



## Tratamientos basados en la evidencia para el

# TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR DE EPISODIO ÚNICO O RECIDIVANTE

Autores: Carmen Díaz González.  
Psicóloga Clínica.  
USMC Lucena.  
Servicio Andaluz de Salud.

Antonio Olry de Labry Lima.  
Técnico.  
Escuela Andaluza de Salud Pública.

Fecha de creación: junio de 2012.

### Índice:

#### [Resumen de la evidencia](#)

[Ha demostrado claramente su eficacia](#)

[Tratamiento farmacológico](#)

[Tratamiento de continuación o de mantenimiento](#)

[Tratamientos integrados \(farmacológicos y psicoterapéuticos\)](#)

[Terapias alternativas](#)

[Estimulación magnética o eléctrica](#)

[Algunos estudios sugieren que es eficaz](#)

[Tratamiento farmacológico](#)

[Psicoterapia](#)

[No ha demostrado su eficacia](#)

## Breve resumen de la evidencia

### Ha demostrado claramente su eficacia:

#### Tratamiento farmacológico:

- **Eficacia del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la depresión.**

Se llevó a cabo una revisión sistemática para evaluar la eficacia y aceptabilidad del tratamiento de la depresión unipolar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a largo plazo (al menos 6 meses). Se incluyeron 6 ensayos clínicos (n=1.299), observándose una mejoría, estadísticamente significativa, en la respuesta al tratamiento (OR: 1,66; IC95% 1,12 a 2,48), pero no en la remisión (OR 1,46; IC95% 0,92-2,32) o la aceptabilidad (OR 0,87; IC 95% 0,67-1,14). Los efectos parecieron ser mayores entre los pacientes sin comorbilidades. Los resultados de esta revisión sistemática apoyan las recomendaciones actuales de 6-8 meses de tratamiento con antidepresivos tras la recuperación inicial, pero no proporcionan una guía para un tratamiento más prolongado.

Referencia: Deshauer D, Moher D, Fergusson D, Moher E, Sampson M, Grimshaw J. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. CMAJ. 2008; 178(10):1293-301. En: [CMAJ](#).

- **Eficacia del escitalopram frente a los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina.**

Se realizó una revisión de ensayos clínicos uno a uno para evaluar la eficacia y tolerabilidad del escitalopram frente a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN venlafaxina y duloxetina) como segundo escalón de tratamiento.

Se incluyeron un total de 3 ensayos (n= 132, ambos grupos con 66 pacientes) encontrándose que, después de 8 semanas, los pacientes tratados con escitalopram mostraron mejores puntuaciones que los tratados con IRSN ( $p < 0,001$ ). Además, el tratamiento con escitalopram se asoció a una mayor respuesta clínica (73 vs 44%,  $p = 0,0004$ ) y tasas de remisión (62 frente a 41%,  $p = 0,0083$ ) en comparación con el tratamiento con IRSN. El escitalopram mostró menores de tasas de abandono por tolerabilidad (9% vs 23%,  $p < 0,04$ ) y eventos adversos (2% frente a 17%,  $p < 0,003$ ).

Referencia: Lam RW, Lönn SL, Despiégl N. Escitalopram versus serotonin noradrenaline reuptake inhibitors as second step treatment for patients with major depressive disorder: a pooled analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2010; 25(4): 199-203. En: [Int Clin Psychopharmacol](#).

- **Eficacia de la desvenlafaxina.**

Metanálisis para evaluar los efectos de la terapia con desvenlafaxina en el funcionamiento y el bienestar en pacientes con depresión mayor. Se revisaron 9 ensayos de doble ciego con grupo control. Así, al comparar frente a placebo, el tratamiento de 8 semanas con desvenlafaxina mostró mejorías significativas en las puntuaciones totales de la escala de discapacidad (SDS) (ítems: trabajo, la vida social/ actividades de ocio y vida familiar/ responsabilidades en el hogar.  $p < 0,001$ ) y en la escala de bien estar (WHO-5) (ítems: buen ánimo, tranquilidad/ relajación, actividad/ vigorosa, fresco/ descansado e interés.  $p < 0,001$ ). Además, el tratamiento de desvenlafaxina mostró mejoría en los síntomas de la depresión (HDRS y MADRS) frente al placebo. Se observaron diferencias significativas para los diferentes grupos de dosis fijas en todos los resultados ( $p < 0,05$ ), no existiendo evidencia de la relación dosis-respuesta.

Referencia: Soares CN, Kornstein SG, Thase ME, Jiang Q, Guico-Pabia CJ. Assessing the efficacy of desvenlafaxine for improving functioning and well-being outcome measures in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of 9 double-blind, placebo-controlled, 8-week clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(10):1365-71. En: [J Clin Psychiatry](#).

- **Eficacia y seguridad de la desvenlafaxina.**

Los resultados generales de dos ensayos clínicos para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la desvenlafaxina (50 mg/ dosis terapéutica recomendada para el Trastorno de depresión mayor) comparada con placebo y seguimiento de 8 semanas mostraron mejorías significativas en comparación con el placebo en la escala de síntomas de depresión ( $p < 0,05$ ). La desvenlafaxina se mostró como un tratamiento seguro, eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la depresión mayor.

Referencia: Reddy S, Kane C, Pitrosky B, Musgnung J, Ninan PT, Guico-Pabia CJ. Clinical utility of desvenlafaxine 50 mg/d for treating MDD: a review of two randomized placebo-controlled trials for the practicing physician. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(1):139-50. En: [Curr Med Res Opin](#).

- **Eficacia y tolerabilidad del tratamiento con duloxetina y venlafaxina.**

Se analizaron un total de 54 estudios que incluían una rama con venlafaxina ( $n = 12.816$ ), 14 estudios ramas con duloxetina ( $n = 4.528$ ), y 2 estudios realizaban una comparación directa ( $n = 836$ ), siendo 23 de ellos inéditos. En el metanálisis, tanto de la duloxetina como la venlafaxina mostraron una eficacia superior (mayor tasas de remisión y respuesta) e inferior tolerabilidad (mayores tasas de interrupción por

eventos adversos) frente a placebo. La venlafaxina tiene una eficacia superior en las tasas de respuesta, pero menor tolerancia a los inhibidores de la recaptación de serotonina (OR = 1,20; IC95% 1,07-1,35 y OR = 1.38; IC95% 1,15-1.66, respectivamente), y no hubo diferencias en la eficacia y la tolerabilidad a los antidepresivos tricíclicos. La duloxetina no mostró ninguna ventaja sobre otros antidepresivos y fue tan bien tolerada como los inhibidores de la recaptación de serotonina y la venlafaxina (OR = 1,53; IC95% 1,10-2,13 y OR = 1.79; IC95% 1,16-2,78, respectivamente).

Referencia: Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011;123(4): 247-265. En: [Acta Psychiatrica Scandinavica](#).

- **Los antipsicóticos atípicos en el trastorno depresivo mayor.**

El objetivo de esta revisión fue determinar la eficacia y tolerabilidad de los de los antipsicóticos atípicos coadyuvantes en el trastorno depresivo mayor y para ello se llevó a cabo un metanálisis, con 16 ensayos clínicos (n= 3.480). Así, el tratamiento adyuvantes con antipsicóticos atípicos fueron significativamente más eficaces que el placebo (OR = 1,69, IC95% = 1.46-1.95). La medida de asociación no difirió entre los agentes atípicos y no se vieron afectados por la duración del ensayo o el método de establecer la resistencia al tratamiento. Las tasas de interrupción de los eventos adversos fueron mayores para los agentes atípicos que para el placebo (OR = 3,91; IC95% = 2,68-5,72).

Referencia: Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166(9): 980-91. En: [Am J Psychiatry](#).

- **Eficacia del fumarato de quetiapina como tratamiento coadyuvante al tratamiento antidepresivo.**

Se realizó un análisis para evaluar la eficacia del fumarato de quetiapina (FQ) frente a síntomas específicos de la depresión, incluido el sueño. Los datos fueron extraídos de 2 ensayos clínicos, siendo los 3 grupos: 150mg/día de FQ (n=309), 300mg/día de FQ (n=307) y placebo (n=303) como coadyuvante a la terapia con antidepresivos en curso. Encontrándose que FQ disminuía los síntomas de la depresión en todas las dosis y semanas de manera estadísticamente significativa.

Referencia: Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3): 19-30. En: [J Affect Disord](#).

- **Eficacia del litio en la depresión mayor refractaria.**

Se realizó un metanálisis con 10 ensayos clínicos que presentaron aleatorización y grupo control. Encontrándose que el aumento en las dosis de litio se asoció a una tasa de respuesta del 41,2% frente al 14,4% del grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR 3,11; NNT 5). Un ensayo clínico con grupo control realizado en la fase de continuación del tratamiento mostró que las personas en tratamiento respondieron a la estimulación con litio en la fase aguda y que se debe mantener en combinación de litio con antidepresivos durante al menos 12 meses, para prevenir recurrencias tempranas.

Referencia: Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, Pfennig A, Sasse J, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*. 2010; 62(1): 36-42. En: [Neuropsychobiology](#).

- **Eficacia de la combinación de olanzapina y fluoxetina en depresión resistente.**

Se agruparon los resultados de 5 estudios realizados con pacientes ambulatorios con depresión resistente, con al menos un fracaso al tratamiento antidepresivo. Comparado la combinación oral de olanzapina/ fluoxetina, olanzapina o fluoxetina durante un máximo de 8 semanas. Los pacientes en tratamiento con la combinación oral de olanzapina/ fluoxetina mostraron de manera estadísticamente significativa una reducción de los síntomas de la depresión e inicio de respuesta. Así, el 38% de los pacientes en combinación con olanzapina/ fluoxetina presentaron respuesta a los síntomas de la depresión, frente al 26,9% de los pacientes tratados con fluoxetina ( $p < 0,001$ ) y el 22,2% con olanzapina ( $p < 0,001$ ). Por todo ello este trabajo concluye que la combinación de olanzapina / fluoxetina se muestra superior al tratamiento con fluoxetina y olanzapina en mejoría de síntomas en pacientes con depresión resistente.

Referencia: Tohen M, Case M, Trivedi MH, Thase ME, Burke SJ, Durell TM. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *J Clin Psychiatry*. 2010 Apr; 71(4): 451-62. En: [J Clin Psychiatry](#).

#### **Tratamiento de continuación o de mantenimiento:**

- **Eficacia del tratamiento de continuación o de mantenimiento en el trastorno depresivo mayor.**

Se realizó una revisión para determinar la eficacia del tratamiento de continuación o de mantenimiento en el trastorno depresivo mayor, ya sea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o

antidepresivos tricíclicos (ATC) en pacientes en fase de mantenimiento tras alcanzar la remisión en fase aguda. Se incluyeron 30 ensayos (n= 4.890). Así, se obtuvo una alta probabilidad de reducción global del riesgo de recaída en la fase de mantenimiento para los ISRS (OR: 0,24; IC95% 0,20 a 0,29) y ATC (OR; 0,29; IC95% 0,23 a 0,38) al año de seguimiento. El efecto protector fue constante a lo largo de la fase de continuación. Los pacientes que experimentaron episodios recurrentes mostraron una menor probabilidad de recaída durante la fase de mantenimiento en tratamiento con antidepresivos (OR: 0,37; IC95% 0,31 a 0,44) que aquellos pacientes que solo experimentaron un episodio (OR: 0,12; IC95% 0,06 a 0,26). Así, se puede concluir que los antidepresivos reducen el riesgo de recidiva en la fase de mantenimiento, independientemente de los factores clínicos y farmacológicos.

Referencia: Kaymaz N, van Os J, Loonen AJ, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(9): 1423-36. En: [J Clin Psychiatry](#).

#### **Tratamientos integrados (farmacológicos y psicoterapéuticos):**

- **Eficacia de la integración secuencial de psicoterapia y farmacoterapia.**

Se incluyeron un total de 8 ensayos clínicos estudios (442 grupo de tratamiento secuencial y 433 grupo control), el rango de seguimiento osciló entre las 28 semanas y los 6 años después del tratamiento. Los estudios mostraron que la administración secuencial de los tratamientos disminuía el riesgo relativo de presentar recurrencia RR= 0,797 (IC95%: 0,659-0,964). Los análisis de sensibilidad realizados muestran que un único estudio cambian los resultados a una tendencia no significativa que favorece a la psicoterapia convencional.

Al realizar análisis por subgrupos se observa que la psicoterapia durante la continuación con antidepresivos se asoció a una tendencia no significativa en la reducción de recaída (RR 0,84; IC95%: 0,67 - 1,05). Por el contrario, se encontró una reducción significativa en la recaída del tratamiento con psicoterapia durante la suspensión del tratamiento antidepresivo (RR 0,65; IC95%: 0,46 - 0,91).

Referencia: Guidi J, Fava GA, Fava M, Papakostas GI. Efficacy of the Sequential Integration of Psychotherapy and Pharmacotherapy in Major Depressive Disorder: A Preliminary Meta-Analysis. *Psychol Med*. 2011; 41(2): 321-31. En: [Psychol Med](#).

## Terapias alternativas:

- **Ensayo clínico para determinar la eficacia de la acupuntura.**

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado (2004-07) a 53 sujetos (edad 18-80 años), de ellos 28 pacientes recibieron la intervención que consistió en doce sesiones de 30 minutos de acupuntura *rerum*, mientras que el grupo control (n=25) que consistió en la inserción de agujas en puntos del cuero cabelludo con el tratamiento simulado de electroestimulación. Ambos grupos mostraron una mejoría en los síntomas de la depresión, no se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos.

Referencia: Andreescu C, Glick RM, Emeremni CA, Houck PR, Mulsant BH. Acupuncture for the treatment of major depressive disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(8): 1129-35. En: [J Clin Psychiatry](#).

- **Revisión sistemática y metanálisis para determinar la eficacia de la acupuntura.**

Se identificaron un total de 207 estudios clínicos sobre la acupuntura, de ellos, 113 (54,6%) estaban realizados en pacientes con depresión mayor, incluyéndose los 20 estudios de mayor calidad metodológica (n=1.998). La eficacia de la acupuntura como monoterapia resultó comparable a la monoterapia con antidepresivos en la mejoría de la respuesta clínica y aliviar la gravedad de los síntomas del trastorno depresivo mayor, pero se mostró diferente a la acupuntura simulada. No se encontraron evidencias que apoyen el uso del tratamiento combinado de la acupuntura con los antidepresivos. La incidencia de eventos adversos en las intervenciones de la acupuntura fue significativamente menor que los antidepresivos.

Referencia: Zhang ZJ, Chen HY, Yip KC, Ng R, Wong VT. The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010; 124(1-2): 9-21. En: [J Affect Disord](#).

- **Eficacia del hipérico.**

El objetivo de esta revisión fue comparar la eficacia y seguridad de los extractos de *hypericum* frente a los antidepresivos y frente al placebo en el tratamiento de la depresión mayor. Se incluyeron un total de 29 ensayos (n= 5.489 pacientes), de ellos 18 realizaban una comparación frente a placebo y 17 frente a los antidepresivos. Al combinar los 9 ensayos de mayor tamaño se obtuvo que una tasa de respuesta del hipérico frente al placebo de RR: 1,28 (IC95% 1,10 a 1,49), mientras que los ensayos de menor tamaño la asociación fue RR: 1,87 (IC95% 1,22 a 2,87).

Al comparar el hipérico frente a los antidepresivos tri o tetracíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se obtuvieron unas tasas de respuesta de RR 1,02(IC95% 0,90 a 1,15) y RR: 1,00 (IC95%, 0,90 a 1,11), respectivamente.

Los pacientes que recibieron los extractos de hipérico abandonaron los ensayos debido a efectos adversos con menor frecuencia que los que recibieron antidepresivos más antiguos (OR: 0,24, IC95%, 0,13 a 0,46) o ISRS (OR 0,53, IC95%: 0,34 a 0,83).

Referencia: Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD000448. En: [Cochrane Database Syst Rev](#).

- **Comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.**

Se compara la eficacia y tolerabilidad del hipérico frente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Se incluyeron un total de 13 ensayos clínicos. Al comparar los ISRS frente al placebo se obtuvo, de manera significativa, una mejor respuesta clínica (RR: 1,22; IC95%: 1,03-1,45) y una reducción en los síntomas de la depresión ( $p < 0,0001$ ) y una diferencia no significativa para la remisión (RR: 0,96; IC95%: 0,71 -1,29). Al comparar el hipérico frente a los ISRS no se encontraron diferencias significativas para la respuesta clínica (RR: 0,99; IC95%: 0,91-1,08), la remisión (RR: 1,1; IC95%: 0,90-1,35) y para los síntomas de la depresión (RR: 0,32; IC 95% CI: -1,28-0,64) o los efectos adversos (RR: 0,85; IC95%: 0,7-1,04). Se encontraron diferencias significativas en el abandono, siendo menor la frecuencia de abandono en pacientes en tratamiento con hipérico que el grupo en tratamiento con ISRS (RR: 0,53; 95% CI: 0,35-0,82).

Referencia: Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009; 33(1): 118-27. En: [Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry](#).

- **Eficacia de la medicina complementaria y alternativa (Hierbas de San Juan, ácidos grasos Omega-3 y S-adenosil-Metionina) en el tratamiento de la depresión mayor.**

Se realizó una comparación de los resultados del tratamiento con placebo en los ensayos controlados aleatorios (ECA) de la medicina complementaria y alternativa (Hierbas de San Juan, ácidos grasos Omega-3 y S-adenosil-Metionina) y los antidepresivos utilizados para la depresión mayor. Es estudio revisó datos de 185 ensayos clínicos controlados. El metanálisis de efectos aleatorios mostró que la monoterapia tanto antidepresivos como con la medicina complementaria y alternativa obtuvieron unas tasas de respuesta superiores frente al placebo. Los análisis de regresión no arrojaron diferencias significativas



entre el tratamiento activo y placebo en el riesgo relativo de abandono del tratamiento debido a cualquier razón, a pesar de que el abandono debido a eventos adversos fue mayor en los ensayos clínicos realizados con antidepresivos frente a la medicina complementaria y alternativa ( $p = 0,007$ ).

Referencia: Freeman MP, Mischoulon D, Tedeschini E, Goodness T, Cohen LS, Fava M, et al. Complementary and alternative medicine for major depressive disorder: a meta-analysis of patient characteristics, placebo-response rates, and treatment outcomes relative to standard antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):682-8. En: [J Clin Psychiatry](#).

- **Evaluar la evidencia clínica de las hierbas de San Juan y la S-adenosil metionina.**

Se realizó una revisión que incluía ensayos clínicos con grupo control que estuvieran publicados en inglés. En 10 de los 14 (71%) estudios, el hipérico mostró un efecto positivo en pacientes con depresión mayor leve a moderada, siendo el tamaño del efecto menor en los casos de moderada a grave. En los estudios que se incluía pacientes con síntomas severos o que se realizó una evaluación a largo plazo del efecto, la hierba de San Juan no mostró diferencias frente el grupo placebo. En cuanto a la S-adenosil metionina la mayoría de los estudios encontraron una eficacia positiva (57%), sin embargo la mayoría muestran ciertos defectos metodológicos.

Referencia: Carpenter DJ. St. John's wort and S-adenosyl methionine as "natural" alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? *Altern Med Rev*. 2011 ; 16(1): 17-39. En. [Altern Med Rev](#).

### **Estimulación magnética o eléctrica:**

- **Eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en la depresión resistente.**

Se realizó una revisión sistemática que incluyó un total de 24 estudios ( $n = 1.092$  pacientes), comparando la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) frente a condiciones simuladas en pacientes con depresión resistente. Así, se encontró que la EMTr fue significativamente superior a las condiciones simuladas en la respuesta clínica, con una diferencia de riesgo del 17% (NNT 6). La respuesta y la tasa de remisión fueron del 25% y 17% para EMTr, y del 9% y 6% para las condiciones simulada. Los resultados no se vieron modificados por los análisis de sensibilidad y por subgrupos. Los abandonos y retiros debido a eventos adversos fueron muy bajos.

Referencia: Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a

systematic review and metaanalysis. Can J Psychiatry. 2008 Sep; 53(9): 621-31. En: [Can J Psychiatry](#).

- **Eficacia de la estimulación eléctrica del nervio vago en el tratamiento de la depresión resistente.**

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de la estimulación del nervio vago (ENV) en el tratamiento de la depresión resistente, incluyéndose un total de 18 artículos. En la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión, la estimulación del nervio vago se asoció a una reducción significativa de los síntomas depresivos a corto y largo plazo. En general, la ENV se muestra como un procedimiento factible y seguro, a pesar de su carácter invasivo.

Referencia: Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. J Affect Disord. 2008; 110(1-2): 1-15. En: [J Affect Disord](#).

## **Algunos estudios sugieren que es eficaz:**

### **Tratamiento farmacológico:**

- **Eficacia y seguridad del aumento de risperidona.**

Para revisar la eficacia y seguridad del aumento de risperidona para el tratamiento del trastorno depresivo mayor que no alcanzan una respuesta adecuada con antidepresivos en monoterapia, se realizó una revisión que incluyó 4 ensayos clínicos y un sub-análisis de un ensayo clínico. Así, los estudios mostraron que un aumento de dosis de risperidona puede ser eficaz y seguro cuando se usa a dosis bajas. Aunque los estudios identificados tienen un tamaño de muestra limitado, todos los estudios demostraron una mejoría en diversas escalas estandarizadas de evaluación de síntomas depresivos. Este trabajo sugiere que el uso de la risperidona como tratamiento adyuvante para la depresión resistente al tratamiento puede mejorar las tasas de respuesta y remisión.

Referencia: Owenby RK, Brown LT, Brown JN. Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. Ann Pharmacother. 2011; 45(1): 95-100. En: [Ann Pharmacother](#).

- **Tratamiento con antipsicóticos de segunda generación como monoterapia o terapia coadyuvante a los antidepresivos convencionales.**

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos de segunda generación (ASG). Se analizaron 18 ensayos clínicos aleatorizados con grupo control (placebo).

Así, en la depresión mayor los ASG, tanto en monoterapia como con terapia coadyuvante a los antidepresivos convencionales, mostraron un rápido inicio de la eficacia antidepresiva. Aunque con información limitada sobre el mantenimiento, se detectó que la monoterapia con quetiapina, la terapia adyuvante con risperidona o amisulprida retrasó significativamente el tiempo de recaída, en comparación con el placebo. En general, se observó una menor incidencia de los síntomas extrapiramidales con ASG, pero en el tratamiento con aripiprazol se observó una mayor incidencia de acatisia. El tratamiento con la combinación de olanzapina y fluoxetina, risperidona, aripiprazol, y quetiapina se asoció a una mayor probabilidad de ganar peso, comparado con el placebo. Los datos aún son insuficientes para distinguir entre diferentes ASG. Un reciente metanálisis encontró que el tratamiento coadyuvante con ASG produjo una mejora significativamente mayor que el placebo, no se identificaron diferencias en la eficacia por tipo de ASG, ni tampoco parecía afectar al efecto la duración de los ensayos o el método de valoración de resistencia al tratamiento (prospectivo o retrospectivo). Tanto el tratamiento con monoterapia como en terapia coadyuvante con ASG mostraron una mayor eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor que el placebo, pero la potenciación se utiliza más en el tratamiento de la depresión resistente. Los clínicos deben monitorizar de forma rutinaria los efectos secundarios cardiometabólicos y extrapiramidales de la terapia con ASG.

Referencia: Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24(1): 10-7. En: [Curr Opin Psychiatry](#).

- **Eficacia y la tolerabilidad del aripiprazol.**

Este artículo revisa los resultados sobre la eficacia y la tolerabilidad del aripiprazol a partir de dos ensayos controlados con grupo control (placebo), pequeños estudios y trabajos retrospectivos. Así, dosis de 2-15 mg/ día de aripiprazol mostró eficacia y buena tolerabilidad como terapia coadyuvante a los antidepresivos en los pacientes que no habían respondido a la monoterapia.

Referencia: Khan A. Current evidence for aripiprazole as augmentation therapy in major depressive disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(10): 1435-47. En: [Expert Rev Neurother](#).

- **Comparación entre la eficacia de los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina comparado con los inhibidores de la recaptación de serotonina.**

Se realizó una revisión sistemática para comparar los resultados clínicos entre los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina or sertralina) y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN: venlafaxina, duloxetina or milnacipran). Para ello se incluyeron ensayos clínicos uno a uno (head to head) y las medidas de eficacia fueron remisión y retirada del estudio (falta de eficacia, eventos adversos y número de pacientes que acabaron). Se incluyeron un total de 15 ensayos (n= 3094). Así, los análisis muestran que el tratamiento con IRSN es más efectivo (tasas de remisión) que el ISRS (OR 1,27; IC95%: 1,06-1,52). Las tasas de abandono debido a reacciones adversas fueron mayores con IRSN que los ISRS con una diferencia del 3,2% (p<0,001), mientras que no fueron significativas las diferencias entre las tasas de abandono debido a la falta de eficacia (p> 0,05).

Referencia: Machado M, Einarson TR. Comparison of Ssris and Snris in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Head-To-Head Randomized Clinical Trials." J Clin Pharm Ther 2010; 35(2): 177-88. En: [J Clin Pharm Ther](#).

- **Eficacia de la mirtazapina en la remisión.**

Revisión de ensayos clínicos que comparasen la tasa y tiempo a remisión en pacientes con depresión mayor en tratamiento con mirtazapina frente a los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). Se incluyeron 15 ensayos clínicos con doble ciego, con 1.484 pacientes con mirtazapina frente a 1.487 con ISRS. La tasa de remisión en pacientes tratados con mirtazapina fue mayor que aquellos tratados con ISRS (p<0,05) en diferentes momentos del tiempo.

Referencia: Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, van Oers HJ, Schutte AJ, Simmons JH. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. Int Clin Psychopharmacol. 2010; 25(4): 189-98. En: [Int Clin Psychopharmacol](#).

- **Tratamiento con anticonvulsivantes en la depresión mayor.**

Se ha revisado los informes publicados sobre el tratamiento anticonvulsivante para el trastorno depresivo mayor. Se analizaron en 36 informes un total de 41 ensayos. Así, los siete ensayos de menor calidad indican los beneficios de carbamazepina, lamotrigina, valproato, fundamentalmente, como tratamiento coadyuvante a los antidepresivos. Otros ensayos pequeños sugieren que el tratamiento coadyuvante con anticonvulsivantes podría ser útil para tratar la irritabilidad o agitación en el trastorno depresivo mayor. En general, estos informes proporcionan

pruebas que sugieren efectos beneficiosos de la carbamazepina, lamotrigina, valproato, sin embargo se requiere un mayor estudio, especialmente para uso a largo plazo complementario y en pacientes con trastorno depresivo mayor recurrente con irritabilidad o agitación importante.

Referencia: Vigo DV, Baldessarini RJ. Anticonvulsants in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Overview. *Harv Rev Psychiatry*. 2009; 17(4): 231-41. En: [Harv Rev Psychiatry](#).

- **Tratamientos farmacológicos de la depresión resistente en personas mayores**

Se realizó una revisión sistemática de 14 artículos que evaluaban el tratamiento de la depresión resistente en pacientes mayores de 55 años, la mayor parte ensayos abiertos y algunos controlados aleatorizados y con grupo control sin doble ciego. En general, la tasa de respuesta para todos los tratamientos activos fue del 52% (IC95% = 42% 62%, n = 381). Sólo el aumento en las dosis de litio fue evaluado en más de dos ensayos, siendo la tasa de respuesta del 42% (IC95% 21% 65%, n = 57). Dos estudios incluyeron grupo placebo (sin tratamiento adicional), encontrándose que ningún participante respondió. Otros estudios con asignación al azar, mostraron que la venlafaxina de liberación prolongada fue más eficaz que la paroxetina. Por último, el aumento de litio fue más eficaz que la fenelzina y la selegilina más eficaz que el placebo.

Referencia: Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P, et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(7): 681-8. En: [Am J Psychiatry](#).

## **Psicoterapia**

- **Efectividad del tratamiento coadyuvante con hipnoterapia cognitiva**

Eficacia de la hipnoterapia cognitiva frente a la terapia cognitivo-conductual, para ello se realizó un estudio aleatorio con un seguimiento de 16 semanas a 84 pacientes diagnosticados de depresión mayor. Se encontraron mejores resultados entre aquellos pacientes que recibieron hipnoterapia cognitiva. Ambos tratamientos mostraron mejorías significativas en los síntomas de la depresión, la ansiedad y la desesperanza, especialmente en el grupo de hipnoterapia cognitiva. Esta mejoría se mantuvo a los 6 y 12 meses de seguimiento. Los autores sugieren que se deben realizar más estudios para replicar estos resultados.

Referencia: Alladin A, Alibhai A. Cognitive hypnotherapy for depression: an empirical investigation. *Int J Clin Exp Hypnosis*. 2007; 55: 147-166. En: [Int J Clin Exp Hypnosis](#).

- **Utilidad de la psicoterapia en pacientes con depresión resistente**

Para evaluar la utilidad de la psicoterapia en pacientes con depresión resistente se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios. Así, 13 trabajos compararon 7 tratamientos únicos. La psicoterapia fue examinada como un complemento de los antidepresivos en 5 estudios y como tratamiento de sustitución en 2 estudios (n= 592). Comparando la gestión activa, en 2 ensayos (con buena calidad) mostraron un beneficio similar de complementar los antidepresivos con psicoterapia. Otro estudio mostró un beneficio en el complemento con psicoterapia (calidad media), y 2 estudios (calidad buena y mala) encontraron un beneficio similar de la sustitución de los antidepresivos por la psicoterapia. Por último, un estudio de calidad media mostró que el aumento en la dosis de litio fue más beneficioso que la psicoterapia. Con todo lo anterior, esta revisión demuestra la utilidad de la psicoterapia en el manejo de la depresión resistente al tratamiento, los profesionales de atención primaria deben considerar la psicoterapia en el tratamiento de pacientes con depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, dado que la evidencia es escasa y los ensayos tienen una calidad deficiente, se recomienda la realización de estudios para guiar la práctica.

Referencia: Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW Jr. Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review. J Gen Intern Med. 2011 Jun; 26(6): 643-50. En: [J Gen Intern Med](#).

### **No ha demostrado su eficacia:**

- **El inicio simultáneo de tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y triiodotironina no parece ser más eficaz que la monoterapia con ISRS.**

Se revisaron 4 ensayos clínicos aleatorios con doble ciego comparado (n= 444) para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la iniciación simultánea de triiodotironina (T3) e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) para la depresión mayor. No encontrándose diferencias significativas en cuanto a las tasas de remisión, respuesta o abandono del tratamiento. Estos resultados no apoyan la idea de que el inicio simultáneo de ISRS y T3 sea más eficaz que la monoterapia con ISRS.

Referencia: Papakostas GI, Cooper-Kazaz R, Appelhof BC, Posternak MA, Johnson DP, Klibanski A, et al. Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(1):19-25. En: [Int Clin Psychopharmacol](#).

- **El tratamiento con paroxetina no mostró superioridad frente al placebo en términos de eficacia y aceptabilidad.**

Se incluyeron un total de 40 ensayos clínicos (29 publicados y 11 no publicados), con un total de 3.704 pacientes con paroxetina y 2.687 con placebo. No hubo diferencia entre paroxetina y placebo en la proporción de pacientes que abandonaron el estudio por cualquier razón (RR: 0,99). Significativamente más pacientes con paroxetina abandonaron el estudio debido a efectos secundarios (RR: 1,77) o tendencias suicidas (OR: 2,55). Este estudio concluye que entre los pacientes con depresión mayor severa, el tratamiento con paroxetina no fue superior al placebo en términos de efectividad y aceptabilidad.

Referencia: Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. CMAJ. 2008; 178(3): 296-305 En: [CMAJ](#).

- **No hay evidencia de la eficacia de la terapia combinada de psicoterapia y terapia electroconvulsiva.**

Revisión sistemática para evaluar la eficacia de la terapia combinada de la psicoterapia y la terapia electroconvulsiva (TEC) en pacientes con depresión mayor. Se incluyeron un total de 6 trabajos, siendo limitada la evidencia al respecto. A pesar de ello, sugiere que esta combinación es muy prometedora y puede conferir resultados adicionales positivos y funcionales.

Referencia: McClintock SM, Brandon AR, Husain MM, Jarrett RB. A systematic review of the combined use of electroconvulsive therapy and psychotherapy for depression. J ECT. 2011; 27(3): 236-43. En: [J ECT](#).