

Eficacia del uso de psicoestimulantes como terapia de aumento versus la monoterapia con antidepresivos en el trastorno depresivo mayor: revisión sistemática

Yesenia Lindeman Vergara¹, Carlos Montaña Olmos¹

1. Médico psiquiatra – Instituto Colombiano del Sistema Nervioso – Clínica Montserrat

Correspondencia: yesselindeman@gmail.com

Resumen

Introducción: El tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor (TDM) alcanza remisión solo en 30% con una primera línea de antidepresivo, haciéndose necesario implantar diferentes estrategias de tratamiento.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia de aumento con psicoestimulantes en comparación con la monoterapia con antidepresivos en pacientes con TDM.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura, de experimentos clínicos aleatorizados y controlados que comparan el uso de terapia de aumento con psicoestimulantes versus la monoterapia con antidepresivos. Desenlaces evaluados: cambio en puntaje en escala de depresión, remisión, respuesta, eventos adversos, puntaje en dominios específicos y mejoría en la condición clínica global. Búsqueda en las bases de datos: MEDLINE, CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y otras fuentes.

Resultados: Se obtuvieron 1.907 registros. Cinco estudios cumplieron los criterios para ser admitidos en la síntesis cualitativa: tres utilizaron modafinil y dos Lisdexanfetamina (LDX). Todos utilizaron inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) como antidepresivo de base. Uno de los estudios reportó mejoría con el uso de modafinil + antidepresivo en comparación con el placebo + antidepresivo. El resto de estudios no mostraron eficacia comparativa. Ninguno de los estudios reportó eventos adversos graves o aumento significativo de los mismos.

Conclusiones: No hubo evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre la eficacia del uso de psicoestimulantes como terapia de aumento en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Sin embargo, en síntomas específicos como la somnolencia, fatigabilidad y funciones ejecutivas sí se encontró eficacia del modafinil y LDX en comparación con el antidepresivo solo.

Palabras clave: trastorno depresivo mayor, depresión, psicoestimulantes, tratamiento de la depresión, terapia de aumento.

Summary

Introduction: Pharmacological treatment of major depressive disorder (MDD) achieves remission in only 30% with a first line antidepressant. Thus, it is necessary to implement different treatment strategies.

Objective: Evaluate the efficacy of augmentation therapy with psychostimulants compared to monotherapy with antidepressants in patients with MDD.

Methods: Systematic literature review of randomized controlled trials comparing the augmentation therapy with psychostimulants versus monotherapy with

antidepressants. Outcomes: change in score on depression scale, remission, response, adverse events, score in specific domains and improvement in the clinical global condition. Database search: MEDLINE, CENTRAL - Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase and other sources.

Results: 1907 records were obtained. Five studies met the criteria to be admitted in the qualitative synthesis: three of modafinil and two Lisdexamfetamine (LDX). All used serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) as a base antidepressant. One of the studies reported improvement with the use of modafinil + antidepressant compared to placebo + antidepressant. The other studies did not show comparative efficacy. None of the studies reported serious adverse events or a significant increase adverse reaction.

Conclusions: There was insufficient evidence to make a recommendation on the efficacy of the use of psychostimulants as augmentation therapy in the treatment of major depressive disorder. However, in specific symptoms such as drowsiness, fatigability and executive functions, modafinil and LDX efficacy was found in comparison with antidepressant alone.

Key words: major depressive disorder, depression, psychostimulants, treating depression, augmentation therapy.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una patología que causa morbilidad y mortalidad y que aflige a personas de todas las edades y razas. Esta patología conlleva a disminución en la calidad de vida de las personas y los familiares de quien padecen este trastorno, repercutiendo en altos gastos por el uso de recursos en salud, y aumento en años de vida perdidos por discapacidad (1). La OMS estima que alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo sufren de un episodio de depresión mayor cada año. Los resultados del estudio sobre la carga mundial de las enfermedades (Global Burden of Disease, GBD) efectuado por la OMS demostraron que la depresión unipolar es la principal causa de años de vida perdidos por discapacidad (APD) y que en 1990 a esta afección le correspondió el 10,5% de los APD en el mundo (1,2). En Estados Unidos cerca de 18 millones de personas han tenido al menos

un episodio de depresión y con un riesgo en la vida de padecer depresión de alrededor de 17 % (2). Alrededor del 15% de las personas con depresión mayor se suicida (3,4).

El TDM tiene una tendencia a recurrir. Se calcula que 50-85% de los pacientes que sufren un episodio sufrirán otro. Cuando se administra un tratamiento adecuado, el pronóstico para un episodio depresivo es favorable y la mayoría de los pacientes vuelven al funcionamiento normal una vez que el episodio ha limitado. Sin embargo, en 20-30% de los casos la remisión es incompleta y algunos pacientes persisten con síntomas depresivos (5,6).

El manejo farmacológico con antidepresivos ha permitido disminuir el sufrimiento y la discapacidad generada por este trastorno. La evidencia obtenida en los ensayos clínicos

controlados muestra que la respuesta y la remisión se dan en una forma más eficaz en los grupos tratados con antidepresivos vs aquellos que son tratados con placebo (7,8). A pesar de la aparición de diferentes moléculas la tasa de remisión sigue siendo limitada, llegando a la remisión solo en un 30% de los pacientes tratados con una primera línea de medicamento antidepresivo (9,10).

El objetivo del tratamiento tradicionalmente ha sido alcanzar una respuesta terapéutica, definida como una disminución del 50% de los síntomas medidos en una escala, sin embargo, el objetivo final debería ser la remisión completa de los síntomas (8,9,10). A pesar de la suficiente disponibilidad de agentes antidepresivos de diferentes tipos, a la fecha solo el 30% de los pacientes tratados con un primer tratamiento antidepresivo muestran una remisión sintomática, y una recuperación funcional significativa (9,10).

Adicionalmente, la federación mundial de psiquiatría biológica (WFBSP) indica que hasta un 50% de los pacientes no respondedores a un primer antidepresivo también fallarán a responder en un segundo tratamiento, pudiendo llevar a una depresión resistente al tratamiento (DRT), la cual se define como una falla para responder a dos o más antidepresivos en el episodio actual (11). Se entiende como una terapia de aumento la adición de un segundo agente después de una respuesta incompleta en monoterapia con antidepresivos para lograr la remisión, en la mayoría de los estudios el agente de aumento no es un antidepresivo en sí mismo, aunque un pequeño grupo usan un segundo antidepresivo aprobado por la FDA (11,12).

Debido a la limitación en la respuesta terapéutica con antidepresivos (13), se han

diseñado diferentes estrategias para mejorar la eficacia, como es la terapia aumento, la cual consiste en el uso de otros grupos farmacológicos diferentes a los antidepresivos (14). En la actualidad se ha popularizado el uso "off label" de psicoestimulantes sin que se cuente con un adecuado respaldo en la literatura (15,16).

Existen múltiples estrategias de aumento incluyendo el uso de litio, hormona tiroidea, antipsicóticos. Los psicoestimulantes también se usan comúnmente como aumento para la terapia antidepresiva, pero esta estrategia de tratamiento no está tan estudiada en comparación con los anteriores (17-25). En este contexto, surge la pregunta ¿Cuál es la eficacia del uso de psicoestimulantes como terapia de aumento en comparación con la monoterapia con antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor?

El propósito de este estudio fue evaluar a través de una revisión sistemática de la literatura de experimentos clínicos aleatorizados y controlados la eficacia de la terapia de aumento con psicoestimulantes.

Métodos

El presente es un estudio secundario tipo revisión sistemática de la literatura. Se incluyeron experimentos aleatorizados controlados (ECA) que comparaban el uso de terapia de aumento con psicoestimulantes versus la monoterapia con antidepresivos, indexados en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE y otras fuentes (búsqueda en bola de nieve de las referencias de los estudios incluidos).

Se incluyeron los ECA con población mayor de 18 años diagnosticados con Trastorno depresivo mayor (TDM) por DSM-IV y CIE-10. Se excluyeron estudios que incluían

pacientes con terapia de aumento previa, depresión resistente a tratamiento, diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos, depresión bipolar, trastornos psicóticos, comorbilidad con trastornos neurocognitivos mayores, retardo mental,

consumo de sustancias psicoactivas, antecedente de comorbilidad médica, además de estudios con insuficiente calidad metodológica o que utilizaron antidepresivos y psicoestimulantes como terapia inicial.

Los desenlaces contemplados fueron: cambio en puntaje en escala de depresión, remisión, respuesta, eventos adversos, puntaje en dominios específicos y mejoría en la condición clínica global.

Se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo para experimentos clínicos controlados de la Colaboración Cochrane.

Tipo de estudio

Estudio integrativo tipo revisión sistemática de experimentos clínicos controlados aleatorizados.

Población de referencia y muestra

Estudios aleatorizados controlados de pacientes con diagnóstico por DSM-IV y CIE-10 de trastorno depresivo mayor.

Participantes

Adultos (mayores de 18 años).

Tipos de intervenciones

- Terapia de aumento: antidepresivo + psicoestimulante.
- Antidepresivos (monoterapia).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Estudios que incluyan población con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, mayores de 18 años.

- Estudios que comparen monoterapia con antidepresivos y terapia de aumento con estimulantes.

- Estudios que comparen desenlace en términos de mejoría en las escalas de depresión.

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Criterios de exclusión

- Estudios que incluyan pacientes con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos, o depresión bipolar, y/o trastornos psicóticos.

- Estudios que incluyan pacientes con comorbilidad con trastornos neurocognitivos mayores, retardo mental, pacientes consumo de sustancias psicoactivas.

- Paciente con antecedente de comorbilidad médica (entendido como cáncer, VIH, lesión cerebral).

- Pacientes con diagnóstico de depresión resistente a tratamiento.

- Pacientes quienes hayan recibido terapia de aumento previa.

- Estudios con insuficiente calidad metodológica.

- Estudios que utilizaron antidepresivos y psicoestimulantes como terapia inicial.

Búsqueda de la literatura.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE. La búsqueda de la literatura se desarrolló a través de la metodología PICO según los términos Mesh/Desc:

- Población: Adultos con depresión mayor

- Intervención: antidepresivos, estimulantes, dopaminérgicos, aumento de tratamiento refractario de depresión, Modafinil (Vigil,

Provigil, Sparlon, Alertecc, Vigia, Modiodal)
 Armodafinil (Neoresotyl, Nuvigil)
 Methylphenidate (Metadate, Equasym,
 Methylin, Concerta, Phenidylate, Ritalin,
 Ritaline, Ritalin-SR, Ritalin SR, Centedrin,
 Daytrana) amphetamines (2,5-Dimethoxy-
 4-Methylamphetamine, 3,4-
 Methylenedioxyamphetamine,
 Amphetamine, Dextroamphetamine,
 Iofetamine, Methamphetamine,
 Benzphetamine, N-Methyl-3,4-
 methylenedioxyamphetamine, p-
 Chloroamphetamine, p
 Hydroxyamphetamine, Phentermine,
 Chlorphentermine, Mephentermine,
 lisdexanfetamine)

- Comparación: Efectividad.

- Desenlace: Primarios: Respuesta, remisión,
 cambio en puntaje de escala, efectos
 adversos,

Secundarios: cambio en dominios cognitivos
 y de activación en las escalas.

Búsquedas electrónicas

Realizamos una combinación de vocabulario
 controlado (MeSH) y términos de texto libre,
 con operadores booleanos. No se utilizaron
 límites de idioma de publicación o estado de
 publicación. Utilizamos la estrategia
 Cochrane altamente sensible para RCTs
 (ECA).

Búsqueda de otras fuentes

Para identificar estudios adicionales se
 realizó búsqueda en bola de nieve de las
 referencias de los estudios incluidos.

Extracción de datos y análisis

Selección de estudios

Los estudios fueron considerados para la
 inclusión a través de la evaluación del título y
 del resumen. La selección de los estudios fue
 realizada por dos investigadores

independientes y los desacuerdos se
 resolvieron por consenso.

Extracción de datos

Los datos se extrajeron de los diferentes
 estudios incluidos de acuerdo a los desenlaces
 de interés mencionados anteriormente. Se
 realizó una extracción pareada y se
 resolvieron diferencias por consenso.

Evaluación de riesgo de sesgo

Se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo
 para experimentos clínicos controlados de la
 Colaboración Cochrane. La evaluación del
 riesgo de sesgo se realizó de manera
 independiente por dos autores.

Medidas del efecto de la intervención

Se utilizaron las siguientes medidas de efecto:

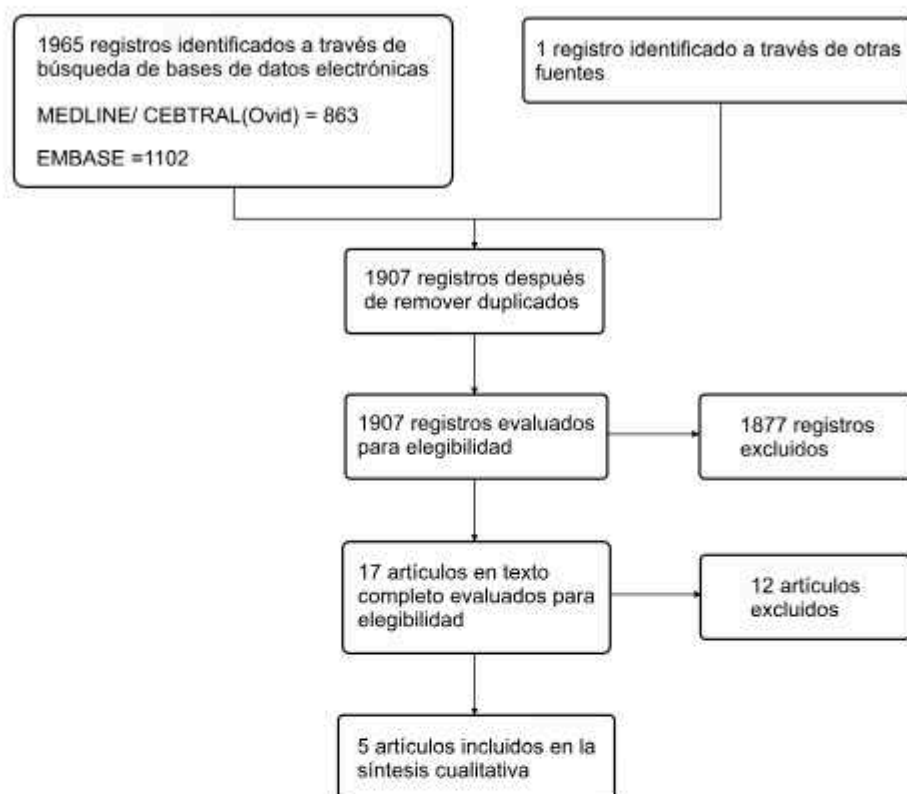
- Razón de tasas de incidencia.
- Tasas de incidencia.
- Razón de tasas de mortalidad.
- Efectividad.
- Razón de riesgos.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Se identificaron 1.966 referencias y se
 escanearon 1.907 tras excluir duplicados. Se
 evaluaron 17 referencias en texto completo.
 De estas, cinco estudios cumplieron los
 criterios de inclusión para ser admitidos en la
 síntesis cualitativa y se excluyeron los doce
 estudios restantes por no cumplir estos
 criterios. De los cinco estudios incluidos tres
 utilizaron Modafinil, dos Lisdexanfetamina
 (LDX) y todos los estudios utilizaron ISRS
 como antidepresivo de base.

Los resultados de la búsqueda y el proceso de
 selección se presentan en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.**Tabla 1. Características de estudios incluidos**

| Autor | Año | Intervención | Antidepresivo | Esquema | País | Seguimiento | Edad (años) |
|------------|------|--------------------------|---------------|----------------|------|-------------|-------------|
| Abolfazli | 2011 | Modafinil 400 mg/día | Fluoxetina | M+F vs. P+F | Irán | 6 semanas | 20-55 |
| DeBattista | 2003 | Modafinil 100-400 mg/día | De base | M+A vs. P+A | EEUU | 6 semanas | 19-64 |
| Fava | 2005 | Modafinil 200 mg/día | De base | M+A vs. P+A | EEUU | 8 semanas | 18-65 |
| Madhoo | 2014 | LDX 20-70 mg/día | De base | LDX+A vs. P+A | EEUU | 9 semanas | 18-55 |
| Trivedi | 2013 | LDX 20-50 mg/día | Escitalopram | LDX +E vs. P+E | EEUU | 6 semanas | 38 ± 10 |

M: Modafinil, LDX: lisdexanfetamina desilato, E: Escitalopram, F: fluoxetina, P: Placebo, A: Antidepresivo. EEUU: Estados Unidos.

Estudios incluidos

Los 5 estudios incluidos evaluaron terapia de aumento con modafinil y lisdexanfetamina: Abolfazli 2011 (26), De Battista 2003 (27), Fava 2005 (28), Madhoo 2014 (29), Trivedi 2013 (30). El estudio de Abolfazli incluyó fluoxetina de base, el de Trivedi escitalopram y el resto de los estudios incluyó el antidepresivo de base que tuvieran los sujetos al ingreso del estudio (De Battista, Fava y Madhoo).

Población

Los estudios incluidos reclutaron sujetos entre los 18 y 65 años, con periodos de seguimiento entre 6 y 9 semanas. Se incluyeron estudios realizados en Estados Unidos e Irán (Tabla 1).

Intervención

Los estudios incluidos utilizaron modafinil y lisdexamfetamina dimesilato.

Desenlaces

La mayoría de los estudios reportaron cambio en el puntaje en la escala de depresión (Hamilton), así como en subdominios de la escala (fatigabilidad). Se reportó respuesta al tratamiento y remisión. Se reportaron los eventos adversos.

Comparaciones

La mayoría de los estudios comparó la intervención (modafinil/LDX) adicional a terapia antidepresiva con terapia antidepresiva adicional a placebo.

Riesgo de sesgo en estudios incluidos

Los estudios de Abolfazli 2011 y Madhoo 2014 tuvieron bajo riesgo de sesgo de selección por una adecuada generación de la secuencia aleatoria y un buen ocultamiento de la misma. Los estudios restantes no proporcionaron información suficiente para evaluar el riesgo de sesgo.

Los cinco estudios incluidos no proporcionaron información suficiente para evaluar la calidad y las características del enmascaramiento, por lo cual el riesgo de sesgo de realización y detección es no claro.

Los estudios incluidos tuvieron una baja tasa de pérdidas al seguimiento, las cuales fueron reportadas adecuadamente, por lo que el riesgo de sesgo de desgaste es bajo.

Los estudios de Abolfazli 2011, Madhoo 2014 y Trivedi 2013 realizaron un adecuado reporte del protocolo, por lo cual el riesgo de sesgo es bajo.

El estudio de Abolfazli 2011 fue financiado por una institución académica por lo que se considera de bajo riesgo de otros sesgos. Los cuatro estudios restantes (De Battista 2003, Fava 2005, Madhoo 2014, Trivedi 2013) fueron financiados por la industria farmacéutica por lo que se consideran de alto riesgo de sesgo.

Modafinil

Los estudios que incluyeron modafinil fueron tres en total. De los cuales un estudio utilizó fluoxetina como medicamento antidepresivo únicamente (26), los otros estudios utilizaron el antidepresivo de base que recibieron los sujetos previamente (27, 28).

Los desenlaces que se evaluaron en el estudio de Abolfazli (26) fueron el cambio en el puntaje de la escala Hamilton, el puntaje en el dominio de fatigabilidad, el porcentaje de remisión, el porcentaje de respuesta al tratamiento y la presencia de diferentes eventos adversos.

En el estudio de De Battista 2003, se evaluaron como desenlaces el cambio en el puntaje de la escala Hamilton (17 y 21 ítems),

cambio en los dominios de somnolencia y fatigabilidad, mejoría de la impresión clínica global (CGI-C) y la presencia de eventos adversos (27).

Por último, el estudio de Fava 2005 tuvo como desenlaces el cambio en el puntaje de depresión (MADRS), cambio en los dominios de fatigabilidad, somnolencia y porcentaje de remisión y eventos adversos (28).

Comparación modafinil + fluoxetina comparado con fluoxetina + placebo

El estudio de Abolfazli 2011 comparó modafinil más fluoxetina comparado con placebo más fluoxetina (26).

El cambio en el puntaje de la escala de Hamilton se evaluó en la sexta semana de tratamiento. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el cambio del puntaje Hamilton en el grupo de

modafinil comparado con el control, siendo mayor la reducción en el grupo de intervención. Adicionalmente, se observaron diferencias significativas en los puntajes de los dominios depresión y fatigabilidad a favor del grupo tratado con modafinil (Tabla 2).

Respuesta al tratamiento y remisión

Al comparara el porcentaje de sujetos que presentaron remisión en el grupo de modafinil comparado con el control, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de intervención. Lo anterior, también se evidenció para el desenlace de respuesta al tratamiento (Tabla 3).

Seguridad

Se evaluaron diferentes eventos adversos, no se reportó ningún evento adverso mayor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 4).

Tabla 2. Comparación de puntajes en dominios de escala al final del estudio con modafinil + fluoxetina (intervención) versus placebo + fluoxetina (control)

| Autor | Año | Grupo intervención n | Puntaje escala [media (DE)] | Grupo control n | Puntaje escala [media (DE)] | Valor de p |
|------------------------------|------|-------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|------------|
| Dominio Depresión | | | | | | |
| Abolfazli | 2011 | 22 | 5.56 (1.54) | 22 | 7.66 (1.79) | P=0.003 |
| Dominio Fatigabilidad | | | | | | |
| Abolfazli | 2011 | 22 | 1.10 (0.31) | 22 | 1.42 (0.50) | P=0.01 |

DE: Desviación estándar

Tabla 3. Comparación de remisión y respuesta al tratamiento con modafinil + fluoxetina (intervención) versus placebo + fluoxetina (control)

| Autor | Año | Grupo intervención n | Eventos n (%) | Grupo control n | Eventos n (%) | Valor de p |
|---------------------------------|------|-------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------|
| Remisión | | | | | | |
| Abolfazli | 2011 | 22 | 8 (36) | 22 | 0 (0) | P=0.003 |
| Respuesta al tratamiento | | | | | | |
| Abolfazli | 2011 | 22 | 21 (95) | 22 | 12 (54) | P=0.003 |

Tabla 4. Eventos adversos con modafinil + fluoxetina (intervención) versus placebo + fluoxetina (control)

| Evento adverso | Autor | Año | Grupo intervención | Eventos n (%) | Grupo control | Eventos n (%) |
|------------------------|-------------|------|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| | | | n | | n | |
| Cefalea | De Battista | 2003 | 69 | 15 (22) | 67 | 8 (12) |
| Nerviosismo | De Battista | 2003 | 69 | 14 (20) | 67 | 3 (4) |
| Insomnio | De Battista | 2003 | 69 | 13 (19) | 67 | 9 (12) |
| Infección | De Battista | 2003 | 69 | 7 (10) | 67 | 8 (12) |
| Diarrea | De Battista | 2003 | 69 | 5 (7) | 67 | 5 (7) |
| Rinitis | De Battista | 2003 | 69 | 5 (7) | 67 | 4 (6) |
| Ansiedad | De Battista | 2003 | 69 | 5 (7) | 67 | 4 (6) |
| Somnolencia | De Battista | 2003 | 69 | 5 (7) | 67 | 4 (6) |
| Hipertensión | De Battista | 2003 | 69 | 5 (7) | 67 | 0 (0) |
| Nausea | De Battista | 2003 | 69 | 3 (4) | 67 | 5 (7) |
| Astenia | De Battista | 2003 | 69 | 2 (3) | 67 | 8 (12) |
| Mialgia | De Battista | 2003 | 69 | 1 (1) | 67 | 4 (6) |
| Cefalea | Fava | 2005 | 158 | 21 (13) | 153 | 24 (16) |
| Nausea | Fava | 2005 | 158 | 15 (9) | 153 | 3 (2) |
| Mareo | Fava | 2005 | 158 | 11 (7) | 153 | 3 (2) |
| Boca seca | Fava | 2005 | 158 | 10 (6) | 153 | 5 (3) |
| Naso-faringitis | Fava | 2005 | 158 | 9 (6) | 153 | 5 (3) |
| Insomnio | Fava | 2005 | 158 | 7 (4) | 153 | 7 (5) |
| Diarrea | Fava | 2005 | 158 | 6 (4) | 153 | 10 (7) |
| Infección respiratoria | Fava | 2005 | 158 | 5 (3) | 153 | 9 (6) |
| Hipertensión | Fava | 2005 | 158 | 4 (3) | 153 | 7 (5) |

Comparación modafinil + antidepresivo comparado con antidepresivo + placebo

Dos estudios compararon modafinil adicional al antidepresivo de base contra placebo adicional a antidepresivo de base (27, 28).

Cambio en puntaje de la escala de depresión

La escala de Hamilton de 21 ítems y la medición de 17 ítems se utilizó en el estudio de De Battista 2003 para evaluar el cambio en

la severidad, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5).

En el estudio de Fava 2005, se utilizó la escala MADRS para evaluar el cambio en la severidad de la depresión, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5).

El cambio en el puntaje de la escala de Hamilton se evaluó en la sexta semana de tratamiento. No se encontraron diferencias

Tabla 5. Comparación del cambio en puntaje de la escala de depresión con modafinil + antidepressivo (intervención) versus placebo + antidepressivo (control)

| Autor | Año | Grupo intervención n | Cambio puntaje [media (DE)] | Grupo control n | Cambio puntaje [media (DE)] | Valor de p |
|--------------------------|------|-------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|------------|
| De Battista ^a | 2003 | 68 | -6,94 (0,67) | 67 | -6,40 (0,76) | NS |
| De Battista ^b | 2003 | 68 | -6,10 (0,56) | 67 | -5,57 (0,70) | NS |
| Fava ^c | 2005 | 156 | -6,2 (7,8) | 152 | -4,5 (8,4) | P=0,1 |

DE: Desviación estándar. NS: No significativa diferencia. ^a Hamilton Rating Scale for Depression – 21 items; ^b Hamilton Rating Scale for Depression – 17 items; ^c Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

estadísticamente significativas entre el cambio del puntaje Hamilton en el grupo de modafinil comparado con el control (Tabla 5). El cambio en el puntaje de la escala MADRS no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos (Tabla 5).

Adicionalmente, no se observaron diferencias significativas en los puntajes de las escalas de depresión y fatigabilidad a favor del grupo tratado con modafinil.

Respuesta al tratamiento y remisión

El estudio de De Battista 2003 utilizó el instrumento CGI-C para evaluar la mejoría en la condición general de los sujetos. Al comparar los dos grupos no se encontraron diferencias significativas (27).

Seguridad

Se evaluaron diferentes eventos adversos, no se reportó ningún evento adverso mayor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 4).

Lisdexamfetamina (LDX)

Comparación lisdexamfetamina + antidepressivo comparado con antidepressivo + placebo

Dos estudios compararon lisdexamfetamina adicional al antidepressivo de base contra

placebo adicional a antidepressivo de base (29, 30).

Cambio en puntaje de la escala de depresión

El estudio de Trivedi 2013 utilizó la escala MADRS, Hamilton y QIDS-SR para evaluar el cambio en la severidad, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 6).

En el estudio de Madhoo 2014, se utilizó la escala MADRS para evaluar el cambio en la severidad de la depresión, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6).

Respuesta al tratamiento y remisión

El estudio de Madhoo 2014 utilizó el instrumento CGI-C para evaluar la mejoría en la condición general de los sujetos. Al comparar los dos grupos no se reportaron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de remisión entre los grupos en el estudio de Trivedi 2013 (29, 30).

Seguridad

Se evaluaron diferentes eventos adversos, no se reportó ningún evento adverso mayor. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 7).

Tabla 6. Comparación del cambio en puntaje de la escala de depresión con LDX + antidepresivo (intervención) versus placebo + antidepresivo (control)

| Autor | Año | Grupo intervención n | Cambio puntaje [media (DE)] | Grupo control n | Cambio puntaje [media (DE)] |
|----------------------|------|-------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Madhoo ^a | 2014 | 60 | -5,1 (5,94) | 59 | -2,9 (5,44) |
| Trivedi ^a | 2013 | 65 | -7,1 (IC 90% -8,7 a -5,6) | 64 | -4,9 (IC 90% -6,4 a -3,3) |
| Trivedi ^b | 2013 | 65 | -4,9 (IC 90% -6,0 a -3,9) | 64 | -4,0 (IC 90% -5,1 a -2,9) |
| Trivedi ^c | 2013 | 65 | -2,4 (IC 90% -3,1 a -1,6) | 64 | -1,2 (IC 90% -2,0 a -0,4) |
| Trivedi ^d | 2013 | 65 | 2,4 (IC 90% 2,2 a 2,6) | 64 | 2,6 (IC 90% 2,4 a 2,8) |

DE: Desviación estándar. ^a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); ^b Hamilton Rating Scale for Depression – 17 items; ^c QIDS-SR; ^d CGI-I.

Tabla 7. Eventos adversos con LDX + Antidepresivo (intervención) versus Placebo + Antidepresivo (control)

| Evento adverso | Autor | Año | Grupo intervención n | Eventos n (%) | Grupo control n | Eventos n (%) |
|----------------|---------|------|-------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| Cefalea | Madhoo | 2014 | 71 | 16 (22,5) | 72 | 11 (15,3) |
| Boca seca | Madhoo | 2014 | 71 | 11 (15,3) | 72 | 6 (8,3) |
| Insomnio | Madhoo | 2014 | 71 | 10 (14,1) | 72 | 2 (2,8) |
| Irritabilidad | Madhoo | 2014 | 71 | 9 (12,7) | 72 | 5 (6,9) |
| Ansiedad | Madhoo | 2014 | 71 | 6 (8,5) | 72 | 4 (5,6) |
| Nausea | Madhoo | 2014 | 71 | 5 (7,0) | 72 | 4 (5,6) |
| Fatiga | Madhoo | 2014 | 71 | 4 (5,6) | 72 | 4 (5,6) |
| Hiperhidrosis | Madhoo | 2014 | 71 | 4 (5,6) | 72 | 0 (0) |
| Somnolencia | Madhoo | 2014 | 71 | 4 (5,6) | 72 | 2 (2,8) |
| Diarrea | Madhoo | 2014 | 71 | 2 (2,8) | 72 | 4 (5,6) |
| Sinusitis | Madhoo | 2014 | 71 | 1 (1,4) | 72 | 4 (5,6) |
| Alguno | Trivedi | 2013 | 88 | 53 (60,2) | 85 | 42 (49,4) |
| Boca seca | Trivedi | 2013 | 88 | 10 (11,4) | 85 | 0 (0) |
| Cefalea | Trivedi | 2013 | 88 | 10 (11,4) | 85 | 4 (4,7) |
| Insomnio | Trivedi | 2013 | 88 | 4 (4,5) | 85 | 6 (7,1) |

Discusión

El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia de los psicoestimulantes como terapia de aumento con antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Para tal fin se realizó una revisión sistemática de la literatura, en la que se incluyeron estudios controlados aleatorizados de diferentes nacionalidades.

Existe evidencia que respalda el uso de diferentes sustancias en la terapia de aumento para el manejo del trastorno depresivo mayor, entre las más estudiadas están el litio, los antipsicóticos y la hormona tiroidea (17). Los profesionales de la salud en los últimos años han aumentado el uso de psicoestimulantes con fines de terapia de aumento, sin que se cuente con las debidas aprobaciones para esto o con la evidencia científica que respalde esta conducta.

Aunque la búsqueda de la literatura acerca del uso de psicoestimulantes como estrategia de aumento para el manejo de trastorno depresivo mayor es extensa, los estudios controlados aleatorizados que lleven a una mejor evidencia científica son limitados, encontrándose un importante número de estudios que no son reportados en texto completo, limitando aún más la posible evidencia científica de calidad sobre el tema (14-25).

Posterior a aplicar los respectivos criterios de selección en el total de estudios encontrados, solo cinco permitieron cumplir con el objetivo trazado. La mayoría de los estudios fueron realizados en Estados Unidos y uno en Irán, incluyendo población de ambos géneros en edades entre los 18 a 65 años, y con tiempos de aplicación entre 6 a 9 semanas (26-30).

Es de importancia clínica resaltar que todos los estudios incluidos utilizaron Inhibidores de la receptación de serotonina como terapia de base, lo que implica una limitación de este estudio para generalizar los resultados obtenidos en la práctica clínica, debido a que en la actualidad existe una tendencia al uso de otros grupos antidepresivos.

Aunque existen otras moléculas que son consideradas como psicoestimulantes, en el presente análisis los estudios de estas no cumplieron con los criterios mínimos de selección. Solo dos moléculas (modafinil, lisdexamfetamina) fueron incluidas, no permitiendo que este análisis arroje datos para justificar el uso de otros agentes que desde años atrás han sido utilizados, como por ejemplo el metilfenidato. La amplia disparidad que muestran estos fármacos en cuanto a la eficacia no permite una recomendación de clase y obliga a su evaluación de forma individual.

Evaluando las metodologías y los posibles riesgos de sesgo en los estudios incluidos, encontramos que llama la atención la falta de información tanto en aspectos como reporte del protocolo, aleatorizaciones y cegamiento de los participantes. Adicionalmente cuatro de los cinco estudios incluidos son financiados por la industria farmacéutica (27-30). Estas deficiencias metodológicas implican que los resultados obtenidos sean evaluados a la luz de estas falencias, disminuyendo la confiabilidad de la información aportada por estos estudios controlados aleatorizados.

De los 5 estudios incluidos 3 utilizaron modafinil (26, 27, 28), y los dos restantes lisdexamfetamina (29, 30). Los resultados encontrados con la utilización de modafinil

son contradictorios ya que uno de los estudios (26), reporta mejoría significativa en la sintomatología depresiva según escala de Hamilton, además de diferencia significativa en los dominios de fatigabilidad; mientras que los otros (27, 28)) no encontraron diferencias significativas en el uso de modafinil en comparación con el placebo. Se debe tener en cuenta que el estudio que reportó mejoría (26) tiene como limitantes dos aspectos, por un lado, la muestra es reducida y por otro utilizan únicamente fluoxetina como antidepressivo, lo que limita la aplicabilidad de este resultado en la práctica clínica con respecto al uso de otros antidepressivos.

Dos de los estudios incluidos utilizaron lisdexamfetamina (LDX) como estrategia de aumento, reportaron que no hubo cambios significativos en la severidad de la depresión con el uso de esta molécula, basados en las escalas de medición aplicadas. Además según lo reportado por uno de los estudios tampoco se encontró una mejoría significativa en las condiciones clínicas generales del sujeto (29, 30).

El uso de LDX y Modafinil como terapia de aumento muestra un perfil de seguridad óptimo. Ninguno reportó eventos adversos mayores y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al perfil de eventos adversos del grupo control.

Al evaluar los estudios incluidos encontramos que el uso de LDX y modafinil mejoran algunos síntomas específicos como la somnolencia y fatigabilidad. Sin embargo, no son eficaces como terapia de aumento en el tratamiento de la depresión mayor ni en la mejoría del funcionamiento clínico global de los sujetos estudiados. Lo anterior limita su

uso al manejo de estos síntomas y no del cuadro depresivo global.

A diferencia de lo reportado en las conclusiones de los artículos evaluados en los que sus autores recomiendan el uso de estos agentes como terapia de aumento, nuestra evaluación de los resultados muestra que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la intervención de aumento y el placebo que permita hacer dicha recomendación.

A pesar que el modelo teórico soporta el uso de estimulantes para el tratamiento de la depresión mayor basado en su acción sobre las monoaminas, y justificado por los efectos positivos en modelos animales, la evidencia encontrada en esta revisión no permite validar dicha teoría (22, 25).

Existen múltiples reportes en la literatura de estudios abiertos que muestran la utilidad de algunos psicoestimulantes como terapia de aumento en el manejo del trastorno depresivo mayor (15, 16, 18, 19, 21, 23, 24). Sin embargo, nuestros hallazgos, obtenidos exclusivamente a partir de estudios controlados aleatorizados, concuerdan con una revisión sistemática del 2008 realizada por Cochrane que afirma que los psicoestimulantes no son eficaces para el tratamiento de la depresión mayor, si no que su acción se limita a unos síntomas específicos (16).

La información aportada por los estudios controlados aleatorizados respecto al uso de psicoestimulantes como terapia de aumento en depresión mayor es muy heterogénea, además de presentar problemas en la calidad metodológica e intervenciones no comparables, razón que impide proseguir con un meta-análisis.

Dentro de las limitaciones que existen para esta revisión se encuentra la falta de disponibilidad de datos concernientes a estudios que eran susceptibles de ser incluidos, los cuales no se reportaron en texto completo, lo que hizo necesario su exclusión de este trabajo.

Se requieren otros estudios que evalúen la eficacia de los psicoestimulantes en combinación con otros grupos de antidepressivos diferentes a los ISRS, además de incluir otras moléculas de amplio uso en la práctica clínica como el metilfenidato o nuevas moléculas como el armodafinil.

Conclusiones

No existe evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre la eficacia del uso de psicoestimulantes como terapia de aumento en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Sin embargo, en síntomas específicos como la somnolencia, fatigabilidad y funciones ejecutivas sí se encontró eficacia del modafinil y LDX en comparación con el antidepressivo solo.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática evidencian que el uso de LDX y modafinil es seguro y bien tolerado, y su utilización no origina un aumento de eventos adversos estadísticamente significativo respecto a la monoterapia con antidepressivo.

Referencias

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42.

2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (nCS-r). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.

3. Möller H. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108(s418):73-80.

4. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57(4):311-7.

5. Kennedy N, Paykel E. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Journal of affective disorders*. 2004;80(2):135-44.

6. Keller MB, Lavori PW, Rice J, Coryell W, Hirschfeld RM. The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *Am J Psychiatry*. 1986;143(1):24-8.

7. Bauer M, Helmchen H. General principles of the treatment of depressive and manic disorders. *Contemporary psychiatry*. Berlin: Springer; 2001.

8. Stahl SM. *Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder*: New York, NY: Cambridge university press; 2000.

9. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve

- depression (STAR*D) study. *Psychiatric Clinics of North America*. 2003;26(2):457-94.
10. Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–1917.
11. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part I: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013;14(5):334-85.
12. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl 4):1-45.
13. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2002;27(4):241.
14. Papakostas GI. Examining the evidence on augmentation with atypical antipsychotics. New York, NY: Cambridge Univ Press; 2007.
15. Masand PS, Anand VS, Tanquary JF. Psychostimulant augmentation of second-generation antidepressants: a case series. *Depression and anxiety*. 1998;7(2):89-91.
16. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *The Cochrane Library*; 2008.
17. Bauer M, Döpfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999;19(5):427-34.
18. Linet LS. Treatment of a refractory depression with a combination of fluoxetine and d-amphetamine. *Am J Psychiatry*. 1989;146(6):803-4.
19. Patkar AA, Masand PS, Pae C-U, Peindl K, Hooper-Wood C, Mannelli P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):653-6.
20. Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC, Fallu A, Camacho F, Binder CE. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):87.
21. Fava M, Thase ME, DeBattista C, et al. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:153-9.
22. Wisor J, Eriksson K. Dopaminergic-adrenergic interactions in the wake promoting mechanism of modafinil. *Neuroscience*. 2005;132(4):1027-34.
23. Thase ME, Fava M, DeBattista C, Arora S, Hughes RJ. Modafinil augmentation of SSRI therapy in patients with major depressive

disorder and excessive sleepiness and fatigue: a 12-week, open-label, extension study. *CNS spectrums*. 2006;11(02):93-102.

24. Vaishnavi S, Gadde K, Alamy S, Zhang W, Connor K, Davidson JR. Modafinil for atypical depression: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment.

Journal of clinical psychopharmacology. 2006;26(4):373-8.

25. Ferraro L, Fuxe K, Agnati L, Tanganelli S, Tomasini MC, Antonelli T. Modafinil enhances the increase of extracellular serotonin levels induced by the antidepressant drugs fluoxetine and imipramine: a dual probe microdialysis study in awake rat. *Synapse*. 2005;55(4):230-41.

26. Abolfazli R, Hosseini M, Ghanizadeh A, Ghalchiha A, Tabrizi M, Raznahan M, Gholizadeh M, Akhondzadeh S. Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. *Depress Anxiety*. 2011;28(4):297-302.

27. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1057-64.

28. Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):85-93.

29. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, Sambunaris A, Wu J, Trivedi MH, Anderson CS, Lasser R. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(6):1388-98.

30. Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, Lasser R, Geibel BB, Gao J, Sambunaris A, Patkar AA. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):802-9.