàtil** fora o dins de l'entorn clínic poden ajudar a determinar quines han de ser les característiques d'aplicació de les NIBS. Aquests mètodes ofereixen la possibilitat de quantificar de forma individual la funció cerebral (ex. la connectivitat cerebral), estats hemodinàmics i fisiològics neuronals durant les sessions. L'electroencefalografia, amb una major resolució dels aspectes temporals de l'activitat neuronal en curs i les seves fluctuacions, pot utilitzar-se també per guiar l'optimització. Complementàriament al domini temporal, l'espectroscòpia funcional de l'infraroig proper permet l'examen dels canvis d'activitat en regions cerebrals localitzades i xarxes a tot el cervell. Un altre mitjà prometedor i emergent per guiar la intervenció de tDCS és l'ús d'algoritmes d'aprenentatge automàtic per proporcionar una classificació pronòstica individual del tractament amb tDCS.

#### Tractament amb teràpia electroconvulsivament (TEC)

La TEC té unes taxes de resposta del 70% al 80% i taxes de remissió del 40% al 50% o més [152]. Els pacients d'edat avançada amb depressió mostren una resposta amplificada a la TEC [153]. La superioritat de la TEC sobre la farmacoteràpia en la millora del trastorn depressiu major està ben establerta, situant-la com una potent opció de tractament agut i una modalitat de tractament de primera línia segons les últimes guies clíniques globals [154], [155]. No obstant això, hi ha pocs assaigs aleatoritzats sobre la TEC de continuació i la TEC de manteniment (TECc/m), que pretenen prevenir la recaiguda immediata durant els 6 mesos de remissió inicial, a l'any o més enllà, respectivament. Les evidències preliminars, tot i que limitades, suggereixen una eficàcia moderada de la TECc/m, juntament amb la farmacoteràpia concomitant, per prevenir la recaiguda i la recurrència dels episodis depressius durant 1 any després de la remissió de l'episodi inicial amb el tractament agut de TEC. Aquest efecte sembla ser superior als 6 mesos i a l'any, en comparació amb el tractament farmacològic exclusiu, en la prevenció de recaigudes i recurrències [156]. Tot i això, un recent estudi de cohorts danès conclou que la TECc/m, després d'un curs de TEC aguda, es va

associar amb un menor risc de reingrés hospitalari; la totalitat de l'evidència indica que s'hauria de considerar la c/mECT amb més freqüència per prevenir la recaiguda després de la TEC aguda en pacients que no han respost a altres intervencions [157].

Hi ha una evidència creixent que recolza l'eficàcia de la TEC en persones amb DRT, a través de recents assaigs clínics aleatoritzats, anàlisis retrospectives i metaanàlisis (veure revisió a [127]). A més, els estudis han explorat l'efecte de l'emplaçament de l'elèctrode [158], l'efecte de la dosi d'anestèsia en la milloria del tractament amb TEC [159] i la milloria en el risc de suïcidi [160].

#### Dèficits cognitius i TEC

Es reconeixen dèficits cognitius a curt termini després de les sessions de TEC, especialment en les àrees de la memòria, l'atenció, les habilitats d'aprenentatge, el llenguatge, la percepció espacial, les funcions executives i la velocitat de processament [189], [190], [191]. El debat sobre la durada d'aquests dèficits continua [190], [192], [193], [194], [195]. Un estudi recent recolza l'existència de dèficits cognitius a llarg termini, amb un deteriorament en la funció cognitiva global i les capacitats d'aprenentatge, mentre que la memòria, l'atenció, el llenguatge i la percepció espacial es van mantenir estables. Notablement, es van detectar millores en la funció executiva i la velocitat de processament [196]. Contràriament, un estudi recent reporta que la TEC de continuació i manteniment no té efectes minvants per a la funció cognitiva [197]. No obstant això, els resultats d'aquest últim treball s'han d'interpretar amb precaució, ja que es basen només en 9 estudis. Per altra banda, també s'ha suggerit que el grau de depressió persistent després del tractament, així com l'instrument de mesura emprat per caracteritzar el dèficit, poden ser uns factors de variabilitat a considerar a l'hora d'explicar l'afectació cognitiva que segueix a la TEC [137].

## REPTE

## 5

## Suïcidi

El suïcidi és la causa de més de 700.000 morts al món cada any, mentre que el nombre de temptatives pot ser 20 vegades més gran, assolint més de 16 milions de temptatives per any [161]. A Espanya moren cada dia 11 persones per suïcidi, el doble que per accidents de trànsit [162]. Considerant que el suïcidi és la segona causa de mort més freqüent en joves entre 15 i 29 anys a Espanya, implica que constitueix la tercera causa d'anys de vida potencials perduts (APVP), tant en home com en dones [163].

Els factors de risc associats més estretament al suïcidi són les temptatives autolítiques prèvies, la malaltia mental —especialment la depressió, que incrementa fins a 20 vegades el risc de suïcidi—, el consum de substàncies —sobretot l'alcohol— i algunes circumstàncies socials com la solitud, que limiten també les possibilitats de rebre ajuda [164]. Hi ha altres factors distals associats al risc de suïcidi, com el baix nivell socioeconòmic o educatiu i l'ocupacional, que tenen menys risc relatiu, però que, com presenten una major prevalença poblacional, poden arribar a tenir un risc poblacional atribuïble similar al dels factors proximals. Per tant, el pes dels factors distals pot ser semblant al d'alguns dels factors proximals en termes de prevenció a nivell poblacional [165].

La conducta suïcida és un procés complex on intervenen factors de vulnerabilitat biològica en interacció amb factors externs, segons el model vulnerabilitat-estrès [166]. En la Taula 2 s'exposen els factors de risc de vulnerabilitat que tenen una associació estadística més forta i una major qualitat de l'evidència científica. Entre els factors de risc figuren els trastorns mentals i neuropsiquiàtrics en general, tot i que la depressió està present en més de la meitat dels casos de mort per suïcidi. Entre els factors precipitants que provoquen estrès i s'associen al suïcidi amb major qualitat en l'evidència científica, destaquen l'abús d'alcohol i d'altres drogues, l'accés a mètodes potencialment letals i els esdeveniments vitals estressants.

Tipus de factors de risc	Fortalesa de l'associació	Qualitat de l'evidència*
<b>Precipitants:</b>		
Abús d'alcohol i drogues	+++	Alta
Accés a mètodes letals	++	Alta
Esdeveniments vitals estressants	++	Alta
Diagnòstic recent de malaltia terminal i/o dolor crònic	++	Moderada
Impacte de mitjans de comunicació	+	Moderada
<b>Predisponents:</b>		
Trastorns mentals (depressió) y neuropsiquiàtrics	+++	Alta
Antecedents familiars de suïcidi	+++	Alta
Antecedents de Temptatives de Suïcidi	++	Alta
Traumes i abús infantil	++	Moderada
Nivell socioeconòmic baix	+	Baixa

**Taula 2.** Factors de risc de suïcidi i qualitat de l'evidència científica.

\* Nivells de qualitat de l'evidència. Alta: assaigs clínics aleatoritzats o estudis quasi experimentals; Moderada: estudis d'associació replicats en diferents entorns; Baixa: estudis d'associació aïllats. (Adaptació de [198]).

En els països occidentals, durant l'any previ a la mort per suïcidi, aproximadament una tercera part de les persones va contactar amb un especialista en salut mental i més d'un 80% amb un professional d'atenció primària. A Catalunya, fins a un 50% dels casos va contactar amb els serveis d'atenció primària durant el mes previ a la mort. Això ens ha de fer pensar que hi ha oportunitats significatives per a identificar als individus de major risc de suïcidi quan es visiten en l'atenció primària. Cal considerar a l'atenció primària com un nivell assistencial on s'observa una gran finestra d'oportunitat temporal per la detecció del risc de suïcidi en persones amb depressió. A partir de la detecció del risc suïcida, caldria realitzar una gestió més adequada del problema de salut i involucrar-los en els programes de tractament especialitzats conjuntament amb els equips de salut mental.

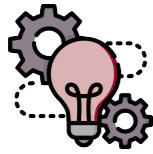
#### Punts clau sobre la prevenció del suïcidi:

- El suïcidi és la principal causa de mort externa al nostre país, responsable de més de 700.000 morts anuals a tot el món i es considera un seriós problema de salut pública. A Espanya cada dia moren 11 persones per suïcidi, el doble que per accidents de trànsit.
- Fins a un 90% dels casos de mort per suïcidi estan relacionats amb la malaltia mental i en més del 60% es tracta de depressió, factor que incrementa la ràtio de mortalitat fins a 20, molt per sobre que altres trastorns mentals.
- Les temptatives de suïcidi són el factor de risc més important en la mort per suïcidi i podrien disminuir en almenys una tercera part si es pogués prevenir la depressió.

## 5

- L'avaluació del risc de suïcidi mitjançant una entrevista experta permet formular un pla terapèutic i un pla de seguretat de prevenció.
- La prevenció efectiva del suïcidi és possible mitjançant la implementació de programes multisectorials que combinen, de forma sinèrgica, intervencions universals a la població general, selectives en els grups més vulnerables i indicades en els grups d'alt risc, entre els quals destaquen aquells que mostren idees o conductes suïcides.
- Les estratègies més efectives des de la salut pública són: a) la restricció de mitjans letals; b) el desenvolupament d'aptituds socioemocionals per a la vida en adolescents i, c) la intervenció dels mitjans de comunicació per impulsar una informació més responsable sobre el suïcidi.
- Des de l'àmbit sanitari, les intervencions amb més evidència experimental són: a) el tractament farmacològic i psicoterapèutic adequat de la depressió i, b) la millora de la continuïtat assistencial a través de programes com ara el Codi Risc de Suïcidi, implementat a Catalunya des de l'any 2014.

## Potencials solucions repte 5



El suïcidi es pot prevenir. Calen programes d'intervenció integrada que estableixin accions sinèrgiques, basades en l'evidència científica disponible, sobre els diferents nivells d'actuació:

- Prevenió indicada en subjectes d'alt risc, especialment mitjançant la detecció i gestió adequada en les persones amb malalties mentals com la depressió i amb antecedents de temptatives.
- Prevenió selectiva en grups amb major vulnerabilitat (col·lectius marginats, homes d'edat avançada, dolor crònic).
- Prevenió universal, sobre tota la població a través de programes de salut pública i de lluita contra l'estigma.

Disposar de Plans Nacionals de Prevenció del Suïcidi, tal com recomana l'OMS [199] és la principal fórmula per aplicar de forma sostinguda aquests programes multinivell i poder assolir una reducció de les conductes suïcides de forma avaluable.

A continuació s'introduiran els elements essencials per detectar i monitorar els riscos de suïcidi en pacients amb símptomes depressius. També es presenta una actualització del tractament del suïcidi des de l'àmbit sanitari.

### Detecció i monitoratge del risc de suïcidi

Una intervenció essencial per la prevenció del suïcidi és **millorar la detecció i el monitoratge del risc de suïcidi en pacients amb símptomes depressius que són atesos a l'atenció primària**. Es recomana l'ús d'instruments de cribratge senzills autoadministrats pels mateixos pacients o bé per qualsevol membre de l'equip de primària (metge, infermera) com:

- L'escala asQ [167] és una prova validada que permet determinar el nivell de risc de suïcidi amb un 97% de sensibilitat [168], incloent-hi un nivell de risc alt-imminent que aconsella una avaluació en profunditat per un psiquiatre.
- El monitoratge de la resposta terapèutica de la depressió i del risc de suïcidi amb l'escala PHQ-9.

En el cas que es detecti un nivell de risc inicialment alt, ja sigui en una consulta ambulatoria o després d'una atenció en urgències per una temptativa autolítica o ideació suïcida clínicament rellevant, és fonamental assegurar l'accés a una atenció ràpida i continuada per part de professionals especialistes de salut mental. Una de les estratègies que s'han implementat amb èxit per assegurar la continuïtat assistencial de pacients identificats com d'alt risc suïcida, és l'anomenat **Codi Risc Suïcidi a Catalunya (CRS-cat)** [169]. El CRS-cat és un programa implementat des del 2014 al Sistema de Salut de Catalunya a partir de la detecció de casos d'alt risc en tots els hospitals de la comunitat catalana. El CRS-cat facilita que a totes les persones identificades amb un alt risc inicial, se'ls programi una visita ambulatoria postalta en menys de 10 dies (72 hores en menors). Amb aquest programa, les visites presencials amb un professional de salut mental es produeixen en gairebé un 80% dels casos i fins al 70% el seguiment telefònic als 30 dies per part del telèfon d'emergències sanitàries públiques (061). Aquestes accions faciliten la continuïtat del pla terapèutic indicat en el moment de l'alta, després de realitzar l'avaluació i la formulació del risc suïcida adaptada a les característiques clíniques de cada persona. A més, el CRS-cat ha permès la creació d'un registre de casos que facilita informació en temps real de les temptatives que es produeixen a tota la comunitat. La gestió clínica dels casos inclosos en el CRS-cat s'ha d'adaptar a les característiques específiques del trastorn mental que presentin, a la seva gravetat i també a altres circumstàncies personals i socials i formular-se en un Pla Terapèutic Individualitzat. El Pla Terapèutic ha d'incloure accions per a cadascun dels factors de risc de suïcidi més rellevants i que són modificables.

Una acció innovadora en el nostre medi és la implantació sistemàtica del **Pla de Seguretat** (Taula 3), generat com a resultat de la interacció i el consens entre els pacients i els responsables del seu tractament. Aquest Pla de Seguretat permet plasmar explícitament el compromís compartit amb el terapeuta, potenciant l'aliança terapèutica, un dels factors de protecció més rellevants davant el suïcidi. D'altra banda, el Pla de Seguretat permet empoderar al pacient amb risc de suïcidi, facilitant-li eines i pautes d'actuació específiques per a detectar i afrontar amb èxit futures variacions en el seu estat clínic i en el nivell de risc. En una situació de "crisi suïcida", on s'incrementa el dolor mental i el patiment, és possible que també s'incrementi la distorsió cognitiva i es redueixi la capacitat per a prendre decisions adequades. En aquesta situació de desesperació i de limitacions per a prendre decisions apropiades, el Pla de Seguretat pot facilitar al pacient la cerca d'ajuda immediata que eviti la conducta suïcida i li permeti salvar la vida. Hi ha evidència meta-analítica que aquests tipus de plans poden reduir un terç els reintents autolítics.

**Pas 1:** Signes d'alarma (pensaments, imatges, emocions, situacions, conductes) que indiquen que pot estar iniciant-se una crisi:

1. ....
2. ....

**Pas 2:** Estratègies internes d'afrontament: Què puc fer per allunyar els problemes de la meva ment sense contactar amb una altra persona (relaxació, activitat física...)?

1. ....
2. ....

**Pas 3:** Persones i entorns socials que faciliten distracció:

1. Nom ..... Telèfon .....
2. Lloc ..... 3. Lloc .....

**Pas 4:** Persones a qui puc trucar per rebre ajuda:

1. Nom ..... Telèfon .....
2. Nom ..... Telèfon .....

**Pas 5:** Professionals o serveis amb què puc contactar en una crisi:

1. Nom del professional ..... Telèfon .....
2. Emergències locals .....
3. Telèfons de prevenció del suïcidi 24 h: 061 i/o 024

**Pas 6:** Fer l'entorn més segur:

1. ....
2. ....

El més important per mi i que em motiva a viure és: .....

**Taula 3.** Formulació del Pla de seguretat. Font: Adaptat de l'estratègia Zero Suïcidi [170].

### Tractament farmacològic i psicoterapèutic en suïcidi

**Des de l'àmbit sanitari,** el tractament farmacològic i psicoterapèutic de les persones amb depressió, tal com s'ha anat exposant en les potencials solucions als reptes anteriors, és l'acció amb major nivell d'evidència científica [171], [172]. Les persones amb DRT tenen encara un nivell de risc de suïcidi superior i, per tant, el seu abordatge ha de ser ambiciós facilitant l'accés als tractaments innovadors eficaços descrits més amunt. En relació amb els tractaments farmacològics i psicoterapèutics específics per a la prevenció del suïcidi en persones amb diagnòstic de depressió:

- a. Es disposa d'una forta evidència sobre l'efectivitat del liti en la reducció del risc de conductes suïcides en persones amb trastorns afectius. En estudis controlats amb pacients supervivents de temptatives, el liti ha demostrat un efecte antisuïcida específic comparat amb el placebo i superior al trobat amb valproat.

- b. Els estudis ecològics realitzats a gran escala amb antidepressius indiquen que l'inici del tractament no s'associa amb un increment del risc de suïcidi, com s'havia apuntat en estudis anteriors, mentre que la continuïtat del tractament antidepressiu s'associa amb una reducció del risc de conductes suïcides. El tractament amb inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) redueix el risc de temptatives de suïcidi de manera significativa especialment en pacients ancians amb depressió.
- c. En adolescents amb depressió, els resultats dels estudis no donen suport en absolut a què s'eviti l'ús d'antidepressius per un suposat increment del risc de conductes suïcides, tot i que sembla que sí que es pot incrementar el risc d'ideació suïcida inicialment. En joves, el tractament combinat de fluoxetina i teràpia cognitiva-conductual redueix el risc d'idees i conductes suïcides en comparació de l'administració de fluoxetina sola.
- d. En una revisió recent d'estudis sobre l'efectivitat de diverses intervencions sobre l'efecte antisuïcida immediat i a curt termini en pacients en situació de crisi suïcida, el tractament amb ketamina va reduir la ideació suïcida durant la primera setmana en pacients adults amb depressió. Els estudis amb Esketamina IN -indicada en la DRT- no han pogut demostrar un efecte antisuïcida en estudis controlats amb placebo, però l'efectivitat en casos de DRT amb major risc de suïcidi ha d'estimular nous estudis sobre el seu potencial.
- e. La teràpia electroconvulsiva (TEC) és efectiva en el control del risc de suïcidi agut en pacients amb depressió greu, especialment amb alt risc de suïcidi. A més, redueix el risc de reintents en el futur.
- f. Els estudis metaanalítics sobre l'eficàcia dels tractaments psicoterapèutics en la prevenció del suïcidi mostren que, al final del període de tractament, les intervencions dirigides a les conductes suïcides i que faciliten estratègies d'afrontament específiques tenen millors resultats que les que tracten l'ansietat i la depressió, encara que les diferències disminueixen als 12 mesos. Les intervencions de teràpia cognitiva-conductual redueixen els pensaments suïcides, probablement a través de la reducció de la desesperança. Les teràpies cognitives basades en mindfulness, també assoleixen millores simptomàtiques i de la competència per resoldre problemes en les persones amb risc de suïcidi. La teràpia dialèctica-conductual, desenvolupada inicialment en pacients amb trastorn límit de la personalitat, també ha demostrat una reducció de les temptatives en diversos estudis, però amb una mida de l'efecte menor.
- g. Els estudis basats en internet per administrar tractaments psicosocials requereixen més replicació experimental, però poden ser una oportunitat d'accedir a tractaments eficaços per a determinats grups de pacients amb depressió que no es podrien beneficiar de la psicoteràpia d'una altra manera. La taxa d'abandonament de les intervencions per internet és significativament elevada, però es redueix si es fa una supervisió d'un terapeuta (teràpies guiades) [173].

## Conclusions

El present informe ha escollit 5 reptes i les potencials solucions que, d'acord amb l'evidència científica disponible, poden contribuir a millorar l'atenció efectiva i facilitar l'abordatge integral de les persones amb depressió.

Les potencials solucions plantejades ens porten a generar noves preguntes necessàries per a l'avaluació de la factibilitat d'aplicació futura, com per exemple:

- Disposem del suport necessari (ex. temps i eines) per a contribuir a avançar en la recerca dirigida a millorar la comprensió dels mecanismes individuals subjacents a la depressió, optimitzant-se i personalitzant-ne els tractaments? Sabem/podem recollir i proporcionar dades dels nostres pacients de forma sistemàtica? Sabem com implicar persones amb risc o diagnòstic de depressió en els estudis?
- Tenim al nostre abast eines per promoure la consciència i la psicoeducació sobre la depressió? Contrastem amb els nostres usuaris de salut mental el seu coneixement, creences, preocupacions i expectatives entorn de la depressió?
- Involucrem a les persones amb risc o diagnòstic de depressió en el disseny i la implementació de serveis i tractaments per assegurar que les seves necessitats i preferències siguin considerades? Sabem com involucrar al pacient en la presa de decisions clíniques sobre el seu trastorn?
- Treballem en equips coordinats per promoure l'abordatge integral de la persona? Podem comptar en aquests equips amb professionals de la salut física, nutrició, psicologia, serveis socials, experts en abordatges digitals i comunitats locals?
- Disposem de programes d'intervenció integrada que estableixin sinergies sobre els diferents nivells d'actuació en relació amb el risc de suïcidi incrementat que presenten les persones amb depressió? Sabem com avaluar el risc de conducta suïcida incrementat d'aquests pacients en tots els nivells assistencials i molt especialment a l'atenció primària?

Per abordar l'elevada prevalença de la depressió i l'enorme càrrega sanitària, social i econòmica a la població, és essencial desenvolupar un ecosistema eficaç per a l'atenció d'aquesta condició en els sistemes públics de salut. Un ecosistema que impulsi una anàlisi profunda sobre quines han de ser les estratègies prioritzades per tenir més potencial per induir canvis significatius que garanteixin un tractament solidari, no estigmatitzant, accessible, equitatiu i eficaç, basat en l'evidència científica.

## Referències

- [1] J. Arias-de la Torre, G. Vilagut, V. Martín, A. J. Molina, and J. Alonso, "Prevalence of major depressive disorder and association with personal and socio-economic factors. Results for Spain of the European Health Interview Survey 2014–2015," *J Affect Disord*, vol. 239, pp. 203–207, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jad.2018.06.051.
- [2] M. Navío Acosta and V. Pérez Sola, *Depresión y Suicidio 2020. Documento estratégico para la promoción de la Salud Mental*, 1ª. 2020.
- [3] A. Sicras-Mainar, J. Mauriño, L. Cordero, M. Blanca-Tamayo, and R. Navarro-Artieda, "Costes y factores asociados a las respuestas óptima y subóptima al tratamiento del trastorno depresivo mayor en atención primaria," *Aten Primaria*, vol. 44, no. 11, pp. 667–675, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.aprim.2012.04.007.
- [4] D. McDaid, A.-L. Park, and M. Knapp, "Commissioning Cost-Effective Services for Promotion of Mental Health and Wellbeing and Prevention of Mental Ill-Health," 2017. [Online]. Available: [www.facebook.com/PublicHealthEngland](http://www.facebook.com/PublicHealthEngland)
- [5] M. Knapp, D. McDaid, and M. Parsonage, *Mental health promotion and mental illness prevention: The economic case*, 1ª. Department of Health, London, 2011.
- [6] D. Chisholm *et al.*, "Scaling-up treatment of depression and anxiety: A global return on investment analysis," *Lancet Psychiatry*, vol. 3, no. 5, pp. 415–424, May 2016, doi: 10.1016/S2215-0366(16)30024-4.
- [7] P. Cuijpers, Filip Smit, and T. A. Furukawa, "Most at-risk individuals will not develop a mental disorder: the limited predictive strength of risk factors," *World Psychiatry*, vol. 20, no. 2, pp. 223–224, Jun. 2021, doi: 10.1002/wps.20851.
- [8] V. J. Clemente-Suárez, A. I. Beltrán-Velasco, L. Redondo-Flórez, A. Martín-Rodríguez, and J. F. Tornero-Aguilera, "Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review," Jun. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/nu15122749.
- [9] P. P. Cavicchia *et al.*, "A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein," *Journal of Nutrition*, vol. 139, no. 12, pp. 2365–2372, Dec. 2009, doi: 10.3945/jn.109.114025.
- [10] A. P. Matison, K. A. Mather, V. M. Flood, and S. Reppermund, "Associations between nutrition and the incidence of depression in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of prospective observational population-based studies," Sep. 01, 2021, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.arr.2021.101403.
- [11] C. Lassale *et al.*, "Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies," Jul. 01, 2019, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/s41380-018-0237-8.
- [12] M. M. Lane *et al.*, "Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: Umbrella review of epidemiological meta-analyses," *BMJ*, 2024, doi: 10.1136/bmj-2023-077310.
- [13] M. Reales-Moreno *et al.*, "Ultra-Processed Foods and Drinks Consumption Is Associated with Psychosocial Functioning in Adolescents," *Nutrients*, vol. 14, no. 22, 2022, doi: 10.3390/nu14224831.
- [14] Y. Guo, K. Li, Y. Zhao, C. Wang, H. Mo, and Y. Li, "Association between long-term sedentary behavior and depressive symptoms in U.S. adults," *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-55898-6.
- [15] M. Rodríguez-Ayllon *et al.*, "Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis," Sep. 01, 2019, *Springer International Publishing*. doi: 10.1007/s40279-019-01099-5.
- [16] Y. Jiang, M. Zhang, and J. Cui, "The relationship between sedentary behavior and depression in older adults: A systematic review and meta-analysis," Oct. 01, 2024, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.jad.2024.07.097.
- [17] L. Jiang *et al.*, "Association of Sedentary Behavior With Anxiety, Depression, and Suicide Ideation in College Students," *Front Psychiatry*, vol. 11, Dec. 2020, doi: 10.3389/fpsy.2020.566098.
- [18] X. Wang, Y. Li, and H. Fan, "The associations between screen time-based sedentary behavior and de-

- pression: a systematic review and meta-analysis," *BMC Public Health*, vol. 19, no. 1, Nov. 2019, doi: 10.1186/s12889-019-7904-9.
- [19] Y. Huang *et al.*, "Sedentary behaviors and risk of depression: a meta-analysis of prospective studies," Dec. 01, 2020, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41398-020-0715-z.
- [20] O. Remes, J. Francisco, and P. Templeton, "Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature," *Brain Sci*, vol. 11, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/brainsci11121633.
- [21] W. R. Yates *et al.*, "Clinical features of depressed outpatients with and without co-occurring general medical conditions in STAR\*D," *Gen Hosp Psychiatry*, vol. 26, no. 6, pp. 421–429, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.genhosppsy.2004.06.008.
- [22] M. E. Thase, "Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 77, pp. 22–27, 2016, doi: 10.4088/JCP.14077su1c.04.
- [23] L. Li, C. Wu, Y. Gan, X. Qu, and Z. Lu, "Insomnia and the risk of depression: A meta-analysis of prospective cohort studies," *BMC Psychiatry*, vol. 16, no. 1, Nov. 2016, doi: 10.1186/s12888-016-1075-3.
- [24] D. Riemann *et al.*, "Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future," Aug. 01, 2022, *John Wiley and Sons Inc*. doi: 10.1111/jsr.13604.
- [25] C. Baglioni *et al.*, "Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies," Dec. 2011. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011.
- [26] R. Kathryn McHugh and R. D. Weiss, "Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders."
- [27] K. M. Kendall *et al.*, "The genetic basis of major depression," *Psychol Med*, vol. 51, no. 13, pp. 2217–2230, Oct. 2021, doi: 10.1017/S0033291721000441.
- [28] K. Kroenke, R. L. Spitzer, and J. B. Williams, "The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure.," *J Gen Intern Med*, vol. 16, no. 9, pp. 606–613, Sep. 2001, doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
- [29] M. L. Barrigon *et al.*, "One-Week Suicide Risk Prediction Using Real-Time Smartphone Monitoring: Prospective Cohort Study," *J Med Internet Res*, vol. 25, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.2196/43719.
- [30] G. Anmella *et al.*, "Vickybot, a Chatbot for Anxiety-Depressive Symptoms and Work-Related Burnout in Primary Care and Health Care Professionals: Development, Feasibility, and Potential Effectiveness Studies," *J Med Internet Res*, vol. 25, 2023, doi: 10.2196/43293.
- [31] E. Sükei, A. Norbury, M. M. Perez-Rodríguez, P. M. Olmos, and A. Artés, "Predicting emotional states using behavioral markers derived from passively sensed data: Data-driven machine learning approach," *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 9, no. 3, Mar. 2021, doi: 10.2196/24465.
- [32] Y. Rykov, T. Q. Thach, I. Bojic, G. Christopoulos, and J. Car, "Digital biomarkers for depression screening with wearable devices: Cross-sectional study with machine learning modeling," *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 9, no. 10, Oct. 2021, doi: 10.2196/24872.
- [33] Y. Tazawa *et al.*, "Evaluating depression with multimodal wristband-type wearable device: screening and assessing patient severity utilizing machine-learning," *Heliyon*, vol. 6, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03274.
- [34] C. A. Monteiro, G. Cannon, M. Lawrence, M. L. Costa Louzada, and P. P. Machado, *Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2019. [Online]. Available: <http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules>
- [35] C. A. Monteiro *et al.*, "NOVA. The Star Shines Bright (Food Classification. Public Health)," *World Nutrition*, vol. 7, no. 1–3, pp. 28–38, 2016, [Online]. Available: <https://worldnutritionjournal.org/index.php/w/article/view/5>
- [36] S. E. Chiuve *et al.*, "Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease," *Journal of Nutrition*, vol. 142, no. 6, pp. 1009–1018, Jun. 2012, doi: 10.3945/jn.111.157222.
- [37] U. E. Lang, C. Beglinger, N. Schweinfurth, M. Walter, and S. Borgwardt, "Nutritional aspects of depression," 2015, *S. Karger AG*. doi: 10.1159/000430229.
- [38] J. Matta *et al.*, "Dietary restrictions and depressive symptoms: Longitudinal results from the constances cohort," *Nutrients*, vol. 12, no. 9, pp. 1–14, Sep. 2020, doi: 10.3390/nu12092700.
- [39] I. S. Kohl, V. C. Luft, A. L. Patrão, M. del C. B. Molina, M. A. A. Nunes, and M. I. Schmidt, "Association between meatless diet and depressive episodes: A cross-sectional analysis of baseline data from the longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil)," *J Affect Disord*, vol. 320, pp. 48–56, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.jad.2022.09.059.
- [40] J. E. Gangwisch *et al.*, "High glycemic index diet as a risk factor for depression: Analyses from the Women's Health Initiative," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 102, no. 2, pp. 454–463, Aug. 2015, doi: 10.3945/ajcn.114.103846.
- [41] S. T. Stahl, S. M. Albert, M. Amanda Dew, M. H. Lockovich, and L. F. Charles Reynolds, "Treatment in Psychiatry Coaching in Healthy Dietary Practices in At-Risk Older Adults: A Case of Indicated Depression Prevention," 2014.

- [42] J. Sarris *et al.*, "Multiple lifestyle factors and depressed mood: a cross-sectional and longitudinal analysis of the UK Biobank (N = 84,860)," *BMC Med*, vol. 18, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12916-020-01813-5.
- [43] A. Sánchez-Villegas *et al.*, "A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project," *BMC Med*, vol. 13, no. 1, Sep. 2015, doi: 10.1186/s12916-015-0428-y.
- [44] T. Miki *et al.*, "Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: The Furukawa Nutrition and Health Study," *Nutrition*, vol. 31, no. 5, pp. 686–690, 2015, doi: 10.1016/j.nut.2014.11.002.
- [45] G. Mammen and G. Faulkner, "Physical activity and the prevention of depression: A systematic review of prospective studies," *Am J Prev Med*, vol. 45, no. 5, pp. 649–657, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.amepre.2013.08.001.
- [46] M. X. Hu *et al.*, "Exercise interventions for the prevention of depression: A systematic review of meta-analyses," *BMC Public Health*, vol. 20, no. 1, Aug. 2020, doi: 10.1186/s12889-020-09323-y.
- [47] M. Pearce *et al.*, "Association between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis," Jun. 01, 2022, *American Medical Association*. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609.
- [48] D. Riemann *et al.*, "The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023," Dec. 01, 2023, *John Wiley and Sons Inc*. doi: 10.1111/jsr.14035.
- [49] C. Baglioni *et al.*, "The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment," *J Sleep Res*, vol. 29, no. 2, Apr. 2020, doi: 10.1111/jsr.12967.
- [50] J. Leerssen *et al.*, "Treating Insomnia with High Risk of Depression Using Therapist-Guided Digital Cognitive, Behavioral, and Circadian Rhythm Support Interventions to Prevent Worsening of Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Trial," *Psychother Psychosom*, vol. 91, no. 3, pp. 168–179, May 2022, doi: 10.1159/000520282.
- [51] L. Simon, L. Steinmetz, B. Feige, F. Benz, K. Spiegelhalder, and H. Baumeister, "Comparative efficacy of onsite, digital, and other settings for cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review and network meta-analysis," *Sci Rep*, vol. 13, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-28853-0.
- [52] T. M. Luger, J. Suls, and M. W. Vander Weg, "How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models," 2014, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.05.011.
- [53] J. Li *et al.*, "Effect of alcohol use disorders and alcohol intake on the risk of subsequent depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies," Jul. 01, 2020, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/add.14935.
- [54] M. Lejoyeux and P. Leherter, "Alcohol-use disorders and depression: Results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies," *Alcohol and Alcoholism*, vol. 46, no. 1, pp. 61–67, Jan. 2011, doi: 10.1093/alcalc/agq077.
- [55] K. Fredman Stein, J. L. Allen, R. Robinson, C. Smith, K. Sawyer, and G. Taylor, "Do interventions principally targeting excessive alcohol use in young people improve depression symptoms?: a systematic review and meta-analysis," *BMC Psychiatry*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12888-022-04006-x.
- [56] M. Zarghami, F. Taghizadeh, A. Sharifpour, and A. Alipour, "Efficacy of Smoking Cessation on Stress, Anxiety, and Depression in Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial.," *Addiction & health*, vol. 10, no. 3, pp. 137–147, Jul. 2018, doi: 10.22122/ahj.v10i3.600.
- [57] A. D. Wu, M. Gao, P. Aveyard, and G. Taylor, "Smoking Cessation and Changes in Anxiety and Depression in Adults With and Without Psychiatric Disorders," *JAMA Netw Open*, vol. 6, no. 5, p. E2316111, May 2023, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.16111.
- [58] S. Amiri, "The prevalence of depression symptoms after smoking cessation: a systematic review and meta-analysis," *J Addict Dis*, vol. 39, no. 1, pp. 109–124, 2020, doi: 10.1080/10550887.2020.1826104.
- [59] Generalitat de Catalunya, "Depressió. Canal Salut," <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/d/depressio/>.
- [60] G. S. Malhi *et al.*, "The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders," *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 55, no. 1, pp. 7–117, Jan. 2021, doi: 10.1177/0004867420979353.
- [61] I. H. Gotlib and J. Joormann, "Cognition and depression: Current status and future directions," Apr. 27, 2010. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305.
- [62] J. Wise, "NICE guidance on depression: 35 health organisations demand 'full and proper' revision," *BMJ*, vol. 361, p. k2681, Jun. 2019, doi: 10.1136/bmj.k2681.
- [63] J. C. Jakobsen *et al.*, "Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis," *BMC*

- Psychiatry*, vol. 17, no. 1, Feb. 2017, doi: 10.1186/s12888-016-1173-2.
- [64] P. L. Rock, J. P. Roiser, W. J. Riedel, and A. D. Blackwell, "Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis," 2014, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/S0033291713002535.
- [65] C. Twomey, G. O'Reilly, O. Bültmann, and B. Meyer, "Effectiveness of a tailored, integrative Internet intervention (deprexis) for depression: Updated meta-analysis," *PLoS One*, vol. 15, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0228100.
- [66] L. Martinengo *et al.*, "Self-guided cognitive behavioral therapy apps for depression: Systematic assessment of features, functionality, and congruence with evidence," Jul. 01, 2021, *JMIR Publications Inc*. doi: 10.2196/27619.
- [67] S. R. Kisely, T. Bastiampillai, S. Allison, and J. C. L. Looi, "More smoke and mirrors: Fifteen further reasons to doubt the effectiveness of headspace," *Australasian Psychiatry*, vol. 31, no. 3, pp. 282–291, Jun. 2023, doi: 10.1177/10398562231167683.
- [68] S. Wilhelm *et al.*, "Feasibility, Acceptability, and Preliminary Efficacy of a Smartphone App–Led Cognitive Behavioral Therapy for Depression Under Therapist Supervision: Open Trial," *JMIR Ment Health*, vol. 11, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.2196/53998.
- [69] G. Anmella *et al.*, "PRimary carE digital Support ToOI in mental health (PRESTO): Design, development and study protocols," *Rev Psiquiatr Salud Ment*, no. 17, pp. 114–125, 2021, doi: 10.1016/j.rpsm.2021.04.003.
- [70] A. Varga, E. Czeglédi, M. D. Tóth, and G. Purebl, "Effectiveness of iFightDepression® online guided self-help tool in depression: A pilot study," *J Telemed Telecare*, vol. 30, no. 4, pp. 696–705, Jun. 2024, doi: 10.1177/1357633X221084584.
- [71] H. Bae, H. Shin, H. G. Ji, J. S. Kwon, H. Kim, and J. W. Hur, "App-Based Interventions for Moderate to Severe Depression A Systematic Review and Meta-Analysis," 2023, *American Medical Association*. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.44120.
- [72] F. H. Rimti, R. Shahbaz, K. Bhatt, and A. Xiang, "A review of new insights into existing major depressive disorder biomarkers," Aug. 01, 2023, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18909.
- [73] R. Haapakoski, J. Mathieu, K. P. Ebmeier, H. Alenius, and M. Kivimäki, "Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1, tumour necrosis factor and C-reactive protein in patients with major depressive disorder," *Brain Behav Immun*, vol. 49, pp. 206–215, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001.
- [74] R. Strawbridge, A. H. Young, and A. J. Cleare, "Biomarkers for depression: Recent insights, current challenges and future prospects," May 10, 2017, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/NDT.S114542.
- [75] B. M. Song *et al.*, "Association between C reactive protein level and depressive symptoms in an elderly Korean population: Korean Social Life, Health and Aging Project," 2015, *BMJ Publishing Group*. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006429.
- [76] L. Orsolini, S. Pompili, S. T. Valenta, V. Salvi, and U. Volpe, "C-Reactive Protein as a Biomarker for Major Depressive Disorder?," Feb. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/ijms23031616.
- [77] E. Won and Y.-K. Kim, "Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression," *Curr Neuropharmacol*, vol. 14, pp. 665–673, 2016, doi: 10.2174/1570159X14666151208113.
- [78] E. G. Pagès, "A Framework for Objective Mental Health Assessment Using Physiological Data: From Stress Dynamics to Depression," 2024. [Online]. Available: [www.imi.europa.eu](http://www.imi.europa.eu).
- [79] A. Y. Kim *et al.*, "Automatic detection of major depressive disorder using electrodermal activity," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-35147-3.
- [80] A. Y. Kim *et al.*, "Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress," *PLoS One*, vol. 14, no. 4, Apr. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0213140.
- [81] M. S. Zitouni, S. Lih Oh, J. Vicnesh, A. Khandoker, and U. R. Acharya, "Automated recognition of major depressive disorder from cardiovascular and respiratory physiological signals," *Front Psychiatry*, Dec. 2022.
- [82] E. Aragonès, A. Caballero, and J. L. Piñol, "The INDI (INterventions for Depression Improvement) model: An effective proposal to improve the clinical results of depression in primary care," *Aten Primaria*, vol. 45, no. 4, pp. 179–180, 2013, doi: 10.1016/j.aprim.2013.01.008.
- [83] Y. Liu, G. Zhao, J. Guo, H. Qu, L. Kong, and W. Yue, "The efficacy of exercise interventions on depressive symptoms and cognitive function in adults with depression: An umbrella review," *J Affect Disord*, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.jad.2024.09.074.
- [84] L. K. Ge, Z. Huang, and G. X. Wei, "Global research trends in the effects of exercise on depression: A bibliometric study over the past two decades," Jun. 30, 2024, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32315.
- [85] M. Guerrero-Jiménez, M. Ruiz, L. Gutiérrez-Rojas, L. Jiménez-Muñoz, E. Baca-García, and A. Porrás-Segovia, "Use of new technologies for the promotion of physical activity in patients with mental illness: A systematic review," *World J Psychiatry*, vol. 13, no. 4, pp. 182–190, Apr. 2023, doi: 10.5498/wjp.v13.i4.182.

- [86] R. S. Opie, A. O'Neil, C. Itsiopoulos, and F. N. Jacka, "The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: A systematic review of randomised controlled trials," 2015, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/S1368980014002614.
- [87] J. Firth *et al.*, "The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Psychosom Med*, vol. 81, no. 3, pp. 265–280, Apr. 2019, doi: 10.1097/PSY.0000000000000673.
- [88] P. A. Geoffroy *et al.*, "Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: Prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study," *J Affect Disord*, vol. 226, pp. 132–141, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.jad.2017.09.032.
- [89] I. Vargas and M. L. Perlis, "Insomnia and depression: clinical associations and possible mechanistic links," Aug. 01, 2020, *Elsevier B.V*. doi: 10.1016/j.copsyc.2019.11.004.
- [90] T. Van Der Zweerde, A. Van Straten, M. Eftting, S. D. Kyle, and J. Lancee, "Does online insomnia treatment reduce depressive symptoms? A randomized controlled trial in individuals with both insomnia and depressive symptoms," *Psychol Med*, vol. 49, no. 3, pp. 501–509, Feb. 2019, doi: 10.1017/S0033291718001149.
- [91] Y. Furukawa *et al.*, "Cognitive behavioral therapy for insomnia to treat major depressive disorder with comorbid insomnia: A systematic review and meta-analysis," Dec. 15, 2024, *Elsevier B.V*. doi: 10.1016/j.jad.2024.09.017.
- [92] M. H. Trivedi and B. A. Kleiber, "Algorithm for the Treatment of Chronic Depression," *Journal of Clinical psychiatry*, no. 62, pp. 22–29, 2001.
- [93] Z. Zeier *et al.*, "Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing," *American Journal of Psychiatry*, vol. 175, no. 9, pp. 873–886, Sep. 2018, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111282.
- [94] M. Borczyk, M. Piechota, J. Rodriguez Parkitna, and M. Korostynski, "Prospects for personalization of depression treatment with genome sequencing Funding information Polska Akademia Nauk," *Br J Pharmacol*, no. 179, pp. 4220–4232, 2022, doi: 10.1111/bph.v179.17/issuetoc.
- [95] R. C. Kessler *et al.*, "Using patient self-reports to study heterogeneity of treatment effects in major depressive disorder," Feb. 01, 2017, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/S2045796016000020.
- [96] S. H. Hageman *et al.*, "Estimation of recurrent atherosclerotic cardiovascular event risk in patients with established cardiovascular disease: the updated SMART2 algorithm," May 07, 2022, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/eurheartj/ehac125.
- [97] T. J. Bright *et al.*, "Effect of Clinical Decision-Support Systems A Systematic Review," *Ann Intern Med*, no. 157, pp. 29–43, Apr. 2012, [Online]. Available: [www.annals.org](http://www.annals.org)
- [98] D. Stacey *et al.*, "Decision aids for people facing health treatment or screening decisions," Apr. 12, 2017, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub5.
- [99] R. Kuposov *et al.*, "Clinical decision support systems in child and adolescent psychiatry: a systematic review," Nov. 01, 2017, *Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG*. doi: 10.1007/s00787-017-0992-0.
- [100] A. Zierotin, V. Mondelli, and Z. Zajkowska, "Biomarkers associated with treatment outcome in young people with depression: A systematic review," *Neuroscience Applied*, vol. 3, p. 104082, 2024, doi: 10.1016/j.nsa.2024.104082.
- [101] A. Scalabrini *et al.*, "All roads lead to the default-mode network—global source of DMN abnormalities in major depressive disorder," *Neuropsychopharmacology*, vol. 45, no. 12, pp. 2058–2069, Nov. 2020, doi: 10.1038/s41386-020-0785-x.
- [102] K. Young, N. Fine, and T. Hendler, "fMRI neurofeedback for disorders of emotion regulation," in *fMRI Neurofeedback*, Elsevier, 2021, pp. 187–205. doi: 10.1016/b978-0-12-822421-2.00014-4.
- [103] P. Linhartová, A. Látalová, B. Kóša, T. Kašpárek, C. Schmahl, and C. Paret, "fMRI neurofeedback in emotion regulation: A literature review," *Neuroimage*, vol. 193, pp. 75–92, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.011.
- [104] A. U. Patil *et al.*, "Review of EEG-based neurofeedback as a therapeutic intervention to treat depression," Mar. 01, 2023, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.psychresns.2023.111591.
- [105] Y. C. Wu *et al.*, "The effects of swLORETA Z-score neurofeedback for patients comorbid with major depressive disorder and anxiety symptoms," *J Affect Disord*, vol. 350, pp. 340–349, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.jad.2024.01.020.
- [106] J. Fernández-Alvarez *et al.*, "Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: a meta-analysis," Jan. 15, 2022, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/S0033291721004396.
- [107] L. R. Trambaiolli, S. H. Kohl, D. E. J. Linden, and D. M. A. Mehler, "Neurofeedback training in major depressive disorder: A systematic review of clinical efficacy, study quality and reporting practices," Jun. 01, 2021, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.015.
- [108] Z. Xia, P.-Y. Yang, S.-L. Chen, H.-Y. Zhou, and C. Yan, "Uncovering the power of neurofeedback: a meta-analysis of its effectiveness in treating major depressive disorders," *Cerebral Cortex*, vol. 4, no. 34, Jun. 2024.

- [109] F. Khorassani, M. Jermain, and C. Cadiz, "Pharmacogenomic Testing to Guide Treatment of Major Depressive Disorder: A Systematic Review," *Curr Treat Options Psychiatry*, vol. 11, no. 2, pp. 123–140, Jun. 2024, doi: 10.1007/s40501-024-00316-x.
- [110] A. Gezsi *et al.*, "Unique genetic and risk-factor profiles in clusters of major depressive disorder-related multimorbidity trajectories," *Nat Commun*, vol. 15, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1038/s41467-024-51467-7.
- [111] J. Henssler, D. Alexander, G. Schwarzer, T. Bschor, and C. Baethge, "Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 300–312, Apr. 2022, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313.
- [112] S. Wong *et al.*, "Preclinical and clinical efficacy of kappa opioid receptor antagonists for depression: A systematic review," Oct. 01, 2024, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.jad.2024.07.030.
- [113] J. S. Hyde, A. H. Mezulis, and L. Y. Abramson, "The ABCs of Depression: Integrating Affective, Biological, and Cognitive Models to Explain the Emergence of the Gender Difference in Depression," *Psychol Rev*, vol. 115, no. 2, pp. 291–313, Apr. 2008, doi: 10.1037/0033-295X.115.2.291.
- [114] D. M. Sloan and A. R. Sandt, "Gender differences in depression," May 2006. doi: 10.2217/17455057.2.3.425.
- [115] A. Caspi *et al.*, "Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene," *Science (1979)*, vol. 301, no. 5631, pp. 386–389, Jul. 2003, doi: 10.1126/science.1083968.
- [116] R. Cholaneril, E. Xiang, and H. Badr, "Gender Differences in Coping and Psychological Adaptation during the COVID-19 Pandemic," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 20, no. 2, Jan. 2023, doi: 10.3390/ijerph20020993.
- [117] Generalitat de Catalunya. Departament de Salut and Ministerio de Sanidad y Política Social del Gobierno de España, *Protocol per a l'abordatge de la violència masculista en l'àmbit de la salut a Catalunya*. Barcelona, 2009. [Online]. Available: [www.gencat.cat/salut](http://www.gencat.cat/salut)
- [118] L. A. Martin, H. W. Neighbors, and D. M. Griffith, "The experience of symptoms of depression in men vs women: Analysis of the national comorbidity survey replication," *JAMA Psychiatry*, vol. 70, no. 10, pp. 1100–1106, 2013, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1985.
- [119] R. S. McIntyre *et al.*, "Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions," *World Psychiatry*, no. 22, pp. 394–412, 2023.
- [120] V. Pérez-Sola *et al.*, "Economic impact of treatment-resistant depression: A retrospective observational study," *J Affect Disord*, vol. 295, pp. 578–586, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.jad.2021.08.036.
- [121] D. L. Dunner *et al.*, "Prospective, long-term, multi-center study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 5, no. 64, pp. 688–695, May 2006.
- [122] O. D. Howes, M. E. Thase, and T. Pillinger, "Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions," Jan. 01, 2022, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41380-021-01200-3.
- [123] P. McCrone *et al.*, "Cost-effectiveness of psilocybin-assisted therapy for severe depression: Exploratory findings from a decision analytic model," *Psychol Med*, vol. 53, no. 16, pp. 7619–7626, Dec. 2023, doi: 10.1017/S0033291723001411.
- [124] S. Ijaz, P. Davies, C. J. Williams, D. Kessler, G. Lewis, and N. Wiles, "Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults," May 14, 2018, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/14651858.CD010558.pub2.
- [125] S. Van Bronswijk, N. Moopen, L. Beijers, H. G. Ruhe, and F. Peeters, "Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: A meta-analysis and meta-regression," Feb. 01, 2019, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/S003329171800199X.
- [126] J. M. Li *et al.*, "Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis," Oct. 01, 2018, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.020.
- [127] J. L. Havlik, S. Wahid, K. M. Teopiz, R. S. McIntyre, J. H. Krystal, and T. G. Rhee, "Recent Advances in the Treatment of Treatment-Resistant Depression: A Narrative Review of Literature Published from 2018 to 2023," Apr. 01, 2024, *Springer*. doi: 10.1007/s11920-024-01494-4.
- [128] A. Seshadri, L. J. Prokop, and B. Singh, "Efficacy of intravenous ketamine and intranasal esketamine with dose escalation for Major depression: A systematic review and meta-analysis," *J Affect Disord*, vol. 356, pp. 379–384, Jul. 2024, doi: 10.1016/j.jad.2024.03.137.
- [129] G. M. Goodwin *et al.*, "Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression," *New England Journal of Medicine*, vol. 387, no. 18, pp. 1637–1648, Nov. 2022, doi: 10.1056/nejmoa2206443.
- [130] J. Negrine, C. Puljević, J. Ferris, P. Liknaitzky, C. Perlman, and T. Piatkowski, "Australian psychologists' attitudes towards psychedelic-assisted therapy and training following a world-first drug down-scheduling.," *Psychiatry Resaerch*, no. 329, p. 115531, 2023.

- [131] S. Haikazian *et al.*, "Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis," Nov. 01, 2023, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115531.
- [132] G. H. Vázquez, A. Bahji, J. Undurraga, L. Tondo, and R. J. Baldessarini, "Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium," Aug. 01, 2021, *SAGE Publications Ltd*. doi: 10.1177/02698811211013579.
- [133] A. V. Sathappan, B. M. Lubner, and S. H. Lisanby, "The dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions," Mar. 08, 2019, *Elsevier Inc*. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.006.
- [134] R. Espinoza and C. Kellner, "Electroconvulsive Therapy," *New England Journal of Medicine*, no. 386, pp. 667–672, 2022.
- [135] D. D. Dougherty, "Deep Brain Stimulation: Clinical Applications," Sep. 01, 2018, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.psc.2018.04.004.
- [136] M. Figeo, P. Riva-Posse, K. S. Choi, L. Bederson, H. S. Mayberg, and B. H. Kopell, "Deep Brain Stimulation for Depression," *Neurotherapeutics*, vol. 19, no. 4, pp. 1229–1245, Jul. 2022, doi: 10.1007/s13311-022-01270-3.
- [137] M. Semkovska, H. Knittle, J. Leahy, and J. R. Rasmussen, "Subjective cognitive complaints and subjective cognition following electroconvulsive therapy for depression: A systematic review and meta-analysis," Jan. 01, 2023, *SAGE Publications Inc*. doi: 10.1177/00048674221089231.
- [138] C. C. Lundsgaard, K. Gbyl, and P. Videbech, "Blood-brain barrier permeability and electroconvulsive therapy—a systematic review," 2023, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/neu.2023.48.
- [139] T. Rowland, R. Mann, and S. Azeem, "The Efficacy and Tolerability of Continuation and Maintenance Electroconvulsive Therapy for Depression: A Systematic Review of Randomized and Observational Studies," *The Journal of ET*, no. 39, pp. 141–150, Sep. 2023.
- [140] C. Griffiths, A. O'Neill-Kerr, T. Millward, and K. da Silva, "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for depression: outcomes in a United Kingdom (UK) clinical practice," *Int J Psychiatry Clin Pract*, vol. 23, no. 2, pp. 122–127, Apr. 2019, doi: 10.1080/13651501.2018.1562077.
- [141] K. Akpınar, N. Kalkan O zhanolu, and T. Toker U urlu, "Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression," *Turk J Med Sci*, vol. 52, no. 4, pp. 1344–1354, 2022, doi: 10.55730/1300-0144.5441.
- [142] D. M. Blumberger *et al.*, "Effectiveness of Standard Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation vs Bilateral Theta Burst Stimulation in Older Adults with Depression: The FOUR-D Randomized Noninferiority Clinical Trial," *JAMA Psychiatry*, vol. 79, no. 11, pp. 1065–1073, Nov. 2022, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2862.
- [143] S. Ozcan, S. Gica, and H. Gulec, "Suicidal behavior in treatment resistant major depressive disorder patients treated with transcranial magnetic stimulation (TMS) and its relationship with cognitive functions," *Psychiatry Res*, vol. 286, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.psychres.2020.112873.
- [144] P. E. Croarkin *et al.*, "Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial," *Neuropsychopharmacology*, vol. 46, no. 2, pp. 462–469, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41386-020-00829-y.
- [145] A. R. Brunoni *et al.*, "Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: A primer," *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 41, no. 1, pp. 70–81, Jan. 2019, doi: 10.1590/1516-4446-2017-0018.
- [146] Q. Guo, L. Guo, Y. Wang, and S. Shang, "Efficacy and safety of eight enhanced therapies for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis of RCTs," *Psychiatry Res*, vol. 339, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.psychres.2024.116018.
- [147] L. B. Razza *et al.*, "A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes," Jul. 01, 2020, *Blackwell Publishing Inc*. doi: 10.1002/da.23004.
- [148] A. Alonzo, J. Fong, N. Ball, D. Martin, N. Chand, and C. Loo, "Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression," *J Affect Disord*, vol. 252, pp. 475–483, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jad.2019.04.041.
- [149] L. V. M. Aparicio *et al.*, "Transcranial direct current stimulation (tDCS) for preventing major depressive disorder relapse: Results of a 6-month follow-up," *Depress Anxiety*, vol. 36, no. 3, pp. 262–268, Mar. 2019, doi: 10.1002/da.22878.
- [150] D. M. Martin *et al.*, "Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression," *J Affect Disord*, vol. 144, no. 3, pp. 274–278, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jad.2012.10.012.
- [151] L. Valiengo *et al.*, "The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (SELECT-TDCS): Results of the crossover and follow-up phases," *Depress Anxiety*, vol. 30, no. 7, pp. 646–653, Jul. 2013, doi: 10.1002/da.22079.
- [152] R. V. Milev *et al.*, "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments," Sep. 01, 2016, *SAGE Publications Inc*. doi: 10.1177/0706743716660033.



- [153] O. Brus *et al.*, "Self-assessed remission rates after electroconvulsive therapy of depressive disorders," *European Psychiatry*, vol. 45, pp. 154–160, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.06.015.
- [154] C. H. Kellner and M. Fink, "Electroconvulsive Therapy Versus Pharmacotherapy for Bipolar Disorder," *American Journal of Psychiatry*, no. 172, p. 295, Mar. 2015.
- [155] A. Weiss *et al.*, "Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy," *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 53, no. 7, pp. 609–623, Jul. 2019, doi: 10.1177/0004867419839139.
- [156] A. Elias, A. Ang, A. Schneider, and K. George, "Family presence during electroconvulsive therapy," *Journal of ECT*, vol. 35, no. 2, pp. 91–94, Jun. 2019, doi: 10.1097/YCT.0000000000000559.
- [157] A. Jorgensen, F. Gronemann, M. Rozing, M. Jorgensen, and M. Osler, "Clinical Outcomes of continuation and Maintenance electroconvulsive Therapy," *JAMA Psychiatry*, 2024.
- [158] L. Su, Y. Jia, S. Liang, S. Shi, D. Mellor, and Y. Xu, "Multicenter randomized controlled trial of bifrontal, bitemporal, and right unilateral electroconvulsive therapy in major depressive disorder," *Psychiatry Clin Neurosci*, no. 73, pp. 636–641, 2019, doi: 10.1111/pcn.12907/full.
- [159] A. Kronsell, A. Nordenskjöld, M. Bell, R. Amin, E. Mittendorfer-Rutz, and M. Tiger, "The effect of anaesthetic dose on response and remission in electroconvulsive therapy for major depressive disorder: nationwide register-based cohort study," *BJPsych Open*, vol. 7, no. 2, Mar. 2021, doi: 10.1192/bjo.2021.31.
- [160] I. Rönqvist, F. K. Nilsson, and A. Nordenskjöld, "Electroconvulsive Therapy and the Risk of Suicide in Hospitalized Patients with Major Depressive Disorder," *JAMA Netw Open*, vol. 4, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16589.
- [161] World Health Organization, "Live Life: an implementation guide for suicide prevention in countries," 2021.
- [162] Instituto Nacional de Estadística, "Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte," Jun. 2023. [Online]. Available: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/es/pEDCM2023.htm>
- [163] I. y C. Ministerio de Economía, S. S. e I. Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, and Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, "Salud Mental y Salud Pública en España: Vigilancia Epidemiológica," Madrid, 2017. [Online]. Available: <http://publicaciones.isciii.es>
- [164] K. Yoshimasu, C. Kiyohara, and K. Miyashita, "Suicidal risk factors and completed suicide: Meta-analyses based on psychological autopsy studies," Sep. 2008. doi: 10.1007/s12199-008-0037-x.
- [165] Z. Li, A. Page, G. Martin, and R. Taylor, "Attributable risk of psychiatric and socio-economic factors for suicide from individual-level, population-based studies: A systematic review," *Soc Sci Med*, vol. 72, no. 4, pp. 608–616, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.socscimed.2010.11.008.
- [166] J. J. Mann, C. Waternaux, G. L. Haas, and K. M. Malone, "Toward a Clinical Model of Suicidal Behavior in Psychiatric Patients," *Am J Psychiatry*, vol. 156, no. 2, pp. 181–189, 1999.
- [167] National Institute of Mental Health, "Escala asQ de cribatge del risc de suïcidi."
- [168] L. M. Horowitz *et al.*, "Ask suicide-screening questions (ASQ): A brief instrument for the pediatric emergency department," *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 166, no. 12, pp. 1170–1176, Dec. 2012, doi: 10.1001/archpediatrics.2012.1276.
- [169] V. Pérez *et al.*, "The Catalonia Suicide Risk Code: A secondary prevention program for individuals at risk of suicide," *J Affect Disord*, vol. 268, pp. 201–205, May 2020, doi: 10.1016/j.jad.2020.03.009.
- [170] "Zero Suicide Program".
- [171] G. Zalsman *et al.*, "Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review," *Lancet Psychiatry*, vol. 3, no. 7, pp. 646–659, Jul. 2016, doi: 10.1016/S2215-0366(16)30030-X.
- [172] K. E. D'Anci, S. Uhl, G. Giradi, and C. Martin, "Treatments for the prevention and management of suicide," *Ann Intern Med*, vol. 171, no. 5, pp. 334–342, Sep. 2019, doi: 10.7326/M19-0869.
- [173] J. Torous *et al.*, "The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality," *World Psychiatry*, vol. 3, no. 20, pp. 318–335, Oct. 2021.
- [174] S. H. Chi, J. Y. Wang, and A. C. Tsai, "Combined association of leisure-time physical activity and fruit and vegetable consumption with depressive symptoms in older Taiwanese: Results of a national cohort study," *Geriatr Gerontol Int*, vol. 16, no. 2, pp. 244–251, Feb. 2016, doi: 10.1111/ggi.12459.
- [175] S. Mhrshahi, A. J. Dobson, and G. D. Mishra, "Fruit and vegetable consumption and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-age women: Results from the Australian longitudinal study on women's health," *Eur J Clin Nutr*, vol. 69, no. 5, pp. 585–591, May 2015, doi: 10.1038/ejcn.2014.222.
- [176] X. Shang, A. M. Hodge, W. Peng, M. He, and L. Zhang, "Are leading risk factors for cancer and mental disorders multimorbidity shared by these two individual conditions in community-dwelling middle-aged adults?," *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 6, pp. 1–15, Jun. 2020, doi: 10.3390/cancers12061700.

- [177] M. C. Angermeyer, A. Millier, C. Rémuzat, T. Refai, and M. Toumi, "Attitudes and beliefs of the French public about schizophrenia and major depression: results from a vignette-based population survey," *BMC Psychiatry*, no. 13, p. 313, 2013, [Online]. Available: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/13/313>
- [178] C. Munizza *et al.*, "Public Beliefs and Attitudes towards Depression in Italy: A National Survey," *PLoS One*, vol. 8, no. 5, May 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0063806.
- [179] T. Van Bortel *et al.*, "Anticipated and experienced stigma and discrimination in the workplace among individuals with major depressive disorder in 35 countries: Qualitative framework analysis of a mixed-method cross-sectional study," *BMJ Open*, vol. 14, no. 6, Jun. 2024, doi: 10.1136/bmjopen-2023-077528.
- [180] P. Riera-Serra *et al.*, "Detection and treatment of depressive disorder in Spanish public health system: a critical review Depression care in general population: Epidemiological studies Original Detection and treatment of depressive disorder in the spanish health system: a critical review," *Actas Esp Psiquiatr*, vol. 50, no. 4, pp. 187–95, 2022, [Online]. Available: <https://www.fundacionlopezibor.es/>
- [181] M. G. Perri *et al.*, "Adherence to exercise prescriptions: Effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency," *Health Psychology*, vol. 21, no. 5, pp. 452–458, 2002, doi: 10.1037/0278-6133.21.5.452.
- [182] C. Imboden, M. Gerber, J. Beck, E. Holsboer-Trachsler, U. Pühse, and M. Hatzinger, "Aerobic exercise or stretching as add-on to inpatient treatment of depression: Similar antidepressant effects on depressive symptoms and larger effects on working memory for aerobic exercise alone," *J Affect Disord*, vol. 276, pp. 866–876, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jad.2020.07.052.
- [183] B. N. Gaynes, D. Warden, M. H. Trivedi, S. R. Wisniewski, M. Fava, and J. Rush, "What Did STAR\*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression," *Psychiatric Services*, no. 60, pp. 1439–445, Nov. 2009.
- [184] J. Yang *et al.*, "Status and trends of TMS research in depressive disorder: a bibliometric and visual analysis," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fpsy.2024.1432792.
- [185] F. Gonterman, "A Systematic Review Assessing Patient-Related Predictors of Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depressive Disorder," 2023, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/NDT.S388164.
- [186] G. Burkhardt *et al.*, "Transcranial direct current stimulation as an additional treatment to selective serotonin reuptake inhibitors in adults with major depressive disorder in Germany (DepressionDC): a triple-blind, randomised, sham-controlled, multicentre trial," *The Lancet*, vol. 402, no. 10401, pp. 545–554, Aug. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00640-2.
- [187] S. Perrey, "How effective is transcranial direct current stimulation?," Jun. 22, 2024, *Elsevier B.V*. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00634-2.
- [188] C. Evans, C. Bachmann, J. S. A. Lee, E. Gregoriou, N. Ward, and S. Bestmann, "Dose-controlled tDCS reduces electric field intensity variability at a cortical target site," *Brain Stimul*, vol. 13, no. 1, pp. 125–136, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.brs.2019.10.004.
- [189] M. M. Vasavada *et al.*, "Short- and Long-term Cognitive Outcomes in Patients with Major Depression Treated with Electroconvulsive Therapy," *Journal of ECT*, vol. 33, no. 4, pp. 278–285, Dec. 2017, doi: 10.1097/YCT.0000000000000426.
- [190] I. M. Anderson, R. Hamish McAllister-Williams, D. Downey, R. Elliott, and C. Loo, "Cognitive function after electroconvulsive therapy for depression: Relationship to clinical response," *Psychol Med*, vol. 51, no. 10, pp. 1647–1656, Jul. 2021, doi: 10.1017/S0033291720000379.
- [191] T. Gergel, "'Shock tactics', ethics, and fear. An academic and personal perspective on the case 2," *British Journal of Psychiatry*, no. 220, Mar. 2022.
- [192] A. P. Hermida *et al.*, "Ultrasound Right Unilateral Electroconvulsive Therapy for the Treatment of the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia with Lewy Bodies," *J ECT*, vol. 1, no. 38, pp. 39–44, Mar. 2022.
- [193] S. H. Lisanby *et al.*, "Neurocognitive Effects of Combined Electroconvulsive Therapy (ECT) and Venlafaxine in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study," *American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 28, no. 3, pp. 304–316, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.003.
- [194] C. Mohn and B. R. Rund, "Neurocognitive function and symptom remission 2 years after ECT in major depressive disorders," *J Affect Disord*, vol. 246, pp. 368–375, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.jad.2018.12.083.
- [195] J. Read, C. Harrop, J. Geekie, J. Renton, and S. Cunliffe, "A second independent audit of electroconvulsive therapy in England, 2019: Usage, demographics, consent, and adherence to guidelines and legislation," *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, vol. 94, no. 3, pp. 603–619, Sep. 2021, doi: 10.1111/papt.12335.
- [196] Q. Guo *et al.*, "Long-term cognitive effects of electroconvulsive therapy in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis," Jan. 01, 2024, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115611.
- [197] M. Yoldi-Negrete, L. N. Gill, S. Olivares, A. Lauzière, M. Désilets, and S. V. Tourjman, "The effect of conti-

- uation and maintenance electroconvulsive therapy on cognition: A systematic review of the literature and meta-analysis," Nov. 01, 2022, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.jad.2022.08.005.
- [198] S. Fazel and B. Runeson, "Suicide," *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 3, pp. 266–274, Jan. 2020, doi: 10.1056/NEJMra1902944.
- [199] World Health Organization, "Suicide Prevention."
- [200] H. Kawai *et al.*, "Association of depression and smoking cessation: outcomes of an 18-year retrospective cohort study," *J Addict Dis*, 2023, doi: 10.1080/10550887.2023.2270369.
- [201] M. M. Kodl, S. S. Fu, M. L. Willenbring, A. Gravelly, D. B. Nelson, and A. M. Joseph, "The impact of depressive symptoms on alcohol and cigarette consumption following treatment for alcohol and nicotine dependence," *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 32, no. 1, pp. 92–99, Jan. 2008, doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00556.x.

