

La combinación de benzodiazepinas con antidepresivos es más efectiva que los antidepresivos solos para el tratamiento de la depresión mayor en fase temprana

Combination of benzodiazepines with antidepressants is more effective than antidepressants alone for the treatment of early major depression.

Comentado de:

Ogawa, Y. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 6. Art. No.: CD001026. DOI:10.1002/14651858.CD001026.pub2.*¹

Introducción

La ansiedad coexiste con frecuencia con la depresión, y agregar benzodiazepinas (BZD) al tratamiento antidepresivo es una práctica habitual para tratar a los pacientes con depresión mayor. Sin embargo, se necesita más evidencia para determinar si este tratamiento combinado es más efectivo y no es más nocivo que los antidepresivos solos.

Objetivos

Evaluar los efectos de la combinación de antidepresivos con benzodiazepinas en comparación con los antidepresivos solos para la depresión mayor en adultos.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Trastornos Mentales Comunes (Cochrane Common Mental Disorders Group's Controlled Trials Register; CCMDCTR), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE, Embase y PsycINFO hasta mayo de 2019. También se hicieron búsquedas en el portal de ensayos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en ClinicalTrials.gov para identificar todos los estudios publicados o en curso.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que compararon el tratamiento combinado de antidepresivos y benzodiazepinas versus antidepresivos solos para pacientes adultos con depresión mayor. Se excluyeron los estudios que administraron de manera concurrente terapias psicosociales. El tratamiento combinado debía durar al menos cuatro semanas.

Obtención y análisis de los datos

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, de acuerdo con los criterios del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Higgins 2011²). Se analizaron los datos por intención de tratar. Las variables de resultado continuas de gravedad de la depresión y ansiedad se combinaron mediante las diferencias de medias estandarizadas (DME), con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Para los resultados de eficacia dicotómicos se calculó el cociente de riesgos (CR) con su IC 95%. Con respecto al resultado primario de aceptabilidad, solo se dispuso de las tasas generales de abandonos para todos los estudios.

Resultados principales

Se identificaron diez estudios publicados entre 1978 y 2002 que incluyeron 731 participantes. Seis estudios utilizaron antidepresivos tricíclicos (ATC), dos estudios utilizaron inhibidores selectivos

de la recaptación de serotonina (ISRS), un estudio utilizó otros antidepresivos heterocíclicos y un estudio utilizó ATC o antidepresivos heterocíclicos.

El tratamiento combinado de benzodiazepinas más antidepresivos fue más efectivo que los antidepresivos solos para mejorar la severidad de la depresión en la fase temprana (cuatro semanas) (DME -0,25; IC 95%: -0,46 a -0,03; diez estudios, 598 participantes; evidencia de calidad moderada), pero no hubo diferencias entre los tratamientos en la fase aguda (de cinco a 12 semanas) o en la fase continua (más de 12 semanas). Con respecto a la aceptabilidad del tratamiento, no hubo diferencias entre el tratamiento combinado y los antidepresivos solos (CR 0,76; IC 95%: 0,54 a 1,07; diez estudios, 731 participantes; evidencia de calidad moderada).

En cuanto a la respuesta y remisión de la depresión, el tratamiento combinado fue más efectivo que los antidepresivos solos en la fase temprana (CR 1,34; IC 95%: 1,13 a 1,58; diez estudios, 731 participantes) y (CR 1,39; IC 95%: 1,03 a 1,90; diez estudios, 731 participantes), respectivamente. No hubo evidencia de diferencias en la fase aguda, ni en la fase continua.

En cuanto a la severidad de la ansiedad en la fase temprana, no hubo evidencia de diferencias entre el tratamiento combinado y los antidepresivos solos (DME -0,76; IC 95%: -1,67 a 0,14; tres estudios, 129 participantes).

En relación a los efectos adversos, las tasas de abandono fueron menores para el tratamiento combinado que para los antidepresivos solos (CR 0,54; IC 95%: 0,32 a 0,90; diez estudios, 731 participantes; evidencia de calidad moderada). Sin embargo, los participantes en el grupo de tratamiento combinado informaron al menos un efecto adverso más a menudo que los participantes que recibieron antidepresivos solos (CR 1,12; IC 95%: 1,01 a 1,23; siete estudios, 510 participantes; evidencia de calidad moderada). El riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos fue incierto.

Conclusiones de los autores

El tratamiento combinado de antidepresivos más benzodiazepinas fue más efectivo que los antidepresivos solos para mejorar la severidad, la respuesta y la remisión de la depresión en la fase temprana. Sin embargo, estos efectos no se mantuvieron en la fase aguda ni en la fase continua.

La evidencia (de calidad moderada) de los efectos beneficiosos de agregar una BZD a un antidepresivo en la fase temprana se debe equilibrar de manera sensata con los posibles daños. Se necesitan ensayos controlados aleatorios pragmáticos a largo plazo para comparar el tratamiento combinado contra la monoterapia con antidepresivos en la depresión mayor.

Fuente de Financiamiento/Conflicto de interés de los autores: Algunos de sus autores declararon recibir fondos de investigación y honorarios por conferencias.



Comentario

Esta es la actualización 2019 de una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2001 y actualizada previamente en 2005. Esta actualización sigue un nuevo protocolo para ajustarse a las guías metodológicas Cochrane más recientes, con la inclusión de las tablas de resumen de los hallazgos y el uso de la estrategia GRADE para valorar la confianza en la evidencia¹.

Si bien el tratamiento combinado de antidepresivos más benzodiazepinas fue más efectivo que los antidepresivos solos para mejorar la severidad, la respuesta y la remisión de la depresión en la fase temprana, los beneficios de agregar una BZD deben equilibrarse con sus daños potenciales que incluyen la tolerancia, la dependencia fisiológica, la sedación, los efectos amnésicos, la velocidad psicomotora alterada y el aumento del riesgo de sufrir accidentes³.

Se podría establecer una correlación temporal en cuanto al uso de BZD y la ecuación riesgo/beneficio. A menor duración, el empleo de esta terapia concomitante parece más eficaz y seguro (relación riesgo/ beneficio favorable). Las normas para realizar un uso racional de las BZD promueven su utilización por períodos breves, intentando no superar las 4 semanas. A partir de este lapso comienzan a detectarse los riesgos asociados a su uso⁴.

Otros estudios sugieren que el uso a corto plazo de las BZD no altera la función cognitiva de los pacientes con trastorno depresivo mayor⁵.

Los pacientes de edad avanzada constituyen una población de riesgo para el uso de BZD, por lo que se deben extremar los cuidados a la hora de su prescripción, teniendo en cuenta posibles interacciones farmacológicas, el riesgo de caídas y la presencia de deterioro cognitivo, entre otros⁴.

También es importante tener en cuenta que, si bien se puede prescribir cualquier BZD de manera complementaria con un antidepresivo, se prefieren agentes de vida media intermedia de alta potencia (por ejemplo, clonazepam o lorazepam), con un metabolismo más simple y menos metabolitos activos que pueden, por lo tanto, tener un menor riesgo de sedación y problemas psicomotores. Entre las BZD, el clonazepam se ha estudiado con frecuencia combinado a un antidepresivo, mostrando una eficacia superior a la monoterapia^{6,7}.

Conclusiones de la comentadora

El resultado de esta revisión, en la cual la adición de una BZD al tratamiento con antidepresivos solo fue más efectiva en la fase temprana, nos sirve como una herramienta más para apoyar y promover su uso en el corto plazo, manteniendo una relación riesgo - beneficio favorable, y teniendo en cuenta siempre el contexto de cada paciente.

Avendaño Y. La combinación de benzodiazepinas con antidepresivos es más efectiva que los antidepresivos solos para el tratamiento de la depresión mayor en fase temprana. *Evid Actual Pract Ambul.* 2019;22(2):e002012. Comentado de: Ogawa Y. et al Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression (Review)Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 6. Art. No.: CD001026. DOI: 10.1002/14651858.CD001026.pub2.PMID: 31158298

Referencias

1. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression; 2019. Available from: 10.1002/14651858.CD001026.pub2.
2. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 (updated march 2011) ed. The Cochrane Collaboration; 2011.
3. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2001;(2):001026. Available from: 10.1002/14651858.CD001026.
4. Álvaro Danza, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. *Arch Med interna.* 2009;39(4):103–107. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>.
5. Duan Y, Wei J, Geng W, Jiang J, Zhao X, Li T, et al. The effect of short-term use of benzodiazepines on cognitive function of major depressive disorder patients being treated with antidepressants. *Journal of Affective Disorders.* 2019; Available from: 10.1016/j.jad.2019.05.059.
6. Papakostas GI, Clain A, Ameral VE, Baer L, Brintz C, Smith WT, et al. Fluoxetine-clonazepam cotherapy for anxious depression: An exploratory, post-hoc analysis of a randomized, double blind study. *International Clinical Psychopharmacology.* 2010; Available from: 10.1097/YIC.0b013e32833205a4.
7. Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR, Network SR. Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? *Journal of affective disorders.* 2002 aug;70(3):251–9.