I. Güemes
V. Guillen
J. Ballesteros

Psicoterapia frente a farmacoterapia en depresión en atención ambulatoria

Departamento de Neurociencias
Área de Psiquiatría
Universidad del País Vasco
Leioa

La depresión en Europa tiene una tasa de prevalencia del 3,9%. Una de las principales cargas de trabajo en atención ambulatoria deriva del tratamiento de los trastornos afectivos. El objetivo del presente estudio es comparar la eficacia de la psicoterapia frente a la farmacoterapia en el tratamiento de los trastornos afectivos. En la revisión sistemática llevada a cabo se han encontrado seis ensayos clínicos aleatorizados con un grupo control de píldora-placebo relevantes para nuestra investigación. Las conclusiones obtenidas en el reanálisis de los resultados de cada estudio apuntan a una eficacia comparativamente igual de los tratamientos activos y de placebo en depresiones leves. Por otro lado no se observan diferencias significativas en relación con la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos frente a los tratamientos farmacológicos en depresiones moderadas y graves. En estos casos los tratamientos activos son superiores a placebo.

Palabras clave:
Psicoterapia. Farmacoterapia. Placebo. Trastornos afectivos. Depresión. Eficacia.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(5):299-306

Psychotherapy versus drug therapy in depression in ambulatory care

Depression in Europe has a prevalence rate of 3,9%. One of the main work loads in out-patient care comes from treatment of affective disorders. The objective of the present study is to compare the efficacy of psychotherapy versus drug therapy in the treatment of affective disorders. The systematic review carried out has found 6 randomized controlled trials with a pill-placebo control group. The conclusions obtained after re-analyzing each study point out to comparatively equal efficacy of the active treatments and placebo in mild depressions. On the other hand, no significant differences were observed in relationship to the psychotherapeutic treatment effi-

cacy versus drug treatments in moderate and severe depressions, these out-performing placebo efficacy.

Key words:
Psychotherap. Drug therapy. Placebo. Affective disorders. Depression. Efficacy.

INTRODUCCIÓN

En el estudio de Paykel¹ (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders, ESMED) entre 2000 y 2002 con una muestra de 21.425 personas se observó una tasa de prevalencia del 3,9% para los trastornos del espectro depresivo.

Una de las cargas de trabajo más importante en atención ambulatoria es el tratamiento de los trastornos afectivos. La prescripción de antidepresivos de nueva generación ha mejorado el tratamiento de estos trastornos. Esto se debe principalmente a la menor frecuencia en la aparición de efectos adversos, así como a la mayor seguridad en su manejo, pero no debido a su mayor eficacia. Sin embargo, la eficacia comparativa con otras aproximaciones terapéuticas (psicoterapias breves) no ha sido evaluada adecuadamente.

En la actualidad, tanto en la práctica clínica como en la investigación, se persigue el desarrollo e implementación de la psiquiatría basada en la evidencia. Es decir, la prescripción de aquellos tratamientos que hayan demostrado eficacia y seguridad a través de ensayos clínicos aleatorizados y que *a posteriori* se han integrado en las guías clínicas tras haber sido revisados y en su caso metaanalizados. Las guías clínicas recogen los avances en relación con los tratamientos más eficaces y adecuados de un trastorno determinado. En el caso de los trastornos afectivos existen guías clínicas de alta calidad metodológica como las del National Institute for Clinical Excellence (NICE)² y las de la American Psychiatric Association (APA)³. En estas guías se pone de manifiesto la importancia de la psicoterapia en el tratamiento de la depresión. En las guías clínicas del NICE encontramos afirmaciones como «los antidepresivos no están recomendados para el tratamiento inicial de la depresión leve, ya que la *ratio* riesgo-beneficio es pobre. Tanto en la depresión leve como en la depresión moderada han de ser considerados los trata-

Correspondencia:
Itziar Güemes
Departamento de Neurociencias
Área de Psiquiatría
Universidad del País Vasco
Leioa
Correo electrónico: onbgucai@lg.ehu.es

mientos psicológicos específicamente centrados en la depresión (como, p. ej., la terapia de resolución de problemas, la psicoterapia breve cognitivo conductual y el asesoramiento) entre seis y ocho sesiones durante 10 o 12 semanas». A su vez las guías clínicas de la APA postulan que «la elección de un tratamiento psicoterapéutico frente a la farmacoterapia en la fase aguda está mediado tanto por factores clínicos (como la gravedad de los síntomas) como por otros factores (preferencias de los pacientes, análisis de coste-efectividad). Se ha de considerar el uso de una psicoterapia efectiva como único tratamiento en la depresión leve y moderada». Estas afirmaciones son recomendaciones con una confianza clínica moderada y están basadas en informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas. Sin embargo, existe un buen número de ensayos clínicos que comparan la eficacia de la farmacoterapia frente a la psicoterapia y que por tanto pueden aportar evidencia científica de primer orden.

Existen varias revisiones en torno a la eficacia comparativa de la psicoterapia frente a la farmacoterapia en el tratamiento de la depresión. La primera revisión narrativa en esta área fue la presentada por Weissman⁴. Compara la psicoterapia frente a la farmacoterapia en el tratamiento de pacientes deprimidos. Se obtuvieron resultados variables entre los estudios. De los cinco estudios que encontró, uno de ellos apunta la superioridad en la eficacia de la psicoterapia (terapia cognitiva, TC) frente a la farmacoterapia (imipramina) en el tratamiento de la depresión. Otro de los estudios halla ambas intervenciones igualmente eficaces, mientras que otros tres subrayan la superioridad de la eficacia de la farmacoterapia frente a la psicoterapia (interpersonal, grupal o de pareja) en la prevención de recaídas o reducción de síntomas.

En un metaanálisis sobre el tratamiento de la depresión unipolar en adultos se incluyeron 56 estudios⁵. Se estudiaron varios tipos de psicoterapia (terapia de conducta, terapia de aprendizaje social-interpersonal, terapia cognitiva, terapia de pareja y una combinación de terapia cognitiva, aprendizaje social y terapia de conducta) y farmacoterapia (los dos fármacos más comunes eran amitriptilina e imipramina). La comparación de la farmacoterapia frente a la psicoterapia apunta a un mayor beneficio de esta última. Sin embargo, la baja calidad metodológica de los trabajos y el estudio de las ramas de tratamiento activo por separado frente a un grupo control hacen que los resultados no sean concluyentes.

DeRubeis⁶ desarrolló un meaanálisis en pacientes con depresión grave. Los datos apuntan a la equivalencia terapéutica de la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la farmacoterapia. Este estudio ha recibido críticas por la generalización de los resultados a todos los antidepresivos⁷. Otras críticas metodológicas sugieren la posibilidad de sesgo en los datos debido a las diferentes medidas de resultado empleadas⁸, y la principal hace referencia a la inclusión de estudios sin un grupo control con placebo⁹.

Otra revisión incluyó una muestra de 883 pacientes con trastorno depresivo mayor¹⁰. El tratamiento tuvo una dura-

ción de entre 10 y 34 semanas. El análisis por intención de tratar indicó que los antidepresivos (antidepresivos tricíclicos y fenelzina) y la psicoterapia (psicoterapia cognitivoconductual e interpersonal) eran más eficaces que las condiciones de control, pero que no había diferencias entre los tratamientos activos. Los porcentajes de remisión para todos los pacientes aleatorizados y asignados a medicación, psicoterapia o condiciones de control fueron del 46,4, 46,3 y 24,4%, respectivamente. Además se perdió un número significativamente mayor de pacientes en la situación de control (54,4%) que en cada uno de los tratamientos activos con medicación (37,1%) o psicoterapia (22,2%). Sin embargo, este estudio ha sido citado entre otros motivos por haber incluido tres estudios que no tenían un grupo control de píldora-placebo¹¹.

El principal objetivo del presente trabajo es comparar la eficacia de distintos antidepresivos y distintas psicoterapias breves en el tratamiento de la depresión en atención ambulatoria. Para ello se realizó una revisión sistemática de la literatura y se recopilaron todos aquellos estudios que cumplían nuestros criterios de inclusión.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda electrónica se diseñó y desarrolló en colaboración con la Fundación Cochrane Iberoamericana. Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline (1964-2006), Embase (1974-2006), CINAHL (1982-2006), PsycINFO (1873-2006), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2005, n.º 4) y LILACS (1982-2006). La estrategia de búsqueda fue diseñada con términos en texto libre y descriptores relacionados con la intervención, su comparación (psicoterapia y agentes antidepresivos) y el problema de salud de interés (depresión). Las estrategias de búsqueda en cada base de datos electrónica pueden solicitarse a la primera autora, Itziar Güemes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con al menos tres ramas de tratamiento. Una rama de psicoterapia breve (psicoterapia estructurada con un diseño adecuado y que cumplía con el protocolo de intervención establecido y con una duración inferior a 12 semanas), otra rama de farmacoterapia (antidepresivos de cualquier familia farmacológica) y otra rama de píldora-placebo. Se excluyeron aquellos estudios que incluían otro tipo de tratamiento de control como psicoterapia con placebo, lista de espera o tratamiento usual. Los estudios debían incluir una aleatorización de los pacientes a las distintas ramas de tratamiento y una evaluación de los resultados llevada a cabo por evaluadores ajenos al personal clínico y cegados a la asignación de los pacientes a las ramas de tratamiento. Los participantes seleccionados son adultos (mayores de 18 años) con un

diagnóstico de trastorno afectivo (depresión mayor o distimia) en tratamiento agudo. Se excluyeron de nuestros análisis aquellos estudios en los que los pacientes tenían un diagnóstico de depresión psicótica, episodios maniaco-depresivos o depresión secundaria al abuso de sustancias, así como todos aquellos estudios cuyas intervenciones se desarrollaron en pacientes con depresión refractaria al tratamiento o en fases de mantenimiento y/o prevención de recaídas.

En relación a las medidas de resultado se incluyeron aquellos estudios que presentaban tasas de remisión de los síntomas depresivos y que permitían el análisis de datos por intención de tratar. La tasa de remisión debía estar basada en medidas psicométricas para las cuales existe un criterio de remisión validado, como, por ejemplo, la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS), la Escala de Montgomery-Asberg, el Inventario de Depresión de Beck o la Escala de Impresión Clínica Global.

RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Dos revisores (IG y JB) evaluaron independientemente las publicaciones obtenidas verificando el título, el resumen o ambos. Si existía alguna duda sobre la relevancia del artículo se obtuvieron copias del mismo y se evaluaron en profundidad con el fin de comprobar si cumplían o no los criterios de inclusión.

Se realizó un análisis individual de los datos de remisión basados en los datos de los análisis por intención de tratar de cada uno de los estudios. Se extractaron los resultados de los estudios en tablas de $2 \times K$, siendo K el número de ramas de tratamiento en comparación. Los análisis estadísticos del tamaño del efecto se basaron en la *odds ratio* de cada una de las ramas de tratamiento con respecto al grupo control de píldora-placebo. Las pruebas de significación se basaron en un test general de la chi al cuadrado seguido de análisis específicos para los contrastes de interés en cada uno de los estudios. Todos los análisis se realizaron con el programa Stata v.9.

RESULTADOS

Se obtuvieron seis estudios que cumplían los requisitos de inclusión planteados previamente en el apartado de métodos.

Como se puede observar en la tabla 1 los estudios encontrados muestran variabilidad en cuanto a los diagnósticos y la gravedad de los trastornos depresivos. Por otro lado se observa también variabilidad en cuanto a los antidepresivos utilizados, siendo el más común la paroxetina, así como en relación a los distintos tipos de psicoterapias, siendo la más común la terapia de resolución de problemas (TRP). En cuanto a los tiempos de tratamiento, oscilan entre las 8 y las 16 semanas. En relación a los criterios de remisión utilizados, tan sólo dos ensayos utilizan el criterio clínico establecido de una puntuación en la HDRS-17 ≤ 7 ^{12,13}, otros dos estudios utilizan

Tabla 1	Resumen de las características de los estudios incluidos					
Estudio	Elkin (1989)	Mynors-Wallis (1995)	Jarret (1999)	Williams (2000)	Barret (2001)	DeRubeis (2005)
N	239	91	108	415	239	240
Rango de edad (años)	21-60	18-65	NI	60-93	18-59	27-52
Diagnóstico	Trastorno depresivo mayor	Depresión mayor	Trastorno depresivo mayor con rasgos atípicos	Distimia o depresión menor	Distimia o depresión menor	Trastorno depresivo menor
Puntuaciones en línea de base (media, DE)	HDRS-17 19,5 (4,4)	HDRS-17 19 (4,4)	HDRS-21 20,8 (6,7)	HDRS-17 13,4 (2,7)	HDRS-17 14,2 (3,3)	HDRS-17 23,4 (2,9)
Farmacoterapia	Imipramina	Amitriptilina	Fenelzina	Paroxetina	Paroxetina	Paroxetina
Psicoterapia	TCC TIP	TRP	TC	TRP	TRP	TC
Tiempo de tratamiento (semanas)	16	12	10	11	11	8
Criterio de remisión	HDRS-17 ≤ 6 BDI ≤ 9	HDRS-17 ≤ 7	HDRS-21 ≤ 9	HDRS-17 ≤ 7	HDRS-17 ≤ 6	HDRS-17 ≤ 12

DE: desviación estándar; NI: no informado; TCC: terapia cognitivo-conductual; TC: terapia cognitiva; TIP: terapia interpersonal; TRP: terapia de resolución de problemas; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*.

el criterio más restrictivo de la HDRS-17 ≤ 6 ^{14,15}, otro estudio utiliza un criterio más laxo de la HDRS-17 ≤ 12 ¹⁶ y, por último, uno de los estudios utiliza la versión de 21 ítems y establece un criterio de la HDRS-21 ≤ 9 ¹⁷.

El estudio de Elkin et al.¹⁵ presenta un adecuado poder estadístico. La asignación de los pacientes a las distintas condiciones de tratamiento se basó en un orden aleatorizado generado por ordenador y estratificado para cada centro. Las sesiones de farmacoterapia se llevaron a cabo por un terapeuta doble ciego. El estudio tenía una muestra de 239 pacientes, de los cuales el 70% eran mujeres, con un rango de edad entre 21 y 60 años y con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron una educación mínima de octavo grado y capacidades suficientes de lectura y comprensión para cumplimentar formularios autoaplicados, criterios diagnósticos para un episodio actual de trastorno depresivo mayor y puntuación en la HDRS-17 > 14 . Los criterios de exclusión para participar en el estudio fueron alteraciones psiquiátricas específicas adicionales; dos o más rasgos esquizotípicos; historia de esquizofrenia; síndrome cerebral orgánico; retraso mental; tratamiento concurrente; presencia de una enfermedad física específica u otras contraindicaciones médicas para el uso de imipramina, y presencia de un estado clínico inconsistente con la participación en el protocolo de investigación (p. ej., riesgo suicida o necesidad de tratamiento inmediato). La duración del ensayo clínico fue de 16 semanas. En la rama de farmacoterapia se introdujo el manejo clínico para maximizar el cumplimiento y para dirigir los asuntos éticos relacionados con el uso de placebo con pacientes deprimidos. La imipramina se dio en dosis que oscilaron entre 150–185 mg/día. La duración de las sesiones fue de 45 a 60 min en la sesión inicial y de 20 a 30 min en el resto de las sesiones. En la rama de psicoterapia había dos tratamientos. El primero, la TCC¹⁸, cuyos principios básicos eran ayudar a los pacientes deprimidos a corregir sus percepciones negativas y distorsionadas sobre ellos mismos, el mundo, el futuro y los pensamientos desadaptativos subyacentes que favorecen estas cogniciones. El segundo tratamiento era la terapia interpersonal (TIP)¹⁹, cuyos objetivos eran ayudar a los pacientes a identificar y comprender mejor sus problemas interpersonales y conflictos y ayudarles a desarrollar caminos más adaptativos de relacionarse con los otros. La duración de las intervenciones era de 50 min. El grupo placebo funcionaba de la misma forma que la rama de farmacoterapia. En relación a las pérdidas o abandonos a lo largo del estudio, 77 pacientes terminaron antes de que se completara el estudio (menos de 15 semanas y/o 12 sesiones de tratamiento). Había 19 abandonos anticipados en el grupo de TCC, 19 en el grupo de imipramina y 25 en el grupo placebo. Según los autores no hay evidencia de que cada una de las psicoterapias fuera significativamente menos efectiva que el tratamiento de referencia estándar. Los datos de nuestro reanálisis (tabla 2) sugieren que la TIP y la imipramina son significativamente más eficaces que el placebo, siendo la TCC marginalmente no significativa. Por otro lado, el test de equivalencia terapéutica de los tres tratamientos activos indica que ninguno de ellos parece superior a los otros dos.

Tabla 2	Datos del estudio de Elkin et al., 1989			
Resultados	Placebo	TIP	TCC	Imipramina
Remisión	13	26	21	24
No	49	35	38	33
Total	62	61	59	57
OR (IC 95%)	1	2,8 (1,3 a 6,2)	2,1 (0,93 a 4,7)	2,7 (1,2 a 6,1)
Valor P		0,011	0,076	0,014
Valor P ajustado		0,028	0,218	0,037
Test general χ^2 (3 gl): 8,18; P: 0,042. Test TIP = TCC = imipramina. χ^2 (2 gl): 0,75; P: 0,6859. TCC: terapia cognitivo-conductual; TIP: terapia interpersonal; OR: <i>odds ratio</i> ; IC: intervalo de confianza.				

El estudio de Mynors-Wallis et al.¹² presenta un adecuado poder estadístico. Los pacientes fueron aleatorizados a los tratamientos utilizando un sistema de sobres sellados. Los pacientes y los terapeutas estaban asignados a ciegas en los tratamientos de placebo y fármacos. Se contó con una muestra de 91 pacientes, de los cuales el 77% eran mujeres, con un rango de edad entre 18 y 65 años y un diagnóstico de depresión mayor. Los criterios de inclusión fueron la presencia de estado de ánimo deprimido acompañado de al menos cuatro síntomas clave de depresión, como alteraciones del apetito, dificultades del sueño, pérdida de energía, concentración pobre, culpa, pensamientos suicidas, pérdida de interés o placer en las actividades de la vida diaria y enlentecimiento psicomotor durante al menos 2 semanas, así como una puntuación en la HDRS-17 > 13 . Los criterios de exclusión fueron: tener otra alteración psiquiátrica (distinta a la ansiedad) antes del inicio de la depresión; recibir en la actualidad algún tratamiento psicológico o farmacológico; tener síntomas psicóticos en el momento presente; contar con antecedentes de intentos suicidas serios; tener una historia de esquizofrenia; abuso reciente de alcohol o drogas, y problemas físicos que pueden excluir la indicación de tomar amitriptilina. La duración de las intervenciones fue de 12 semanas. El grupo de farmacoterapia recibía amitriptilina, la dosis era de dos cápsulas de 50 mg durante dos noches, seguidos de un incremento de 25 mg cada tercera noche hasta llegar a las seis cápsulas (150 mg). La duración de las intervenciones fue de 60 min la primera sesión y las sesiones subsiguientes de 30 min, aproximadamente. En la rama de psicoterapia se llevó a cabo la TRP. El terapeuta daba una explicación simple sobre el funcionamiento de la TRP. Después los problemas eran identificados y enumerados, las fases de la TRP eran ejemplificadas con uno de los problemas de la lista y en las subsiguientes sesiones los demás problemas eran tratados de la misma manera. El grupo placebo tenía el mismo funcionamiento que el grupo de farmacoterapia. En relación a las pérdidas o abandonos, los pacientes discontinuaron el tratamiento porque no estaban mejorando (uno en el grupo de resolución de problemas, uno en el grupo de amitriptilina y ocho en el grupo placebo) o debido a efec-

tos adversos (tres en el grupo de amitriptilina y dos en el grupo placebo). Cinco pacientes fueron borrados del grupo placebo porque no habían respondido al tratamiento. Las conclusiones de los autores fueron que la TRP era más efectiva que el placebo y tan efectiva como la amitriptilina en el tratamiento de la depresión mayor en atención primaria. Nuestros análisis (tabla 3) sugieren que la TRP es significativamente mejor que el placebo, mientras que el tratamiento farmacológico es marginalmente no significativo. El test de comparación de los dos tratamientos activos indica su equivalencia terapéutica.

En el estudio de Jarrett et al.¹⁷ los pacientes fueron aleatorizados bajo la supervisión de un estadístico, quien mantenía al personal de investigación a ciegas en la asignación (fenelzina o placebo) durante el estudio. Los evaluadores estaban a ciegas en la asignación de pacientes a tratamientos. El estudio cuenta con una muestra de 108 pacientes, de los cuales 73 son mujeres y 35 hombres, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor y rasgos atípicos según el DSM-III-R. Para entrar en el estudio era necesario cumplir con los criterios para la depresión con rasgos atípicos, incluyendo el mantenimiento del estado de ánimo reactivo, y mostrar dos o más de los siguientes factores: *a)* aumento de apetito o ganancia de peso; *b)* dormir en exceso; *c)* sensación de parálisis plomiza o pesadez extrema de brazos o piernas, mientras se está deprimido, y *d)* sensibilidad a lo largo de la vida al rechazo interpersonal, así como una puntuación en la HDRS-21 > 14 durante la intervención inicial. Los criterios de exclusión fueron la presencia de una alteración médica o un tratamiento concurrente que pudiera causar síntomas depresivos o requiriera una medicación incompatible con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); rechazo a ser aleatorizado o a mantener una dieta libre de tiramina; tener otra alteración psiquiátrica primaria comórbida; puntuación en la HDRS-21 < 14 antes de la aleatorización; no poder completar los cuestionarios; riesgo suicida; haber participado previamente en un ensayo adecuado de IMAO o terapia cognitiva. El ensayo tuvo una duración de 10 semanas. En la rama de farmacoterapia se trabajaban aspectos como el ajuste de medicación y recuento de síntomas, efectos adversos, presión arterial, peso, etc. Los

pacientes en ambas condiciones (farmacoterapia y placebo) seguían una dieta baja en tiramina. La dosis se incrementaba de manera gradual durante las 10 semanas para alcanzar una respuesta terapéutica a la fenelzina de aproximadamente 0,85 mg/kg o 1 mg/kg en pacientes que no respondían a dosis más bajas. La rama de psicoterapia estaba basada en la terapia cognitiva de Beck. Nueve pacientes aleatorizados a fenelzina no completaron el ensayo; de éstos, el psiquiatra eliminó a tres cuyos síntomas depresivos requerían un tratamiento alternativo, los otros seis abandonaron y 23 pacientes aleatorizados a la rama placebo no finalizaron el ensayo. El psiquiatra eliminó a cuatro porque sus síntomas necesitaban un tratamiento alternativo y a otros dos porque no cumplían con los requisitos del estudio. Los efectos adversos más mencionados por el grupo de fenelzina eran fatiga, sedación, insomnio, boca seca, discinesia y aumento del apetito. Más pacientes tratados con fenelzina informaron sobre efectos adversos en comparación con el grupo placebo. Según los autores, la terapia cognitiva y la fenelzina son tratamientos efectivos para pacientes con trastorno depresivo mayor y rasgos atípicos. La implicación que se desprende es que la terapia cognitiva es tan efectiva como los IMAO en el tratamiento durante la fase aguda de pacientes con trastorno depresivo mayor y rasgos atípicos, como señala nuestro reanálisis (tabla 4).

En el estudio de Williams et al.¹³ se crearon bloques y estratificaciones por lugar y diagnóstico. Se creó una tabla informatizada de reparto aleatorio. Los sobres numerados contenían los códigos de asignación. Los evaluadores que estaban a ciegas en la asignación de los pacientes al tratamiento y no estaban involucrados en los procesos de asignación o tratamiento puntuaron los instrumentos de evaluación. La muestra era de 415 pacientes, de los cuales el 41% eran mujeres, el rango de edad estaba entre 60 y 93 años, con un diagnóstico de distimia o depresión menor evaluada por el DSM-III-R y el PRIME-MD, y la gravedad de la enfermedad era de leve a moderada. Se presentaron trastornos comórbidos de ansiedad en 121 pacientes. Los criterios de inclusión suponen presencia de tres o cuatro síntomas depresivos durante 4 semanas y puntuación en la HDRS > 10. Los criterios de exclusión

Tabla 3	Datos del estudio de Mynors-Wallis et al., 1995		
Resultados	Placebo	TRP	Amitriptilina
Remisión	8	18	16
No	22	12	15
Total	30	30	31
OR (IC 95%)	1	4,1 (1,4 a 12,3)	2,9 (1 a 8,6)
Valor P		0,011	0,049
Valor P ajustado		0,017	0,089
Test general χ^2 (2 gl): 7,27; P: 0,026. Test TRP = amitriptilina; χ^2 (1 gl): 0,43; P: 0,5102. TRP: terapia de resolución de problemas; OR: <i>odds ratio</i> ; IC: intervalo de confianza.			

Tabla 4	Datos del estudio de Jarrett et al., 1999		
Resultados	Placebo	TCC	Fenelzina
Remisión	10	21	21
No	26	15	15
Total	36	36	36
OR (IC 95%)	1	3,6 (1,4 a 9,8)	3,6 (1,4 a 9,8)
Valor P		0,010	0,010
Valor P ajustado		0,017	0,017
Test general χ^2 (2 gl): 8,97; P: 0,011. Test TCC = fenelzina; χ^2 (1 gl): 0; P: 1. TCC: terapia cognitivo-conductual; OR: <i>odds ratio</i> ; IC: intervalo de confianza.			

fueron la presencia de depresión mayor, psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, abuso de alcohol u otras sustancias durante los 6 meses previos, trastorno de personalidad antisocial, trastorno límite de personalidad, alto riesgo de suicidio, alteración cognitiva moderada o grave (*Mini-Mental State Examination* de Folstein < 23), enfermedad médica con un pronóstico de menos de 6 meses de vida y pacientes actualmente en tratamiento (excepto 50 mg o menos de amitriptilina o su equivalente). El ensayo clínico tuvo una duración de 11 semanas. En la rama de farmacoterapia se trabajó el manejo de dosis, evaluación de síntomas, una revisión de los efectos adversos y apoyo general. Se comenzó con una dosis de paroxetina de 10 mg/día inicialmente; la segunda semana, 20 mg/día; desde la cuarta semana a la sexta, 30 mg/día, y desde la sexta semana a la octava, 40 mg/día (para los pacientes que mostraron una mejora parcial o no mejoraron). En cada sesión los pacientes autoinformaron la adherencia al tratamiento. La duración de las intervenciones era de 15 min. En la rama de psicoterapia se trabajaba con TRP basada en los principios cognitivo-conductuales. Se seguían tres pasos principalmente: a) los síntomas del paciente se ligan con sus problemas en la vida diaria; b) los problemas son definidos y clarificados, y c) se realiza un intento de solucionar los problemas de manera estructurada. La duración de las intervenciones fue de 1 h en la primera sesión y 30 min en las siguientes sesiones. En el grupo placebo el manejo fue igual que en el grupo de paroxetina. En relación con las pérdidas y abandonos en el grupo de paroxetina, 17 personas no recibieron ningún tratamiento y 14 fueron eliminadas. En el grupo de TRP ocho personas no recibieron ningún tratamiento y 17 fueron eliminadas. En el grupo placebo ocho personas no recibieron ningún tratamiento y 13 se eliminaron. Las conclusiones de los autores fueron que no pueden recomendar la TRP para personas mayores con depresión menor o distimia. La farmacoterapia con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) era efectiva en el tratamiento de personas mayores con depresión menor o distimia. Sin embargo, nuestro reanálisis de los datos primarios de eficacia del estudio (tabla 5) señala que en la muestra estudiada ninguno de los tratamientos activos es significativamente superior a placebo.

El estudio de Barrett et al.¹⁴ es metodológicamente similar al estudio anterior, salvo la comparación por edad de los pacientes incluidos. La muestra estudiada fue de 239 pacientes, de los cuales el 63,9% eran mujeres y el 36,1% eran hombres, con un rango de edad entre los 18 y los 59 años y con un diagnóstico de distimia o depresión menor, con una gravedad de leve a moderada. Los trastornos de ansiedad comórbida evaluados por el PRIME-MD en la línea de base estaban presentes en aproximadamente el 25% de los pacientes, pero con diferencias no significativas entre los tres grupos. Los criterios de inclusión eran el diagnóstico de distimia o depresión menor (tres de los nueve síntomas del DSM-II-R para depresión mayor; uno de estos ha de ser estado de ánimo deprimido o anhedonia y ha de estar presente durante al menos 4 semanas) y una HRDS-17 $\geq$ 10; los pacientes han de estar en tratamiento en atención primaria, tener una dirección estable

Tabla 5

Datos del estudio de Williams et al., 2000

Resultados	Placebo	TRP	Paroxetina
Remisión	53	54	52
No	87	84	85
Total	140	138	137
OR (IC 95%)	1	1,1 (0,65 a 1,7)	1 (0,62 a 1,6)
Valor P		0,260	0,249
Valor P ajustado		1	1

Test general χ^2 (2 gl): 0,06; P: 0,971. Test TRP = paroxetina; χ^2 (1 gl): 0,04; P: 0,8415. TRP: terapia de resolución de problemas; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

y estar localizables por teléfono. Los criterios de exclusión incluían el diagnóstico de depresión mayor durante la evaluación inicial o durante los 6 meses previos; uso presente de antidepresivos, con la excepción de aquellos pacientes que están tomando 50 mg o menos de amitriptilina, o un uso equivalente para el dolor crónico, la migraña o la fibromialgia si el paciente está dispuesto a abandonar este fármaco 2 semanas antes de repetir la evaluación y durante el estudio; uso actual de hipérico; el régimen dietético Phen-Fen o las benzodiazepinas eran también excluyentes; estar recibiendo cualquier forma de psicoterapia o asesoramiento; presencia de cualquiera de las siguientes condiciones psiquiátricas: psicosis, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo; trastorno bipolar; abuso de alcohol o sustancias durante los 6 meses previos; trastorno antisocial de la personalidad; trastorno de la personalidad límite; riesgo suicida grave; alteración cognitiva moderada o grave; enfermedad médica terminal y embarazo. La duración del ensayo fue de 11 semanas. La farmacoterapia trabajaba el manejo de dosis, evaluación de síntomas, revisión de efectos adversos y apoyo general. La paroxetina se iniciaba con 10 mg/día y se aumentaba durante la segunda semana a 20 mg/día. Entre la cuarta semana y la sexta la dosis podía volver a incrementarse a 30 mg/día y durante la sexta semana y la octava a 40 mg/día. La duración de las intervenciones era de unos 10 o 15 min. La TRP tenía una duración de 1 h en la primera visita y 30 min en las siguientes vistas. El grupo placebo se manejaba de la misma manera que el de paroxetina. En el grupo de paroxetina seis pacientes discontinuaron el tratamiento por efectos adversos y un paciente por enfermedad médica; 23 pacientes con al menos una visita discontinuaron el tratamiento por otras razones. Según los autores la paroxetina y en un menor grado la TRP mejoraron la remisión de la distimia más que el uso del placebo y el manejo clínico inespecífico. Para la depresión menor las tres intervenciones eran igualmente efectivas, de manera que el manejo clínico general es una opción de tratamiento apropiada. Nuestro reanálisis agrupando las categorías de distimia y depresión menor (tabla 6) señala que en la muestra estudiada ninguno de los tratamientos activos es superior al placebo.

En el estudio de DeRubeis et al.¹⁶ los pacientes y el farmacoterapeuta permanecieron a ciegas en cuanto al contenido de las píldoras. Tras 8 semanas de farmacoterapia la condición de doble ciego se rompía (excepto para el evaluador) y desaparecía por requerimientos éticos la rama de píldora-placebo. El estudio tenía una muestra de 240 pacientes, de los cuales el 59% eran mujeres y el 41% eran hombres, con un rango de edad entre 27 y 52 años y con una gravedad de la enfermedad de moderada a grave. El 90% de los pacientes tenían una depresión crónica o recurrente. Existía una comorbilidad con trastornos de ansiedad en el 53% de los casos, trastorno por estrés postraumático en el 17%, trastornos de la conducta alimentaria en el 17%, abuso de sustancias o dependencia y trastornos de personalidad en el 57%. Los criterios de inclusión eran el diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo con el DSM-IV; rango de edad entre 18 y 70 años; habla inglesa; voluntad y capacidad para dar el consentimiento informado; HDRS-17 $\geq$ 20. Los criterios de exclusión suponían historia de trastorno bipolar; abuso de sustancias o dependencia donde se evalúa la necesidad de tratamiento; psicosis presente o pasada; otro trastorno del eje I del DSM-IV en el que se evalúe la necesidad de un tratamiento de forma preferente frente a la depresión; uno de los tres trastornos excluidos del eje II del DSM-IV juzgados como poco aconsejables para el tratamiento bajo investigación; riesgo de suicidio que requiera hospitalización inmediata; condición médica que contraindique las medicaciones del estudio; no respuesta a un ensayo de paroxetina adecuadamente diseñado en el año anterior. El ensayo clínico tuvo una duración de 16 semanas. La farmacoterapia estaba acompañada de: a) manejo médico: educación sobre medicaciones, ajuste de dosis y discusión de efectos adversos, y b) manejo clínico: revisión del funcionamiento de los pacientes en las esferas más amplias de la vida, apoyo breve mediante asesoramiento y dar consejo de manera limitada. Todos los pacientes empezaron con paroxetina 10-20 mg/día; esta dosis fue aumentada en 10-20 mg basada en la tolerancia, la respuesta y la ocurrencia de efectos adversos, hasta un máximo de 50 mg/día en la sexta se-

mana o hasta la observación de la reducción significativa de síntomas. Para los pacientes que no cumplían los criterios de respuesta a las 8 semanas se llevaba a cabo un aumento con carbonato de litio o desipramina. Las sesiones iniciales duraban entre 30 y 45 min. Las siguientes sesiones duraban unos 20 min. Las sesiones de terapia cognitiva tenían una duración de 50 min y su frecuencia era semanal. El grupo placebo recibía el mismo manejo que el grupo de farmacoterapia. Se perdieron 13 pacientes en la rama de farmacoterapia, nueve pacientes en la rama de terapia cognitiva y dos en el grupo placebo; ocho pacientes de la rama de farmacoterapia y dos del grupo placebo se eliminaron debido a efectos adversos. Según los propios autores la terapia cognitiva puede ser tan efectiva como la medicación para el tratamiento inicial de la depresión moderada o grave, pero este grado de efectividad puede depender del alto grado de experiencia del terapeuta. Nuestros análisis secundarios señalan que la rama de farmacoterapia es significativamente mejor que la de placebo, mientras que la terapia cognitiva es marginalmente no significativa, si bien ambas ramas activas de tratamiento presentan una equivalencia terapéutica (tabla 7).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El análisis de los datos obtenidos permite perfilar varias conclusiones y apreciaciones en cuanto a la eficacia comparativa de la psicoterapia frente a la farmacoterapia en atención ambulatoria. Si analizamos los datos en base a la gravedad de la depresión los resultados varían de una manera sugerente. Tanto el estudio de Barrett et al.¹⁴ como el estudio de Williams et al.¹³ presentan índices de gravedad más leves, ya que los diagnósticos incluidos en estos estudios son la depresión menor y la distimia y presentan los menores valores de la HDRS en la línea de base. En base a nuestros reanálisis no existen diferencias significativas en ninguno de estos estudios entre las tres ramas de tratamiento (paroxetina, TRP y placebo), de lo que podemos deducir que las tres intervenciones son igualmente efectivas en el tratamiento de la

Tabla 6	Datos del estudio de Barrett et al., 2001		
Resultados	Placebo	TRP	Paroxetina
Remisión	37	40	45
No	44	40	35
Total	81	80	80
OR (IC 95%)	1	1,2 (0,64 a 2,27)	1,5 (0,82 a 2,8)
Valor P		0,583	0,181
Valor P ajustado		1	0,359
Test general χ^2 (2 gl): 1,82; P: 0,403. Test TRP = paroxetina; χ^2 (1 gl): 0,63; P: 0,4286; TRP: terapia de resolución de problemas.			

Tabla 7	Datos del estudio de DeRubei et al., 2005		
Resultados	Placebo	TCC	Paroxetina
Remisión	15	26	60
No	45	34	60
Total	60	60	120
OR (IC 95%)	1	2,3 (1,1 a 5)	3,0 (1,5 a 6)
Valor P		0,036	0,002
Valor P ajustado		0,067	0,002
Test general χ^2 (2 gl): 10,31; P: 0,006. Test TCC = paroxetina; χ^2 (1 gl): 0,71; P: 0,3991; TCC: terapia cognitivo-conductual.			

depresión y la distimia y que, por tanto, el manejo clínico puede ser una intervención suficiente para el tratamiento de este tipo de alteraciones. Sin embargo, los autores hacen un análisis de subgrupos en base a los diagnósticos y a la estratificación por centros, por lo que sus conclusiones difieren de las nuestras e indican que en el tratamiento de la depresión menor las tres intervenciones tienen una eficacia comparable, mientras que las ramas activas son mejores que el placebo sólo en el grupo de distimia.

En relación a los estudios donde se trabaja con depresiones más graves^{12,15-17}, todos ellos concluyen que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia de las ramas de psicoterapia (TCC, terapia cognitiva, TIP y TRP) frente a las ramas de farmacoterapia (antidepresivos tricíclicos, IMAO y ISRS) en el tratamiento de la depresión mayor. Tanto la psicoterapia como la farmacoterapia son más eficaces que el tratamiento con placebo. Nuestros análisis apoyan de manera sólida las conclusiones de los autores. Hallamos valores marginalmente no significativos para la rama de amitriptilina (valor ajustado P: 0,089) en el estudio de Mynors-Wallis¹², la rama de terapia cognitiva en el estudio de Elkin¹⁵ (valor ajustado P: 0,218) y la rama de terapia cognitiva en el estudio de DeRubeis¹⁶ (valor ajustado P: 0,067); sin embargo, el test general para la igualdad de tratamientos activos en los tres estudios señala que su diferencia no es estadísticamente significativa.

Un análisis en relación con las tasas de pérdidas y abandonos de los estudios comunicados por los propios autores nos permite observar que el cómputo general de abandonos para los seis estudios debido a efectos adversos era superior para los grupos de placebo y farmacoterapia frente a las ramas de psicoterapia.

Las conclusiones aquí planteadas abren una serie de cuestiones en cuanto al tratamiento de los trastornos afectivos en el medio ambulatorio: ¿es necesario tratar las depresiones leves (depresión menor y distimia) o es suficiente con el mero manejo clínico?, ¿por qué no tratamos usualmente las depresiones moderadas o incluso graves (trastorno depresivo mayor) con psicoterapia en el medio ambulatorio?, ¿puede la psicoterapia asegurar una mayor adherencia al tratamiento que la farmacoterapia y por tanto unos mejores resultados a medio y largo plazo?

Pese a la dificultad para ofrecer respuestas concluyentes a estas cuestiones invitamos a clínicos e investigadores a continuar profundizando en esta área con el fin de obtener mejores evidencias acumulativas sobre la eficacia comparativa de psicoterapias estructuradas y de tratamientos farmacológicos en los distintos ámbitos de atención sanitaria y respecto a la diferente gravedad de los trastornos depresivos.

AGRADECIMIENTOS

Estudio financiado por la Universidad del País Vasco (1/UPV 002121.327E-15860/2004) y el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (200411049).

BIBLIOGRAFÍA

1. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:411-23.
2. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. *Clinical Guideline* 2004:23.
3. Karasu T, Gelenberg A, Wang P, Merriam A. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (review). *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl.):1-45.
4. Weissman M. The Psychological treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:1261-9.
5. Steinbrueck SM, Maxwell SE, Howard G. A Meta-analysis of psychotherapy and drug therapy in the treatment of unipolar depression with adults. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:856-63.
6. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999;156:1007-13.
7. Taylor MA. Medication treatment versus cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1025-6.
8. Reinceke MA, Ewell Foster CJ, Rogers GM, Weill R. Medication or psychotherapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1528-9.
9. Klein D. Flawed meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1204-11.
10. Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry* 2002;159:1354-60.
11. Rifkin A. Comparing depression treatments. *Am J Psychiatry* 2003;160:1186-7.
12. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ* 1995;310:441-5.
13. Williams JW, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284:1519-26.
14. Barrett JE, Williams JW, Oxman TE, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract* 2001;50:405-12.
15. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
16. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:409-16.
17. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D, Witt-Browder A, Kraft D, Risser RC. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:431-7.
18. Beck AT, Rush A, Shaw B, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford; 1979.
19. Klerman GL, Weissman M, Rounsaville BJ, Chevron E. *Interpersonal psychotherapy of depression*. New York: 1984.