



Psicoevidencias

 psicoevidencias.es

 twitter.com/psicoevidencias

 facebook.com/psicoevidencias

Tratamientos basados en la evidencia para el TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Raquel Remesal Cobreros¹

M^ª Carmen Díaz González¹

Antonio Bordallo Aragón¹

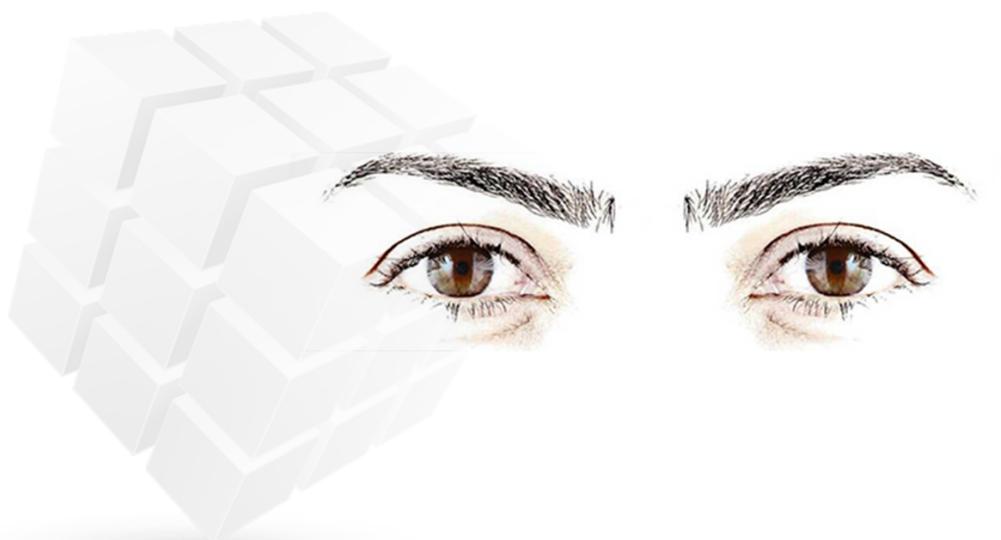
Antonio Olry de Labry Lima^{2,3}

¹ Servicio Andaluz de Salud.

² Escuela Andaluza de Salud Pública.

³ CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España.

Marzo 2019. Boletín Psicoevidencias nº 53. ISSN 2254-4046



JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD



Contenido

Con evidencia empírica de efectividad _____	1
Intervenciones farmacológicas _____	1
Intervenciones psicoterapéuticas _____	35
Otras intervenciones _____	49
Otros artículos de interés _____	60
Estrategia de búsqueda _____	67



Con evidencia empírica de efectividad

Intervenciones farmacológicas

Utilidad de la terapia de incremento de dosis

Objetivo: analizar comparativamente la eficacia, la aceptabilidad y la tolerancia de la terapia de incremento de dosis de algunos fármacos en pacientes adultos con depresión resistente al tratamiento.

Fuentes de datos: se llevó a cabo una búsqueda de las publicaciones electrónicas en PubMed, EMBASE, la Biblioteca Cochrane, Web of Science, EBSCO, PsycINFO, EAGLE y NTIS para los ensayos publicados hasta diciembre de 2013. También se revisaron varias agencias de registro de ensayos clínicos y los informes de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. No se impusieron restricciones de idioma, fecha de publicación o estado de publicación.

Selección de estudio: se incluyeron los ensayos controlados aleatorios que comparan mutuamente 11 fármacos con incremento de dosis (aripirazol, bupropión, bupropión, bupropión, bupropión, bupropión, bupropión, bupropión, bupropión, bupropión, bupropión) y con placebo para la depresión resistente al tratamiento en adultos.

Extracción de datos: la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento se definió como eficacia primaria, y la proporción de interrupción por cualquier causa, así como la interrupción por los efectos secundarios se definieron respectivamente como aceptabilidad y la tolerancia, se evaluaron con odds ratios (OR) y un modelo bayesiano de efectos aleatorios con intervalos de confianza del 95% (IC).

Resultados: un total de 48 ensayos con 6,654 participantes fueron elegidos. En términos de eficacia primaria, quetiapina (OR = 1.92; 95% IC, 1.39-3.13), aripirazol (OR = 1.85; 95% IC, 1.27-2.27), hormona tiroidea (OR = 1.84; 95% IC, 1.06- 3.56), y el litio (OR = 1.56; 95% IC, 1.05-2.55) fueron significativamente más efectivos que el placebo. Los análisis de sensibilidad indicaron que las estimaciones de eficacia para aripirazol y quetiapina fueron más sólidos que las de la hormona tiroidea y el litio. En términos de aceptación, no se encontraron diferencias significativas entre los agentes activos y el placebo. En términos de tolerancia, en comparación con placebo, quetiapina (OR = 3.85; 95% IC, 1.92-8.33), olanzapina (OR = 3.36; 95% IC, 1.60-8.61), aripirazol (OR = 2.51; 95% IC, 1.11 -7.69), y el litio (OR = 2.30; 95% IC, 1.04-6.03) fueron significativamente menos tolerados.

Conclusiones: la quetiapina y el aripirazol parecen ser las opciones más sólidas basadas en la evidencia para la terapia de incremento de dosis en pacientes con tratamiento resistente depresión, pero los médicos deben interpretar estos hallazgos con cautela, a la luz de la evidencia de posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Referencia: Zhou X, Ravindran A V, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. J Clin Psychiatry [Internet]. 2015;76(4):e487-98. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25919841>.

Metanálisis sobre el tratamiento con vortioxetina

Se estudió la eficacia y seguridad de vortioxetina, un antidepresivo aprobado para el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor (TDM), en 11 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, con una duración de tratamiento de 6/8 semanas.



Se realizó un metanálisis agregado a nivel de estudio para estimar la magnitud y la relación del efecto clínico de las dosis aprobadas de vortioxetina (5-20 mg / día). La medida de resultado primaria fue el cambio desde el inicio hasta el punto final en la puntuación total de la Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). Las diferencias con el placebo se analizaron utilizando un modelo mixto para análisis de medidas repetidas (MMMR), y también se realizó un análisis de sensibilidad utilizando la última observación realizada. Los resultados secundarios incluyeron las puntuaciones de un solo ítem de MADRS, la tasa de respuesta ($> 50\%$ de reducción en la MADRS de referencia), la tasa de remisión (MADRS ≤ 10) y las puntuaciones de las impresiones clínicas globales. En los 11 estudios, 1824 pacientes fueron tratados con placebo y 3304 con vortioxetina (5 mg / día: $n = 1001$; 10 mg / día: $n = 1042$; 15 mg / día: $n = 449$; 20 mg / día: $n = 812$).

El metanálisis de MMMR demostró que vortioxetina 5, 10 y 20 mg / día se asociaron con reducciones significativas en la puntuación total de MADRS (DELTA-2.27, DELTA-3.57 y DELTA-4.57, respectivamente; $p < 0.01$) versus placebo. Los efectos de 15 mg / día (DELTA-2.60; $p = 0.105$) no fueron significativamente diferentes del placebo. La vortioxetina 10 y 20 mg / día se asociaron con reducciones significativas en 9 de las 10 puntuaciones de un solo ítem de MADRS. El tratamiento con vortioxetina también se asoció con tasas significativamente más altas de respuesta y remisión y con mejoras significativas en otras puntuaciones relacionadas con la depresión versus placebo.

Este metanálisis de vortioxetina (5-20mg / día) en adultos con TDM respalda la eficacia demostrada en los estudios individuales, y el efecto del tratamiento aumenta con la dosis.

Referencia: Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016;26(6):979–93. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=27139079>.

Respuestas tempranas al tratamiento de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en pediatría

Objetivo: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son el tratamiento farmacológico de primera línea para el trastorno depresivo mayor pediátrico (TDM). Realizamos un metanálisis para examinar lo siguiente: el curso temporal de la respuesta a los ISRS en la depresión pediátrica; si las dosis más altas de ISRS están asociadas con una mejor respuesta en la depresión pediátrica; diferencias en la eficacia entre los agentes ISRS; y si el curso temporal y la magnitud de la respuesta a los ISRS son diferentes en pacientes pediátricos y adultos con TDM.

Método: se realizaron búsquedas en PubMed y CENTRAL para los ensayos controlados aleatorios que compararon los ISRS con el placebo para el tratamiento del TDM pediátrico. Se extrajeron datos semanales de los síntomas en los ensayos para caracterizar la trayectoria de la respuesta farmacológica a los ISRS. Las estimaciones agrupadas de los efectos del tratamiento se calcularon según las diferencias de medias estandarizadas entre los grupos de tratamiento y de placebo.

Resultados: el metanálisis incluyó 13 ensayos pediátricos de TDM con un total de 3,004 pacientes. Un modelo logarítmico que indica que los mayores beneficios de los ISRS se produjeron al inicio del tratamiento se ajustó mejor a los datos longitudinales ($\log [\text{semana}] = 0,10$; IC del 95% = 0,06-0,15, $p < 0,0001$). No hubo diferencias significativas basadas en la dosis máxima de ISRS o entre agentes de ISRS particulares. Se demostró que los ISRS tienen un beneficio menor en pediatría en comparación con la TDM en adultos.

Conclusión: las mejoras en el tratamiento del TDM pediátrico son mayores al inicio del tratamiento y son, en promedio, mínimas después de 4 semanas de farmacoterapia con ISRS en el TDM pediátrico. Se necesita más investigación utilizando los datos de pacientes individuales para examinar el poder de



la respuesta temprana de ISRS (por ejemplo, 2-4 semanas) para predecir los resultados en ensayos farmacológicos a corto plazo.

Referencia: Varigonda AL, Jakubovski E, Taylor MJ, Freemantle N, Coughlin C, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015;54(7):557–64. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=26088660>.

Eficacia del tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada

Objetivo: evaluar la eficacia a corto plazo de la liberación prolongada de venlafaxina (ER) 75-225mg / día en comparación con placebo para tratar el trastorno depresivo mayor (TDM) y examinar las asociaciones entre las características basales y los resultados de eficacia en pacientes con TDM tratados con venlafaxina ER 75 -225 mg / día.

Diseño y métodos de investigación: este metanálisis incluyó estudios publicados y no publicados a corto plazo, doble ciego, controlados con placebo, patrocinados por Wyeth / Pfizer de venlafaxina ER a dosis de hasta 225 mg / día en adultos con TDM. Todos los ensayos se realizaron antes de que el registro de ensayo fuera obligatorio.

Principales medidas de resultado: se analizó el cambio desde la línea base en la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D17) de 17 ítems a lo largo del tiempo utilizando un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas con términos para estudio, grupo de tratamiento, visita, interacción entre el grupo de tratamiento y la visita, y la puntuación de línea base como covariable. Las asociaciones entre las características clínicas y demográficas basales y la probabilidad de respuesta y remisión de HAM-D17 en la semana 8 se evaluaron mediante modelos de regresión logística, con términos de estudio, grupo de tratamiento y características iniciales en los modelos. La seguridad y la tolerancia se evaluaron en función de los eventos adversos (EA) y las discontinuaciones debidas a EA.

Resultados: el conjunto de análisis completo incluyó 1087 pacientes de cinco estudios que cumplieron con los criterios de selección. En la semana 2 y en todas las evaluaciones posteriores (valores de $p < 0,0001$) se observó una separación estadísticamente significativa entre los grupos de venlafaxina y placebo para la puntuación total de HAM-D17. No hubo interacción significativa entre el tratamiento y la puntuación inicial de HAM-D17. La probabilidad de remisión de HAM-D17 en la semana 8 disminuyó al aumentar la puntuación total inicial de HAM-D17 ($p = .0012$; OR: 0.94); sin embargo, la puntuación total de línea base HAM-D17 no predijo la respuesta. Las interrupciones debidas a los EA se informaron para el 9,4% de los pacientes tratados con venlafaxina ER en comparación con el 3,6% de los pacientes tratados con placebo. Principales limitaciones: Cinco estudios cumplieron con los criterios de inclusión. Varias diferencias en el diseño entre los estudios incluidos limitaron el análisis: un estudio no incluyó una evaluación de la semana 3 (por lo tanto, la semana 3 se eliminó del análisis), un estudio tenía dos grupos de dosis de venlafaxina ER, que se combinaron en un grupo para se combinaron el metanálisis y los estudios de dosis mixtas y flexibles fueron agrupados.

Conclusiones: venlafaxina ER 75-225mg / día redujo efectivamente los síntomas de depresión en pacientes con TDM en general y en pacientes con puntuaciones menores (≤ 23) o superiores (> 23) en la HAM-D17 al inicio del estudio.

Referencia: Thase M, Asami Y, Wajsbrot D, Dorries K, Boucher M, Pappadopulos E. A meta-analysis of the efficacy of venlafaxine extended release 75-225mg/day for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017;33(2):317–26. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27794623>.



Eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en adultos mayores

Objetivos: establecer la eficacia y seguridad comparativas de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina en adultos mayores utilizando el enfoque de metanálisis en red.

Diseño: revisión sistemática y metanálisis en red.

Participantes: individuos de 60 años o mayores.

Mediciones: se extrajeron los datos sobre la respuesta parcial (definida como una reducción de al menos el 50% en la puntuación de depresión desde el inicio) y la seguridad (mareos, vértigo, síncope, caídas, pérdida de conciencia). Se realizó un metanálisis en red bayesiano sobre los resultados de eficacia y seguridad, y se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC).

Resultados: quince ensayos controlados aleatorios fueron elegibles para su inclusión en el análisis. Citalopram, escitalopram, paroxetina, duloxetina, venlafaxina, fluoxetina y sertralina estaban representados. El informe sobre la respuesta parcial y el vértigo fue suficiente para realizar un metanálisis en red. La información sobre otros resultados fue escasa. Para la respuesta parcial, la sertralina (RR = 1.28), la paroxetina (RR = 1.48) y la duloxetina (RR = 1.62) fueron significativamente mejores que el placebo. Las intervenciones restantes produjeron RRs inferiores a 1.20. Para el mareo, la duloxetina (RR = 3.18) y la venlafaxina (RR = 2.94) fueron estadísticamente significativamente peores que el placebo. En comparación con el placebo, la sertralina tuvo el RR más bajo para el mareo (1.14) y la fluoxetina la segunda más baja (1.31). Citalopram, escitalopram y paroxetina tuvieron RR entre 1.4 y 1.7.

Conclusión: hubo evidencia clara de la efectividad de la sertralina, paroxetina y duloxetina. También parece haber una jerarquía de seguridad asociada con los diferentes antidepresivos, aunque parece haber una escasez de informes de resultados de seguridad.

Referencia: Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015;63(5):1002–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25945410>.

El tratamiento con paroxetina mostró mejoría en las subescalas psicológicas, pero no en las somáticas

Antecedentes: los metanálisis de ensayos controlados con placebo de ISRS sugieren que solo una pequeña parte del cambio observable en la depresión puede atribuirse a efectos farmacológicos "verdaderos". Pero la depresión es una construcción multidimensional, por lo que los efectos del tratamiento pueden diferir según el grupo de síntomas. Probamos la hipótesis de que los ISRS alteran de manera única los síntomas psicológicos en lugar de somáticos de depresión y ansiedad.

Método: los pacientes ambulatorios con TDM moderada a grave fueron asignados al azar para recibir paroxetina (n = 120) o placebo (n = 60).

Resultados: paroxetina superó significativamente al placebo en todas las subescalas psicológicas en las medidas del síndrome, pero no en ninguna de las subescalas somáticas. La diferencia en la reducción de la puntuación entre paroxetina y placebo fue más del doble para los síntomas psicológicos en comparación con los síntomas somáticos.

Conclusiones: paroxetina parece tener un efecto farmacológico "verdadero" en los síntomas psicológicos, pero no en los síntomas somáticos de depresión y ansiedad. La influencia de la paroxetina en los síntomas somáticos parece estar duplicada principalmente por el placebo.



Referencia: Schalet BD, Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC. Specific Pharmacological Effects of Paroxetine Comprise Psychological but Not Somatic Symptoms of Depression. PLoS One [Internet]. 2016;11(7):e0159647–e0159647. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27438078>.

A corto plazo el tratamiento con vilazodona muestra resultados prometedores

Vilazodone es una nueva molécula aprobada para el trastorno depresivo mayor (TDM). Este informe se centra en la eficacia y la tolerabilidad de la vilazodona para el TDM.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Se incluyeron un total de 1,930 pacientes de cuatro ensayos.

Una mejora significativa en la puntuación total de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) se observó en la semana 2 ($P < 0.01$) en pacientes tratados con vilazodona. Los resultados mostraron una mayor tasa de respuesta en la MADRS con vilazodona en comparación con placebo ($P < 0,001$). También hubo mayores mejoras en la Escala de Hamilton para la Ansiedad, así como en las puntuaciones de Impresión Clínica Global (gravedad de la enfermedad y mejoría de la enfermedad) desde el inicio en pacientes tratados con vilazodona en comparación con pacientes con placebo ($P < 0,001$). Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos fueron más altas con vilazodona que con placebo ($P = 0,0002$). Los eventos adversos más comunes de vilazodona fueron vómitos, náuseas, diarrea, insomnio, somnolencia, mareos y sequedad de boca ($P < 0.05$). Los efectos relacionados con el tratamiento sobre la función sexual fueron leves en comparación con el placebo en hombres ($P = 0,03$).

En conclusión, 40 mg / día de vilazodona tuvieron un inicio de respuesta rápido y mostraron una buena mejoría en los síntomas de ansiedad, así como una buena tolerabilidad durante el tratamiento a corto plazo (8-10 semanas) para el TDM. Los estudios adicionales deben centrarse en la eficacia y la tolerabilidad de la vilazodona durante un período más prolongado y deben utilizar comparadores activos.

Referencia: Shi L, Wang J, Xu S, Lu Y. Efficacy and tolerability of vilazodone for major depressive disorder: evidence from phase III/IV randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2016;10:3899–907. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27932864>.

Tratamiento con lamotrigina para la depresión unipolar y bipolar

Objetivos: resumir meta-analíticamente la efectividad y seguridad de la lamotrigina en la depresión unipolar y bipolar.

Métodos: realizamos revisiones sistemáticas de PubMed y SCOPUS (última búsqueda = 10/01/2015) de ensayos controlados aleatorios que compararon lamotrigina con placebo u otros agentes con antidepresivos Actividad en depresión unipolar o bipolar. Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios de las puntuaciones de depresión, respuesta, remisión y efectos adversos, calculando la diferencia de medias estandarizada (DME) y la relación de riesgo (RR) +/- intervalos de confianza (IC95%).

Resultados: dieciocho estudios se analizaron ($n = 2152$, duración = 9.83 semanas) en pacientes con depresión unipolar (estudios = 4, $n = 187$; monoterapia versus litio = 1, aumento de antidepresivos vs. placebo = 3) o depresión bipolar (estudios = 14, $n = 1965$; monoterapia vs. placebo = 5, monoterapia vs. litio u olanzapina + fluoxetina = 2, aumento de antidepresivos vs. placebo = 1, aumento de los estabilizadores del estado de ánimo vs. placebo = 3, aumento de los estabilizadores del estado de ánimo versus trancilpromina, citalopram o inositol = 3). La eficacia de la lamotrigina para los síntomas



depresivos no difirió significativamente en los estudios de monoterapia versus aumento (versus placebo: $p = 0,98$, $I^2 = 0\%$; vs. agentes activos: $p = 0,48$, $I^2 = 0\%$) o en pacientes unipolares vs. bipolares (versus placebo: $p = 0,60$, $I^2 = 0\%$), lo que permite la combinación de cada ensayo controlado con placebo y activo controlado. La lamotrigina superó al placebo con respecto a los síntomas depresivos (estudios = 11, $n = 713$ vs. $n = 696$; DME = $-0,15$, IC 95% = $-0,27, -0,02$, $p = 0,02$, heterogeneidad: $p = 0,24$) y respuesta (después de eliminar uno valor extremo atípico; RR = $1,42$; IC del 95% = $1,13-1,78$; $p = 0,003$, heterogeneidad: $p = 0,08$). Por el contrario, la lamotrigina no difirió con respecto a la eficacia en los síntomas depresivos, la respuesta o la remisión del litio, olanzapina + fluoxetina, citalopram o inositol (estudios = 6, $n = 306$ vs. $n = 318$, valores $p = 0,85-0,92$). Los efectos adversos y la interrupción por todas las causas / causas específicas fueron similares en todas las comparaciones.

Conclusiones: la lamotrigina fue superior al placebo para mejorar los síntomas depresivos unipolares y bipolares, sin causar efectos adversos / discontinuaciones más frecuentes. La lamotrigina no difirió de litio, olanzapina + fluoxetina, citalopram o inositol.

Referencia: Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, van der Loos MLM, Gao K, Schaffer A, et al. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr* [Internet]. 2016;21(5):403–18. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27686028>.

El tratamiento antidepressivo en depresión mayor debe continuar al menos 6 meses

Antecedentes: la eficacia, las limitaciones y los métodos para estudiar el tratamiento con antidepressivos continuaron más allá de las primeras semanas de la depresión mayor aguda y siguen sin resolverse por completo.

Objetivos: para aquellos sujetos tratados en ensayos controlados para la depresión aguda, se analiza la relación del riesgo de recaída en los 12 meses posteriores a la aleatorización a placebo versus la duración del tratamiento inicial y la estabilización supuesta.

Métodos: con los datos de los grupos de placebo de 45 ensayos controlados relevantes identificados recientemente, las revisiones sistemáticas se agruparon y analizaron mediante modelos de regresión.

Resultados: hubo una fuerte correlación inversa entre el inicio de tratamiento más corta y un mayor riesgo de recaída después de la aleatorización al tratamiento con placebo, mejor ajuste a una función de potencia ($p \leq 0,003$); el riesgo de recaída difirió en 11,4 veces, disminuyendo drásticamente a medida que el tratamiento inicial continuó, durante 16 a 20 semanas o más.

Conclusiones: la interrupción del tratamiento antidepressivo para los episodios depresivos mayores en momentos inferiores a 6 meses se asoció con un aumento de los riesgos después de la aleatorización hasta la continuación con placebo. Esta relación requiere una consideración crítica tanto en el manejo clínico de los pacientes deprimidos como en el diseño e interpretación de los ensayos de interrupción del tratamiento.

Referencia: Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2015;35(1):75–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25502491>.



Tratamiento con aumento de litio en el tratamiento de la depresión resistente

La alta tasa de no respondedores al tratamiento inicial con antidepresivos requiere posteriores estrategias de tratamiento, como el aumento de los antidepresivos. Las guías clínicas recomiendan el aumento de litio como una estrategia de tratamiento de primera línea para pacientes deprimidos que no responden. Los objetivos de esta revisión fueron discutir la situación del aumento de litio en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, y revisar los nuevos hallazgos sobre los mecanismos de acción del litio.

Realizamos una revisión exhaustiva y crítica de ensayos clínicos aleatorizados con grupo placebo, estudios comparativos controlados y naturalistas, y estudios de fase de continuación y discontinuación del aumento de litio en la depresión mayor. Los resultados de interés fueron la eficacia, los factores que permiten la predicción de resultados y los resultados de estudios preclínicos que investiguen los mecanismos moleculares de la acción del litio.

La eficacia sustancial del aumento de litio en el tratamiento agudo de la depresión mayor se ha demostrado en más de 30 estudios abiertos y 10 ensayos controlados con placebo. Un metanálisis que abordó la eficacia del litio en 10 ensayos controlados aleatorios, tuvo un significativo efecto positivo frente al placebo, con una proporción de probabilidades de 3,11, correspondiente a un número necesario para tratar (NNT) de 5 y una tasa media de respuesta del 41,2% (frente al 14,4% en el grupo placebo). Las principales limitaciones de estos estudios fueron el número relativamente pequeño de participantes incluidos y el hecho de que la mayoría de los estudios incluyeran el aumento de los antidepresivos tricíclicos, lo cuales no están ampliamente utilizados. La evidencia de los estudios de fase de continuación es escasa, pero se sugiere que el aumento de litio se debería mantener en combinación con un antidepresivo durante al menos 1 año, para prevenir las recaídas tempranas. Con respecto a la predicción de resultados, estudios individuales mostraron asociaciones, con mejores tasas de resultados de sintomatología depresiva más grave, pérdida de peso significativa, retraso psicomotor, antecedentes de más de tres episodios depresivos mayores y antecedentes familiares de depresión mayor. Además, un estudio sugirió un papel predictivo del polimorfismo del glucógeno quinasa sintasa 3 beta (GSK3B) en la probabilidad de respuesta al aumento de litio. Con respecto a los mecanismos de acción, los efectos genéticos, neurotróficos y genéticos podrían explicar los efectos del aumento de litio.

En conclusión, el aumento de los antidepresivos con litio sigue siendo una opción de primera línea basada en la evidencia para los pacientes con depresión mayor que no han respondido adecuadamente a los antidepresivos. Mientras los mecanismos de acción están actualmente ampliamente estudiados, está justificado la realización de más investigación clínica sobre el papel de la potenciación de litio de la actual generación de antidepresivos para reforzar su papel como un tratamiento gold-standard para aquellos pacientes que responden de manera inadecuada a los antidepresivos.

Referencia: Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs* [Internet]. 2014;28(4):331–42. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24590663>.

Metanálisis de tratamientos múltiples para niños y adolescentes

Antecedentes: los tratamientos antidepresivos de nueva generación, incluidos los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se introdujeron a finales de los años 80; sin embargo, pocos estudios han comparado los riesgos y beneficios de las diferentes opciones terapéuticas actuales en el trastorno depresivo mayor (TDM) en población pediátrica.



Objetivo: se realizó un metanálisis de tratamientos múltiples para evaluar la eficacia, aceptabilidad y seguridad de las intervenciones actuales en niños y adolescentes con TDM.

Método: se buscaron ensayos controlados aleatorizados (ECAs) en las bases de datos de Cochrane Library, AMED, CINAHL, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PSYCINFO, PSYNDEX y Journal of Medicine and Pharmacy, que compararan intervenciones farmacológicas (citalopram, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, venlafaxina), terapia cognitivo-conductual (TCC), fluoxetina combinada con TCC y tratamiento con placebo. El período de revisión comprendió desde enero de 1988 a marzo de 2013. Se evaluó el éxito del tratamiento, la tasa de abandono escolar y la ideación suicida. Se utilizaron métodos bayesianos para realizar metanálisis, incluidos los subgrupos de edad y la financiación.

Resultados: se identificaron un total de 21 ECAs (4969 participantes). La fluoxetina combinada con la TCC mostró la mayor eficacia; con la fluoxetina sola la eficacia fue superior a la TCC, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y tratamiento con placebo. La sertralina, paroxetina, escitalopram y venlafaxina mostraron una aceptabilidad superior a la fluoxetina y a la fluoxetina + TCC. La fluoxetina + TCC fue menos segura, aunque la TCC fue más segura que la fluoxetina sola. La fluoxetina +TCC combinada, fluoxetina y mirtazapina mostraron la mayor eficacia; las mejores toleradas fueron sertralina, escitalopram, venlafaxina y paroxetina; y la mirtazapina y la venlafaxina fueron las más seguras.

Conclusiones: la sertralina y la mirtazapina mostraron eficacia, aceptabilidad y seguridad de manera óptima en el tratamiento de primera elección del TDM agudo en niños y adolescentes.

Referencia: Ma D, Zhang Z, Zhang X, Li L. Eficacia comparativa, aceptabilidad y seguridad de los tratamientos con medicamentos, terapia cognitivo-conductual y placebo en el trastorno depresivo mayor agudo en niños y adolescentes: un metanálisis de tratamientos múltiples. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):971–95. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24188102>.

Tratamiento rápido con ketamina para los episodios depresivos mayores

Antecedentes: existe un interés creciente por los agentes glutamatérgicos en la depresión, en particular la ketamina, un antagonista del receptor de glutamato N-metil-d-aspartato (NMDA). El objetivo fue evaluar la eficacia de la ketamina en los episodios depresivos mayores.

Método: se realizaron búsquedas en EMBASE, PsycINFO, CENTRAL y Medline desde 1962 hasta enero de 2014 para identificar ensayos controlados aleatorizados doble ciego con asignación oculta de ketamina. La remisión clínica, la respuesta y los síntomas depresivos fueron evaluados por dos evaluadores independientes. La medida de resultado primaria fue la remisión clínica a las 24 h, 3 días y 7 días después del tratamiento. Los análisis emplearon un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: los datos se sintetizaron a partir de siete ECAs que utilizaron una inyección intravenosa y un ECA que empleó ketamina intranasal, representando 73 sujetos en diseños paralelos y 110 sujetos en diseños cruzados [n = 34 con trastorno bipolar (TB), n = 149 con trastorno depresivo mayor (TDM)]. La ketamina se asoció con tasas más altas de remisión clínica en comparación con el comparador (solución salina o midazolam) a las 24 h [OR 7,06; número necesario para tratar (NNT) = 5], 3 días (OR 3,86; NNT = 6) y 7 días (OR 4,00, NNT = 6), así como tasas más altas de respuesta clínica a las 24 h (OR 9,10; NNT = 3), 3 días (OR 6,77; NNT = 3) y 7 días (OR 4,87; NNT = 4). Se observó una diferencia de medias estandarizada de 0,90 a favor de la ketamina a las 24 h en función de las puntuaciones de la escala de calificación de la depresión, y las comparaciones de los grupos revelaron una mayor eficacia en la depresión unipolar en comparación con la depresión bipolar (1,07 v. 0,68). La ketamina se asoció con efectos psicóticos transitorios, pero no con psicosis persistente ni cambios afectivos.



Conclusión: el metanálisis sugiere que las administraciones únicas de ketamina son eficaces en el tratamiento rápido de la depresión unipolar y bipolar. Se requiere investigación adicional para determinar los horarios óptimos de dosificación, la ruta, los programas de tratamiento y la eficacia potencial de otros agentes glutamatérgicos.

Referencia: McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. Revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de ketamina en el tratamiento rápido de los episodios depresivos mayores. *Psychol Med* [Internet]. 2015;45(4):693–704. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25010396>.

Bajas dosis de ketamina en depresión mayor

Antecedentes: varios ensayos recientes indican que la ketamina en dosis bajas produce efectos antidepressivos rápidos. Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre en varias áreas: respuesta a la dosis, consistencia entre los grupos de pacientes, efectos sobre las tendencias suicidas y posibles sesgos derivados de los ensayos cruzados.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de ensayos aleatorios relevantes en las bases de datos de Medline, Embase y PsycINFO hasta agosto de 2014. Los criterios de valoración primarios fueron el cambio en las puntuaciones de la escala de depresión en los días 1, 3 y 7, remisión, respuesta, suicidio, seguridad y tolerancia. Los datos fueron resumidos de forma independiente por 2 revisores. Cuando fue posible, se obtuvieron datos no publicados sobre los efectos del tratamiento en el primer período de los ensayos cruzados.

Resultados: se identificaron nueve ensayos, incluidos 201 pacientes (52% mujeres, edad media de 46 años). Seis ensayos evaluaron ketamina en dosis bajas (0,5 mg/ kg iv) y 3 probaron ketamina en dosis muy bajas (un ensayo evaluó 50 mg de aerosol nasal, otro evaluó 0,1-0,4 mg / kg iv y otro analizó 0,1-0,5 mg / kg iv, intramuscular, o s.c.). En el día 3, la reducción en la puntuación de gravedad de la depresión fue menos marcada en los ensayos de dosis muy bajas (P homogeneidad <.05) y entre los pacientes bipolares. En los análisis que excluyeron el segundo período de los ensayos cruzados, las tasas de respuesta en el día 7 aumentaron con la ketamina (riesgo relativo 3.4, IC 95% 1.6-7.1, p=0,001), al igual que las tasas de remisión (riesgo relativo 2.6, IC 1.2-5.7; p =0,02). Los beneficios absolutos fueron grandes, con tasas de remisión del día 7 del 24% frente al 6% (p = 0,02). Siete ensayos proporcionaron datos no publicados sobre las puntuaciones de los ítems de suicidio, que se redujeron en los días 1 y 3 (ambos p <.01) pero no en el día 7.

Conclusión: la ketamina en dosis bajas parece más efectiva que la dosis muy baja. Existe una gran heterogeneidad en la respuesta clínica, con una remisión entre una quinta parte de los pacientes a la semana, pero la mayoría tienen beneficios que son menos duraderos. Se necesitan ensayos de grupos paralelos más amplios y a más largo plazo para determinar si la eficacia se puede extender y para evaluar mejor la seguridad.

Referencia: Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Galvez V, Glozier N, et al. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016;19(4). Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26578082>.



Tratamiento con ketamina para la depresión resistente

Objetivo: la ketamina ha demostrado rápidos efectos antidepresivos en pacientes con depresión resistente al tratamiento (DRT); sin embargo, la seguridad y la tolerancia de la ketamina en esta población no se ha descrito completamente. Aquí presentamos el estudio más grande hasta la fecha sobre la seguridad, tolerancia y aceptabilidad de la ketamina en DRT.

Método: datos de 205 infusiones de ketamina intravenosa (IV) (0,5 mg / kg en 40 minutos) en 97 participantes con Trastorno depresivo mayor (TDM) definido con DSM-IV se agruparon en 3 ensayos clínicos realizados entre 2006 y 2012, en 2 centros médicos académicos. Las medidas de seguridad y tolerancia incluyeron el desgaste, los eventos adversos (EA), los cambios hemodinámicos y las evaluaciones de la psicosis y la disociación.

Resultados: la tasa global de respuesta de los antidepresivos, definida como una mejora $\geq 50\%$ en la puntuación de la Escala de depresión de Montgomery-Asberg, fue del 67% (65 de 97 participantes). Cuatro de las 205 infusiones (1,95%) se suspendieron debido a EA. La tasa de desgaste general fue del 3,1% (3 de 97). En las primeras 4 horas después de la infusión, los EA generales más comunes fueron somnolencia, mareos, falta de coordinación, visión borrosa y sentirse extraño o irreal. Aproximadamente un tercio de los individuos experimentaron cambios hemodinámicos definidos por el protocolo. La ketamina produjo aumentos pequeños pero significativos en los síntomas psicotomiméticos y disociativos (todos $p < 0,05$). No hubo casos de efectos psicotomiméticos persistentes, efectos médicos adversos o aumento en el uso de sustancias en un subgrupo de pacientes con información de seguimiento a largo plazo.

Conclusiones: en este grupo relativamente grande de pacientes con TDR, la ketamina fue segura y fue bien tolerada. Se necesitan investigaciones adicionales que evalúen la seguridad de la ketamina en la depresión severa y refractaria.

Registro de prueba: identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00419003, NCT00548964 y NCT00768430.

Referencia: Wan L-B, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Iosifescu D V, Chang LC, et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry [Internet]. 2015;76(3):247–52. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25271445>.

Tratamiento con desvenlafaxina en el trastorno depresivo mayor

Objetivo: este metanálisis post hoc evaluó la eficacia y seguridad de la desvenlafaxina 50 y 100 mg versus placebo en todos los grupos de edad y gravedad inicial de la depresión, en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Método: datos de placebo y desvenlafaxina 50mg y 10mg se combinaron en 9 grupos a corto plazo de TDM (N=4279). Los efectos de la edad (18-40 años, > 40 a <55 años, 55- <65 años y ≥ 65 años) y la gravedad inicial de la depresión (leve, 17 ítems- Escala de depresión de Hamilton [HAM-D17] ≤ 18 ; moderado, HAM-D17 > 18 a <25 ; severo, HAM-D17 ≥ 25) sobre la eficacia de la desvenlafaxina se evaluaron mediante el análisis de covarianza para las puntuaciones continuas y la regresión logística para las puntuaciones categóricas.

Resultados: en comparación con el placebo, los pacientes tratados con desvenlafaxina (50 o 100 mg/d) tuvieron una mejoría significativa ($p < 0,05$, bilateral) en la mayoría de las medidas de depresión en pacientes de 18 a 40 años, entre 40 y 55 años y entre 55 y 65 años, sin evidencia significativa del efecto de la edad. Los grupos con depresión moderada y grave mejoraron de forma significativa. Hubo interacción significativa entre la gravedad inicial de la depresión y el efecto del tratamiento, siendo mayor el efecto en el grupo con depresión severa.



Implicaciones: la desvenlafaxina mejoró significativamente los síntomas depresivos en pacientes menores de 65 años y en pacientes con depresión basal moderada o severa. Los tamaños de las muestras no fueron adecuados para evaluar la eficacia de la desvenlafaxina en pacientes de 65 años o más o con depresión basal leve.

Referencia: Mosca D, Zhang M, Prieto R, Boucher M. Eficacia de la desvenlafaxina comparada con el placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor por grupo de edad y gravedad de la depresión al inicio del estudio. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2017;37(2):182–92. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=28146000>.

Tratamiento con vortioxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor

Objetivo: estos análisis post hoc evalúan la eficacia, seguridad y tolerancia de la vortioxetina versus placebo en pacientes mayores de 55 años con trastorno depresivo mayor (TDM).

Método: mediante un metanálisis de efectos aleatorios se evaluaron datos de eficacia de la vortioxetina 5-20 mg/día en 12 ensayos aleatorizados controlados con placebo.

Se recogieron datos de eventos adversos, constantes vitales, valores de ECG, enzimas hepáticas y peso corporal. Los pacientes presentaron puntajes totales en la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) que oscilaban entre 22 y 30.

Resultados: se incluyeron 1508 pacientes (edad media = 62,4 años; rango, 55-88 años). Las diferencias de medias respecto al placebo en las puntuaciones del MADRS desde el inicio hasta el final del estudio (6/8 semanas) fueron -2.56 (5 mg, n = 324, P = 0.035), -2.87 (10 mg, n = 222, P = 0.007), -1,32 (15 mg, n = 90, P = NS) y -4.65 (20 mg, n = 165, P = 0.012). Los odds ratios de respuesta frente a placebo fueron 1.6 (5 mg, P = NS), 1.8 (10 mg, P = 0.002), 1.2 (15 mg, P = NS) y 2.5 (20 mg, P <0.001), y para la remisión versus placebo fueron 1.5 (5 mg, P = NS), 1.5 (10 mg, P = NS), 1.4 (15 mg, P = NS) y 2.7 (20 mg, P = 0.001). La proporción de pacientes con eventos adversos en ambos grupos fue de 61,5% y 62,3%, respectivamente, sin incremento al aumentar la dosis. La vortioxetina demostró una incidencia frente al placebo de eventos adversos graves del 1,2%. Los eventos adversos presentados en un 5% o más en cualquiera de los grupos fueron: náuseas, dolor de cabeza, diarrea, mareos, sequedad de boca, estreñimiento, fatiga, vómitos y ansiedad. No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales, los valores del ECG, las enzimas hepáticas o el peso corporal durante el tratamiento.

Conclusión: la vortioxetina 5-20 mg/día es eficaz y bien tolerada en pacientes con TDM de 55 años o más, un grupo que tiene a menudo otras comorbilidades y que se tratan con otros medicamentos.

Referencia: Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Eficacia, seguridad y tolerancia de la vortioxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pacientes 55 años o más. *CNS Spectr* [Internet]. 2017;22(4):348–62. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27869048>.

Toxina botulínica y depresión

Objetivo: el objetivo de esta revisión fue consolidar la evidencia sobre la eficacia de la toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxinA) en la depresión.

Método: se realizaron búsquedas de estudios que evaluaron la eficacia de la toxina botulínica A en la depresión, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane y Scopus hasta el 5 de mayo de 2014. Solo se incluyeron ensayos controlados aleatorizados en el metanálisis. Mediante el modelo de efectos aleatorios se estimaron la diferencia de medias combinadas de la puntuación de depresión primaria y



las odds ratios combinadas para la respuesta y la tasa de remisión con un intervalo de confianza (IC) del 95%. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de Cochran Q y la prueba estadística chi.

Resultados: de los 639 artículos que se reclutaron inicialmente, se incluyeron 5 estudios con 194 sujetos (edad 49 +/- 9.6) en la revisión sistemática y 3 ensayos controlados aleatorizados con 134 sujetos fueron incluidos en el metanálisis. El metanálisis mostró una disminución significativa en las puntuaciones medias de depresión primaria entre los pacientes que recibieron toxina botulínica A, en comparación con el placebo (-9,80; IC del 95%, -12,90 a -6,69) con una heterogeneidad moderada entre los estudios (prueba Cochran Q, $\chi^2 = 70$). Las tasas de respuesta y remisión fueron 8.3 y 4.6 veces más altas, respectivamente, entre los pacientes que recibieron toxina botulínica A en comparación con el placebo, sin heterogeneidad entre los estudios. Los 2 estudios excluidos del metanálisis también encontraron una disminución significativa en los puntajes de depresión primaria en pacientes después de recibir toxina botulínica A. Algunos sujetos tuvieron efectos secundarios menores, que fueron similares entre los grupos que recibieron toxina botulínica y los que recibieron placebo.

Conclusiones: este estudio sugiere que la toxina botulínica A puede producir una mejoría significativa en los síntomas depresivos y es un tratamiento complementario seguro para los pacientes que reciben farmacoterapia para la depresión. Se necesitan ensayos futuros para evaluar el efecto antidepresivo per se de la toxina botulínica A y para aclarar aún más el mecanismo antidepresivo subyacente de ésta.

Referencia: Parsaik AK, Mascarenhas SS, Hashmi A, Prokop LJ, John V, Okusaga O, et al. Papel de la toxina botulínica en la depresión. *J Psychiatr Pract* [Internet]. 2016;22(2):99–110. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27138078>.

Propiedades antidepresivas de los antiinflamatorios

Esta revisión proporciona una perspectiva crítica de los metanálisis recientes que sugieren que varios fármacos antiinflamatorios, incluidos los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los ácidos grasos omega-3 y el antagonista de las citoquinas, poseen propiedades antidepresivas generalizables. Al examinar datos confusos y limitaciones en la literatura disponible, se sugiere que los datos actuales señalan que solo un subgrupo de personas con trastorno depresivo mayor presenta un aumento de biomarcadores inflamatorios y es en estos individuos en los que los agentes antiinflamatorios son prometedores para reducir los síntomas depresivos. Se discuten las implicaciones de tratamiento de esta propuesta con cautela.

Referencia: Raison CL. Ventajas y limitaciones de los fármacos antiinflamatorios en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2017;31:287–302. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27278642>.

Los ISRSN no muestra una eficacia superior que el placebo en pacientes jóvenes

Los tratamientos antidepresivos de nueva generación, incluidos los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN), se introdujeron a fines de la década de 1980; sin embargo, pocos estudios exhaustivos han comparado los beneficios y riesgos de varios tratamientos contemporáneos para el trastorno depresivo mayor (TDM) en pacientes jóvenes.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de las publicaciones en las bases de datos PubMed, Cochrane, Embase, Web of Science y PsycINFO desde 1970 hasta enero de 2015. Solo se incluyeron los ensayos clínicos que asignaron al azar un ISRSN o un placebo a pacientes de entre 7 y 18 años que cumplían los criterios de TDM. Se evaluó el éxito del tratamiento, la tasa de abandono escolar y los resultados de intento / ideación suicida. La eficacia primaria se determinó combinando los índices de riesgo (RR) de la respuesta al tratamiento y la remisión. La aceptabilidad se determinó mediante la combinación de



los registros de abandono escolar por cualquier razón y los efectos adversos, así como los resultados de riesgo de suicidio. Se incluyeron cinco ensayos con un total de 973 pacientes. Los ISRSN no fueron significativamente más efectivos que el placebo para la respuesta al tratamiento, pero sí lo fueron para la remisión.

La comparación de los pacientes que tomaron ISRSN que abandonaron por cualquier razón y los que tomaron placebo no alcanzó significación estadística. Respecto al abandono por efectos adversos, sí se obtuvo una diferencia significativa de los pacientes que tomaron ISRSN respecto aquellos que tomaron placebo. No se encontraron diferencias significativas en los resultados de riesgo relacionados con el suicidio. La terapia ISRSN no muestra una eficacia superior y no se tolera mejor en comparación con el placebo en estos pacientes jóvenes. Sin embargo, la duloxetina tiene un efecto potencial beneficioso para la depresión en poblaciones jóvenes, lo que demuestra la necesidad de más investigación.

Referencia: Xu Y, Bai SJ, Lan XH, Qin B, Huang T, Xie P. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol* [Internet]. 2016;49(6). Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27240293>.

Neuromoduladores en depresión mayor

Antecedentes: la toxina botulínica A (BTA) es uno de los medicamentos más utilizados del siglo XXI y ahora se está investigando como un tratamiento para el trastorno depresivo mayor.

Método: los autores realizaron una búsqueda de la literatura en PubMed, Web of Science y el Registro Cochrane de Ensayos Controlados. Se estableció contacto con los investigadores principales de los estudios para obtener datos adicionales no publicados.

Resultados: los autores identificaron 5 estudios que cumplían con los criterios de uso de la toxina botulínica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Todos los estudios mostraron una reducción significativa de los síntomas depresivos con la inyección de toxina botulínica en los músculos glabellares. En un análisis agrupado, la toxina botulínica (n = 59) frente a placebo (n = 75) tuvo una reducción del -47% frente al -16% en las puntuaciones autoevaluadas de depresión (P <0,0001) y una reducción del -46% frente al -15% respectivamente en puntajes de depresión evaluados por expertos (p <0,0001). Las reacciones adversas fueron leves (cefaleas temporales e irritación local inmediatamente después de la inyección) y no difirieron entre el grupo experimental (13,6%) y el grupo placebo (9,3%) (P = 0,44).

Conclusiones: la inyección de toxina botulínica en los músculos glabellares se ha asociado con una mejora significativa de los síntomas depresivos. Dada la prevalencia del trastorno depresivo mayor, los resultados prometedores de los ensayos preliminares y la excelente tolerabilidad de este tratamiento, se justifican estudios más amplios.

Referencia: Magid M, Keeling BH, Reichenberg JS. Neurotoxins: Ampliación de los usos de los neuromoduladores en medicina - trastorno depresivo mayor. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015;136(5 Suppl):111S–119S. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26441090>.



Efectividad de la vortioxetina en la depresión mayor

Antecedentes: los objetivos de este metanálisis de datos de estudios aleatorios, controlados con placebo, fueron evaluar la efectividad de la vortioxetina sobre el funcionamiento global (objetivo primario) y la remisión funcional (objetivo secundario) utilizando la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) en adultos con trastorno depresivo mayor (MDD).

Métodos: en este metanálisis de efectos aleatorios se incluyeron datos de nueve estudios pivotaes de duración media (6/8 semanas) con evaluaciones del funcionamiento del paciente, utilizando datos agregados a nivel de estudio para todas las dosis terapéuticas de la vortioxetina y un modelo de efectos mixto para medidas repetidas usando el análisis completo.

Resultados: un total de 4.216 pacientes recibieron ≥ 1 dosis del tratamiento del estudio (1.522 placebo, 2.694 vortioxetina 5-20 mg/día). Al final del estudio, el metanálisis mostró mejoría para la vortioxetina frente a placebo [DELTA] -0,24, $p = \text{NS}$; 10 mg, $n = 445$, DELTA -1.68, $p \leq 0,001$; 15 mg, $n = 204$, DELTA -0,91, $p = \text{NS}$; 20 mg, $n = 340$, DELTA -1,94, $p \leq 0,01$). Se observó remisión funcional (puntuación total SDS ≤ 6) con la vortioxetina 10 mg ($n = 170/573$; odds ratio [OR] frente a placebo 1,7, $p < 0,001$) y 20 mg ($n = 144/447$; OR 1,6, $p < 0,05$), pero no frente a placebo 5 mg ($n = 207/757$; OR 1,1, $p = \text{NS}$), ni placebo 15 mg ($n = 92/295$; OR 1,3, $p = \text{NS}$).

Conclusión: el tratamiento con vortioxetina 5-20 mg durante 6/8 semanas mejoró el funcionamiento global en pacientes con MDD. La vortioxetina 10 y 20 mg mostró mejora significativa en la puntuación total SDS y en la remisión funcional frente al placebo.

Referencia: Florea I, Loft H, Danchenko N, Rive B, Brignone M, Merikle E, et al. La efectividad de la vortioxetina sobre el funcionamiento global en pacientes con trastorno depresivo mayor. Brain Behav [Internet]. 2017;7(3):e00622–e00622. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=28293465>.

Calidad de vida con vortioxetina en la depresión mayor

Objetivo: el trastorno depresivo mayor (MDD) tiene efectos perjudiciales sobre la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). El objetivo es describir el efecto que tiene la vortioxetina en la HRQoL en pacientes con MDD mediante herramientas de resultados informados por los pacientes.

Métodos: se incluyeron 6 estudios, de ellos 5 fueron ensayos clínicos, con un seguimiento corto (6-8 semanas), que comparaban la vortioxetina (5-20 mg/d; $n = 2155$) frente a placebo ($n = 1316$), en adultos con MDD, mediante la Encuesta de Salud en versión abreviada (SF-36), el Cuestionario de Calidad de Vida, Satisfacción y Placer-versión abreviada, el cuestionario EuroQoL 5-Dimensiones (EQ-5D), y el cuestionario sobre el Estado de Salud 12-items; por último se incluyó 1 estudio realizado en personas mayores. Se incluyeron en el análisis solamente los pacientes que recibían las dosis autorizadas de la vortioxetina 5, 10, 15, o 20 mg/d. Se realizó un metanálisis con efectos aleatorios con 4 de los estudios realizados en adultos con MDD que utilizaron la SF-36. Se utilizó un modelo mixto entre estudios para el análisis de repetición de medidas basado en el conjunto de análisis completo (FAS), salvo especificación contraria. Se calculó el tamaño del efecto estandarizado (SES) para reflejar la relevancia clínica, basado en los valores de 0,2 de la d de Cohen.

Resultados: la vortioxetina arrojó unos resultados significativamente mejores en comparación con placebo en la puntuación del resumen del componente mental del SF-36 (5 mg: 2,6, $p = 0,001$, SES de 0,22, $n = 604$; 10 mg: 4,8, $p < 0,001$, SES de 0,42, $n = 328$) y en las puntuaciones de cuatro dominios (vitalidad, funcionamiento social, rol emocional, y salud mental). La vortioxetina obtuvo asimismo significativamente mejor puntuación en el EuroQoL-5 Dimension Questionnaire Health State (10 mg: 7,5, $p < 0,05$, SES de 0,33, $n = 86$) y en la puntuación total del Cuestionario de Calidad de Vida, Satisfacción y Placer-versión abreviada (15 mg: 3,3, $p < 0,01$, SES de 0,38, $n = 127$; 20 mg: 4,5, $p <$



0,0001, SES de 0,52, n = 134) (FAS, última observación realizada). En el estudio de personas mayores, la vortioxetina 5 mg (n = 136) obtuvo una mejora en los resultados de la puntuación del Cuestionario sobre el Estado de Salud 12-items significativamente mayor que el placebo (n = 148) en la percepción de la salud (10,4, p < 0,0001, SES de 0,54), la salud mental (7,9, p < 0,001, SES de 0,44), y la energía (6,4, p < 0,05, SES de 0,28) (FAS, modelo mixto para la repetición de medidas).

Conclusiones: la vortioxetina ha conseguido importantes y significativas mejoras en la HRQoL en 6 estudios de MDD, de 6 a 8 semanas de duración.

Referencia: Florea I, Danchenko N, Brignone M, Loft H, Rive B, Abetz-Webb L. El efecto de la vortioxetina en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con trastorno depresivo mayor. Clin Ther [Internet]. 2015;37(10):2309–2323.e6. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26346592>.

Vortioxetina en el tratamiento de la depresión en adultos

Antecedentes: el trastorno depresivo mayor es un trastorno mental común que afecta cuerpo, mente y comportamiento de las personas. Se manifiesta con una variedad de síntomas y está asociado a un deterioro importante. A pesar de la gama existente de alternativas de tratamiento farmacológico y no farmacológico, todavía existe margen de mejora en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento farmacológico de la depresión. El antidepresivo más reciente disponible es la vortioxetina. Se asume que la acción antidepresiva de la vortioxetina está relacionada con una modulación directa de la actividad de los receptores serotoninérgicos y la inhibición del transportador de la serotonina. Todavía no se conoce el mecanismo exacto de acción, pero se considera novedoso. La vortioxetina fue introducida en la categoría de “Otros” antidepresivos y constituye, por tanto, una alternativa a los antidepresivos existentes.

Objetivos: evaluar la eficacia y la aceptabilidad de la vortioxetina frente al placebo y a otros antidepresivos en el tratamiento de depresión aguda en adultos.

Métodos: se realizó una búsqueda en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Revisión de Depresión, Ansiedad y Neurosis, hasta mayo de 2016, sin aplicar restricciones de fecha, lengua o estado de publicación. Se verificaron las listas de referencias de los estudios y revisiones pertinentes, informes de los organismos reguladores y las bases de datos de ensayos clínicos.

Criterios de selección: se incluyeron ensayos aleatorios controlados que comparaban la eficacia, tolerabilidad, o ambas, de la vortioxetina frente a placebo o frente a cualquier antidepresivo en el tratamiento de la depresión aguda en adultos.

Recogida y análisis de la información: los autores de dos revisiones seleccionaron los estudios y extrajeron los datos de manera independiente. Se extrajeron datos sobre las características de los estudios, las características de los participantes, los detalles de la intervención y los resultados de las variables de eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad. Se analizaron solamente los datos de la intención a tratar (ITT). Se realizaron solo análisis por intención de tratar (ITT) y se utilizaron risk ratios (RR) como tamaños del efecto para los datos dicotómicos y diferencias de medias (MD) para los datos continuos con intervalos de confianza del 95%. Los metanálisis usaron modelos de efectos aleatorios.

Resultados: se incluyeron 15 estudios (7746 participantes) en esta revisión. Siete estudios controlados con placebo; ocho estudios compararon la vortioxetina con los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (SNRIs). No se pudo identificar ningún estudio que comparase la vortioxetina con otra clase de antidepresivos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRIs). Los resultados de las tres variables de eficacia muestran que la vortioxetina puede ser más efectiva que el placebo: respuesta (Mantel-Haenszel RR 1,35, IC 95% 1,22 a 1,49; 14 estudios, 6220 participantes), remisión (RR 1,32, IC 95% 1,15 a 1,53; 14 estudios, 6220 participantes) y síntomas



depresivos medidos mediante la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) (rango de puntuación: 0 a 34; mayor puntuación implica peor resultado: MD -2,94, IC 95% -4,07 a -1,80; 14 estudios, 5566 participantes). La calidad de evidencia fue baja con respecto a la variable respuesta y muy baja con respecto a los síntomas depresivos. No se evidenciaron diferencias en las tasas totales de abandono (RR 1,05, IC 95% 0,93 a 1,19; 14 estudios, 6220 participantes). El número de participantes que interrumpieron el tratamiento por efectos adversos fue mayor en el grupo de la vortioxetina que en el de placebo (RR 1,41, IC 95% 1,09 a 1,81; 14 estudios, 6220 participantes) mientras que por causas de ineficacia ese número fue menor (RR 0,56, IC 95% 0,34 a 0,90, $p = 0,02$; 14 estudios, 6220 participantes). La calidad de evidencia fue moderada en los abandonos. Los análisis de los subgrupos y de sensibilidad no mostraron factores que pudieran influir significativamente en los resultados. En comparación con otros antidepresivos, evidencia muy pobre de ocho estudios no mostró diferencias clínicamente significativas entre la vortioxetina y los SNRIs como grupo con respecto a la respuesta (RR 0,91, IC 95% 0,82 a 1,00; 3159 participantes) o remisión (RR 0,89, IC 95% 0,77 a 1,03; 3155 participantes). Se halló una pequeña diferencia a favor de los SNRIs con respecto a las puntuaciones de los síntomas depresivos en la MADRS (MD 1,52, IC95% 0,50 a 2,53; 8 estudios, 2807 participantes). Evidencia muy pobre de ocho estudios (3159 participantes) no mostró diferencia significativa entre la vortioxetina y los SNRIs como grupo con respecto a la tasa total de abandonos (RR 0,89, IC 95% 0,73 a 1,08), abandono por efectos adversos (RR 0,74, IC 95% CI 0,51 a 1,08) y abandono por ineficacia (RR 1,52, IC 95% 0,70 a 3,30). Frente a los antidepresivos a nivel individual, los análisis sugieren que la vortioxetina puede ser menos efectiva que la duloxetina en cuanto a las tasas de respuesta (RR 0,86, IC 95% 0,79 a 0,94; 6 estudios, 2392 participantes) y a los síntomas depresivos de la MADRS (MD 1,99, IC 95% 1,15 a 2,83; 6 estudios, 2106 participantes). Frente a la venlafaxina, un metanálisis de dos estudios no halló diferencias estadísticamente significativas (respuesta: RR 1,03, IC 95% 0,85 a 1,25; 767 participantes; puntuaciones de síntomas depresivos: MD 0,02, IC 95% -2,49 a 2,54; 701 participantes). Con respecto al número de participantes que informaron de al menos un efecto adverso (la tolerabilidad), la vortioxetina obtuvo mejores resultados que los SNRIs como grupo (RR 0,90, IC 95% CI 0,86 a 0,94; 8 estudios, 3134 participantes) y que la duloxetina (RR 0,89, IC 95% 0,84 a 0,95; 6 estudios; 2376 participantes). Sin embargo, el análisis de sensibilidad arroja dudas sobre este resultado ya que tan solo dos estudios utilizaron dosis comparables. A pesar de que se consideró que ninguno de los estudios tenía un alto riesgo de sesgo, todos los estudios fueron considerados de riesgo incierto de sesgo de notificación selectiva y otros sesgos.

Conclusiones del autor: el lugar de la vortioxetina en el tratamiento de la depresión aguda no está claro. Los análisis muestran que la vortioxetina puede ser más efectiva que el placebo en cuanto a la respuesta, remisión y síntomas depresivos, pero la evidencia clínica de dicho efecto es incierta. Además, la calidad de la evidencia que respalda estos hallazgos fue generalmente baja. En comparación con los SNRIs, no encontramos ventaja para la vortioxetina. La vortioxetina fue menos efectiva que la duloxetina, aunque un menor número de personas notificaron efectos adversos durante su tratamiento con la vortioxetina en comparación con la duloxetina. Sin embargo, estos hallazgos son inciertos y no existe suficiente evidencia que los respalde. Una limitación importante de la evidencia disponible es la falta de comparación con los SSRIs, recomendados habitualmente como tratamiento de elección en la depresión aguda. Para abordar esta laguna y definir el rol de la vortioxetina en el tratamiento de la depresión, se precisan estudios de comparación directa con los SSRIs, que puedan ser complementados con metanálisis en red.

Referencia: Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. La vortioxetina en el tratamiento de la depresión en adultos. Revisión sistemática de la base de datos Cochrane [Internet]. 2017;7:CD011520-CD011520. Disponible en:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=28677828>.



Tratamiento con escitalopram en la depresión mayor

El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de la monoterapia con escitalopram en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD) en base al análisis de datos agrupados de cuatro ensayos clínicos.

Se incluyeron un total de 649 pacientes extra hospitalarios con puntuaciones del MDD de ≥ 18 en la Escala de la Depresión 17-items de Hamilton (HAMD17) entre cuatro estudios aptos. Se trató a los pacientes con 10 mg/día de escitalopram durante 2 semanas, y, posteriormente, en el caso de que la respuesta clínica fuese deficiente, se les administró 20 mg/día de escitalopram.

El cambio en la puntuación total de la escala HAMD17 fue significativamente mayor en el grupo de MDD moderado que en resto de los subgrupos ($p < 0,001$), aunque la proporción de respuestas y tasa de remisión en el grupo de MDD moderado fue notablemente inferior. En comparación con los pacientes con ansiedad concomitante, los pacientes sin ansiedad mostraron una mejora significativa en la puntuación total de la escala HAMD17 en los días 14 y 28 ($p < 0,05$). No obstante, no se observó diferencia significativa en el cambio de puntuación total de la escala HAMD17 en día 7 y final del estudio. Según la puntuación de la Impresión Clínica Global (CGI), la tasa total de respuesta (mucho mejor y moderadamente mejor) fue de 86,7%. Se notificaron 479 efectos adversos (AEs), pero ningún efecto AE grave. 3,39% (22/649) de los pacientes abandonaron los estudios por AEs. Los AEs más frecuentes (incidencia $\geq 2,0\%$) fueron náuseas, sequedad de boca, somnolencia, mareo, cansancio, dispepsia, disfunción hepática, y falta de apetito.

Escitalopram en monoterapia resulta efectivo y seguro en el tratamiento del MDD en pacientes chinos, y la eficacia terapéutica depende de la gravedad del MDD. Se necesitan más estudios para identificar mejores predictores de la respuesta terapéutica.

Referencia: Li G, Shen Y, Luo J, Li H. Eficacia de la monoterapia con escitalopram en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: análisis agrupado de cuatro ensayos clínicos chinos. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(39):e8142–e8142. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=28953649>.

Vortioxetina frente a duloxetina

Antecedentes y objetivo: la vortioxetina y la duloxetina son dos nuevos fármacos antidepresivos que se han utilizado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Los objetivos de este metanálisis fueron evaluar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con vortioxetina en comparación con la duloxetina en MDD.

Métodos: los ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados en PubMed, EMBASE, Web of Science y ClinicalTrials.gov se revisaron sistemáticamente para comparar Vortioxetina con duloxetina en términos de eficacia y tolerabilidad en pacientes con TDM. Los resultados se expresaron como el índice de riesgo (RR) con intervalos de confianza (IC) al 95% y la diferencia de medias ponderada (DMP). Las estimaciones agrupadas se calcularon utilizando un modelo de efectos fijos o un modelo de efectos aleatorios, dependiendo de la heterogeneidad entre los estudios.

Resultados: un total de 5 ensayos clínicos con 2287 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados mediante un metanálisis. Los resultados combinados mostraron que la duloxetina se asoció con una tasa de respuesta más alta que la vortioxetina, además de mostrar una tasa de remisión similar con la vortioxetina. Los cambios desde la línea de base en la Escala de calificación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), Escala de evaluación de Hamilton para la depresión (HAM-D24) de 24 ítems, Escala de mejoría de impresión clínica global (CGI-I), Escala de gravedad de CGI (CGI-S), Las puntuaciones de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) y la Escala de Clasificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) fueron significativamente mayores en el grupo de duloxetina que



en el grupo de vortioxetina. La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de duloxetina que en el grupo de vortioxetina.

Conclusión: la duloxetina fue más eficaz, pero menos tolerada que la vortioxetina en el TDM. Teniendo en cuenta las posibles limitaciones de este metanálisis, se necesitan más ECA a gran escala para confirmar estos hallazgos.

Referencia: Li G, Wang X, Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Drug Investig [Internet]. 2016;36(7):509–17. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27067232>.

La agomelatina reduce los síntomas depresivos

Introducción: los metanálisis son útiles para mejorar el conocimiento y fortalecer la evidencia sobre el tratamiento antidepresivo, complementario a los estudios individuales.

Métodos: se realizó un análisis combinado de cuatro estudios prospectivos, multicéntricos, abiertos, no intervencionistas (2009-2013) para proporcionar evidencia adicional sobre la eficacia y la tolerabilidad de los antidepresivos de la agomelatina (25-50 mg / día) en un gran número de pacientes ambulatorios alemanes no seleccionados con trastorno depresivo mayor. El análisis principal se realizó después de 12 semanas (n = 9601) y en subpoblaciones después de 24 y 52 semanas mediante métodos estadísticos descriptivos.

Resultados: en general, el 60,1% de los pacientes recibió tratamiento previo con antidepresivos. Se observaron enfermedades psiquiátricas concomitantes (71,9%), comedicación con antidepresivos (18,9%) y / o medicación psicotrópica (31,9%). Los síntomas depresivos mejoraron según la Impresión Clínica Global (CGI) en 81% después de 12 semanas, se observó una respuesta en 78.7% (CGI-I <= 2) y remisión en 34.5% de los pacientes (CGI-S = 1 o 2). En las subpoblaciones, la respuesta se documentó en 79.3% (W24) y 75.9% (W52) y remisión en 38.1% (W24) y 47.5% (W52), respectivamente. Durante un seguimiento de 12 semanas, se notificaron reacciones adversas a los medicamentos (ADR) en 511 pacientes (5,32%), siendo el dolor de cabeza (0,92%) y náuseas (0,75%) los más frecuentes, y en 18 pacientes (0,19%) se notificaron reacciones adversas graves al medicamento. Entre W12-W24 y W24-W52, se informaron las RAM para el 0,49% / 0,99% y las rASAD para el 0,05% / 0%, respectivamente. Un total de 49 pacientes (0,5%) mostraron elevaciones de transaminasas clínicamente relevantes (AST / ALT > 3 veces el valor normal superior), 19 de ellos (0,2%) mostraron elevaciones al inicio del estudio. Un paciente (0,03%) desarrolló hepatitis con síntomas reversibles después de la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas a los medicamentos ocurrieron principalmente en las primeras semanas del tratamiento. El peso medio y el índice de masa corporal (IMC) se mantuvieron sin cambios durante las 24 semanas.

Conclusión: en este análisis de datos agrupados, se evaluaron 9601 pacientes con depresión con seguimiento de 12 semanas y también se analizaron subpoblaciones durante 24 y 52 semanas. La agomelatina redujo eficazmente los síntomas depresivos (respuesta y remisión CGI) con buena tolerabilidad general.

Referencia: Laux G, Barthel B, Hajak G, Lemke M, Volz H-P. Pooled Analysis of Four Non-Interventional Studies: Effectiveness and Tolerability of the Antidepressant Agomelatine in Daily Practice. Adv Ther [Internet]. 2017;34(4):895–914. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=28214983>.



Los medicamentos Z + antidepresivos mejoran la eficacia del tratamiento para el TDM

No se ha realizado un metanálisis completo sobre la eficacia y la tolerabilidad de la terapia adyuvante con fármaco Z en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) tratado con antidepresivos. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios, con placebo o con antidepresivos solos de fármacos Z en pacientes con TDM. Las medidas de resultado fueron la eficacia y la seguridad, la tasa de remisión y la interrupción por todas las causas, respectivamente. Las medidas de resultado secundarias fueron la tasa de respuesta, la mejora de la puntuación total de la Escala de calificación de depresión de Hamilton (HAMD), la interrupción debido a la ineficacia y los eventos adversos, y los efectos adversos individuales. Se calcularon la relación de riesgo (RR), el número necesario para tratar / dañar (NNT / NNH), los intervalos de confianza al 95% y la diferencia de medias estandarizada (DME).

Se identificaron 6 estudios [los antidepresivos fueron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la venlafaxina; la duración media del estudio fue de 10,5 semanas; la edad media de los pacientes fue de 44,4 +/- 11,8 años (media +/- desviación estándar), n total = 2089, eszopiclona + antidepresivos = 642, placebo + antidepresivos = 930, antidepresivos solos = 112 y zolpidem + antidepresivos = 405]. El fármaco Z combinado + antidepresivos fue superior al placebo + antidepresivos con respecto a la tasa de remisión (RR = 0,85, NNT = 10). Aunque el fármaco Z combinado + antidepresivos también fue superior frente al placebo + antidepresivos / antidepresivos solos con respecto a la mejora de la puntuación HAMD (DME = -0.23), no hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta y la interrupción debido a la ineficacia entre los grupos. No hubo diferencia en la interrupción por cualquier causa entre los grupos. Aunque tampoco hubo diferencias en la interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos entre los grupos, el fármaco Z combinado + los antidepresivos se asociaron a una mayor incidencia de al menos un evento adverso (RR = 1.09, NNH = 20) y mareos (RR = 1.76, NNH = 25) en comparación con el placebo + antidepresivos / antidepresivos solos.

En conclusión, los medicamentos Z + antidepresivos mejoran la eficacia del tratamiento para el TDM en comparación con el placebo + antidepresivos / antidepresivos solos. Sin embargo, la terapia requiere una estrecha vigilancia de los eventos adversos, especialmente mareos.

Referencia: Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Efficacy and tolerability of Z-drug adjunction to antidepressant treatment for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2017;267(2):149–61. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27318835>.

Los beneficios ligeramente aumentados de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a dosis más altas se compensan por la disminución de la tolerabilidad

Objetivo: estudios previos han sugerido que la respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el trastorno depresivo mayor sigue una curva de respuesta plana, dentro del rango de la dosis terapéutica. El presente estudio se diseñó para aclarar la relación entre la dosis y la respuesta al tratamiento en el trastorno depresivo mayor.

Método: los autores buscaron en PubMed ensayos aleatorios controlados con placebo que examinaran la eficacia de los ISRS para tratar a adultos con trastorno depresivo mayor. También se requirieron ensayos para evaluar la mejora en la gravedad de la depresión en múltiples puntos temporales. Se recopilaron datos adicionales sobre la respuesta al tratamiento y la interrupción por todas las causas y los efectos secundarios. Todas las dosis de medicación se transformaron en dosis equivalentes a imipramina. Los datos longitudinales fueron analizados con un modelo de regresión mixta. Los datos de medidas de resultado y de tolerabilidad se analizaron mediante una meta regresión y análisis de subgrupos estratificados por categorías de dosis de ISRS predefinidas para evaluar el



efecto de la dosificación de ISRS sobre la eficacia y la tolerabilidad de los ISRS para el trastorno depresivo mayor.

Resultados: se incluyeron 40 estudios con 10 039 participantes. El modelado longitudinal (interacción dosis por tiempo = 0.0007, IC 95% = 0.0001-0.0013) y el análisis de medida de resultado final (meta regresión: beta = 0.00053, IC 95% = 0.00018-0.00088, $z = 2.98$) mostraron un pequeño, pero estadísticamente significativo, asociación positiva entre la dosis de SSRI y la eficacia. Las dosis más altas de ISRS se asociaron con una mayor probabilidad de abandonos debido a los efectos secundarios (meta regresión: beta = 0,00207, IC del 95% = 0,00071-0,00342, $z = 2,98$) y una probabilidad disminuida de abandono por todas las causas (meta regresión: beta = -0.00093, IC 95% = -0.00165 a -0.00021, $z = -2.54$).

Conclusiones: las dosis más altas de ISRS parecen ser ligeramente más efectivas en el trastorno depresivo mayor. Este beneficio parece estabilizarse en alrededor de 250 mg de equivalentes de imipramina (50 mg de fluoxetina). Los beneficios ligeramente aumentados de los ISRS en dosis más altas se compensan de alguna manera por la disminución de la tolerabilidad en dosis altas.

Referencia: Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2016;173(2):174–83. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=26552940>.

La eficacia de los antidepresivos en las dimensiones cognitivas

Antecedentes: la disfunción cognitiva suele estar presente en el trastorno depresivo mayor (TDM). Varios ensayos clínicos han observado un efecto pro-cognitivo de los antidepresivos en el TDM. El objetivo de la actual revisión sistemática y metanálisis fue evaluar la eficacia combinada de los antidepresivos en varias dimensiones cognitivas en el TDM.

Método: se identificaron ensayos publicados antes del 15 de abril de 2015 a través de búsquedas en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, PubMed, Embase, PsychINFO, Clinicaltrials.gov y artículos de revisión relevantes. Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron los efectos cognitivos de los antidepresivos se agruparon para determinar las diferencias de medias estándar (DME) mediante un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: nueve ensayos aleatorios controlados con placebo (2550 participantes) evaluaron los efectos cognitivos de la vortioxetina ($n = 728$), duloxetina ($n = 714$), paroxetina ($n = 23$), citalopram ($n = 84$), fenzelina ($n = 28$), nortriptilina ($n = 32$) y sertralina ($n = 49$). Los antidepresivos tuvieron un efecto positivo en la velocidad psicomotora (DME 0,16; intervalo de confianza del 95% [IC] 0,05-0,27; $I(2) = 46\%$) y en la memoria diferida (DME 0,24; IC del 95% 0,15-0,34; $I(2) = 0\%$). El efecto sobre el control cognitivo y la función ejecutiva no alcanzó significación estadística. Es de destacar que, después de la eliminación de la vortioxetina del análisis, se perdió la significación estadística en la velocidad psicomotora. Se identificaron ocho ensayos aleatorizados directos que compararon los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; $n = 371$), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN; $n = 25$), los antidepresivos tricíclicos (ATC; $n = 138$) y los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y dopamina (ISRND, $n = 46$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los efectos cognitivos cuando se combinaron los resultados de los ensayos comparativos de ISRS, ISRSN, TCA y ISRND. Las limitaciones significativas fueron la heterogeneidad de los resultados, el número limitado de estudios y el pequeño tamaño de la muestra.



Conclusiones: la evidencia disponible sugiere que los antidepresivos tienen un efecto positivo importante en la velocidad psicomotora y en memoria diferida. Copyright © The Author 2015. Publicado por Oxford University Press en nombre de CINP.

Referencia: Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. Efectos cognitivos de los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;19(2). Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26209859>.

Tratamiento previo con antidepresivos para la depresión asociada a interferón

Antecedentes: la depresión es una complicación importante durante el tratamiento con interferón alfa (IFN-alfa).

Objetivo: el objetivo de este estudio fue aclarar si el tratamiento antidepresivo preventivo puede reducir la incidencia y la gravedad de la depresión asociada al tratamiento con IFN. **MÉTODO:** Basado en una revisión sistemática de la literatura hasta julio de 2012, se realizó un metanálisis de los datos de 8 ensayos que investigaron pacientes con melanoma maligno o hepatitis C. La influencia de los antidepresivos en la incidencia de la depresión mayor y la gravedad de la depresión se definió como medida de resultado primaria y la influencia del trastorno somático, la comorbilidad psiquiátrica, el tipo de antidepresivos, el tipo de IFN y los posibles efectos sobre el resultado del tratamiento como medida de resultado secundaria.

Resultados: el tratamiento previo con antidepresivos redujo la incidencia general de depresión mayor durante el tratamiento con IFN en todos los pacientes (cociente de probabilidad = 0,42; intervalo de confianza del 95%, 0,26-0,68; $p < 0,001$, $n = 589$) y se asoció con puntuaciones de depresión medias más bajas después de 12 semanas del tratamiento con IFN ($g = -0,37$; intervalo de confianza del 95% - 0,59 a -0,18; $p < 0,001$, $n = 375$). Para los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, los antidepresivos redujeron la incidencia de depresión mayor (odds ratio = 0,38; intervalo de confianza del 95% 0,22-0,66; $p < 0,001$, $n = 549$) y las puntuaciones medias de depresión después de 24 semanas de tratamiento con IFN ($g = -0,50$; intervalo de confianza del 95%: -0,70 a -0,29; $p < 0,001$, $n = 335$). Los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sobre la incidencia y la gravedad de la depresión no dependían de trastornos psiquiátricos preexistentes.

Conclusión: el tratamiento previo con antidepresivos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina reduce la incidencia y gravedad de la depresión asociada a IFN en pacientes con hepatitis C crónica Infección o melanoma maligno.

Referencia: Sarkar S, Schaefer M. Pretratamiento con antidepresivos para la prevención de la depresión asociada al interferón alfa: una revisión sistemática y un metanálisis. *Psychosomatics* [Internet]. 2014;55(3):221-34. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24012293>.

Metanálisis sobre la integración secuencial

Objetivo: varios ensayos controlados aleatorizados en el trastorno depresivo mayor han empleado un modelo secuencial basado en el uso de la farmacoterapia en la fase aguda y el uso de la psicoterapia en su fase residual. El objetivo de esta revisión era proporcionar un metanálisis actualizado sobre la eficacia de este enfoque en la reducción del riesgo de recaída en el trastorno depresivo mayor y trasladar estos resultados al contexto más amplio de selección del tratamiento.

Método: se realizaron búsquedas de palabras clave en MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, y la Biblioteca Cochrane desde los inicios de cada base de datos hasta octubre de 2014. Se consideró la inclusión en



este metanálisis de aquellos ensayos controlados aleatorizados que evalúan la eficacia de la administración de la psicoterapia tras la respuesta satisfactoria a la farmacoterapia en la fase aguda en el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor.

Resultados: se incluyeron trece estudios de alta calidad con 728 pacientes en el grupo de tratamiento secuencial y 682 en el grupo de tratamiento control. Todos los estudios incluyen terapia cognitiva conceptual (CBT). La razón de riesgo de recaída/recurrencia fue de 0,781 (IC 95% = 0,671-0,909; número necesario a tratar = 8), de acuerdo con el modelo de efectos aleatorios, lo cual sugiere ventaja relativa en la prevención de recaída/recurrencia en comparación con la condición de control. Se observa un efecto significativo de la CBT durante la continuación del tratamiento con antidepresivos en comparación con el uso único de antidepresivos o el tratamiento habitual (RR: 0,811; IC 95% = 0,685-0,961; número necesario a tratar NNT= 10). Los pacientes asignados aleatoriamente a la CBT con disminución e interrupción de antidepresivos fueron significativamente menos propensos a sufrir una recaída/recurrencia en comparación con los pacientes asignados al grupo de manejo clínico o de continuación con la medicación antidepresiva (RR: 0,674; IC 95% = 0,482-0,943; número necesario a tratar = 5).

Conclusiones: la integración secuencial de la CBT y farmacoterapia es una estrategia viable en la prevención de recaídas en el trastorno depresivo mayor. Se examinan las indicaciones para la aplicación de la psicoterapia en el trastorno depresivo mayor, haciendo énfasis en su integración con la farmacoterapia.

Referencia: Guidi J, Tomba E, Fava GA. La integración secuencial de la farmacoterapia y psicoterapia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: metanálisis del modelo secuencial y revisión crítica de la literatura disponible. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2016;173(2):128–37. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26481173>.

Eficacia de la cápsula de Wuling

Introducción: en China, la cápsula de Wuling, una medicina tradicional china que consiste en micelios de Wuling de *Xylaria nigripes* (Kl.) Sacc (un tipo raro de hongo), se usa para tratar trastornos depresivos mayores. Se realizó un metanálisis de los ensayos controlados aleatorios para comparar la eficacia y la seguridad de la cápsula de Wuling sola con combinada con un antidepresivo para el trastorno depresivo mayor.

Métodos: dos evaluadores seleccionaron los estudios de forma independiente, extrajeron los datos y realizaron la evaluación de la calidad y síntesis de datos. Se analizaron la diferencia de medias estándar, el índice de riesgo (RR) +/- 95% del intervalo de confianza (IC), el número necesario a tratar y el número necesario para dañar.

Resultados: se identificó un total de 12 ensayos controlados aleatorios (880 pacientes; media edad +/- desviación estándar, 39.7 +/- 12.5 años; pacientes masculinos, 41%), se incluyó 4 ensayos con cápsula de Wuling sola (n = 340) y 8 con combinación de antidepresivo más cápsula de Wuling (sertralina, mianserina, mirtazapina y combinación de paroxetina (n = 540). La duración media del ensayo fue de 5.7 +/- 1.3 semanas. El metanálisis de la mejoría sintomática en la última observación y la respuesta y remisión definidas por el estudio no revelaron diferencias significativas entre la cápsula de Wuling sola y la monoterapia con antidepresivos. El contratamiento fue superior a la monoterapia con antidepresivos en la mejoría sintomática en la última observación (diferencia de medias estándar: - 0.46, p = 0.001), así como la respuesta definida por el estudio (68.4% versus 56.0%, RR = 1.23; p = 0.03) y remisión (46.5% vs. 34.5%, RR = 1.35; p = 0.05). La cápsula de Wuling se asoció con menos reacciones adversas que la monoterapia con antidepresivos.



Conclusiones: la cápsula de Wuling complementaria puede aumentar los efectos de los antidepresivos y puede estar asociada con menos reacciones adversas a los medicamentos. Se necesitan más ensayos controlados aleatorios a gran escala y diseñados rigurosamente, con un tamaño de muestra grande, para aclarar la efectividad de la cápsula de Wuling en los trastornos depresivos mayores.

Referencia: Zheng W, Zhang YF, Zhong HQ, Mai SM, Yang XH, Xiang YT. Wuling Capsule for Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *East Asian Arch Psychiatry* [Internet]. 2016;26(3):87–97. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27703096>.

Uso de brexpiprazol en el trastorno depresivo mayor

Antecedentes: el brexpiprazol se aprobó para el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor (TDM) en 2015. Debido a que solo un pequeño número de ensayos controlados aleatorios investigaron el uso de brexpiprazol en el TDM, realizamos un metanálisis.

Métodos: se realizaron búsquedas sistemáticas en las publicaciones en PubMed, la base de datos de la Biblioteca Cochrane, EMBASE, Google Scholar y clinicaltrials.gov hasta enero de 2016. La medida de eficacia primaria fue el cambio promedio en la puntuación de la Escala de calificación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) desde el inicio. Las medidas de eficacia secundarias fueron el cambio medio en la puntuación total de Hamilton para la depresión (17 ítems) desde el inicio y la respuesta (> = 50% de reducción en la puntuación total de MADRS) y la remisión (puntuación total de MADRS <= 10 con > = 50% de reducción) tasas.

Resultados: cuatro estudios cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis. El brexpiprazol mostró una eficacia superior al placebo con tamaños de efecto (diferencias de medias) de -1,76 (intervalo de confianza [IC] del 95%, -2,45 a -1,07) para MADRS y -1,21 (IC del 95%, -1,71 a -0,72) para los 17 ítems de la Escala Hamilton para la depresión. Los índices de riesgo para respuesta y remisión fueron 1,57 (IC del 95%, 1,29-1,91) y 1,55 (IC del 95%, 1,22-1,96), respectivamente. Las incidencias de interrupción debido a eventos adversos, acatisia y aumento de peso fueron mayores en el grupo de brexpiprazol que en el grupo de placebo, con índices de riesgo de 3,44 (IC del 95%, 1,52-7,80), 3,39 (IC del 95%, 2,08-5,51), y 4,36 (IC 95%, 2,45-7,77), respectivamente, y la incidencia de acatisia se relacionó con la dosis de brexpiprazol.

Implicaciones/conclusiones: aunque nuestros resultados sugieren que el brexpiprazol podría ser un agente adyuvante eficaz para el TDM, deberían usarse con cautela a la práctica clínica porque el metanálisis se basó en solo unos pocos ensayos controlados aleatorios.

Referencia: Yoon S, Jeon SW, Ko Y-H, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U, et al. Adjunctive Brexpiprazole as a Novel Effective Strategy for Treating Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2017;37(1):46–53. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27941419>.

Tratamiento con antidepresivos en mayores de 65 años

Antecedentes: ha habido un aumento constante en la prescripción de antidepresivos para los ancianos. Este estudio comprende una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, controlados con placebo, de antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo en personas de 65 años o más.

Métodos: se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAL y PsycINFO hasta mayo de 2016. Los resultados se sintetizaron en el metanálisis.



Resultados: doce ensayos cumplieron con los criterios de inclusión. Para los pacientes con trastorno depresivo mayor, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no fueron superiores al placebo para lograr la remisión (OR: 0,79; IC del 95%: 0,61 a 1,03) o respuesta (OR = 0,86; IC del 95%: 0,51) 1.10) después de 8 semanas de tratamiento (tres ensayos). Sin embargo, el tratamiento de mantenimiento con ISRS fue superior al placebo para prevenir la recaída (OR: 0,22; IC del 95%: 0,13-0,36; NNT = 5; IC del 95%: 3-6; dos ensayos). La duloxetina fue superior al placebo para lograr la remisión (OR: 1.78, IC 95%: 1.20-2.65; NNT = 9, IC 95%: 6-20; tres ensayos) y respuesta (OR: 1.83, IC 95%: 1.96-4.08; 2 ensayos) en la depresión mayor recurrente después de 8 semanas, pero aumentó el riesgo de eventos adversos que pueden ser problemáticos en los ancianos.

Limitaciones: la calidad de la evidencia fue generalmente baja o moderada, enfatizando la incertidumbre de los resultados. Las poblaciones de estudio solo cubrieron en parte la población heterogénea de personas de edad avanzada con estado de ánimo deprimido, lo que limita la posibilidad de generalización.

Conclusión: los resultados subrayan la importancia de una estrecha vigilancia de los efectos de los antidepresivos en el tratamiento de pacientes ancianos con un trastorno depresivo. Se necesitan métodos para la detección temprana de personas que no responden y opciones de tratamiento efectivas para este grupo.

Referencia: Tham A, Jonsson U, Andersson G, Soderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;205:1-12. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=27389296>.

Tratamiento con antidepresivos en menores

Introducción: a pesar de un número creciente de estudios, existe un debate sobre si los antidepresivos tienen un balance beneficio / riesgo favorable en jóvenes deprimidos.

Áreas cubiertas: una búsqueda sistemática identificó 23 revisiones sistemáticas y metanálisis publicados entre 2010-2016. Se llevaron a cabo más de 30 ensayos clínicos controlados en adolescentes, pero solo unos pocos en pacientes prepúberes. Alrededor de un tercio de los ensayos fueron estadísticamente poco potentes. La mayoría de los estudios no pudieron detectar las diferencias con el placebo, pero algunos encontraron que la fluoxetina era efectiva. Aunque no se produjo suicidio en estos estudios, los antidepresivos aumentaron el riesgo de suicidio (incluida la ideación y el comportamiento suicida) en comparación con el placebo (OR = 2,39). Solo dos ensayos controlados con placebo con poder estadístico aceptable fueron financiados con fondos públicos: ambos demostraron la eficacia de la fluoxetina y uno encontró una mayor incidencia de suicidalidad (OR = 3,7; IC95% 1,00-13,7).

Opinión de expertos: en la juventud, los antidepresivos tienen, en promedio, un pequeño efecto terapéutico. La alta respuesta al placebo se ve agravada por la gran cantidad de estudios financiados por la industria. Existe evidencia de que la fluoxetina conduce a una mejoría más rápida y mejor que el placebo o la psicoterapia en adolescentes. Teniendo en cuenta tanto la alta respuesta a las intervenciones no específicas, los antidepresivos deben usarse con precaución en los jóvenes y deben limitarse a los pacientes con depresión de moderada a grave para quienes las intervenciones psicosociales son ineficaces o no son factibles.

Referencia: Vitiello B, Ordonez AE. Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2016;17(17):2273-9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27690663>.



Prevalencia del cambio maníaco

Objetivo: explorar si existe en la prevalencia del cambio maníaco en los ensayos controlados aleatorios (ECA) esta subestimada en comparación con los estudios observacionales (OS).

Método: las revisiones simples y sistemáticas y los metanálisis fueron identificados por dos revisores de forma ciega y estandarizada. Todas las referencias relevantes se extrajeron para incluir aquellos ECA y OS que proporcionasen información sobre la prevalencia del cambio maníaco, después del tratamiento antidepresivo, en un episodio depresivo mayor. El resultado primario fue la prevalencia del cambio maníaco en los diferentes brazos de cada estudio. Se realizó una metarregresión para cuantificar el impacto de ciertas variables en la prevalencia del cambio maníaco.

Resultados: en el análisis principal, se incluyeron un total de 57 artículos (35 ECA y 22 OS). Los ECA subestimaron la tasa de cambio maníaco [0,53 (0,32-0,87)]. Al comparar con placebo, la prevalencia sobreestimada se relacionó con los fármacos imipramínicos [1,85 (1,22-2,79)]; con los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina [1,74 (1,06-2,86)]; y con otra clase de medicamentos [1,58 (1,08-2,31)]. La prevalencia de cambio maníaco fue menor entre los adultos que entre los niños [0,2 (0,07-0,59)]; y mayor [20,58 (8,41-50,31)] en caso de trastorno bipolar.

Conclusión: nuestros resultados resaltan una subestimación de las tasas de cambio maníaco bajo antidepresivos en ECA en comparación con las tasas observadas en estudios observacionales.

Referencia: Allain N, Leven C, Falissard B, Allain J-S, Batail J-M, Polard E, et al. Manic switches induced by antidepressants: an umbrella review comparing randomized controlled trials and observational studies. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2017;135(2):106–16. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27878807>.

Eficacia y seguridad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Antecedentes: se ha sugerido que la eficacia de los antidepresivos se ha sobrestimado en los ensayos clínicos debido a la falta de cegamiento de los tratamientos farmacológicos por eventos adversos.

Objetivo: investigar la asociación entre los eventos adversos y la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Método: revisión de la literatura para identificar ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de ISRS en el tratamiento de la depresión mayor. Los resultados de eficacia fueron la respuesta al tratamiento y el cambio en los síntomas depresivos. La notificación de eventos adversos se utilizó como un indicador de tolerabilidad. Se utilizaron metanálisis de efectos aleatorios para calcular las estimaciones agrupadas. Se realizaron análisis de meta regresión para investigar la asociación entre los eventos adversos y la eficacia. Se investigó la mediación potencial con el enfoque de Baron y Kenny.

Resultados: se incluyeron un total de 68 ensayos (n = 17 646). El metanálisis mostró que los ISRS fueron superiores al placebo en términos de eficacia (odds ratio, OR = 1,62; IC del 95%: 1,51 a 1,72). Más pacientes asignados al tratamiento con ISRS mostraron más eventos adversos que aquellos pacientes que recibieron placebo (OR = 1.73, IC del 95% 1.58-1.89). Los análisis de meta regresión no encontraron una asociación entre los eventos adversos y la eficacia (p=0,439). No hubo indicios de eventos adversos que medien el efecto del tratamiento con SSRI.

Conclusiones: nuestros resultados no apoyan, pero tampoco refutan inequívocamente, la hipótesis de que los eventos adversos conducen a una sobreestimación del efecto de los SSRI sobre el placebo.

Referencia: Barth M, Kriston L, Klostermann S, Barbui C, Cipriani A, Linde K. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and adverse events: meta-regression and mediation analysis of placebo-



controlled trials. Br J Psychiatry [Internet]. 2016;208(2):114–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26834168>.

Predicción de la depresión tras interrupción de la medicación antidepresiva

Una proporción importante de la carga de la depresión surge por su naturaleza recurrente. El riesgo de recaída después de la interrupción de la medicación antidepresiva (ADM) es alto, pero no uniforme. Los factores predictivos del riesgo de recaída individual después de la suspensión del antidepresivo podrían ayudar a guiar el tratamiento y mitigar el curso a largo plazo de la depresión.

Realizamos una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed para identificar estudios publicados hasta noviembre de 2014 sobre los predictores de recaída, utilizando los términos de búsqueda '(depress* OR MDD*) AND (relapse* OR recurren*) AND (predict* OR risk) AND (discontinu* OR withdraw* OR maintenance OR maintain or continu*) AND (antidepress* OR medication OR drug)'. Se incluyeron en la revisión aquellos estudios que investigasen los factores predictivos de recaída en pacientes entre 18 y 65 años con un diagnóstico principal de trastorno depresivo mayor (TDM), que remitieron de un episodio depresivo mientras se trataban con ADM y con un seguimiento de al menos 6 meses para evaluar la recaída, después de que una parte de la muestra suspendiera su ADM.

Aunque la información relevante está presente en muchos estudios, solo 13 estudios basados en nueve muestras separadas investigaron los factores predictivos de recaída después de la interrupción del ADM. Existen múltiples predictores prometedores, que incluyen marcadores de la verdadera respuesta al tratamiento y el número de episodios anteriores. Sin embargo, la evidencia existente es débil y no hay marcadores establecidos y validados del riesgo de recaída individual después del cese del antidepresivo. Además, hay poca evidencia para guiar las decisiones de discontinuación de manera individual más allá del riesgo general de recurrencia. Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de investigar los marcadores neurobiológicos del riesgo de recaída individual, centrándose en la interrupción del tratamiento.

Referencia: Berwian IM, Walter H, Seifritz E, Huys QJM. Predicting relapse after antidepressant withdrawal - a systematic review. Psychol Med [Internet]. 2017;47(3):426–37. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=27786144>.

Disfunción cognitiva en el trastorno depresivo mayor

Antecedentes: la disfunción cognitiva en el trastorno depresivo mayor (TDM) abarca varios dominios, incluidos entre otros, la función ejecutiva, la memoria verbal y la atención. Además, la disfunción cognitiva es una manifestación residual frecuente en la depresión y puede persistir durante la fase remitida. Además, las deficiencias cognitivas pueden impedir la recuperación funcional, incluido el rendimiento laboral, en pacientes con TDM. Los objetivos generales de este artículo de opinión son evaluar críticamente los efectos de los antidepresivos disponibles, así como los nuevos objetivos terapéuticos en la disfunción neurocognitiva en el TDM.

Discusión: los fármacos antidepresivos convencionales mitigan la disfunción cognitiva en algunas personas con MDD. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con TDM continúan experimentando un significativo deterioro cognitivo. Dos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos (ECA) informaron que el tratamiento con vortioxetina, un antidepresivo multimodal, tiene efectos precognitivos significativos en el TDM no relacionados con la mejora del estado de ánimo. En un ECA, se mostró que el dimesilato de lisdexanfetamina alivia la disfunción ejecutiva de adultos después de la remisión total o parcial del TDM. La evidencia preliminar también indica que la eritropoyetina puede aliviar la disfunción cognitiva en el TDM. Otros agentes novedosos pueden ser reutilizados como potenciadores cognitivos para el tratamiento de la MDD, incluyendo minociclina, insulina, agentes



antidiabéticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, S-adenosil metionina, acetyl-L-carnitina, ácido alfa lipoico, ácidos grasos omega-3, melatonina, modafinilo, galantamina, escopolamina, N-acetilcisteína, curcumina, estatinas y coenzima Q10. El manejo de la disfunción cognitiva sigue siendo una necesidad insatisfecha en el tratamiento de la TDM. Sin embargo, se espera que el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas contribuya a la "remisión cognitiva", lo que puede ayudar a la recuperación funcional en el TDM.

Referencia: Bortolato B, Miskowiak KW, Kohler CA, Maes M, Fernandes BS, Berk M, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? BMC Med [Internet]. 2016;14:9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26801406>.

Metanálisis en red de los tratamientos farmacológicos en menores

Antecedentes: el trastorno depresivo mayor es uno de los trastornos mentales más comunes en niños y adolescentes. Sin embargo, la utilización de intervenciones farmacológicas en esta población y la elección del fármaco preferente aún son temas en controversia. En consecuencia, el objetivo fue comparar y clasificar los antidepresivos y el placebo para el trastorno depresivo mayor en personas jóvenes.

Métodos: realizamos un metanálisis en red para identificar pruebas directas e indirectas de ensayos relevantes. Se realizaron búsquedas en PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, sitios web de agencias reguladoras y registros internacionales para ensayos controlados aleatorios doble ciego publicados y no publicados hasta el 31 de mayo de 2015 para el tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes. Se incluyeron ensayos de amitriptilina, citalopram, clomipramina, desipramina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, imipramina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sertralina y venlafaxina. Se excluyeron aquellos ensayos que reclutaron participantes con depresión resistente al tratamiento, duración del tratamiento de menos de 4 semanas o con un tamaño de muestra global menor a diez pacientes. La información relevante de los informes publicados se extrajo con una hoja de extracción de datos predefinida y se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane. Los resultados primarios fueron la eficacia (cambio en los síntomas depresivos) y la tolerabilidad (interrupciones debido a eventos adversos). Se realizó un metanálisis por pares utilizando el modelo de efectos aleatorios y luego se realizó un metanálisis en red de efectos aleatorios dentro de un marco bayesiano. La calidad de la evidencia que contribuye a cada estimación de la red se evaluó mediante el marco GRADE. Este estudio está registrado en PROSPERO, número CRD42015016023.

Resultados: se consideraron elegibles 34 ensayos, incluyendo 5.260 participantes y 14 tratamientos antidepresivos. En la mayoría de las comparaciones, la calidad de la evidencia se calificó como muy baja. Para la eficacia, solo la fluoxetina fue estadísticamente significativamente más efectiva que el placebo (diferencia de medias estandarizada -0.51, 95% de intervalo creíble [CrI] -0.99 a -0.03). En términos de tolerabilidad, la fluoxetina también fue mejor que la duloxetina (odds ratio [OR] 0,31, CrI del 95% 0,13 a 0,95) e imipramina (0,23, 0,04 a 0,78). Los pacientes que recibieron imipramina, venlafaxina y duloxetina tuvieron más interrupciones debido a los eventos adversos que aquellos que recibieron placebo (5.49, 1.96 a 20.86; 3.19, 1.01 a 18.70; y 2.80, 1.20 a 9.42, respectivamente). En términos de heterogeneidad, los valores globales de I² fueron 33.21% para eficacia y 0% para tolerabilidad.

Interpretación: al considerar el perfil de riesgo-beneficio de los antidepresivos en el tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor, estos medicamentos no parecen ofrecer una clara ventaja para niños y adolescentes. La fluoxetina es probablemente la mejor opción a considerar cuando se indica un tratamiento farmacológico.



Financiamiento: Programa Nacional de Investigación Básica de China (Programa 973).

Referencia: Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016;388(10047):881–90. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27289172>.

Revisión de guías de práctica clínica sobre el fracaso de los antidepresivos en adultos

Objetivo: esta revisión sistemática evaluó las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) en relación con el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor, distimia o síntomas subdepresivos, con el objetivo de aportar pautas cuando el tratamiento de primera línea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) es ineficaz.

Método: se realizaron búsquedas en inglés de GPC (desde enero de 2004 hasta noviembre de 2014) en 7 bases de datos y literatura gris. Dos evaluadores seleccionaron las GPC de depresión con alcance nacional. La extracción de datos incluyó definiciones de respuesta adecuada y opciones de tratamiento recomendadas. Dos evaluadores analizaron la calidad de las mismas utilizando el Instrumento AGREE II.

Resultados: de 46.908 referencias, se examinaron los textos completos de 3167. De éstos, 21 CPG fueron aplicables a adultos en centros de atención primaria y ambulatorios. 5 GPC analizaron a pacientes con distimia o depresión menor. Ninguna proporciona recomendaciones para aquellos casos que no responden al tratamiento de primera línea con ISRS. En adultos con depresión mayor, la mayoría de las GPC no definen una "respuesta inadecuada" ni proporcionan sugerencias específicas sobre cómo elegir un tratamiento antidepresivo alternativo.

Existe variabilidad entre las GPC al recomendar estrategias combinadas. Las calificaciones AGREE II respecto a la participación de las partes interesadas en el desarrollo de GPC, la independencia editorial y el rigor del procedimiento son aspectos en los que las guías de depresión son menos robustas.

Conclusiones: aproximadamente la mitad de los pacientes con depresión requieren tratamiento de segunda línea para lograr la remisión. La coherencia y claridad en las pautas para el tratamiento de segunda línea de la depresión son, por lo tanto, importantes para los clínicos, pero se carece de ellas en la mayoría de las guías actuales. Esto puede reflejar una escasez de estudios primarios sobre los cuales basar las conclusiones.

Referencia: MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Revisión sistemática de guías de práctica clínica sobre fracaso del tratamiento con antidepresivos en el trastorno depresivo mayor, distimia y síntomas subdepresivos, en adultos. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2017;62(1):11–23. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=27554483>.

Antidepresivos y cáncer

Antecedentes: la depresión mayor y otras afecciones depresivas son comunes en personas con cáncer. Estas manifestaciones no son fácilmente detectables en la práctica clínica, debido a la superposición entre los síntomas médicos y psiquiátricos, como se describe en los manuales diagnósticos, como el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM) y la Clasificación internacional de enfermedades (CIE). Además, es particularmente difícil distinguir entre reacciones patológicas y reacciones normales ante una enfermedad tan grave. Se ha demostrado que los síntomas depresivos, incluso los síntomas subdepresivos, tienen un impacto negativo en términos de calidad de vida,



cumplimiento con el tratamiento oncológico, riesgo de suicidio e incluso la tasa de mortalidad por el cáncer en sí. Los ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre la eficacia y la tolerabilidad de los antidepresivos en este grupo de población son pocos y, con frecuencia, los resultados son contradictorios.

Objetivo: evaluar los efectos y aceptabilidad de los antidepresivos en el tratamiento de los síntomas depresivos en adultos (mayores de 18 años) con cáncer (en cualquier localización y etapa).

Método de búsqueda: se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos bibliográficas electrónicas: Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL 2014, Número 3), MEDLINE Ovid (1946 a abril semana 3, 2014), EMBASE Ovid (1980 a 2014 semana 17) y PsycINFO Ovid (1987 a abril semana 4, 2014). Además, se realizaron búsquedas manuales en las bases de datos de los registros de ensayos nacionales, internacionales y de compañías farmacéuticas más relevantes y de las agencias de aprobación de medicamentos para ensayos controlados publicados, no publicados y en curso.

Criterios de selección: se incluyeron ECAs de adultos (18 años o más) con cualquier diagnóstico primario de cáncer y depresión (incluido el trastorno depresivo mayor, trastorno adaptativo, trastorno distímico o los síntomas depresivos en ausencia de un diagnóstico formal) que compararon los antidepresivos con el placebo, o antidepresivos versus otros antidepresivos.

Recopilación y análisis de datos: dos revisores verificaron de forma independiente la elegibilidad y extrajeron los datos mediante un formulario diseñado específicamente para los objetivos de esta revisión. Los dos autores compararon los datos extraídos y luego ingresaron los datos en RevMan 5 con un procedimiento de doble entrada. La información extraída incluyó el estudio y las características de los participantes, los detalles de la intervención, las medidas de resultado para cada punto de interés, el análisis de costos y el patrocinio farmacéutico. Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar previstos por la Colaboración Cochrane.

Resultados principales: se recuperaron un total de nueve estudios (861 participantes), siendo siete los que se incluyeron en el metanálisis para las medidas de resultado primarias. Cuatro de éstos compararon antidepresivos y placebo, dos compararon dos antidepresivos y uno de tres brazos comparó dos antidepresivos y placebo. Para la respuesta al tratamiento en la fase aguda (6 a 12 semanas), se encontró escasa evidencia del efecto de los antidepresivos en comparación con el placebo cuando se midió como un resultado continuo (diferencia de medias estandarizada (DME) -0.45, Intervalo de confianza (IC) del 95%: -1.01 a 0.11, cinco ECAs, 266 participantes) o como proporción de personas con depresión (índice de riesgo (RR) 0,82, IC del 95%: 0,62 a 1,08, cinco ECA, 417 participantes). Ningún ensayo aportó datos sobre la respuesta en fase de seguimiento (más de 12 semanas). En las comparaciones directas solo se obtuvieron datos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) versus antidepresivos tricíclicos, lo que proporcionó escasa evidencia de la diferencia entre estos dos grupos (DME -0.08, IC del 95%: -0.34 a 0.18, tres ECAs, 237 participantes). No se obtuvieron pruebas claras del efecto de los antidepresivos versus placebo u otros antidepresivos en los análisis de resultados de eficacia secundarios (resultado dicotómico, respuesta de 6 a 12 semanas, pruebas de muy baja calidad). Se encontró evidencia de baja calidad sobre el efecto de los antidepresivos en cuanto a los abandonos debido a cualquier causa en comparación con placebo (RR 0,87, IC del 95%: 0,49 a 1,53, seis ECA, 455 participantes), así como entre los ISRS y los tricíclicos antidepresivos (RR 0,83; IC del 95%: 0,53 a 1,30; tres ECA, 237 participantes). La calidad de la evidencia se degradó debido a que los estudios incluidos tenían un riesgo de sesgo incierto motivado por informes deficientes, imprecisiones debidas a tamaños de muestra pequeños o intervalos de confianza amplios e inconsistencias debido a la heterogeneidad estadística o clínica.

Conclusiones de los autores: a pesar del impacto de la depresión en las personas con cáncer, los estudios disponibles fueron muy pocos y de baja calidad. Esta revisión encontró pruebas de muy baja calidad de los efectos de estos fármacos en comparación con el placebo. Sobre la base de estos



resultados, no se pueden hacer afirmaciones claras para la práctica. El uso de antidepresivos en personas con cáncer debe considerarse de manera individual y, considerando la falta de datos directos, la elección de qué agente debe prescribirse puede basarse en los datos sobre la eficacia antidepresiva en la población general de individuos con depresión mayor, también teniendo en cuenta que los datos de pacientes con enfermedades médicas recomiendan el perfil de seguridad de los ISRS. Se necesitan ensayos grandes, simples, aleatorizados, pragmáticos que comparen los antidepresivos de uso común versus placebo en personas con cáncer con síntomas depresivos, con o sin un diagnóstico formal de un trastorno depresivo.

Referencia: Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepresivos en el tratamiento de la depresión en personas con cáncer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015;(6):CD011006-CD011006. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26029972>.

Intervenciones farmacológicas y somáticas en pacientes adultos con depresión resistente

Objetivo: el trastorno depresivo mayor (TDM) afecta a aproximadamente el 10-15% de la población general. Un número considerable de pacientes no logran la remisión completa de los síntomas a pesar del tratamiento indicado, considerándose resistentes al tratamiento. El presente estudio comparó la eficacia y tolerabilidad de las intervenciones farmacológicas y somáticas de la depresión resistente al tratamiento mediante un metanálisis de red bayesiana.

Diseño y método de investigación: se realizó una búsqueda de ensayos publicados, en las bases de datos MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, PsycInfo, EconLit y Cochrane, entre septiembre de 2003 y septiembre de 2014. Los principales resultados analizados fueron el cambio en la gravedad del trastorno con respecto al inicio, las tasas de respuesta y remisión en varios cortes temporales y la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos.

Resultados: de los 3876 resúmenes identificados, se incluyeron en el análisis 31 publicaciones/ensayos controlados aleatorizados (ECAs); 19 ECAs que analizan 13 intervenciones farmacológicas y 12 ECAs que analizan la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). El resumen de la evidencia demostró una eficacia superior de la ketamina en comparación con las intervenciones farmacológicas y somáticas a las 2 semanas después del inicio del tratamiento. A las 4, 6 y 8 semanas, el aumento de la quetiapina (800 mg/día) y el aumento de la risperidona fueron los primeros y segundos mejores tratamientos, respectivamente. Las redes fueron pequeñas para los resultados de la tasa de respuesta y remisión en la mayoría de los puntos temporales. El tratamiento más tolerable fue el aumento de la lamotrigina que mostró un perfil comparable al de placebo.

Conclusiones: este análisis reveló una escasez de datos de remisión a largo plazo de manera sostenida, lo que permitiría una evaluación comparativa de la eficacia a largo plazo. Como limitaciones del estudio se consideran el período de búsqueda y el uso de la fórmula de mapeo.

Referencia: Papadimitropoulou K, Vossen C, Karabis A, Donatti C, Kubitz N. Eficacia comparativa y tolerabilidad de las intervenciones farmacológicas y somáticas en pacientes adultos con depresión resistente al tratamiento: revisión sistemática y metanálisis en red. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017;33(4):701–11. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=28035869>.



Dependencia de dosis del efecto antidepressivo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La posible dependencia de dosis para el efecto antidepressivo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) sigue siendo objeto de controversia. Creemos haber llevado a cabo el primer mega análisis integral, a nivel de paciente, que aborda este problema, siendo uno de los alcances el abordar la posibilidad de que la inclusión de brazos de dosis bajas en anteriores metanálisis haya podido causar una infraestimación de la eficacia de estos medicamentos. Se incluyeron todos los ensayos en fase aguda, controlados por placebo, de dosis fija, financiados por empresas, y que utilizaron la Escala de Hamilton (HDRS) para evaluar la eficacia del citalopram, paroxetina o sertralina en la depresión mayor en adultos (11 ensayos, n=2859 pacientes).

El estado de ánimo como elemento único, el cual se mostró como medida más sensible que la suma de todos los elementos HDRS en la detección de señales antidepressivas, se nombró parámetro de efecto primario. Las dosis por debajo o al nivel más bajo del rango generalmente recomendado (citalopram: 10-20mg, paroxetina: 10mg; sertralina: 50mg) revelaron superioridad frente a placebo e inferioridad frente a dosis más altas, lo cual confirma una dependencia de dosis. En contraposición, en dosis superiores a las mencionadas, no hubo indicios de relación dosis-respuesta. El tamaño del efecto (ES), tras la exclusión de dosis insuficientes, fue de una magnitud más considerable (0,5) que la generalmente atribuida al efecto antidepressivo de los SSRIs.

En conclusión, la reflexión de que dosis bajas son menos efectivas que dosis más altas cuestiona la opinión frecuente de que el efecto de los SSRIs no depende de la dosis y por tanto no está causado por una acción farmacológica antidepressiva específica. Sugerimos, asimismo, que la inclusión de dosis insuficientes en metanálisis anteriores ha llevado a una infraestimación de la eficacia de estos fármacos.

Referencia: Hieronymus F, Nilsson S, Eriksson E. Meganálisis de ensayos de dependencia de dosis muestra dependencia a la dosis y un inicio rápido de la acción del efecto antidepressivo de tres inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016;6(6):e834–e834. Disponible en:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=27271860>.

Tratamiento complementario para el trastorno depresivo mayor

Introducción: aunque la monoterapia con antidepressivos (AD) se recomienda como primera línea para el trastorno depresivo mayor (MDD), el tratamiento complementario AD + AD es común.

Áreas cubiertas: realizamos la primera revisión sistemática en PubMed, PsycInfo y Embase hasta el 1 de junio de 2015 de ensayos aleatorizados agudos con una muestra ≥ 20 adultos con TDM que compararan la monoterapia con AD y el cotratamiento AD, además que informaron datos cuantitativos sobre eventos adversos (EA). El metaanálisis incluyó 23 estudios (n = 2435, duración = 6,6 semanas) La monoterapia con AD y el cotratamiento con AD + AD fueron similares en cuanto a la interrupción relacionada con la intolerancia (índice de riesgo [RR] = 1.38, IC 95% = 0.89 - 1.10) y frecuencia de ≥ 1 EA (RR = 1.19, IC95% = 0.95 - 1.49). Sin embargo, el tratamiento complementario AD + AD se asoció con una carga significativamente mayor con respecto a 4/25 EA (temblor: RR = 1,55; IC95% = 1,01 a 2,38; sudoración: RR = 1,95; IC del 95% = 1,13 a 3,38, > = 7% de ganancia de peso: RR = 3,15; IC del 95% = 1,34 a 7,41; ganancia de peso = 2,17; IC del 95% = 0,71 a 3,63 kg), pero no más reacciones adversas en el SNC, gastrointestinales, sexuales o relacionadas con el estado de alerta. Sin embargo, solo se informaron 11/25 EA (44.0%) en 1 a 2 estudios. La adición de antidepressivos serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos (NaSSA) o antidepressivos tricíclicos (TCA) a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se asoció específicamente con más EA.



Opinión de los expertos: se debe considerar el potencial aumento de EA con AD + AD cotratamiento, respecto a los beneficios poco claros de la eficacia de esta estrategia. En particular, los NaSSA y los TCA deben agregarse a los SSRI con precaución. Claramente, se necesitan más datos sobre la carga de efectos secundarios del tratamiento complementario AD + AD.

Referencia: Gallig B, Calsina Ferrer A, Abi Zeid Daou M, Sangroula D, Hagi K, Correll CU. Safety and tolerability of antidepressant co-treatment in acute major depressive disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015;14(10):1587–608. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26360500>.

Efecto de las estatinas en los síntomas depresivos

Antecedentes: según los estudios epidemiológicos, las estatinas parecen favorecer el estado de ánimo. Actualmente hay algunos ensayos controlados aleatorizados que examinan la eficacia de las estatinas. Sin embargo, el papel de éstas en la depresión sigue siendo incierto. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de las estatinas en los síntomas depresivos, mediante la realización de un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con depresión.

Método: se realizó una búsqueda sistemática a través de PubMed y ClinicalTrials.gov el 30 de noviembre de 2015 de todos los ECAs doble ciego de estatinas versus placebo en personas con síntomas depresivos. Se identificaron sesenta y siete artículos potenciales mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas, de los cuales tres cumplieron con los criterios de inclusión y se incluyeron en el metanálisis. La medida de resultado fue el cambio en las puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton asociadas con el uso de las estatinas. Se realizó un metanálisis y se calcularon las diferencias de medias estandarizadas (DME) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se utilizó GRADE para evaluar la calidad del estudio.

Resultados: los tres artículos incluidos proporcionaron datos sobre 165 participantes con depresión moderada a grave. De éstos, 82 se asignaron al azar al grupo de estatinas como terapia adyuvante al tratamiento antidepressivo (es decir, citalopram o fluoxetina) y 83 al grupo placebo. Todos los estudios fueron ECAs doble ciego, con un seguimiento de 6 a 12 semanas. Los agentes de estatina evaluados fueron lovastatina, atorvastatina y simvastatina. Cuando se compararon con placebo, las estatinas, como complemento del tratamiento habitual, mejoraron en gran medida los síntomas depresivos según lo evaluó la Escala de Hamilton (DME = -0.73, IC 95% -1.04 a -0.42, $p < 0.001$, 3 comparaciones entre grupos, $n = 165$). No se describieron efectos adversos graves.

Conclusiones: estos resultados sugieren que el tratamiento complementario con estatinas podría ser útil para el tratamiento de los síntomas depresivos. Se necesitan ensayos adicionales doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para resolver el asunto. Copyright © 2016 Elsevier B.V. Todos los derechos reservados.

Referencia: Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Estatinas en el tratamiento de la depresión: un metanálisis de ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;200:235–42. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=27148902>.



Los nuevos antidepresivos muestran un impacto pequeño positivo en el deterioro laboral

Antecedentes y objetivos: una proporción sustancial de la carga de enfermedad del trastorno depresivo mayor (TDM) se debe a deficiencias en el funcionamiento ocupacional, incluidas la discapacidad y la productividad reducida. La evidencia acumulada sugiere que los antidepresivos pueden mejorar los resultados funcionales y sintomáticos en pacientes con TDM. Examinamos los efectos del tratamiento de los novedosos antidepresivos sobre el deterioro ocupacional en el TDM, con base en una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA). **MÉTODOS:** Se realizaron búsquedas en MedLine, EMBASE y ClinicalTrials.gov durante el período del 1 de enero de 1992 hasta el 15 de junio de 2015 para identificar ECA de antidepresivos novedosos (excluidos los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa), con o sin una condición de placebo, que incluyeran una medida validada del funcionamiento ocupacional en pacientes con TDM. Los resúmenes fueron independientes examinados dos revisores para determinar su elegibilidad y se estableció contacto con los investigadores de los estudios no publicados para obtener los datos. Los datos de los estudios se extrajeron y se ingresaron dos veces para mayor precisión. Se utilizó la subescala Work / School (SDS-Work) de la Escala de Discapacidad de Sheehan para el metanálisis porque fue la evaluación de discapacidad ocupacional más utilizada. El análisis empleó un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: inicialmente, la revisión sistemática identificó 42 ECA, pero solo 28 (67%) tenían datos sobre los resultados ocupacionales. La subescala SDS-Work se utilizó en 25 de los 28 ensayos; Se usaron otras 5 evaluaciones del funcionamiento ocupacional en 7 ensayos. Los datos se sintetizaron a partir de 17 estudios controlados con placebo (n = 7031) que usaron la subescala SDS-Work. Los antidepresivos (n = 4722) fueron significativamente superiores al placebo (n = 2309) en la mejora de las puntuaciones de SDS-Work a las 8 semanas, con una diferencia media de 0,73 [95% intervalo de confianza (IC) 0,60-0,86] y una diferencia de medias estandarizada de 0,28 (IC95% 0,23-0,33), que representan efectos pequeños.

Limitaciones: pocos de los ensayos incluidos informaron sobre el estado laboral de los participantes, y la mayoría de los ensayos tuvieron una duración de tratamiento a corto plazo (8-12 semanas). Varios ECA que recopilaron datos sobre los resultados ocupacionales también se excluyeron de la revisión y el metanálisis porque sus datos no se publicaron ni se pudieron obtener.

Conclusiones: nuestro metanálisis sugiere que los antidepresivos más nuevos tienen un pequeño impacto positivo en el deterioro laboral a corto plazo, aunque es cuestionable la importancia clínica de este impacto. Para mejorar la evaluación de este importante resultado, los estudios de investigación futuros deben utilizar medidas más completas del funcionamiento ocupacional, la productividad y el deterioro, y las duraciones más prolongadas del tratamiento.

Referencia: Evans VC, Alamian G, McLeod J, Woo C, Yatham LN, Lam RW. The Effects of Newer Antidepressants on Occupational Impairment in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs* [Internet]. 2016;30(5):405–17. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27113464>.

Eficacia de los antagonistas del receptor de N-metil-d-aspartato

Objetivo: los autores realizaron una revisión sistemática y un metanálisis sobre el tratamiento de la depresión mayor con ketamina y otros antagonistas del receptor de N-metil-d-aspartato.

Método: se realizaron búsquedas en MEDLINE, PsycINFO y otras bases de datos de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego controlados por placebo de antagonistas de NMDA en el tratamiento de la depresión. Los resultados primarios fueron las tasas de respuesta al tratamiento y la remisión



transitoria de los síntomas. Los resultados secundarios incluyeron cambios en la gravedad de los síntomas depresivos y la frecuencia y severidad de los efectos disociativos y psicóticos. En los metanálisis, los resultados se agruparon para cada antagonista de NMDA, reportándose las odds ratios para los resultados dicotómicos y las diferencias de medias estandarizadas para los resultados continuos.

Resultados: la ketamina (siete ensayos con 147 participantes tratados con ketamina) produjo un efecto antidepresivo rápido pero transitorio con odds ratios de respuesta y remisión transitoria de los síntomas a las 24 horas igual a 9.87 (4.37-22.29) y 14.47 (2.67-78.49) respectivamente, acompañados por breves efectos psicóticos y disociativos. La ketamina suplementada con TEC (cinco ensayos que incluyeron 89 participantes tratados con ketamina) redujo significativamente los síntomas depresivos después de un tratamiento inicial (g de Hedges = 0,933) pero no al final del curso de TEC. Otros antagonistas de NMDA no demostraron eficacia de forma consistente; sin embargo, dos agonistas parciales de NMDA, la d-cicloserina y el rapastinel, redujeron significativamente los síntomas depresivos sin efectos psicóticos o disociativos.

Conclusiones: la eficacia antidepresiva de la ketamina y quizás de la D-cicloserina y el rapastinel, alberga esperanzas para futuras estrategias moduladoras del glutamato; sin embargo, la ineficacia de otros antagonistas del NMDA sugiere que nuestra comprensión del mecanismo de acción de la ketamina dependerá de cualquier avance futuro. La naturaleza efímera del beneficio terapéutico de la ketamina, junto con su potencial de abuso y neurotoxicidad, sugiere que su uso en el entorno clínico requiere precaución.

Referencia: Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB, et al. Ketamina y otros antagonistas de NMDA: ensayos clínicos y posibles mecanismos. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015;172(10):950–66. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26423481>.



Intervenciones psicoterapéuticas

Efectividad de las intervenciones no farmacológicas en adultos mayores

Antecedentes: está ampliamente reconocido que los trastornos mentales son comunes en edades avanzadas y que la depresión es una de las amenazas más graves para la salud mental de los adultos mayores. La vida de los mayores se ve afectada negativamente por la depresión mayor y la depresión subsindrómica. La depresión debe abordarse tanto con farmacoterapia, como con terapias complementarias. Las desventajas planteadas por la psicofarmacoterapia pueden ser más prominentes entre los adultos mayores, debido a la mayor probabilidad de interacciones medicamentosas. Diferentes intervenciones no farmacológicas han mostrado una reducción de los síntomas depresivos en adultos mayores sin efectos secundarios adversos.

Objetivos: esta revisión tuvo como objetivo identificar y sintetizar la mejor evidencia disponible sobre la efectividad de las intervenciones no farmacológicas en adultos mayores con trastornos depresivos.

Participantes: esta revisión consideró estudios que incluían a pacientes adultos, mayores de 65 años con cualquier tipo de trastorno depresivo, independientemente de las comorbilidades y tratamientos previos, pero se excluyeron a aquellos con episodios / síntomas maníacos o psicóticos. Se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para la depresión u otras enfermedades.

Tipos de intervención: esta revisión consideró estudios que utilizaran intervenciones no farmacológicas para adultos mayores con trastornos depresivos.

Tipos de estudios: esta revisión consideró cualquier diseño de estudio experimental, incluidos los ensayos controlados aleatorios, los ensayos controlados no aleatorios u otros estudios cuasi experimentales, incluidos los estudios antes-después.

Tipos de resultados: esta revisión consideró estudios que incluyeron las siguientes medidas de resultado: sintomatología depresiva. Los resultados secundarios fueron el nivel de autonomía en las actividades de la vida diaria, la función cognitiva, la calidad de vida relacionada con la salud y el bienestar.

Estrategia de búsqueda: se realizó una búsqueda en las bases de datos MedLine y CINAHL entre enero de 2000 hasta marzo de 2012, posteriormente se realizó una segunda búsqueda de estudios no publicados. Desde, de las principales bases de datos electrónicas relacionadas con la atención médica. Se incluyeron estudios en inglés, español y portugués en la revisión. La calidad metodológica fue evaluada por dos revisores independientes utilizando el instrumento de evaluación crítica estandarizado del Instituto de Joanna Briggs n. Dos revisores de manera independiente evaluaron un total de 23 estudios. Hubo acuerdo general entre los revisores para incluir 6 de los estudios.

Extracción de datos: los datos se extrajeron utilizando el formulario de extracción de datos del Instituto Joanna Briggs para estudios experimentales e incluyeron las características de los participantes, las características de la intervención y los métodos del estudio. **SÍNTESIS:** El impacto de las intervenciones sobre los resultados de la depresión se describieron en un formato narrativo. Los datos de dos estudios se agruparon en un metanálisis.

Resultados: un total de 23 estudios cumplieron los criterios de inclusión; de ellos se excluyeron 17 estudios por su calidad metodológica. Finalmente, se incluyeron 6 artículos con un total de 520 participantes, 5 eran ensayos clínicos aleatorios y uno era un estudio cuasi experimental. Las intervenciones incluidas fueron: terapia cognitiva conductual, entrenamiento de memoria competitiva, terapia grupal de reminiscencia, terapia de adaptación a problemas y terapia de resolución de problemas en la atención domiciliaria. La evidencia sugiere que todas estas intervenciones reducen los síntomas depresivos. Dos estudios informaron sobre la efectividad de la



terapia de resolución de problemas en la atención domiciliaria, que se agruparon en un metanálisis. El metanálisis mostró homogeneidad (heterogeneidad Chi cuadrado = 2,83; $p = 0,09$). El análisis estimó una reducción estadísticamente significativa ($z = 11,19$; $p < 0,0001$) de -10,23 puntos (IC: -12,03; -8,44) en la Escala de Clasificación de Depresión de Hamilton (HAM-D-17) de 17 ítems.

Conclusiones: la evidencia sugiere que todas estas intervenciones reducen los síntomas depresivos y, por lo tanto, pueden ser útiles en la práctica. Sin embargo, debido a la diversidad de intervenciones y al bajo número de estudios por intervención incluidos en esta revisión sistemática, las pruebas no son lo suficientemente sólidas como para producir una guía de mejores prácticas.

Referencia: Apostolo J, Queiros P, Rodrigues M, Castro I, Cardoso D. The effectiveness of nonpharmacological interventions in older adults with depressive disorders: a systematic review. JBI database Syst Rev Implement reports [Internet]. 2015;13(6):220–78. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26455753>.

Las intervenciones psicológicas preventivas reducen el riesgo

Antecedentes: la depresión mayor probablemente se vea como un trastorno crónico recurrente, con pacientes que experimentan otro episodio depresivo tras la remisión. Por lo tanto, la atención para reducir el riesgo de recaída o recurrencia después de la remisión está justificada. El objetivo de esta revisión es examinar metaanalíticamente la efectividad de las intervenciones psicológicas para reducir las tasas de recaída o recurrencia del trastorno depresivo.

Métodos: revisamos sistemáticamente aquellos ensayos publicados hasta mayo del 2014. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para calcular el riesgo relativo combinado de recaída o recurrencia (RR). Se hizo una distinción entre las dos condiciones de comparación: (1) tratamiento habitual y (2) el uso de antidepresivos. Se exploraron otras fuentes de heterogeneidad en los datos mediante la metarregresión.

Resultados: un total de 25 ensayos aleatorios cumplieron los criterios de inclusión. Las intervenciones psicológicas preventivas fueron significativamente mejores que el tratamiento habitual en la reducción del riesgo de recaída o recurrencia (RR = 0,64, IC95% = 0,53-0,76, $z = 4,89$, $p < 0,001$, NNT = 5) y también más exitosas que antidepresivos (RR = 0,83, IC95% = 0,70-0,97, $z = 2,40$, $p = 0,017$, NNT = 13). La metarregresión mostró homogeneidad en el tamaño del efecto en un rango de estudio, población y características de intervención, pero el efecto preventivo de la intervención psicológica fue generalmente mejor cuando la prevención fue precedida por el tratamiento en la fase aguda ($b = -1,94$, SEb = 0,68, $z = -2,84$, $p = 0,005$).

Limitaciones: las diferencias entre los estudios primarios en el diseño metodológico, la composición de los grupos de pacientes y el tipo de intervención pueden haber causado heterogeneidad en los datos, pero no se pudieron evaluar mediante una metarregresión, debida a que los informes fueron deficientes.

Conclusiones: llegamos a la conclusión de que existen pruebas que respaldan que las intervenciones psicológicas preventivas reducen el riesgo de recaída o recurrencia en la depresión mayor.

Referencia: Biesheuvel-Liefveld KEM, Kok GD, Bockting CLH, Cuijpers P, Hollon SD, van Marwijk HWJ, et al. Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: meta-analysis and meta-regression. J Affect Disord [Internet]. 2015;174:400–10. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25553400>.



Tratamientos psicológicos del trastorno depresivo mayor

Antecedentes: la Red Canadiense de Tratamientos para el Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) ha revisado las directrices del 2009 para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos mediante la actualización de la evidencia y recomendaciones. Los destinatarios de esta guía 2016 son psiquiatras y otros profesionales de la salud mental.

Método: utilizando el formato de pregunta-respuesta, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura centrada en revisiones sistemáticas y metanálisis. La evidencia se calificó utilizando los criterios definidos por CANMAT para el nivel de evidencia. Las recomendaciones para las líneas de tratamiento se basaron en la calidad de la evidencia y el consenso de expertos clínicos. "Tratamientos psicológicos" es la segunda de las seis secciones de la guía de 2016.

Resultados: se desarrollaron respuestas basadas en la evidencia para 25 preguntas en 5 categorías: 1) características del paciente relevantes para el uso de intervenciones psicológicas; 2) características del terapeuta y del sistema de salud asociadas con la optimización de los resultados; 3) descripciones de las principales psicoterapias y su eficacia; 4) intervenciones psicológicas adicionales, como intervenciones entre pares e intervenciones online y 5) combinación de intervenciones psicológicas y farmacológicas.

Conclusiones: las recomendaciones de tratamiento psicológico de primera elección para el TDM agudo incluyen la terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia interpersonal (TI) y activación comportamental (AC). Las recomendaciones de segunda elección incluyen psicoterapia online y por teléfono. Cuando sea factible, se recomienda combinar el tratamiento psicológico (TCC o TI) con el tratamiento antidepresivo porque el tratamiento combinado es superior a cualquiera de los tratamientos por sí solo. Los tratamientos psicológicos de primera línea para el mantenimiento incluyen la TCC y terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT). La preferencia del paciente, en combinación con los tratamientos basados en la evidencia y la capacidad del clínico / sistema, brindarán las estrategias de tratamiento óptimas para mejorar los resultados individuales en el TDM.

Referencia: Parikh S V, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, et al. Red Canadiense de Tratamientos para el Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) 2016. Pautas clínicas para el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor: Sección 2. Tratamientos psicológicos. Can J Psychiatry [Internet]. 2016;61(9):524–39. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=27486150>.

Terapias de meditación en la depresión

Antecedentes: recientemente, la aplicación de la práctica meditativa al tratamiento de los trastornos depresivos ha causado alto interés clínico y científico, debido a su reducida carga de efectos secundarios, la potencial reducción de la polimedicación, y contemplaciones teóricas respecto a que dichas intervenciones podrían atacar parte de los orígenes cognitivos de la depresión.

Objetivo: conocer el estado de evidencia que respalda esta aplicación.

Métodos: se seleccionaron ensayos aleatorios controlados de técnicas que cumplen con la definición de meditación de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud, para participantes con diagnóstico de trastornos depresivos, actualmente no en estado de remisión. Las terapias de meditación se separaron en componentes de la praxis (su modo de aplicación) y se analizaron los resultados.

Resultados: se identificaron 18 estudios que cumplían los criterios de inclusión, incluyendo 7 técnicas distintas y 1173 pacientes. La terapia cognitiva basada en la conciencia plena (Mindfulness) conformó la mayor parte de los estudios. Los estudios que incluían pacientes con episodios agudos de depresión



mayor (n = 10 estudios), y aquellos con síntomas clínicos subagudos residuales a pesar de haber iniciado el tratamiento (n = 8), mostraron una reducción moderada a alta de los síntomas depresivos entre el grupo y frente a los grupos control. La heterogeneidad de las técnicas y de los diseños de estudio fue significativa.

Conclusiones: la sustancial evidencia hallada indica que las terapias de meditación pueden tener efectos saludables en pacientes con trastornos depresivos clínicos durante la fase aguda y sub-aguda del tratamiento. Debido a deficiencias metodológicas y a la heterogeneidad del estudio, se necesitan estudios aleatorios controlados, con intervenciones con comparador detalladas y medidas de expectativas, para clarificar el rol de la meditación en el armamentario del tratamiento de la depresión.

Referencia: Jain FA, Walsh RN, Eisendrath SJ, Christensen S, Rael Cahn B. Análisis crítico de la eficacia de las terapias de meditación en la fase aguda y sub-aguda del tratamiento de los trastornos depresivos: revisión sistemática. *Psychosomatics* [Internet]. 2015;56(2):140–52. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25591492>.

Relación entre la terapia cognitivo conductual y la gravedad

Antecedentes: la influencia de la gravedad inicial ha sido objeto de estudio de cara a la identificación de medicación antidepressiva, pero no ha sido debidamente estudiada de cara a la terapia cognitivo conductual (CBT) en comparación con la píldora placebo.

Objetivo: resumir la evidencia en torno a la influencia de la gravedad inicial en la eficacia de la CBT a partir de todos los ensayos aleatorios controlados (RCTs) en los que se comparaba la CBT, a nivel individual o en grupo, frente al grupo control con píldora placebo en adultos con depresión mayor.

Métodos: revisión sistemática y metanálisis de datos de participantes individuales mediante modelos mixtos que incluían efectos de ensayo como efectos aleatorios. Se utilizó la imputación múltiple para el manejo de datos faltantes.

Resultados: se identificaron cinco RCTs, y se facilitó el acceso a la información de los cinco a nivel individual (n = 509). El análisis muestra que no hubo influencia de la gravedad inicial sobre la diferencia en los cambios en la Escala de Hamilton para la Depresión entre la CBT y la píldora placebo (interacción $p = 0,43$). Al eliminar del modelo el término no significativo de interacción, la diferencia entre la CBT y la píldora placebo mostró una diferencia de medias estandarizada de $-0,22$ (IC 95% $-0,42$ a $-0,02$, $p = 0,03$, $I^2 = 0\%$).

Conclusiones: los pacientes con depresión mayor pueden esperar obtener beneficio de la CBT en el amplio rango de la gravedad inicial. Este hallazgo puede ayudar en la información médico-paciente en la elección del tratamiento individual.

Referencia: Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S, Hollon SD, Hofmann SG, Andersson G, et al. Gravedad inicial de la depresión y la eficacia de la terapia cognitivo conductual: metanálisis de datos de participantes individuales de ensayos controlados con píldora placebo. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2017;210(3):190–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=28104735>.



Comparación del tratamiento antidepresivo, psicológico, complementario y de ejercicio para la depresión mayor

Antecedentes: los pacientes y los médicos de atención primaria pueden preferir otras opciones distintas a los antidepresivos de segunda generación para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Los beneficios y daños comparativos de los antidepresivos y los tratamientos alternativos no están claros.

Propósito: comparar los beneficios y los daños de los antidepresivos de segunda generación, la psicológica y la medicina complementaria y alternativa (CAM), y los tratamientos de ejercicios como intervenciones de primer y segundo paso para adultos con MDD agudo.

Fuentes de datos: estudios en inglés, alemán e italiano de múltiples bases de datos electrónicas (enero de 1990 a septiembre de 2015); Se utilizaron registros de ensayos y bases de datos de literatura gris para identificar investigaciones no publicadas.

Selección de estudio: dos investigadores seleccionaron de forma independiente los ensayos aleatorios comparativos, con al menos 6 semanas de seguimiento, con resultados de salud de pacientes ambulatorios adultos; Los estudios no aleatorizados fueron elegibles para los daños.

Extracción de datos: los revisores resumieron datos sobre el diseño del estudio, los participantes, las intervenciones y los resultados; calificó el riesgo a sesgo; y clasificaron el nivel de la evidencia. Un revisor senior confirmó los datos y las clasificaciones.

Síntesis de datos: 45 ensayos cumplieron con los criterios de inclusión. Sobre la base de la evidencia de fuerza moderada, la terapia cognitiva conductual (TCC) y los antidepresivos condujeron a tasas de respuesta similares (riesgo relativo [RR], 0.90 [IC 95%, 0.76-1.07]) y tasas de remisión (RR, 0.98 [IC 0,73-1,32]). En los ensayos, los antidepresivos tuvieron mayores riesgos de eventos adversos que la mayoría de las otras opciones de tratamiento; No se disponía de información de estudios no aleatorizados. La evidencia fue demasiado limitada para llegar a conclusiones firmes sobre las diferencias en los beneficios y los daños de los antidepresivos en comparación con otras opciones de tratamiento como terapias de primer paso para el TDM agudo. Para las terapias de segundo paso, las diferentes estrategias de cambio y aumento proporcionaron un alivio similar de los síntomas.

Limitación: altas tasas de deserción, dosificaciones de dosis, pequeñas muestras y una evaluación deficiente de los eventos adversos limitan la confianza en la evidencia.

Conclusión: dada su eficacia similar, La TCC y los antidepresivos son opciones viables para el tratamiento inicial del TDM.

Fuente primaria de financiamiento: Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica.

Referencia: Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, Asher GN, Morgan LC, Coker-Schwimmer E, et al. Comparative Benefits and Harms of Antidepressant, Psychological, Complementary, and Exercise Treatments for Major Depression: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016;164(5):331–41. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26857743>.

Terapia de resolución de problemas

Objetivo: el trastorno depresivo mayor (TDM) afecta a muchos adultos mayores y se asocia con resultados médicos y de salud mental deficientes. La terapia de resolución de problemas (PST, por sus siglas en inglés) ha surgido como una psicoterapia prometedoras para el TDM en adultos mayores, aunque la eficacia de la PST en esta población no se ha descrito bien. Examinamos la efectividad de la



PST para el tratamiento del MDD en adultos mayores mediante una revisión sistemática y un metanálisis.

Métodos: se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas para identificar ensayos controlados aleatorios que comparen la PST con una condición de control u otro tratamiento para el MDD en adultos con un promedio de edad de 60 años o más. Se utilizó el metanálisis para llegar a medidas de resumen combinadas de la eficacia de la PST en comparación con las condiciones de control sobre el cambio en los síntomas depresivos y otros resultados.

Resultados: se incluyeron 9 estudios con un total de 569 participantes (290 PST, 279 control). criterios de inclusión. La mayoría de los estudios administraron PST en persona y tuvieron una duración de entre 6 y 12 semanas. El metanálisis de seis estudios que evaluaron el efecto de la PST en la depresión mediante la Escala de calificación de Hamilton para la depresión identificó una reducción significativa en la depresión asociada con la PST (diferencia de medias combinada = -6.94, IC95%: -10.91 a -2.97, $d = 1.15$, $p=0,0006$). La PST también fue efectiva en la reducción de la discapacidad, en los estudios que informaron este resultado.

Conclusiones: nuestra revisión respalda la literatura existente sobre la PST, mostrándose que es un tratamiento eficaz para las personas mayores con TDM. Se requieren estudios adicionales para comprender los resultados a largo plazo asociados con la PST y su eficacia en comparación con otros tratamientos.

Referencia: Kirkham JG, Choi N, Seitz DP. Meta-analysis of problem solving therapy for the treatment of major depressive disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2016;31(5):526–35. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26437368>.

Intervenciones grupales en la depresión subclínica

Antecedentes: los estudios que investigan la efectividad de la intervención de psicoterapia de grupo en la depresión por debajo del umbral han mostrado resultados variables con diferentes tamaños de efectos.

Objetivos: se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de psicoterapia de grupo en adultos con depresión por debajo del umbral, para presentar la mejor evidencia disponible en relación con su efecto sobre la sintomatología depresiva y la prevención de la depresión mayor incidente.

Métodos: búsqueda electrónica de ECA y un metanálisis con modelos de efectos aleatorios para obtener una estimación combinada.

Resultados: ocho estudios de seis ensayos clínicos cumplieron los criterios de inclusión. La psicoterapia de grupo es una intervención eficaz para reducir los síntomas depresivos en adultos con depresión por debajo del umbral en comparación con los controles de lista de espera (DM = -3.48, IC 95%: -5.02, -1.93). Los beneficios informados para la intervención grupal en la reducción de los síntomas depresivos en comparación con otras intervenciones activas no alcanzaron significación estadística (DM = 0,37 IC 95%: -1,29, 2,04). El beneficio de la psicoterapia de grupo en el seguimiento no se mantiene. Las psicoterapias grupales no parecen reducir el riesgo de trastorno depresivo incidente durante el seguimiento (RR = 1.15 IC 95%: 0.85, 1.54). Los estudios holandeses tuvieron tamaños de efecto más grandes que los estudios de otros países. La calidad de los informes de todos los estudios fue subóptima.

Conclusiones: los resultados de este metanálisis muestran que las intervenciones grupales de TCC en pacientes con depresión por debajo del umbral tienen un efecto significativo en la sintomatología



depresiva en el post tratamiento tanto en la edad de trabajo como en el adulto mayor población. Sin embargo, no parece reducir la incidencia de trastornos depresivos mayores y tiene un efecto mínimo o nulo en la sintomatología depresiva durante el seguimiento.

Referencia: Krishna M, Lepping P, Jones S, Lane S. Systematic review and meta-analysis of group cognitive behavioural psychotherapy treatment for sub-clinical depression. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2015;16:7–16. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26070412>.

Intervenciones on-line con jóvenes

Antecedentes: la depresión mayor representa el mayor coste de todas las enfermedades a nivel mundial. El pico de inicio de la depresión se produce entre la adolescencia y la edad adulta temprana, y para muchos individuos, la depresión muestra un curso de recaída-remisión cada vez más grave. Debido a esto, es fundamental el desarrollo de intervenciones rentables, aceptables y centradas en la población con depresión. Se han experimentado en jóvenes intervenciones online (tanto en la fase de prevención como en la fase aguda), con resultados prometedores. Como estas intervenciones difieren en el contenido, información del clínico y modalidad, es importante identificar las características principales asociadas con los resultados del tratamiento.

Objetivo: se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. La revisión se diseñó para centrarse en dos aspectos de la intervención online: (1) enfoques estándar que evalúan el contenido de la intervención online en diseños controlados aleatorizados (Sección 1) y (2) intervenciones online de segunda generación y servicios que utilizan redes sociales (por ejemplo, redes sociales y grupos de apoyo online) en cualquier tipo de diseño de investigación (Sección 2).

Método: se realizaron dos búsquedas específicas de la literatura. No se concretó el intervalo de tiempo. La búsqueda de la Sección 1, que se centró en los ensayos controlados aleatorizados, incluyó solo a jóvenes (12-25 años) y arrojó 101 abstracts, de los cuales 15 cumplieron con los criterios de inclusión. La búsqueda de la Sección 2, que incluyó todos tipos de diseños y no se pusieron límites de edad, arrojó 358 resúmenes de los cuales 22 estudios cumplieron con los criterios de inclusión. La información sobre los estudios y sus hallazgos se extrajo y se tabuló para su revisión.

Resultados: los 15 estudios identificados en la Sección 1 describieron 10 ensayos que evaluaron ocho intervenciones online diferentes, todas basadas en el enfoque cognitivo-conductual. Todos, menos uno de los ocho estudios identificados, informaron de resultados positivos; sin embargo, solo cinco de los 15 estudios utilizaron los resultados administrados por el entrevistador, siendo la mayoría datos de auto informes. Los estudios variaron significativamente en la presentación del contenido de la intervención, la dosis de tratamiento y el abandono. Sólo dos estudios incluyeron aportaciones de moderadores o clínicos. Los resultados para la Sección 2 fueron menos consistentes. Ninguno de los estudios de la Sección 2 fueron diseños controlados o aleatorizados. Con la excepción de cuatro estudios, todos los participantes incluidos tenían menos de 25 años. Ocho de los 16 estudios de redes sociales informaron de resultados positivos para los resultados relacionados con la depresión. Los estudios restantes fueron mixtos o negativos. Los hallazgos para los grupos de apoyo online fueron más positivos; sin embargo, se identificaron riesgos notables.

Conclusiones: las intervenciones online con un enfoque cognitivo-conductual parecen ser prometedoras para reducir la sintomatología depresiva en los jóvenes. Se requiere investigación adicional sobre la efectividad de determinados subcomponentes cognitivo-conductuales, como la terapia de solución de problemas. La evidencia sobre el uso de las redes sociales es menos convincente,



aunque está limitada por la falta de estudios bien diseñados. Se destacan una serie de futuras oportunidades terapéuticas a través de las redes sociales.

Referencia: Rice SM, Goodall J, Hetrick SE, Parker AG, Gilbertson T, Amminger GP, et al. Intervenciones online y a través de redes sociales en el tratamiento de la depresión en jóvenes: una revisión sistemática. *J Med Internet Res* [Internet]. 2014;16(9):e206–e206. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25226790>.

Combinación de la terapia cognitivo-conductual y la entrevista motivacional

Antecedentes y objetivos: revisar los estudios publicados sobre la efectividad de la combinación de la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la entrevista motivacional (EM) para tratar el trastorno de consumo de alcohol (TCA) clínico y subclínico comórbido con depresión mayor (TDM) y estimar el efecto de éste en comparación con el tratamiento habitual.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de literatura en PubMed, PsycINFO y Embase hasta junio de 2013 y se identificaron estudios adicionales a través de referencias cruzadas en los estudios y revisiones sistemáticas incluidas. Doce estudios con 1721 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios tuvieron suficiente poder estadístico para detectar tamaños de efectos pequeños.

Resultados: la TCC/EM resultó efectiva para el tratamiento del TCA y el TDM subclínicos y clínicos en comparación con los controles, con tamaños de efectos generales pequeños en el postratamiento ($g = 0,17$, IC = 0.07-0.28, $P < 0.001$ para la disminución del consumo de alcohol y $g=0.27$, IC: 0.13-0.41, $P < 0.001$ para la disminución de los síntomas de depresión, respectivamente). Los análisis de subgrupos no revelaron diferencias significativas en el TCA o en el TDM. Sin embargo, las intervenciones digitales mostraron un tamaño de efecto más alto para la depresión que las intervenciones cara a cara ($g = 0.73$ y $g = 0.23$, respectivamente, $P = 0.030$).

Conclusiones: la combinación de la terapia cognitivo-conductual + entrevista motivacional en pacientes depresivos clínicos o subclínicos y trastorno por consumo de alcohol, tiene un efecto pequeño, pero clínicamente significativo en los resultados en comparación con el tratamiento habitual.

Referencia: Riper H, Andersson G, Hunter SB, de Wit J, Berking M, Cuijpers P. Tratamiento del trastorno por consumo de alcohol comórbido con depresión mediante terapia cognitivo-conductual y entrevista motivacional: un metanálisis. *Addiction* [Internet]. 2014;109(3):394–406. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24304463>.

Recomendaciones clínicas sobre los tratamientos del trastorno depresivo mayor en adultos

Descripción: el Colegio Americano de Médicos (CAM) desarrolló esta guía para presentar la evidencia y ofrecer recomendaciones clínicas sobre la efectividad del tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en adultos, con antidepresivos de segunda generación versus tratamientos no farmacológicos.

Método: esta guía se basa en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, en inglés, publicados desde 1990 hasta septiembre de 2015, a través de varias bases de datos y mediante búsquedas manuales de referencias de estudios relevantes. Las intervenciones evaluadas incluyen psicoterapia, medicinas complementarias y alternativas (incluida la acupuntura, ácidos grasos omega-3, S-adenosil-L-metionina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), ejercicio y antidepresivos de segunda generación. Los resultados evaluados incluyeron respuesta, remisión, capacidad funcional, calidad de vida, reducción de suicidios u hospitalizaciones y daños. Los destinatarios de esta guía son clínicos y pacientes con TDM.



Esta guía califica la evidencia y las recomendaciones utilizando el sistema de clasificación de las guías de práctica clínica del CAM.

Recomendación: el CAM recomienda que los médicos seleccionen entre la terapia cognitiva conductual o los antidepresivos de segunda generación para tratar a los pacientes con TDM después de analizar los efectos del tratamiento, los efectos adversos, coste, accesibilidad y preferencias del paciente (Grado: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Referencia: Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, Physicians CGC of the AC of. Tratamiento farmacológico versus no farmacológico de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor: una guía de práctica clínica del American College of Physicians. Forcica MA, Barry MJ, Chow R, Harris RP, Humphrey LL, Kansagara D, Manaker S, McLean R, Vijan S, Wilt T, Denberg T D, Boyd C FN, editor. Ann Intern Med [Internet]. 2016;164(5):350–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26857948>.

Tratamientos al inicio de la depresión mayor

Pregunta de estudio: ¿cuáles son los beneficios y los daños de los antidepresivos de segunda generación y de las terapias cognitivas conductuales (TCC) en el inicio de tratamiento de un episodio de trastorno depresivo mayor actual en adultos?

Métodos: revisión sistemática, incluyendo evaluaciones cualitativas y metanálisis con modelos tanto de efectos fijos como de efectos aleatorios. Se realizaron búsquedas en Medline, Embase, the Cochrane Library, the Allied and Complementary Medicine Database, PsycINFO, y Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature desde enero de 1990 hasta enero de 2015. Se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados que compararon un antidepresivo de segunda generación y las terapias conductuales cognitivas. Diez ensayos compararon la monoterapia con antidepresivos con la TCC sola; tres compararon la monoterapia con antidepresivos con antidepresivo más TCC.

Resumen respuesta y limitaciones: los metanálisis no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad de respuesta entre los antidepresivos de segunda generación y la TCC (Riesgo Relativo 0,91; 0,77 a 1,07), remisión (0,98; 0,73 a 1,32), o en un cambio en la puntuación en la escala de depresión de Hamilton 17 puntos (diferencia de medias ponderada, -0.38; -2.87 a 2.10). De manera similar, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de interrupción (Riesgo Relativo 0,90; 0,49 a 1,65) o discontinuación atribuible a la falta de eficacia (0,40; 0,05 a 2,91). Aunque se observaron más pérdidas por los eventos adversos entre los pacientes tratados con antidepresivos de segunda generación que recibiendo TCC, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Riesgo Relativo 3,29; 0,42 a 25,72). No se pudieron extraer conclusiones sobre otros resultados debido a la falta de evidencia. Los resultados deben interpretarse con cautela, dada la falta de evidencia para la mayoría de los resultados. El alcance de esta revisión se limitó a los ensayos que incluyeron pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, y se compararon un antidepresivo de segunda generación con TCC, y muchos de los ensayos incluidos tenían deficiencias metodológicas que pueden limitar la confianza en algunos de los hallazgos. En el trastorno depresivo mayor, los antidepresivos de segunda generación y la TCC muestran evidencias sobre los beneficios y daños. La evidencia disponible sugiere que no hay diferencia en los efectos del tratamiento de los antidepresivos de segunda generación y la TCC, ya sea solos o en combinación, aunque pequeñas cantidades pueden impedir la detección de diferencias significativas, pero que pueden ser diferencias clínicamente significativas.

Este proyecto fue financiado por un contrato de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud (Agency for Healthcare Research and Quality) por el Centro de Prácticas basadas en Evidencia de RTI-UNC. Los métodos detallados y la información adicional están disponibles en el informe completo, disponible en <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/>.



Referencia: Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, Forneris C, Asher GN, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2015;351:h6019–h6019. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26645251>.

No se puede establecer la efectividad de estas intervenciones para tratar los trastornos depresivos en niños y adolescentes

Antecedentes: los trastornos depresivos son comunes en niños y adolescentes y, si no se tratan, probable se repetirán en la edad adulta. La depresión es altamente debilitante y afecta el funcionamiento psicosocial, familiar y académico.

Objetivos: evaluar la efectividad de las terapias psicológicas y de la medicación antidepresiva, solo y en combinación, para el tratamiento del trastorno depresivo en niños y adolescentes. Se examinaron los resultados clínicos que incluyen remisión, medidas de depresión auto informadas y por el médico y resultados relacionados con el suicidio.

Métodos de búsqueda: se realizaron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo de Revisión Cochrane de Depresión, Ansiedad y Neurosis (CCDANCTR) a 11 de junio del 2014. El registro contiene informes de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos en el Registro Central de Ensayos Controlados Cochrane (CENTRAL), MedLine (1950 hasta la fecha), EMBASE (1974 hasta la fecha) y PsycINFO (1967 hasta la fecha).

Criterios de selección: los RCT elegibles para ser incluidos si comparaban i) cualquier terapia psicológica con cualquier medicamento antidepresivo, o ii) una combinación de terapia psicológica y medicamentos antidepresivos con una terapia psicológica sola, o un medicamento antidepresivo solo, o iii) una combinación de terapia psicológica y medicación antidepresiva con un placebo o "tratamiento habitual" o (iv) una combinación de terapia psicológica y medicamentos antidepresivos con un tratamiento psicológico medicación o antidepresivo más un placebo. Se incluyeron aquellos estudios que incluyeron participantes con edades entre 6 y 18 años, diagnosticados de trastorno depresivo mayor (TDM) por un facultativo según los criterios del Manual diagnóstico y estadístico (DSM) o la Clasificación internacional de enfermedades.

Recopilación y análisis de datos: dos revisores seleccionaron independientemente los estudios, extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los estudios. Se aplicó un metanálisis de efectos aleatorios, utilizando el odds ratio (OR) para describir los resultados dicotómicos y la diferencia de medias (MD) para describir los resultados continuos cuando se utilizaron las mismas medidas y la diferencia de medias estándar (SMD) cuando se midieron los resultados con diferentes escalas.

Resultados principales: se incluyeron 11 estudios con 1307 participantes. Además, se identificaron un estudio en curso y 2 estudios en curso adicionales que pueden ser elegibles para su inclusión. Los estudios reclutaron participantes con diferentes severidades de trastorno y con una variedad de trastornos comórbidos, incluidos la ansiedad y el trastorno por uso de sustancias, lo cual limita la comparabilidad de los resultados. Con respecto al riesgo a sesgo en los estudios, poco menos de la mitad de los estudios tuvieron una adecuada ocultación de la asignación (no hubo información suficiente para determinar la ocultación de la asignación en el resto), los evaluadores de los resultados fueron cegados a la intervención de los participantes en 6 estudios y, en general, informaron en métodos de los análisis de datos incompletos, principalmente utilizando análisis de intención de tratar (ITT). Para la mayoría de los resultados no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones comparadas. Hubo pruebas limitadas (según 2 estudios con 220 participantes) de que la medicación antidepresiva fue más efectiva que la psicoterapia en las medidas de remisión definida por el facultativo inmediatamente después de la intervención (odds ratio (OR) 0,52, intervalo de



confianza (IC95%) 0,27 a 0,98), con el 67,8% de los participantes en el grupo de medicación y el 53,7% en el grupo de psicoterapia calificado como en remisión. Hubo pruebas limitadas (3 estudios con 378 participantes) de que la terapia de combinación fue más efectiva que la medicación antidepresiva sola para lograr una mayor remisión de un episodio depresivo inmediatamente después de la intervención (OR 1.56, IC95%: 0,98 a 2,47), con 65,9% de los participantes tratados con terapia de combinación y el 57,8% de los participantes tratados con medicamentos, calificados como en remisión. No hubo pruebas que sugirieran que la terapia de combinación fuese más efectiva que la psicológica sola, según la remisión calificada por el médico inmediatamente después de la intervención (OR 1,82; IC 95%: 0,38 a 8,68). Se informaron eventos adversos graves relacionados con el suicidio, en varias formas, en todos los estudios y no se pudieron combinar en los metanálisis. Sin embargo, algunos ensayos midieron la ideación suicida utilizando herramientas de evaluación estandarizadas adecuadas para el metanálisis. En un estudio con 188 participantes, las tasas de ideación suicida fueron significativamente más altas en el grupo de medicamentos antidepresivos (18,6%) que en el grupo de terapia psicológica (5,4%) (OR 0,26; IC95%: 0,09 a 0,72) y este efecto pareció mantenerse entre los seis y nueve meses (OR 0,26; IC95%: 0,07 a 0,98), con el 13,6% de los participantes en el grupo de medicación y el 3,9% de los participantes en el grupo de terapia psicológica que mostraron ideación suicida. No estaba claro cuál fue el efecto de la terapia de combinación comparada con la medicación antidepresiva sola o la terapia psicológica sola en las tasas de ideación suicida. El impacto de cualquiera de los paquetes de tratamiento asignados en el abandono tampoco fue claro en las distintas comparaciones de la revisión. La limitación de datos y los resultados contradictorios basados en otras medidas de resultado hacen que sea difícil extraer conclusiones sobre la efectividad de cualquier intervención específica basada en estos resultados.

Conclusiones de los autores: existe una evidencia muy limitada para establecer conclusiones sobre la efectividad relativa de las intervenciones psicológicas, la medicación antidepresiva y una combinación de estas intervenciones. Según la evidencia disponible, no se puede establecer la efectividad de estas intervenciones para tratar los trastornos depresivos en niños y adolescentes. Se requieren más ECA con el poder apropiado.

Referencia: Cox GR, Callahan P, Churchill R, Hunot V, Merry SN, Parker AG, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2014;(11):CD008324-CD008324. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25433518>.

Efectividad de los enfoques de terapia cognitiva y conductual de “tercera ola”

Antecedentes: las llamadas terapias cognitivas y conductuales de “tercera ola” representan una nueva generación de terapias psicológicas que se utilizan cada vez más en el tratamiento de problemas psicológicos. Sin embargo, la efectividad y la aceptabilidad de los enfoques de la terapia cognitiva y conductual (TCC) de la “tercera ola” como tratamiento para la depresión aguda aún no está clara.

Objetivos: 1. examinar los efectos de todos los enfoques de la TCC de la ola en comparación con el tratamiento habitual / lista de espera / atención placebo / condiciones psicológicas de control de placebo para la depresión aguda. 2. examinar los efectos de diferentes enfoques de TCC de “tercera ola” (TCA, entrenamiento mental compasivo, psicoterapia analítica funcional, terapia conductual dialéctica, MBCT, activación conductual extendida y terapia metacognitiva) en comparación con el tratamiento habitual / lista de espera / atención placebo / condiciones psicológicas de control con placebo para la depresión aguda. Para examinar los efectos de todos los enfoques de TCC de “tercera ola” comparados con diferentes tipos de comparadores (tratamiento habitual, sin tratamiento, lista de espera, placebo de atención, placebo psicológico) para la depresión aguda.



Métodos de búsqueda: se realizaron búsquedas en el Grupo Cochrane de Ansiedad y Neurosis por Depresión. Registro de ensayos especializados (CCDANCTR al 01/01/12), que incluye ensayos controlados aleatorios relevantes de The Cochrane Library (todos los años), EMBASE, (1974-), MEDLINE (1950-) y PsycINFO (1967-). También se realizaron búsquedas en CINAHL (mayo de 2010) y PSYINDEX (junio de 2010) y en las listas de referencias de los estudios incluidos y las revisiones relevantes para estudios adicionales publicados y no publicados. Además, en marzo del 2013 (CCDANCTR al 01/02/13), se realizó una búsqueda actualizada de CCDANCTR restringida a términos de búsqueda relevantes para terapias de TCC de “tercera ola”.

Criterios de selección: ensayos controlados aleatorizados que comparasen terapias de TCC de “tercera ola” con condiciones de control para la depresión aguda en adultos.

Recopilación y análisis de datos: dos revisores identificaron independientemente los estudios, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Se estableció contacto con los autores de los estudios para obtener información adicional cuando fue necesario. Se clasificó la calidad de la evidencia según los métodos GRADE.

Principales resultados: se incluyeron cuatro estudios pequeños (224 participantes), que proporcionaron poca información sobre el proceso de asignación de los participantes a los grupos. Ninguno de los estudios utilizó evaluadores independientes de los resultados, y la evidencia sugirió la lealtad del investigador hacia los tratamientos activos. Los cuatro estudios examinaron una diversidad de enfoques de TCC de “tercera ola” (activación conductual extendida, terapia de aceptación y compromiso y entrenamiento de memoria competitivo) y condiciones de control. Ninguno de los estudios realizó evaluaciones durante el seguimiento. Los resultados mostraron una diferencia significativa en las tasas de respuesta clínica a favor de la TCC de “tercera ola” en comparación con las condiciones de tratamiento habitual (TAU) (3 estudios, 170 participantes, índice de riesgo (RR) 0,51, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,27 a 0,95; muy baja calidad). No se encontraron diferencias significativas en la aceptabilidad del tratamiento según las tasas de abandono entre los enfoques de TCC de “tercera ola” y la TAU (4 estudios, 224 participantes, RR 1,01, IC del 95%: 0,08 a 12,30; calidad muy baja). Ambos análisis mostraron una heterogeneidad estadística sustancial.

Conclusiones de los autores: pruebas de muy baja calidad sugieren que los enfoques de TCC de “tercera ola” parecen ser más efectivos que el tratamiento habitual en el tratamiento de la depresión aguda. Un número muy reducido de estudios disponibles y los diversos tipos de intervenciones y comparadores de control, junto con las limitaciones metodológicas, limitan la capacidad de sacar conclusiones sobre su efecto a corto o largo plazo. La creciente popularidad de los enfoques de TCC de “tercera ola” en la práctica clínica subraya la importancia de completar estudios adicionales sobre los enfoques de TCC de “tercera ola” en el tratamiento de la depresión aguda, a corto y largo plazo, para proporcionar evidencia de su efectividad a los responsables políticos, clínicos y usuarios de servicios.

Referencia: Churchill R, Moore THM, Furukawa TA, Caldwell DM, Davies P, Jones H, et al. “Third wave” cognitive and behavioural therapies versus treatment as usual for depression. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2013;(10):CD008705-CD008705. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=24142810>.

Eficacia de la terapia cognitivo-conductual grupal

Antecedentes: a pesar de que las guías de tratamiento de la depresión sitúan la terapia cognitivo-conductual grupal (TCC grupal) entre las intervenciones psicológicas basadas en la evidencia de baja y alta intensidad, la validez sigue siendo desconocida. El objetivo fue revisar sistemáticamente la eficacia y aceptabilidad de la TCC grupal en pacientes con depresión en comparación con cuatro niveles de intensidad de intervenciones psicosociales.



Método: se realizaron búsquedas en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, MEDLINE, PsycINFO y Web of Science y se hizo una búsqueda manual de referencias de las publicaciones identificadas. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados que compararon la TCC grupal con cuatro niveles de intervenciones en pacientes adultos con depresión. Dos autores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo.

Resultados: de 7953 registros, se identificaron 35 estudios que compararon la TCC grupal con la no intervención ($k = 30$), intervención de baja intensidad ($k = 2$), intensidad media ($k = 8$) e intervenciones de alta intensidad ($k = 1$). El grupo TCC grupal tuvo una eficacia superior (diferencia de medias estandarizada [DME] = - 0,68) y una aceptabilidad similar en comparación con el control no intervención. Los resultados agrupados mostraron un pequeño, aunque no significativo incremento de la TCC grupal en relación con las intervenciones de intensidad media (DME = -0.21).

Limitaciones: más del 60% de los estudios no aportaron suficiente información para valorar el sesgo de selección e información.

Conclusiones: estos resultados sugieren la necesidad de ensayos de alta calidad de la TCC grupal en comparación con las intervenciones de baja y alta intensidad.

Referencia: Okumura Y, Ichikura K. Eficacia y aceptabilidad de la terapia cognitive-conductual grupal en la depresión. Revisión sistemática y metanálisis. J Affect Disord [Internet]. 2014;164:155–64. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24856569>.

Resultados de los tratamientos habituales

Antecedentes: los modelos económicos de salud que se utilizan para evaluar la rentabilidad a largo plazo de una intervención, por lo general, incluyen el tratamiento habitual (TAU) como comparador. Parte de los datos utilizados para estos modelos se obtienen de la literatura y, por lo tanto, se necesita información válida sobre los efectos de la TAU en la depresión. El objetivo del metanálisis actual fue examinar los resultados positivos y negativos de la depresión mayor en los pacientes que recibieron TAU.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de literatura en PubMed, EMBASE, PsycInfo y el Registro Central de Ensayos Controlados Cochrane. Los estudios elegibles fueron ensayos controlados aleatorios que incluyeron un grupo TAU para la depresión. La calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando los criterios descritos en la "Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo". Se realizaron 4 metanálisis separados para estimar la remisión, la respuesta, el cambio confiable y las tasas de deterioro a corto plazo (≤ 6 meses desde el inicio).

Resultados: se identificaron 38 estudios que incluyeron 2099 pacientes en TAU. Nueve estudios (24%) cumplieron con cinco o seis criterios de calidad, 17 estudios (44%) cumplieron con tres o cuatro criterios de calidad y 12 estudios (32%) cumplieron con uno o dos criterios de calidad. Después de ajustar el sesgo de publicación, el primer metanálisis ($n = 33$) mostró que el 33% de los pacientes remitieron de su depresión. El segundo metanálisis ($n = 13$) demostró que el 27% de los pacientes respondieron al tratamiento, lo que significa que su síntoma depresivo disminuyó, al menos el 50% desde el inicio hasta la medición de seguimiento. El tercer metanálisis ($n = 7$) indicó que el 31% de los pacientes mostró un cambio confiable, lo que significa que sus síntomas depresivos mejoraron más de lo esperado solo con la variación aleatoria. Finalmente, el 12% de los pacientes se deterioró, lo que significa que sus síntomas depresivos se volvieron más graves.

Limitaciones: la heterogeneidad estadística fue sustancial en la mayoría de los análisis y no se explicó por completo en los análisis de subgrupos. La calidad de los estudios incluidos fue moderada. Esto puede resultar en una sobreestimación de los efectos verdaderos.



Conclusiones: los tratamientos etiquetados como TAU para la depresión fueron clínica y estadísticamente heterogéneos. Demostramos que algunos pacientes se beneficiaron de TAU y un pequeño número de pacientes sufrieron síntomas depresivos empeorados a corto plazo. Los resultados se pueden incluir en modelos económicos y de salud que comparan los tratamientos de depresión con TAU.

Referencia: Kolovos S, van Tulder MW, Cuijpers P, Prigent A, Chevreur K, Riper H, et al. The effect of treatment as usual on major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;210:72–81. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=28013125>.



Otras intervenciones

Recomendaciones sobre los tratamientos de neuroestimulación

Antecedentes: la Red Canadiense de Tratamientos para los trastornos del estado de ánimo y ansiedad (CANMAT) realizó una revisión de las recomendaciones de 2009 actualizando la evidencia y recomendaciones. El alcance de la guía de 2016 sigue siendo el manejo del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos; destinado a psiquiatras y otros profesionales de la salud mental.

Método: utilizando el formato de pregunta-respuesta, se realizó una revisión de la literatura centrada en revisiones sistemáticas y metanálisis. La evidencia fue clasificada utilizando los criterios definidos por CANMAT para el nivel de evidencia. Las recomendaciones para la elección de tratamiento se basaron en la calidad de la evidencia y el consenso de expertos clínicos. "Tratamientos de neuroestimulación" es la cuarta de las seis secciones de la guía de 2016.

Resultados: se desarrollaron respuestas basadas en la evidencia para 31 preguntas en 6 modalidades de neuroestimulación: 1) estimulación de corriente continua transcraneal (ECCT), 2) estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), 3) terapia electroconvulsiva (TEC), 4) terapia de convulsiones magnéticas (TCM), 5) estimulación del nervio vago (ENV) y 6) estimulación cerebral profunda (ECP). La mayoría de los tratamientos de neuroestimulación se han investigado en pacientes con diferentes grados de resistencia al tratamiento.

Conclusiones: existe una evidencia cada vez mayor de la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los tratamientos con neuroestimulación. La EMTr es actualmente una recomendación de primera elección para pacientes con TDM que no han respondido con al menos 1 antidepresivo. La TEC sigue siendo un tratamiento de segunda elección para pacientes con depresión resistente al tratamiento, aunque en algunas situaciones puede considerarse de primera línea. Las recomendaciones de tercera línea incluyen ECCT y ENV. TCM y ECP todavía se consideran tratamientos de investigación.

Referencia: Milev R V, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Red Canadiense de Tratamientos para el Ánimo y la Ansiedad (CANMAT) 2016 Pautas clínicas para el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor: Sección 4. Tratamientos de neuroestimulación. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2016;61(9):561–75. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=27486154>.

Eficacia de la estimulación magnética transcraneal

Antecedentes: hasta la fecha, varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) han demostrado la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en el tratamiento de la depresión mayor.

Objetivo: este análisis examinó la eficacia de la EMT en pacientes con depresión unipolar resistentes al tratamiento.

Método: se realizó una búsqueda en la literatura de los ECA publicados desde el 1 de enero de 1994 hasta el 20 de noviembre de 2014. La búsqueda se actualizó el 1 de marzo de 2015. Dos revisores independientes evaluaron los resúmenes para su inclusión y revisaron los textos completos de los estudios seleccionados. Se realizaron metanálisis para obtener estimaciones resumidas. La medida de resultado principal fueron los cambios en las puntuaciones de depresión medidos a través de la Escala de Hamilton (HRSD). A priori, se consideró que la diferencia media de 3.5 puntos era un efecto de tratamiento clínicamente importante. La remisión y respuesta al tratamiento fueron medidas de resultados secundarias. Se examinó la posibilidad de sesgo de publicación mediante la construcción de



gráficos en embudo y mediante las pruebas de Begg y Egger. Se realizó una meta-regresión para examinar el efecto de los parámetros técnicos específicos de EMTr en los efectos del tratamiento.

Resultados: veintitrés ECAs compararon la EMTr con el placebo y seis ECAs compararon la EMTr con la terapia electroconvulsiva (TEC). Los ensayos de EMTr versus placebo mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes de depresión con EMTr (diferencia de medias ponderada [DMP] 2,31; IC del 95%: 1,19 a 3,43; $p < 0,001$). Esta mejoría fue menor que el efecto del tratamiento predeterminado como clínicamente importante. Hubo una diferencia absoluta del 10% entre EMTr y placebo en las tasas de remisión o respuesta. Esto se traduce en un número necesario para el tratamiento de 10. Los índices de riesgo para la remisión y la respuesta fueron 2.20 (IC 95%, 1.44-3.38, $P = .001$) y 1.72 [IC 95%, 1.13-2.62, $P = .01$], respectivamente, favoreciendo a la EMTr. No se detectó sesgo de publicación. Los ensayos de EMTr versus TEC mostraron una diferencia estadística y clínicamente significativa entre EMTr y TEC a favor de la TEC (DMP 5,97, IC del 95%: 0,94 a 11,0, $p = 0,02$). Los índices de riesgo para la remisión y respuesta fueron 1.44 (IC 95% 0.64-3.23, $P = .38$) y 1.72 (IC 95% 0.95-3.11, $P = .07$), respectivamente, favoreciendo a la TEC.

Conclusiones: en general, la evidencia se muestra a favor de la TEC en pacientes resistentes al tratamiento. La estimulación magnética transcraneal repetitiva tuvo un pequeño efecto a corto plazo para mejorar la sintomatología depresiva en comparación con el placebo, pero los estudios de seguimiento no mostraron que el pequeño efecto continuará por períodos más largos.

Referencia: Ontario HQ. Estimulación magnética transcraneal repetitiva para la depresión resistente al tratamiento: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. Sehatzadeh Sh, Palimaka S, O'Reilly D, Tu HA, Yap B, editor. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2016;16(5):1-66. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27099642>.

Factor neurotrófico derivado del cerebro en pacientes con trastorno depresivo mayor tras la terapia electroconvulsiva

Objetivo: se realizó una revisión sistemática y un metanálisis para estimar el nivel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) después de la terapia electroconvulsiva (TEC).

Método: se realizó una búsqueda exhaustiva en la Biblioteca Cochrane, MEDLINE, LILACS, literatura gris y EMBASE, de artículos publicados desde enero de 1990 hasta abril de 2016. Se usaron las siguientes palabras clave: "trastorno depresivo mayor", "depresión unipolar", "factor neurotrófico derivado del cerebro" y "terapia electroconvulsiva".

Resultados: la estrategia de búsqueda identificó un total de 252 referencias y nueve estudios cumplieron con los criterios de inclusión. Los niveles de BDNF aumentaron entre los pacientes con TDM después de la TEC (valor de $p = 0,006$). La diferencia de medias estandarizada fue de 0,56 (IC del 95%: 0,17 a 0,96). Además, se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 73\%$).

Conclusión: estos hallazgos sugieren un papel importante del BDNF como marcador de respuesta al tratamiento después de la TEC en pacientes con TDM.

Referencia: Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, et al. Aumento de los niveles de BDNF después de la terapia electroconvulsiva en pacientes con trastorno depresivo mayor: un estudio de metanálisis. J Psychiatr Res [Internet]. 2016;83:47-53. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=27552533>.



Papel de la estimulación magnética transcraneal repetitiva

Antecedentes: el trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad incapacitante asociada con un deterioro funcional y psicosocial significativo. Aunque actualmente hay muchos agentes psicofarmacológicos disponibles para su tratamiento, muchos pacientes con TDM sufren de depresión resistente al tratamiento (TDR).

Método: se realizó una revisión sistemática de las publicaciones (Pubmed / Medline, Scopus y ScienceDirect) con el objetivo de investigar el papel de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en la mejora de la neurocognición en pacientes con TDR. Los estudios se incluyeron de acuerdo con los siguientes criterios: (a) ser un artículo original en una revista revisada por pares y (b) haber analizado el efecto de la EMTr en el funcionamiento neurocognitivo en TDR.

Resultados: la estrategia de búsqueda combinada arrojó un total de 91 artículos, de los cuales, después de un análisis completo, solo 22 cumplieron con nuestros criterios de inclusión. Sobre la base de los principales hallazgos, la mayoría de los estudios seleccionados sugirieron la existencia de una tendencia hacia mejoras en el perfil neurocognitivo mediante el uso de EMTr. También se han encontrado resultados negativos. Sin embargo, la mayoría de los estudios estaban limitados por su pequeño tamaño de muestra o las muestras mixtas incluidas, o los diseños de simple ciego potencialmente sesgaron el cegamiento del diseño del estudio.

Conclusión: la EMTr es una estimulación cerebral no invasiva que puede considerarse una técnica valiosa y prometedora para el mejoramiento cognitivo en TDR. Copyright © 2015 S. Karger AG, Basel.

Referencia: Serafini G, Pompili M, Belvederi Murri M, Respino M, Ghio L, Girardi P, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2015;71(3):125–39. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25925699>.

Terapia electroconvulsión en la depresión mayor

Antecedentes: los trastornos depresivos son comunes y conducen tanto al sufrimiento individual como a altos costos socioeconómicos. A pesar del hecho de que hay varias terapias efectivas disponibles, a menudo no se logra la remisión. La terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser una opción terapéutica en estos casos.

Objetivos: esta revisión describe la evidencia actual de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la TEC para los trastornos depresivos.

Material y métodos: se realizó una búsqueda selectiva de las publicaciones con particular consideración de los metanálisis, revisiones sistemáticas y recomendaciones de pautas de terapia nacionales e internacionales.

Resultados: para la mayoría de los pacientes, la TEC es una terapia eficaz, segura y bien tolerada para el tratamiento de trastornos depresivos. Hay tasas de remisión relativamente altas incluso en pacientes con depresión farmacorresistente. Existe evidencia de una capacidad de respuesta particularmente alta en poblaciones específicas. En contraste con la efectividad probada en el tratamiento agudo de los trastornos depresivos, existe una relativa falta de datos sobre la terapia de mantenimiento. Los efectos secundarios, incluidos los déficits cognitivos, son en su mayoría transitorios. Las modificaciones en la técnica de TEC tienen un impacto en la efectividad y la tolerabilidad.

Conclusión: cuando se administra correctamente, la TEC es una terapia altamente efectiva para el tratamiento de trastornos depresivos. A la luz de la abundancia de trastornos depresivos y la falta de remisión a pesar del tratamiento farmacológico adecuado, sería deseable una mayor disponibilidad y



aplicación de la TEC. Lo mismo es cierto para una investigación más intensiva sobre los mecanismos de acción y predictores de respuesta de la TEC.

Referencia: Zilles D, Wolff-Menzler C, Wiltfang J. [Electroconvulsive therapy for the treatment of major depression]. *Elektrokonvulsionstherapie zur Behandlung unipolarer Depressionsstörungen* [Internet]. 2015;86(5):549–56. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25269533>.

Ejercicio físico y depresión

Antecedentes: este metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados (RCTs) evalúa la eficacia del ejercicio físico como tratamiento de la depresión unipolar, tanto a nivel de intervención independiente como intervención complementaria a la medicación antidepresiva.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en PsycINFO, EMBASE, MEDLINE, CENTRAL, y SportDiscus de publicaciones hasta noviembre de 2014. Se calculó el tamaño del efecto con modelos de efectos aleatorios. El resultado principal fue la reducción de síntomas depresivos o la remisión.

Resultados: se incluyeron un total de 23 RCTs y 977 participantes. El ejercicio físico mostró un efecto significativo moderado a alto sobre la depresión en comparación con la condición de control ($g=-0,68$), pero dicho efecto fue pequeño y no significativo en la fase de seguimiento ($g=-0,22$). El ejercicio físico, frente a la no intervención, mostró un tamaño de efecto grande y significativo ($g=-1,24$), y un efecto moderado y significativo frente a la atención habitual ($g=-0,48$). Los efectos del ejercicio físico, en comparación con tratamientos psicológicos o medicación antidepresiva, fueron pequeños y no significativos ($g=-0,22$ y $g=-0,08$, respectivamente). El ejercicio físico, como complemento a la medicación antidepresiva, mostró un efecto moderado ($g=-0,50$) con tendencia hacia la significación.

Limitaciones: el uso de brazos del estudio con el mayor efecto clínico en lugar de con la mayor dosis puede haber sobrestimado el efecto del ejercicio físico.

Conclusiones: el ejercicio físico resulta una intervención eficaz en la depresión. También podría ser un tratamiento adyuvante viable en combinación con antidepresivos.

Referencia: Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Ejercicio físico como tratamiento para la depresión: metanálisis. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;202:67–86. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=27253219>.

Actividad física y depresión mayor

El propósito de esta revisión sistemática fue determinar el tipo y dosis más eficaz de actividad física para tratar el trastorno depresivo mayor (TDM) y sugerir pautas y recomendaciones para los clínicos. El proceso de selección consistió en una búsqueda exhaustiva que se realizó hasta abril de 2014 en las siguientes bases de datos: PsycINFO, Medline, PubMed y Scopus. Los criterios de inclusión fueron: (1) diseño de ensayo controlado aleatorizado (ECA), (2) descripción completa de la intensidad, duración y frecuencia de la actividad física, (3) los participantes debían ser diagnosticados de TDM según DSM-IV o CIE 10, (5) publicado después de 1990, (6) actividad física consistente en ejercicios aeróbicos o anaeróbicos y (7) no ser un estudio piloto o preliminar. Dos revisores realizaron de forma independiente una evaluación de la calidad de cada estudio. El proceso de selección dio como resultado 12 estudios.

Conclusión: para tratar el TDM se recomienda un programa de actividad física personalizado, al menos 30 minutos, preferiblemente realizado bajo supervisión y con una frecuencia mínima de tres veces por



semana. Estas recomendaciones deben considerarse teniendo en cuenta los pocos estudios que coinciden con los criterios de inclusión.

Referencia: Nystrom MBT, Neely G, Hassmen P, Carlbring P. Tratamiento de la depresión mayor con actividad física: revisión sistemática y recomendaciones. *Cogn Behav Ther* [Internet]. 2015;44(4):341–52. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25794191>.

Hierbas de San Juan para la depresión

Antecedentes: esta revisión sistemática evalúa la hierba de San Juan (SJW) para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Los objetivos de esta revisión fueron (1) evaluar la eficacia y seguridad de SJW en adultos con TDM en comparación con placebo y comparador activo y (2) evaluar si los efectos varían según la gravedad de TDM.

Métodos: se realizaron búsquedas en PubMed, CINAHL, PsycINFO, CENTRAL, Embase, AMED, MANTIS, Web of Science e ICTRP y revisiones existentes hasta noviembre de 2014. Dos revisores independientes examinaron las citas, resumieron los datos y evaluaron el riesgo a sesgo. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que examinaron el efecto de al menos una administración de 4 semanas de SJW en los resultados de la depresión frente a placebo o comparador activo en adultos con TDM. El riesgo a sesgo se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo a sesgo y los criterios de USPSTF. La calidad de la evidencia (QoE) se evaluó mediante el enfoque GRADE.

Resultados: 35 estudios que incluían a 6993 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión; 8 estudios evaluaron un extracto de hipérico que combinaba un 0,3% de hipericina y un 1-4% de hiperforina. La hierba SJW se asoció con más pacientes que respondieron al tratamiento que con placebo (riesgo relativo [RR] 1.53; intervalo de confianza del 95% [CI] 1.19, 1.97; I2 79%; 18 ECA; N = 2922, QoE moderada; diferencias de medias estandarizadas [SMD] 0,49; IC 0,23; 0,74; 16 ECA; I2 89%, N = 2888, QoE moderada). En comparación con los antidepresivos, los participantes SJW tuvieron menos probabilidades de experimentar eventos adversos (OR 0,67; IC 0,56, 0,81; 11 ECA; QoE moderada) sin diferencias en la efectividad del tratamiento (RR 1,01; IC 0,90, 1,14; 17 ECA, I2 52%, QoE moderada; SMD -0.03; IC -0.21, 0.15; 14 ECA; I2 74%; N = 2248, QoE moderada) en la depresión leve y moderada.

Conclusiones: la monoterapia con SJW para la depresión leve y moderada es superior al placebo para mejorar los síntomas de la depresión y no es significativamente diferente de la medicación antidepresiva. Sin embargo, la evidencia de heterogeneidad y la falta de investigación sobre la depresión severa reducen la calidad de la evidencia. Los eventos adversos informados en los ECA fueron comparables a los de placebo y menos en comparación con los antidepresivos. Sin embargo, las evaluaciones fueron limitadas debido al informe deficiente de eventos adversos y los estudios no fueron diseñados para evaluar eventos raros. En consecuencia, los hallazgos deben ser interpretados con cautela.

Registro de revisión sistemática: PROSPERO CRD42015016406.

Referencia: Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JN V, Sorbero ME, et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611957857>.



Omega 3 y depresión

Antecedentes: el trastorno depresivo mayor (TDM) es altamente debilitante, difícil de tratar, tiene una alta tasa de recurrencia e impacta negativamente sobre el individuo y la sociedad en general. Un tratamiento potencial emergente para el TDM son los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (n-3PUFA), también conocidos como aceites omega-3 que, de manera natural, se encuentran en los pescados grasos, algunos mariscos, nueces y semillas. Varias líneas de evidencia sugieren un papel de los n-3PUFA en el TDM, pero la evidencia está lejos de ser concluyente. Las revisiones y los metanálisis claramente demuestran una heterogeneidad entre estudios. Las investigaciones de heterogeneidad sugieren efectos diferenciales del n-3PUFA, según la gravedad de los síntomas depresivos, donde no se encuentran efectos de n-3PUFA en individuos con sintomatología depresiva leve, pero se pueden sugerir posibles beneficios en estudios de individuos con depresión con sintomatología más grave.

Objetivos: evaluar los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (también conocidos como ácidos grasos omega-3) versus un comparador (por ejemplo, placebo, tratamiento antidepresivo, atención estándar, sin tratamiento, control de lista de espera) para trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

Métodos de búsqueda: se realizaron búsquedas en los registros especializados del Grupo Cochrane de Depresión, Ansiedad y Neurosis (CCDANCTR) y Registros de Ensayos Internacionales hasta mayo del 2015. Se realizaron búsquedas en la base de datos CINAHL hasta septiembre de 2013. Se incluyeron aquellos estudios que: eran un ensayo controlado aleatorizado; n-3PUFA como intervención; utiliza un comparador; la sintomatología depresiva medida como un resultado; y se realizaron en adultos con TDM. Los resultados primarios fueron la sintomatología depresiva (datos continuos recopilados mediante una escala de calificación validada) y los eventos adversos. Los resultados secundarios fueron la sintomatología depresiva (datos dicotómicos sobre la remisión y la respuesta), la calidad de vida y la falta de estudios completos.

Recopilación y análisis de datos: se utilizaron los procedimientos metodológicos estándares.

Resultados principales: se encontraron 26 estudios relevantes: 25 estudios con un total de 1438 participantes investigaron el impacto de la suplementación con n-3PUFA en comparación con placebo, y un estudio con 40 participantes investigaron el impacto de la suplementación con n-3PUFA en comparación con el tratamiento antidepresivo. Para la comparación con placebo, los resultados de la suplementación con n-3PUFA mostraron un beneficio entre pequeño y moderado para la sintomatología depresiva, en comparación con el placebo: diferencia de medias estandarizada (DME) -0.32 (IC95% -0.12 a -0.52; 25 estudios, 1373 participantes, pruebas de muy baja calidad), pero este efecto es poco probable que sea clínicamente significativo (una DME de 0,32 representa una diferencia entre los grupos en las puntuaciones en el HDRS (17 ítems) de aproximadamente 2,2 puntos (IC95% 0.8 a 3.6)). Los intervalos de confianza incluyen tanto un posible efecto clínicamente importante, como un posible efecto insignificante, y existe una heterogeneidad considerable entre los estudios. Aunque el número de individuos que experimentaron eventos adversos fue similar en los grupos de intervención y placebo (OR 1.24; IC95% 0.95 a 1.62; 19 estudios, 1207 participantes; evidencia de muy baja calidad), los intervalos de confianza incluyen un aumento significativo en eventos adversos con n-3PUFA, así como una posible pequeña disminución. Las tasas de remisión y respuesta, la calidad de vida y las tasas de fracaso para completar los estudios también fueron similares entre los grupos, pero los intervalos de confianza también son amplios. La evidencia en la que se basan estos resultados fue muy limitada. Todos los estudios que contribuyeron a los análisis fueron de relevancia directa para nuestra pregunta de investigación, pero la calidad de la evidencia para todos los resultados fue de baja a muy baja. El número de estudios y el número de participantes que contribuyeron a todos los análisis fueron bajos, y la mayoría de los estudios fueron pequeños y se consideró que tenían un alto riesgo de sesgo en varias medidas. Es probable que nuestros análisis también estén muy influenciados por tres ensayos grandes. Aunque consideramos que estos ensayos tienen un bajo riesgo de sesgo,



contribuyeron con un 26.9% a 82% de los datos. Nuestras estimaciones del tamaño del efecto también son imprecisas. Los análisis de asimetría y sensibilidad del gráfico de embudo (utilizando modelos de efectos fijos, y solo los estudios con bajo riesgo de sesgo de selección, sesgo de rendimiento o sesgo de desgaste) también sugieren un probable sesgo hacia un hallazgo positivo para n-3PUFA. Hubo heterogeneidad sustancial en los análisis de nuestro resultado primario de sintomatología depresiva. Esta heterogeneidad no fue explicada por la presencia o ausencia de comorbilidades o por la presencia o ausencia de terapia complementaria. Sólo hubo un estudio disponible para la comparación de antidepresivos, con 40 participantes. Este estudio no encontró diferencias entre el tratamiento con n-3PUFA y el tratamiento con antidepresivos en la sintomatología depresiva (diferencia de medias (DM) -0,70 (IC95%: -5,88 a 4,48)), las tasas de respuesta al tratamiento o el fracaso para completarlas. Los eventos adversos no se informaron adecuadamente para el análisis, y no se informaron las tasas de remisión de la depresión y la calidad de vida.

Conclusiones de los autores: actualmente, no tenemos suficientes pruebas, de alta calidad, para determinar los efectos de n-3PUFA como tratamiento para el TDM. Nuestros análisis principales sugieren que n-3PUFA tiene un beneficio no clínico de pequeño a moderado en la sintomatología depresiva en comparación con el placebo; sin embargo, la estimación es imprecisa y consideramos que la calidad de la evidencia en la que se basa este resultado es baja / muy baja. Los análisis de sensibilidad, la inspección del gráfico de embudo y la comparación de nuestros resultados con los de los grandes ensayos bien realizados también sugieren que esta estimación del efecto probablemente esté sesgada hacia un resultado positivo del n-3PUFA, y que el efecto real probablemente sea menor. Sin embargo, nuestros datos también sugieren similares tasas de eventos adversos y las cifras no logran completar los ensayos en los grupos de n-3PUFA y placebo, pero nuevamente nuestras estimaciones son muy imprecisas. El único estudio que compara directamente los n-3PUFA y los antidepresivos en nuestra revisión encuentra un beneficio comparable. Se requieren más pruebas y más pruebas completas, en particular con respecto a los posibles efectos positivos y negativos de los n-3PUFA para el TDM.

Referencia: Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015;(11):CD004692-CD004692. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26537796>.

Los ácidos grasos poliinsaturados y la depresión

Se ha propuesto la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 como tratamiento adyuvante en el trastorno depresivo mayor (TDM). En el presente metanálisis, se agruparon los ensayos aleatorios controlados con placebo que evaluaron los efectos de los suplementos de AGPI omega-3 en los síntomas depresivos. Además, se realiza una metarregresión para evaluar si los efectos de la suplementación dependían del ácido eicosapentaenoico (EPA) o del ácido docosahexaenoico, su relación, la duración del estudio, la edad de los participantes, el porcentaje de usuarios de antidepresivos, la gravedad inicial de los síntomas del TDM, el año de publicación y la calidad del estudio. Para limitar la heterogeneidad, solo se incluyeron los estudios de pacientes adultos con TDM evaluados mediante entrevistas clínicas estandarizadas y se excluyeron los estudios que estudiaron específicamente el TDM perinatal/perimenopáusicos o comórbidos. De la búsqueda en PubMed / EMBASE resultaron 1955 artículos, de los cuales se incluyeron 13 estudios, con un total de 1233 participantes.

Tras tener en cuenta el posible sesgo de publicación, el metanálisis mostró un efecto beneficioso general de los AGPI omega-3 sobre los síntomas depresivos en el TDM (diferencia de medias estandarizada = 0,398 (0,114-0,682), $p = 0,006$, modelo de efectos aleatorios). Como explicación de la heterogeneidad significativa ($I^2 = 73,36$, $p < 0,001$), la metarregresión mostró que una mayor dosis de



EPA (beta = 0,00037 (0,00009-0,00065), p = 0,009), mayor porcentaje de usuarios de antidepresivos (beta = 0,0058 (0,00017-0,01144), p = 0,044) y el año de publicación anterior (beta = -0,0735 (-0,143 a 0,004), p = 0,04) se asociaron significativamente con un mejor resultado para la suplementación con AGPI. Se realizaron análisis de sensibilidad adicionales.

En conclusión, el presente metanálisis sugirió un efecto general beneficioso de la suplementación con AGPI omega-3 en pacientes con TDM, especialmente para dosis más altas de EPA y en participantes que toman antidepresivos. Los ensayos futuros deberían establecer si las posibles interacciones entre EPA y antidepresivos podrían proporcionar objetivos para mejorar la respuesta de los antidepresivos y su predicción. Además, los posibles efectos secundarios bioquímicos a largo plazo de la suplementación de alta dosis de EPA deben ser monitoreados cuidadosamente.

Referencia: Mocking RJT, Harmsen I, Assies J, Koeter MWJ, Ruhe HG, Schene AH. Meta-análisis y meta-regresión de los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 para el trastorno depresivo mayor. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016;6:e756–e756. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=26978738>.

Resultados escasos, pero prometedores de la estimulación cerebral profunda

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno común, grave y deteriorante que disminuye notablemente la calidad de vida. La medicación es normalmente efectiva, pero el 20-30% de los pacientes son resistentes al tratamiento farmacológico. El tratamiento quirúrgico de los trastornos psiquiátricos tiene un estigma negativo asociado debido a abusos históricos. Se han intentado varias cirugías ablativas con éxito marginal, pero estos estudios carecían de medidas de resultado estandarizadas. El reciente desarrollo de la terapia de neuromodulación, especialmente la estimulación cerebral profunda (ECP), ha permitido estudios controlados con estimulación simulada y se presenta una potencial opción terapéutica potencial reversible y ajustable. Se realiza una revisión sistemática de la literatura relacionada con el tratamiento de la depresión mediante ECP con el fin de evaluar la seguridad y la eficacia de este procedimiento.

Se incluyeron solo estudios que utilizaron medidas de resultado validadas. La revisión identificó 22 artículos de investigación clínica con 5 enfoques de ECP que se aplican en diferentes zonas, entre ellos, núcleo accumbens, estriado ventral/cápsula ventral, córtex cingulado subgenual, habenua lateral, núcleo talámico inferior y paquete medial anterior.

Entre los 22 estudios publicados, solo 3 fueron ensayos controlados y 2 ensayos, aún no publicados, multicéntricos y aleatorizados que evaluaron la eficacia de ECP en la córtex cingulado subgenual y el estriado ventral/cápsula ventral se suspendieron recientemente debido a la ineficacia basada en análisis poco relevantes.

En general se informa de que la tasa de respuesta publicada a la terapia con ECP, definida como el porcentaje de pacientes con > 50% de mejoría en la Escala de depresión de Hamilton, es del 40-70% y los resultados fueron comparables entre los estudios. Se llega a la conclusión de que la ECP en el TDM es prometedora, pero sigue siendo experimental estando justificada una mayor acumulación de datos.

Referencia: Morishita T, Fayad SM, Higuchi M, Nestor KA, Foote KD. Estimulación cerebral profunda en la depresión resistente al tratamiento: revisión sistemática de los resultados clínicos. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2014;11(3):475–84. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24867326>.



La estimulación de corriente continua puede ser eficaz

Antecedentes: la estimulación de corriente continua transcraneal (ECct) es una posible alternativa terapéutica para los episodios depresivos mayores (EDM).

Objetivo: se aborda la eficacia y seguridad de la ECct en EDM.

Método: las medidas de resultado fueron el tamaño del efecto Hedges, para la puntuación cuantitativa de la depresión, respuesta categórica y tasas de remisión.

Resultados: un modelo de efectos aleatorios indicó que la ECct fue superior a la ECCr simulada ($k = 11$, $N = 393$, $g = 0,30$, IC del 95% = [0.04, 0.57], $p = 0.027$). La medicación antidepresiva adyuvante y el tratamiento cognitivo influyeron negativamente en el efecto del tratamiento. El logaritmo de las odds ratios agrupadas para respuesta y remisión fue positivo, pero estadísticamente no significativo (respuesta: $k = 9$, LOR = 0,36, IC del 95% [-0,16, 0,88], $p = 0,176$, remisión: $k = 9$, LOR = 0.25, IC del 95% [-0.42, 0.91], $p = 0.468$). Se estimó que para detectar el efecto continuo combinado ($g = 0,30$) a una potencia del 80% ($\alpha = 0,05$), se requeriría un N total de al menos 346 (con el N total requerido para detectar el límite superior e inferior, siendo 49 y 12,693, respectivamente).

Conclusiones: la ECct puede ser eficaz en el tratamiento del EDM. Los datos no apoyan el uso de la ECct en la depresión resistente al tratamiento, o como un tratamiento complementario adyuvante. Se necesitan estudios más amplios durante períodos de tratamiento más largos.

Referencia: Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Estimulación de corriente continua transcraneal (ECct) en el tratamiento de la depresión: revisión sistemática y metanálisis de la eficacia y la tolerabilidad. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015;57:46–62. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26232699>.

Patrón de respuesta en la estimulación magnética transcraneal repetitiva

Antecedentes: una considerable investigación ha demostrado la eficacia del tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en pacientes con depresión. Sin embargo, una limitada investigación ha descrito el patrón de respuesta al tratamiento con rTMS o ha explorado posibles factores predictivos de la probabilidad de respuesta al tratamiento.

Métodos: se agruparon los datos de 11 ensayos clínicos ($n = 1,132$) y describimos el patrón de respuesta al rTMS, tasa de respuesta y remisión, así como potenciales predictores clínicos y demográficos de respuesta.

Resultados: hubo un patrón bimodal de respuesta a rTMS con el pico de respuesta asociado a 57% de reducción en las puntuaciones de la escala de calificación de la depresión. Alrededor del 46% de los pacientes cumplieron con los criterios de respuesta, y el 31% completó el tratamiento con rTMS en remisión. Se observó una mayor probabilidad de respuesta para los pacientes que tenían una depresión menos grave al inicio del estudio, una duración más corta del episodio actual y un episodio de depresión recurrente en lugar de uno solo. También se observó una mayor respuesta en los pacientes tratados con mayor intensidad de estimulación.

Conclusiones: un porcentaje significativo (>40%) de los pacientes respondieron a un curso de tratamiento de EMTr. La respuesta varió según una serie de variables clínicas y demográficas, pero ninguna de estas variables ejerció una influencia suficientemente fuerte en las tasas de respuesta para justificar el uso de estos criterios para excluir a los pacientes del tratamiento.

Referencia: Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A STUDY OF THE PATTERN OF RESPONSE TO rTMS TREATMENT IN DEPRESSION. *Depress Anxiety* [Internet]. 2016;33(8):746–53. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=27059158>.



Existe mucha incertidumbre sobre la estimulación magnética transcraneal profunda

La estimulación magnética transcraneal profunda (DTMS) es un método de estimulación cerebral no invasivo, que principalmente se utiliza en el tratamiento de la depresión mayor.

El objetivo del presente estudio fue revisar sistemáticamente la literatura sobre los efectos cognitivos de la DTMS aplicada con el sistema H-coil en los trastornos psiquiátricos mayores. Tras una búsqueda en la literatura en PsycInfo y PubMed (hasta diciembre de 2015), 13 de los 32 estudios sobre DTMS y funcionamiento cognitivo se incluyeron en la revisión actual. Tres estudios incluyeron 38 participantes sanos, ocho estudios incluyeron 158 pacientes con depresión unipolar o bipolar y dos estudios incluyeron 45 pacientes con esquizofrenia.

La DTMS de baja frecuencia (1-3 sesiones) tuvo poco efecto sobre el funcionamiento cognitivo en participantes sanos. Las mejoras cognitivas y clínicas más constantes, se informaron a corto plazo (después de 20 sesiones diarias de DTMS de alta frecuencia con H1-coil) en estudios con pacientes con depresión mayor. También hubo una tendencia hacia una mejoría cognitiva y clínica a corto plazo en aquellos estudios realizados con pacientes con esquizofrenia. La DTMS de alta frecuencia podría mejorar el funcionamiento cognitivo y aliviar los síntomas clínicos a corto plazo, particularmente en la depresión mayor. Sin embargo, esta conclusión se basa en datos de estudios abiertos, en su mayoría no controlados, con pacientes que reciben antidepresivos o antipsicóticos concurrentes. Se necesitan ensayos aleatorios, controlados de manera fraudulenta para investigar la magnitud de los resultados cognitivos de DTMS a corto plazo y más allá de la fase de estimulación diaria en los trastornos psiquiátricos principales.

Referencia: Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, Berlim MT. Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: A systematic review. J Psychiatr Res [Internet]. 2016;75:107–15. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608605279>.

Terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneal repetitiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) es el tratamiento más eficaz de la depresión. Durante las últimas décadas, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), un método alternativo que utiliza la estimulación eléctrica del cerebro, ha revelado una posible alternativa a la TEC en el tratamiento de la depresión. Hay algunos ensayos clínicos que comparan su eficacia y seguridad, pero sin conclusiones claras, principalmente debido a su pequeño tamaño muestral. En el presente estudio, se realizó un metanálisis para obtener potencia estadística. Los resultados fueron respuesta, remisión, aceptabilidad y efectos cognitivos en la depresión. Después de una búsqueda exhaustiva de la literatura que incluyó bases de datos en inglés y chino, se identificaron todos los ensayos controlados aleatorizados que compararon directamente EMTr y TEC para el tratamiento de la depresión mayor. Se identificaron 10 artículos (9 ensayos) con un total de 425 pacientes. Se evaluó sistemáticamente la calidad metodológica, heterogeneidad, sensibilidad y sesgo de publicación.

La TEC fue superior a la EMTr de alta frecuencia en términos de respuesta (64.4% vs. 48.7%, RR = 1.41, $p = 0.03$) y remisión (52.9% vs. 33.6%, RR = 1.38, $p = 0.006$) mientras que la discontinuación no mostró diferencias significativas entre los dos tratamientos (8.3% vs. 9.4%, RR = 1.11, $p = 0.80$). En función del análisis por subgrupos, la superioridad de la TEC fue más evidente en aquellos con depresión psicótica, mientras que la EMTr de alta frecuencia fue tan efectiva como la TEC en aquellos con depresión no psicótica. Los mismos resultados se obtuvieron en la comparación de TEC con EMTr de baja frecuencia.

La TEC tuvo una ventaja no significativa sobre la EMTr de alta frecuencia en la mejora general de las puntuaciones HAMD ($p = 0,11$). No hubo datos suficientes sobre la eficacia a medio o largo plazo. Tanto la EMTr como la TEC fueron bien toleradas, siendo los efectos secundarios menores. Los resultados



basados en 3 estudios sugirieron que las dimensiones cognitivas específicas, como la memoria visual y la fluidez verbal, estaban más deterioradas en los pacientes que recibían TEC. En conclusión, la TEC parecía más efectiva y, al menos tan aceptable, como la EMTr a corto plazo, especialmente en presencia de depresión psicótica. Esta revisión identificó una falta de ensayos de buena calidad que compararan resultados a largo plazo y efectos cognitivos de la EMTr y la TEC, especialmente utilizando enfoques para mejorar la administración de estímulos y reducir la heterogeneidad clínica.

Referencia: Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Estimulación magnética transcraneal repetitiva versus terapia electroconvulsiva en la depresión mayor: una revisión sistemática y un metanálisis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2014;51:181–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24556538>.



Otros artículos de interés

Asociación entre el polimorfismo 5HTTLPR y el trastorno depresivo mayor

Objetivo: se conoce que la serotonina es un neurotransmisor que controla el estado de ánimo y la respuesta al fármaco. Tener una variante genética del gen transportador de serotonina (5HTT) puede aumentar el riesgo de trastorno depresivo mayor y dependencia de alcohol. Las estimaciones previas respecto a la asociación del alelo S del polimorfismo 5HTTLPR con el trastorno depresivo mayor y la dependencia del alcohol han sido inconsistentes.

Método: para la revisión sistemática, se utilizó PubMed, MEDLINE y Discovery de la Universidad de Melbourne para buscar todos los estudios de casos y control relevantes que investigaran las asociaciones del polimorfismo 5HTTLPR con el trastorno depresivo mayor y la dependencia de alcohol. Se calcularon los odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para investigar si el año de publicación, la población de estudio o los criterios de diagnóstico utilizados fueron fuentes potenciales de heterogeneidad, se realizaron análisis de metarregresión. El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos de embudo y pruebas estadísticas de Egger.

Resultados: se incluyeron 23 estudios de trastorno depresivo mayor sin dependencia de alcohol que incluían 3392 casos y 5093 controles, y 11 estudios de dependencia del alcohol sin trastorno depresivo mayor que incluían 2079 casos y 2273 controles. Las OR para los homocigotos portadores del alelo S del polimorfismo 5HTTLPR en comparación con heterocigotos y no portadores combinados (genotipo SS vs SL + LL) fue de 1.33 (IC 95% = [1.19, 1.48]) para el trastorno depresivo mayor y 1.18 (95). % CI = [1.01, 1.38]) para la dependencia de alcohol. El resumen OR por S alelo del polimorfismo 5HTTLPR fue 1.16 (IC 95% = [1.08, 1.23]) para el trastorno depresivo mayor y 1.12 (IC 95% = [1.01, 1.23]) para la dependencia de alcohol. Los modelos de metarregresión mostraron que las asociaciones no cambiaron sustancialmente después de ajustar el año de publicación, la población de estudio y los criterios diagnósticos utilizados. No hubo evidencia de sesgo de publicación de los estudios incluidos en el metanálisis.

Conclusiones: el metanálisis confirma que los individuos con el alelo S homocigoto del polimorfismo 5HTTLPR tienen un mayor riesgo de trastorno depresivo mayor y dependencia de alcohol. Se requieren estudios adicionales para investigar la asociación entre el polimorfismo 5HTTLPR y la comorbilidad del trastorno depresivo mayor y la dependencia de alcohol, así como las interacciones genéticas y ambientales.

Referencia: Oo KZ, Aung YK, Jenkins MA, Win AK. Asociación del polimorfismo 5HTTLPR con el trastorno depresivo mayor y la dependencia alcohólica: revisión sistemática y metanálisis. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2016;50(9):842–57. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26979101>.

Riesgo poligénico en depresión

Antecedentes: la investigación sobre la interacción genes- ambiente en el trastorno depresivo mayor (TDM) se ha centrado principalmente en los genes candidatos, aunque se sabe que los efectos genéticos son poligénicos. OBJETIVOS: Evaluar si el efecto de las puntuaciones de riesgo poligénico en el TDM está moderado por el trauma infantil.

Método: la muestra del estudio consistió en 1645 participantes con un diagnóstico DSM-IV de TDM y 340 controles seleccionados de los Países Bajos. Episodios crónicos o en remisión (TDM severo) se presentaron en 956 participantes. La incidencia de trauma infantil se evaluó con la Entrevista de



Trauma Infantil y las puntuaciones de riesgo poligénico se basaron en los resultados del metanálisis del genoma del Psiquiatric Genomics Consortium.

Resultados: las puntuaciones de riesgo poligénico y trauma infantil influyeron de forma independiente en el riesgo de TDM y se encontró evidencia de la interacción, lo que indica que el efecto de las puntuaciones de riesgo poligénico en la depresión aumenta en presencia de traumas infantiles. Los efectos interactivos fueron similares al predecir el riesgo total y el riesgo grave de TDM, y explicaron una proporción de variación en el riesgo de TDM comparable a las puntuaciones de riesgo poligénicas en sí mismas.

Conclusiones: el efecto interactivo encontrado entre las puntuaciones de riesgo poligénico y el trauma infantil implica que (1) los estudios de efecto genético directo sobre el TDM tienen más peso al presentarse en individuos expuestos a traumas infantiles, y que (2) los individuos con puntajes de alto riesgo poligénico y exposición a traumas infantiles están particularmente en riesgo de desarrollar un TDM.

Referencia: Peyrot WJ, Milaneschi Y, Abdellaoui A, Sullivan PF, Hottenga JJ, Boomsma DI, et al. Efecto de las puntuaciones de riesgo poligénico en la depresión en traumas infantiles. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2014;205(2):113–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24925986>.

Estrés oxidativo y la depresión

Antecedentes: se ha sugerido que las personas con depresión muestran un aumento del estrés oxidativo y disminuyen las defensas antioxidantes. Las 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y F2-isoprostanos, medidas de ADN oxidativo y daño lipídico respectivamente, se encuentran entre los marcadores de estrés oxidativo más fidedignos, pero los estudios sobre su asociación con la depresión muestran resultados contradictorios. Este metanálisis cuantifica la asociación entre la depresión y estos marcadores y explora los factores que pueden explicar las inconsistencias en los resultados.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de literatura en PubMed, EMBASE y PsycINFO. Los estudios que evaluaron la asociación de 8-OHdG o F2-isoprostanos con síntomas depresivos elevados, trastorno depresivo mayor (MDD) o trastorno bipolar (BD) se agruparon en dos modelos de efectos aleatorios.

Resultados: tamaño del efecto combinado (g de Hedges) para la asociación de la depresión con el estrés oxidativo fue de 0,31 ($p = 0,01$, $I^2 = 75\%$) para 8-OHdG (10 estudios, 1308 sujetos) y 0,48 ($p = 0,001$, $I^2 = 73\%$) para F2-isoprostanos (8 estudios, 2471 sujetos), lo que indica que ambos marcadores están aumentados durante la depresión. No hubo indicación de sesgo de publicación para ninguno de los marcadores. Los resultados del isoprostano F2 no difirieron según el tipo de depresión, la muestra biológica, el método de laboratorio o la calidad; sin embargo, los análisis de subgrupos en los estudios con 8-OHdG mostraron asociaciones significativamente más fuertes en muestras de plasma / suero frente a muestras de orina ($p < 0,01$), en las mediciones realizadas con inmunoensayo versus cromatografía-espectrometría de masas ($p < 0,01$) y asociaciones más débiles en estudios de alta calidad vs. bajo ($p = 0,02$).

Conclusión: este metanálisis encuentra que el estrés oxidativo, medido por 8-OHdG y F2-isoprostanos, se incrementa en la depresión. Se necesitan estudios a mayor escala para ampliar la evidencia sobre el estrés oxidativo en la depresión y examinar el impacto potencial del tratamiento.

Referencia: Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BWJH. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015;51:164–75. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med1&NEWS=N&AN=25462890>.



Estudio del sueño y la depresión

Antecedentes: en comparación con otros campos, la psiquiatría muestra un menor desarrollo de pruebas diagnósticas.

Métodos: se realizó una revisión de la literatura y un metanálisis para determinar si las anomalías polisomnográficas (densidad REM, latencia REM, eficiencia del sueño, sueño de onda lenta, sueño en la etapa 1 y en el estadio 2) requieren un esfuerzo adicional para desarrollarlas en una prueba de diagnóstico clínico para pacientes con trastornos depresivos mayores (TDM). Las 31 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión se clasificaron en uno de los tres pasos progresivos, para ello se utilizaron las pautas de evaluación de la utilidad clínica de una prueba diagnóstica.

Resultados: la mayoría de las anomalías encontradas en pacientes con TDM, cuando se compararon con controles sanos, se produjeron en la dirección esperada con tamaños de efectos moderados, pero con un sesgo de publicación y heterogeneidad sustanciales. Once estudios compararon las anomalías en el TDM con otros trastornos psiquiátricos (paso 2a), y 4 estudios proporcionaron datos sobre la sensibilidad o especificidad de los hallazgos al diferenciar entre los trastornos psiquiátricos que aparecen con frecuencia en la misma lista de diagnóstico diferencial que el TDM (paso 2b). Ningún ensayo multicéntrico se ha realizado de forma prospectiva para probar la utilidad clínica de la prueba de diagnóstico (paso 3).

Limitaciones: solo se utilizaron artículos publicados en inglés.

Conclusiones: los estudios del sueño para la detección de TDM parecen repetibles con un tamaño de efecto moderado. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales del paso 1 para definir la sensibilidad y la especificidad. La heterogeneidad de la grabación del sueño, las técnicas de puntuación y el MDD también deben abordarse.

Referencia: Arfken CL, Joseph A, Sandhu GR, Roehrs T, Douglass AB, Boutros NN. The status of sleep abnormalities as a diagnostic test for major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2014;156:36–45. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52949570>.

Capacidad cardiorrespiratoria y depresión

Antecedentes: la severidad de los síntomas de depresión y la aptitud cardiorrespiratoria (IRC) son predictores significativos de mortalidad y discapacidad. Sin embargo, la relación entre ambos no está clara. **OBJETIVO:** El metanálisis evaluó la relación entre la gravedad de los síntomas depresivos y la capacidad cardiorrespiratoria en adultos sanos y deprimidos (de 18 años o más).

Método de búsqueda: de las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Google Scholar y ProQuest se extrajeron estudios relevantes en inglés publicados desde enero de 2000 hasta agosto de 2014.

Criterios de selección: se incluyeron estudios que informaron de correlaciones entre una escala de depresión y el consumo máximo de oxígeno (VO₂peak), así como estudios de cuyos datos se pudo calcular la correlación.

Análisis de los datos: los coeficientes de correlación (CC) se convirtieron en valores z de Fisher, y el análisis se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios. Posteriormente, los efectos sumatorios y los intervalos de confianza (IC) del 95% se convirtieron nuevamente en CC.

Resultados: se incluyeron dieciséis estudios (con un total de 4039 participantes) en el análisis. Se encontró una modesta correlación entre la gravedad de los síntomas depresivos y la capacidad cardiorrespiratoria (CC -0,16, IC del 95%: -0,21 a -0,10), siendo más fuerte en los participantes masculinos (CC -0,22, IC del 95%: -0,26 a -0,18) que en las participantes femeninas (CC -0,12, IC del



95%: -0,19 a -0,05; $p = 0,01$). No hubo diferencia en el efecto sumatorio entre adultos sanos y deprimidos ($p = 0,43$). La heterogeneidad fue moderada ($I^2 = 33\%$; $p = 0,09$).

Conclusiones: la gravedad de los síntomas depresivos correlaciona inversamente con la capacidad cardiorrespiratoria. Esta correlación es más fuerte en hombres que en mujeres. Se discuten las implicaciones clínicas y pronósticas de la correlación.

Referencia: Papasavvas T, Bonow RO, Alhashemi M, Micklewright D. Severidad de los síntomas depresivos y capacidad cardiorrespiratoria en adultos sanos y deprimidos: revisión sistemática y metanálisis. *Sports Med* [Internet]. 2016;46(2):219–30. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26446894>.

Desde el trastorno depresivo mayor al trastorno bipolar

Objetivo: algunas personas con trastorno depresivo mayor (TDM) pueden estar en una etapa previa al inicio del trastorno bipolar (TB), siendo factible proponer medidas de detección o prevención temprana. El objetivo fue identificar índices y características predictivas de transición al TB en estudios de seguimiento prospectivos de personas con TDM.

Método: mediante una estrategia de búsqueda sistemática, se identificaron estudios con diagnósticos establecidos de TDM y TB, con una duración mínima de seguimiento de 6 meses. Se analiza la incidencia y prevalencia puntual del TB y las odds ratios (OR) combinadas para los predictores de referencia.

Resultados: de 5554 publicaciones, se incluyeron 56. Casi una cuarta parte de los adultos (22,5%) y adolescentes con TDM seguidos durante una duración media de 12-18 años desarrollaron TB, con un mayor riesgo de transición en los primeros 5 años. El metanálisis identificó que la transición de TDM a TB se predijo por el antecedente familiar de TB (OR = 2.89, IC 95%: 2.01-4.14, N = 7), edad de inicio temprano del TDM ($g = -0.33$, SE = 0.05, N = 6) y presencia de síntomas psicóticos (OR = 4.76, IC 95%: 1.79-12.66, N = 5).

Conclusiones: los participantes con factores de riesgo identificados merecen una observación más cercana y pueden beneficiarse de medidas preventivas, especialmente si se consideran resultados más extensos.

Referencia: Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Alvarez-Jimenez M, Voutier C, Bechdolf A, et al. Revisión sistemática y metanálisis de la transición del trastorno depresivo mayor al trastorno bipolar. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2017;135(4):273–84. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=28097648>.

Papel de las redes cerebrales

Esta revisión sistemática refleja la última evidencia a nivel de neuroimagen del papel de las redes cerebrales relacionadas con la cognición en la depresión y relaciona su funcionamiento anormal con la sintomatología. Usando criterios de inclusión rigurosos, los hallazgos integran 59 estudios de neuroimagen funcional de adultos con depresión unipolar utilizando un enfoque narrativo. Los resultados demuestran que dos redes neurocognitivas distintas, la red de memoria autobiográfica (RMA) y la red de control cognitivo (RCC), son centrales en la sintomatología depresiva.

Concretamente, la hiperactividad de la RMA está vinculada a la melancolía patológica, auto-culpa y rumia. La RCC correlaciona negativamente de forma no significativa con indecisión, pensamientos automáticos negativos, falta de concentración, procesamiento cognitivo distorsionado.



Los efectos posteriores de este desequilibrio incluyen la reducción de la regulación de las redes vinculadas a los síntomas vegetativos y afectivos de la depresión. Las configuraciones de estas redes pueden cambiar entre individuos y a lo largo del tiempo, lo que representa una explicación plausible tanto de la presentación variable de los trastornos depresivos como de su curso fluctuante. Enmarcar la depresión como un trastorno de las redes neurocognitivas vincula directamente la neurobiología con la práctica psiquiátrica, lo que ayuda tanto a los investigadores como a los clínicos.

Referencia: Rayner G, Jackson G, Wilson S. Redes cerebrales relacionadas con la cognición respaldan los síntomas de la depresión unipolar: evidencia de una revisión sistemática. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;61:53–65. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26562681>.

Cambios estructurales en la depresión a través de la resonancia magnética

Antecedentes: la depresión psicótica es ampliamente aceptada como un subtipo específico de depresión mayor unipolar. Los estudios de resonancia magnética han comenzado a investigar los cambios neurobiológicos que diferencian este subtipo de depresión mayor, de la depresión no psicótica. Cualquier diferencia puede ser útil para aquellos pacientes en los que existe duda diagnóstica. Esta revisión recopila la evidencia actualmente disponible.

Sujetos y métodos: se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, PubMed, Embase y Web of Science para identificar en adultos (18 años o más) con depresión psicótica y no psicótica previamente diagnosticada, diferencias en imágenes de resonancia magnética funcionales o estructurales de la materia gris en regiones de interés predefinidas (hipocampo, amígdala, corteza insular, cingulada y frontal corteza insular, cingulada y frontal). Los resultados se recopilaron y organizaron según la región del cerebro.

Resultados: hay una escasez de estudios que aborden los cambios estructurales y funcionales que diferencian estos dos trastornos y no se pueden hacer recomendaciones sobre su uso para el diagnóstico. De los estudios disponibles, una disminución del volumen de materia gris de la corteza frontal puede diferenciar la depresión psicótica de la no psicótica, mientras que se requieren estudios adicionales para confirmar la disminución del volumen de la corteza insular. Los estudios de imágenes de resonancia magnética funcionales muestran asociaciones entre la actividad alterada en estas dos regiones y el deterioro cognitivo en pacientes con depresión psicótica. Los volúmenes de regiones de procesamiento emocional que incluyen la amígdala, el hipocampo y el cingulado anterior no muestran diferencias entre la depresión psicótica y no psicótica.

Conclusiones: los cambios estructurales y funcionales en las regiones asociativas superiores de las cortezas frontal e insular parecen diferenciar la depresión psicótica y no psicótica en mayor grado que los cambios en las regiones de procesamiento emocional. La calidad de la evidencia, tanto en términos del número de estudios disponibles como del tamaño de las muestras es muy deficiente, pero en lo que respecta a la dirección de estudios futuros, la comprensión de la neurobiología de la depresión psicótica puede beneficiarse de una evaluación más detallada de estas dos regiones.

Referencia: O'Connor S, Agius M. Revisión sistemática de las diferencias estructurales y funcionales de imágenes de resonancia magnética entre la depresión psicótica y no psicótica *Psychiatr Danub* [Internet]. 2015;27 Suppl 1:S235-9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=26417770>.



Instrumentos para apoyar el diagnóstico

Antecedentes: los instrumentos de evaluación se utilizan con frecuencia para detectar casos, diagnosticar y clasificar la gravedad de la depresión mayor, pero la evidencia que respalda su utilidad es débil.

Objetivo: revisar sistemáticamente la especificidad y sensibilidad de los instrumentos utilizados para diagnosticar y clasificar la gravedad de la depresión.

Método: se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, PsycInfo, Embase y la Biblioteca Cochrane hasta abril de 2014. Cincuenta estudios cumplieron con los criterios de inclusión. El riesgo de sesgo se evaluó con QUADAS. La sensibilidad y especificidad promedio de cada instrumento se estimó con los análisis de las características operativas del receptor de resumen jerárquico y la confianza en las estimaciones se evaluó mediante GRADE. La sensibilidad/especificidad mínima aceptable, con la entrevista estructurada como referencia, fue del 80%/80% para las entrevistas estructuradas y del 80%/70% para los instrumentos de detección de casos. El estándar mínimo aceptable para las medidas de gravedad fue una correlación de 0.7 con la clasificación del DSM-IV.

Resultados: se investigaron veinte instrumentos. La sensibilidad/especificidad promedio fue del 85%/92% para la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV-Eje I (SCID-I); 95%/84% para la Mini Entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI); <70%/85% para la Evaluación de Atención Primaria de los Trastornos Mentales (PRIME-MD); 88%/78% para el Cuestionario de Salud (PHQ-9) con una puntuación de corte de 10; 69%/95% para PHQ-9 como algoritmo de diagnóstico y 70%/83% para la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) con un puntaje de corte de 7. La confianza en las estimaciones para los otros instrumentos fue muy baja.

Conclusiones: sólo el SCID I, MINI y PHQ-9 con una puntuación de corte de 10 cumplieron los criterios mínimos de sensibilidad y especificidad. El uso de PRIME-MD y HADS no está respaldado por la evidencia actual.

Referencia: Pettersson A, Bostrom KB, Gustavsson P, Ekselius L. ¿Qué instrumentos tienen suficiente precisión para apoyar el diagnóstico de depresión? Una revisión sistemática. Nord J Psychiatry [Internet]. 2015;69(7):497–508. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=25736983>.

Pruebas de cribado en la depresión mayor en menores

Objetivo: la evaluación de la depresión en niños y adolescentes es controvertida y ningún ensayo clínico ha evaluado los beneficios o perjuicios de los programas de detección. Un requisito para una detección efectiva es una herramienta con alta precisión demostrada. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la precisión de los instrumentos de screening de la depresión para detectar el trastorno depresivo mayor (TDM) en niños y adolescentes.

Método: fuentes de datos incluidas en las bases de datos MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, PsycINFO, HaPI y LILACS desde 2006 hasta el 30 de septiembre de 2015. Los estudios seleccionados compararon una herramienta de screening de depresión en niños y adolescentes de 6 a 18 años, con una entrevista diagnóstica validada para el TDM y reportaron datos de precisión. El riesgo de sesgo se evaluó con QUADAS-2.

Resultados: se identificaron 17 estudios con datos sobre 20 herramientas de screening. Pocos estudios examinaron la precisión de las herramientas. Las puntuaciones de corte identificadas como óptimas fueron inconsistentes entre los estudios. El intervalo de confianza (IC) del 95% para la sensibilidad osciló entre el 9% y el 55% (mediana del 32%), y solo un estudio tuvo un límite inferior (IC) del 95%> = 80%. El IC del 95% para la especificidad varió del 2% al 27% (mediana 9%), y 3 estudios tuvieron un



límite inferior > = 90%. Las limitaciones metodológicas incluyeron tamaños de muestra pequeños, análisis de datos exploratorios para identificar valores de corte óptimos y el hecho de no excluir a los niños y adolescentes ya diagnosticados o tratados por depresión.

Conclusiones: no hay evidencias suficientes de que exista alguna herramienta de screening para detectar con precisión el TDM en niños y adolescentes. El screening podría generar el sobrediagnóstico y el consumo de los escasos recursos de salud.

Referencia: Roseman M, Kloda LA, Saadat N, Riehm KE, Ickowicz A, Baltzer F, et al. Exactitud de las pruebas de screening para detectar la depresión mayor en niños y adolescentes: una revisión sistemática. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2016;61(12):746–57. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=27310247>.



Estrategia de búsqueda

1. Meta-Analysis as Topic/
2. meta analy\$.tw.
3. metaanaly\$.tw.
4. Meta-Analysis/
5. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
6. exp Review Literature as Topic/
7. or/1-6
8. cochrane.ab.
9. embase.ab.
10. (psychlit or psyclit).ab.
11. (psychinfo or psycinfo).ab.
12. (cinahl or cinhal).ab.
13. science citation index.ab.
14. bids.ab.
15. cancerlit.ab.
16. or/8-15
17. reference list\$.ab.
18. bibliograph\$.ab.
19. hand-search\$.ab.
20. relevant journals.ab.
21. manual search\$.ab.
22. or/17-21
23. selection criteria.ab.
24. data extraction.ab.
25. 23 or 24
26. Review/
27. 25 and 26
28. Comment/
29. Letter/
30. Editorial/
31. animal/
32. human/
33. 31 not (31 and 32)
34. or/28-30,33
35. 7 or 16 or 22 or 27
36. 35 not 34
37. Depressive Disorder, Major/
38. 36 and 37
39. limit 38 to yr="2013 - 2018"



Psicoevidencias



JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

 psicoevidencias.es

 twitter.com/psicoevidencias

 facebook.com/psicoevidencias