

FACULTAD DE EDUCACIÓN Y DEPORTE
Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte
Curso: 2021-2022

**Actividad física en personas con depresión resistente
o no remitida a tratamiento**

AUTOR/A: Unai Ramirez de la Piscina Lopez de Briñas

DIRECTOR/A: Sara Maldonado Martín

Fecha, 15 de enero de 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	1
1. Introducción	2
2. Objetivos	4
3. Métodos	5
3.1. Identificación y selección de los estudios	5
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	5
3.3. Base de datos y estrategia de búsqueda utilizada	6
3.4. Selección de datos y extracción	7
3.5. Parámetros de resultados	7
3.6. Evaluación de calidad	7
3.7. Análisis estadístico	8
4. Resultados	8
5. Discusión	14
5.1. Limitaciones del estudio	15
6. Conclusión	16
7. Referencias bibliográficas	16

Actividad física en personas con depresión resistente o no remitida a tratamiento

RESUMEN

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es analizar los efectos del ejercicio físico (EF) como estrategia complementaria del tratamiento farmacológico de las personas con depresión resistente a tratamiento (DRT).

Métodos: Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed y tras emplear los criterios de inclusión, se utilizaron un total de seis artículos científicos escritos en inglés. Todos ellos son estudios clínicos aleatorizados a partir del año 2000, en los cuales personas con DRT realizan una intervención con un programa de EF mientras continúan con el tratamiento farmacológico.

Resultados: Los resultados de los estudios indican la relación de mejoría en la enfermedad DRT en las personas que la padecen cuando realizan EF junto a los fármacos habitualmente administrados. Estas mejoras abarcan desde los síntomas de la enfermedad mental, tales como la tristeza, pérdida de interés o placer y falta de autoestima, hasta la calidad de vida y la funcionalidad psicosocial de las personas. Entre los resultados, se observa una mejoría notable en los anteriores aspectos gracias a los programas de EF llevados a cabo en las intervenciones.

Conclusión: El EF parece ser una estrategia interesante, efectiva, con bajo coste y poco arriesgada para las personas con DRT. Aun así, hoy en día no hay suficientes estudios o información sobre este tema que respalden y adopten un programa de ejercicio específico. Es por ello por lo que existe una necesidad de seguir indagando y profundizando en este ámbito.

PALABRAS CLAVE: Depresión resistente a tratamiento; Depresión mayor; Ejercicio físico.

1. INTRODUCCIÓN

La depresión es la enfermedad mental más común en todo el mundo. Se calcula que más de 300 millones de personas sufren depresión, lo que equivale al 4,4% de la población mundial, siendo considerada como la principal causa de discapacidad (World Health Organization, 2017). La depresión se caracteriza por la presencia de signos y síntomas que afectan gravemente al estado anímico y a la actividad diaria; tales como la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito y sensación de cansancio.

El suicidio y la depresión están altamente correlacionados, más del 60% de las personas que se suicidan padecen depresión mayor (Ribeiro et al., 2018). Distintas fuentes afirman que estadísticamente existen más mujeres que hombres que sufren de depresión. Según la Entrevista Nacional de la Salud, en el año 2017, en España, el diagnóstico de depresión en mujeres duplicó al de los hombres- 9,2% en mujeres, frente al 4,0% en hombres (Cabezas-Rodríguez et al., 2020).

Una de cada tres personas en los Estados Unidos padecerá mínimo un episodio depresivo durante su vida. La edad media del comienzo de la enfermedad son los 25 años, aunque puede darse a cualquier edad (Rakel, 1999). Sabemos bien que la depresión mayor es más frecuente entre las personas de bajo nivel socioeconómico y bajo nivel de educación. Las personas sin pareja, separadas o divorciadas y las que provienen de un entorno rural o que no tienen una familia intacta, también tienen mayor probabilidad de sufrirla (Qureshi & Al-Bedah, 2013). Otro factor de gran importancia es el sedentarismo. Las personas sedentarias tienden a tener numerosas enfermedades crónicas, en este caso también la depresión. Varios estudios han demostrado la asociación estadísticamente significativa entre sedentarismo y el riesgo de desarrollar depresión mayor (Zhai et al., 2015).

Para tratar la depresión mayor, lo más común y efectivo es tratarlo con fármacos antidepresivos; siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina los más prescritos. Aun así, frecuentemente estos tratamientos son ineficaces; solo el 33% de las personas remiten con el primer fármaco administrado, el 47% responden al tratamiento sin llegar a remitir y el 20% no obtienen ninguna respuesta (Mura et al., 2014). Los casos no remitidos son más complejos de tratar, y generalmente se conocen como depresión resistente a tratamiento (DRT).

El término DRT, no dispone de una definición universal aceptada. No existe consenso general en su conceptualización, lo que dificulta y limita el desarrollo de las directrices de los hallazgos. Las diferentes interpretaciones han hecho que resultados de investigaciones o revisiones

sistemáticas sean complejas para la práctica clínica. La definición más común es aquella que reúne la no remisión a “dos o más” fármacos antidepresivos adecuadamente administrados en un tiempo apropiado. Cabe resaltar que, en la literatura reciente, también se utiliza solamente “uno o más” fármacos, a los que no remite la persona en un tiempo apropiado. Por ello, es importante aclarar de cuantos fármacos se trata, ya que existen medicamentos mejores para cada fase (Gaynes et al., 2020).

Los costes tanto directos como indirectos aumentan significativamente entre depresión mayor y depresión resistente a tratamiento. Las hospitalizaciones son seis veces más costosas y doblemente frecuentes en la DRT (Gaynes et al., 2020). El objetivo de las terapias es remitir los síntomas o restablecer la eutimia (*i.e., fase de normalidad entre episodios de depresión*). Normalmente, se cuantifica con la escala de Hamilton (HDRS) siendo la remisión igual o mayor de 7 puntos (Ionescu et al., 2015). En principio, la DRT es un término relativamente engañoso, ya que las personas no es que sean “resistentes” al tratamiento, sino que la heterogeneidad de la condición implica que no estén recibiendo el tratamiento que se ajusta a su condición individual. Así, no es que ellas no puedan responder a la medicación antidepresiva, sino que existe una incapacidad clínica para emparejar a las personas deprimidas con el tratamiento específico (Ionescu et al., 2015).

Reconociendo que sólo una de cada tres personas deprimidas logra la remisión con su primer medicamento antidepresivo, se debe anticipar la posibilidad de requerir medidas adicionales siempre que se inicie un tratamiento farmacológico antidepresivo. Hay que considerar varias opciones y adaptarlas a cada paciente. En concreto, las opciones actuales consisten en cambiar de terapia, aumentarla, combinarla u optimizarla. Al final del cuarto nivel, el 67% de las personas consiguen remitir (Ionescu et al., 2015).

Hoy en día, no se ha llegado a identificar la estrategia óptima para la DRT. Existen tratamientos no farmacológicos que pueden ayudar, aunque no hay intervenciones que respalden estas ideas. Entre ellos podemos identificar algunos como; psicoterapia, estimulación cerebral profunda, terapia musical y ejercicio físico (EF) (Gartlehner et al., 2017).

En este sentido, se plantea la necesidad de realizar una revisión sistemática centrada en la efectividad del EF, como programa coadyuvante para tratar la DRT. Los fármacos antidepresivos son un tratamiento básico y esencial, y aunque a menudo no son totalmente eficaces, es muy probable que el EF tenga un papel complementario en el tratamiento. Otras estrategias farmacológicas complementarias o aumentativas tienen riesgo de interacciones entre medicamentos, efectos secundarios y no suelen dar buenos resultados (Mura et al., 2014). Por

ello, una estrategia para aplicar el EF como programa complementario se presenta como algo seguro, sin efectos secundarios, de bajo coste y con resultados interesantes, mejorando significativamente los síntomas de las personas (Danielsson et al., 2013).

Las últimas recomendaciones de actividad física de la Organización Mundial de la Salud recomiendan e incluyen a personas con enfermedad mental la necesidad de realizar al menos 150-300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada o 75-150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de intensidad moderada y vigorosa a lo largo de la semana para obtener beneficios sustanciales para la salud. También se recomienda realizar actividades de fortalecimiento muscular de intensidad moderada o alta que impliquen a todos los grupos musculares principales 2 o más días a la (Bull et al., 2020). La práctica de EF durante 45 minutos cinco días a la semana se asocia a la mejora de las personas con depresión moderada. Este efecto es independiente de la edad, el sexo, la gravedad de la depresión y el tipo de EF. El impacto positivo del EF sobre la depresión se atribuye principalmente a un aumento de la serotonina, la norepinefrina y las endorfinas en el cerebro. Otros numerosos estudios apoyan los beneficios del EF aeróbico moderado sobre la depresión en diversas poblaciones. El EF se ha utilizado como terapia complementaria junto a los fármacos antidepresivos frente a los síntomas depresivos, y en pacientes con depresión y ansiedad de leve a moderada con buenos resultados (Qureshi & Al-Bedah, 2013).

En cuanto al EF como estrategia complementaria en personas con DRT, son necesarios más estudios y análisis que lo respalden y optimicen. Aun así, se cree que hay suficiente evidencia para recomendar el EF combinando con los fármacos antidepresivos para mejorar el trastorno mental (Mura et al., 2014).

Hoy en día, la pandemia ha alterado gran parte de la sociedad, y estos factores afectan también a la salud mental. Teniendo en cuenta que la prevalencia global de los trastornos depresivos se estimaba en torno al 3,44%, algunos resultados parecen sugerir que la proporción de depresión en la población general es 7 veces mayor durante la pandemia de la COVID-19. Hasta un 25% de la población ha padecido síntomas depresivos en estos últimos años (Bueno-Notivol et al., 2021).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es analizar los efectos del EF como estrategia complementaria del tratamiento farmacológico de las personas con DRT. Para ello, se ha desarrollado una revisión sistemática de ensayos clínicos y pruebas controladas aleatorizadas.

3. MÉTODOS

La actual revisión sistemática se ha realizado utilizando recomendaciones y métodos explícitos y sistemáticos propuestos por la declaración PRISMA (en inglés “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses”), para recopilar y sintetizar los hallazgos de estudios que abordan la pregunta inicialmente formulada. La declaración PRISMA, incluye 27 elementos en su listado de verificación, cuyo objetivo será facilitar la preparación y presentación del protocolo para el presente trabajo (Page et al., 2021).

3.1 Identificación y selección de los estudios

La búsqueda se centró en la base de datos PUDMED. Los artículos científicos utilizados fueron aquellos estudios clínicos aleatorizados a partir del año 2000, que respondían a la pregunta “PICOS” (Participant (P); Intervention (I); Comparison (C); Outcomes (O); Study design (S)) con la máxima exactitud posible. De ésta manera, la revisión sistemática presente tiene como artículos aquellos que: P: personas adultas con diagnóstico de depresión resistente o no remitida a tratamiento farmacológico; I: el estudio incluye intervención con EF o actividad física; C: comparación antes y después de la intervención, y/o grupo control; O: alguno de los indicadores generales de depresión más habituales: (*HADM 17 (escala de Hamilton)*, *BDI-II (Beck drep invent)*, *GAF (global assessment of function)*, *CGI-S (clinical global impress scal)*, *GDS (escala geniatria de depresion)*, *SF-36 (short form health survey)*, *WSAS (work and social adjustment scale)*, *Q-LES-Q (quality of life enjoyment and satisfaction questionarie)*, *SWLS (satisfaction with life scale)*, *HRQoL (Health releated quality of life)*, *IDS-C (inventory of depressive sympomatology)* y *WHOQOL-Bref (World Health Organization Quality of Life Questionnarie)*); S: estudios clínicos aleatorizados.

Por otro lado, también fueron de gran utilidad otros tipos de estudios sobre la depresión resistente y la actividad física en la depresión, con el fin de adentrarnos y profundizar en la materia y así determinar el objetivo de esta revisión.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

La selección de estudios fue realizada por una persona revisora (U.R.-L.) y supervisada por otra (S.M.-M.) siguiendo los siguientes criterios de inclusión: (1) personas adultas; (2) depresión resistente o no remitida a tratamiento farmacológico; (3) indicadores de depresión; (4) programa de ejercicio o actividad física; (5) ensayos clínicos o pruebas controladas aleatorizadas;

(6) estudios publicados en inglés; (7) artículos científicos, pero no libros, revistas, páginas webs online, guías, recomendaciones o tesis. Se excluyeron aquellos textos que no contuvieran los rasgos del PICOS o tuvieran alguno de los siguientes criterios de exclusión (Oviedo & Soria Viteri, 2015): 1) personas con depresión sin tratamiento farmacológico, remitidas o incapacidad de realizar EF o limitaciones significantes para ello; 2) comorbilidades psiquiátricas o síntomas psicóticos; 3) personas que ya participen en programas de EF; 4) cambios de fármacos en menos de seis semanas antes del estudio; 5) que no hubiera intervención; y 6) participantes que no cumplieran la adherencia requerida a la intervención.

Cabe resaltar que el término “depresión resistente a tratamiento” también se ha identificado con sinónimos como, por ejemplo, “depresión no remitida” (nonremitted depression).

3.3 Base de datos y estrategia de búsqueda utilizada

La búsqueda realizada en el sitio web PubMed tuvo lugar el 17 de noviembre de 2021, cuyo motor de búsqueda forma parte de la enorme Biblioteca Nacional de Medicina. La estrategia de búsqueda necesaria consta con los encabezamientos de materia médicos (Me SH) o palabras clave, asociados con una sensible búsqueda de términos en ensayos clínicos y pruebas controladas aleatorizadas, que en este caso fueron (Robinson & Dickersin, 2002): (1) actividad física o EF, (2) personas adultas, (3) *depresión resistente a tratamiento* y sus sinónimos o distintas formas, (4) intervención. Para la combinación de las palabras clave, fue necesario utilizar los operadores Booleanos, que nos facilitaron la búsqueda general de los artículos. Entre ellos encontramos “AND” (intersección), “OR” (unión) y “NOT” (exclusión), cada uno cumple distintas funciones. Aparte de los operadores Booleanos, en la búsqueda avanzada de PubMed hubo que seleccionar las casillas “resumen” por un lado y “ensayo clínico” y “ensayo controlado aleatorio” por el otro. Los artículos duplicados fueron desechados tras hacer la búsqueda adecuada. La estrategia usada fue la siguiente: (“*treatment resistant depression*” OR “*nonremitted major depressive*” OR “*poorly responsive depressive*” OR “*treatment-resistant patients*” OR “*treatment-resistant major depressive*” OR “*major depression*” OR “*depressive disorder*”) AND (“*physical activity*” OR *exercise*) AND *adults* NOT (*animal* OR *rat*). Con esta se encontraron 322 posibles artículos relacionados con nuestras palabras clave, y tras analizarlos todos, resultaron elegidos aquellos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

3.4 Selección de datos y extracción

La extracción de artículos fue realizada por una persona revisora (U.R.-L.) y supervisada por otra (S.M.-M.) acorde con los títulos y resúmenes adecuados. Para seleccionar y analizar cuáles eran los artículos con el criterio deseado, se utilizó Rayyan Intelligent Systematic Review Software, desarrollado específicamente para acelerar la selección inicial de resúmenes y títulos: Identificación de la publicación, detalles del autor, número de participantes y sus características principales, protocolo de intervención y resultados generales expuestos (Ouzzani et al., 2016).

3.5 Parámetros de resultados

Los principales parámetros de resultado para este estudio fueron aquellos indicadores que cuantifican el estado de la depresión, tanto síntomas como funcionalidad o calidad de vida de las personas diagnosticadas con depresión resistente al tratamiento.

3.6 Evaluación de calidad

Para cuantificar la calidad metodológica de los estudios seleccionados fue necesario utilizar la escala Physiotherapy Evidence Database (PEDro) (de Morton, 2009) y los niveles de Evidencia de Oxford (*Oxford centre for evidence-based medicine 2011 levels of evidence* 2015). La escala de PEDro calificará los estudios desde 0 (baja calidad) hasta 11 (calidad alta) relacionado con rigor científico (de Morton, 2009). Esta escala recoge 11 criterios, que valoran la validez del intervalo y la presencia de información estadísticamente replicable; el primero no está incluido en el total. Cada criterio es definido como "sí" o "no". La puntuación máxima es de 10, en caso de que todos los criterios sean positivos. El límite que separa calidad alta de la calidad baja será el 6/10 (*Oxford centre for evidence-based medicine 2011 levels of evidence* 2015). Menor que 6 indicará una calidad metodológica baja. El primer ítem se definirá como "sí" o "no", y del 2 al 11 se utilizará 0 (ausente) o 1 (presente). Dado que las personas evaluadoras raramente son cegadas, y que es imposible cegar a las personas participantes y a las personas investigadoras en intervenciones supervisadas, los ítems 5 y 7 fueron retirados de la escala. Por ello, el resultado máximo de la escala modificada de PEDro de 8 ítems pasará a ser 7 (resultado máximo). La clasificación cualitativa será de; 6-7 = "excelente"; 5 = "bueno"; 4 = "moderado"; y 0-3 = "pobre". Los niveles de evidencia de Oxford van de 1 a 5, siendo 1 de alta calidad y 5 de opiniones de expertos. La persona revisora (U.R.-L) analizó la calidad de los estudios y S.M.-M.

la supervisó posteriormente. En caso de que hubiera algún tipo de discrepancia entre ellos dos, se revisaba hasta llegar a un consenso.

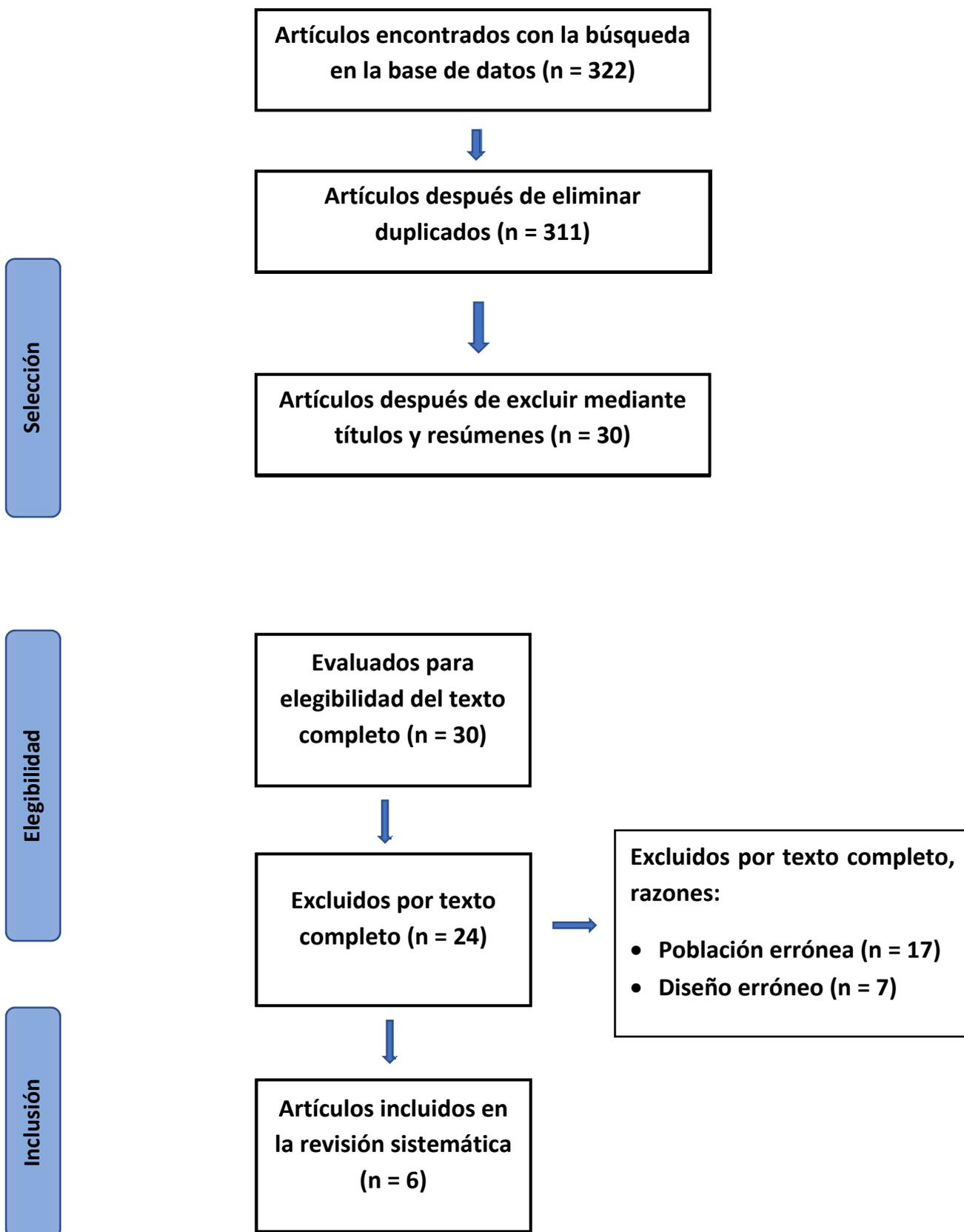
3.7 Análisis estadístico

Al tratarse de una revisión sistemática, los ensayos clínicos y pruebas controladas aleatorizadas son metodológicamente heterogéneas, y no hay un método disponible para evaluar directamente el efecto relativo de una intervención en comparación con las otras.

4. RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda utilizada se encontraron en la base de datos PubMed 322 estudios. Tras descartar los duplicados, se realizó el cribado mediante el análisis de títulos y resúmenes; concluyendo con 30 artículos elegibles. Con la lectura de texto completo se eliminaron 24 estudios que no cumplían los requisitos adecuados. Finalmente, un total de 6 ensayos clínicos o pruebas controladas aleatorizadas fueron incluidos en esta revisión sistemática, todos ellos realizados entre los años 2002 y 2017 (Tabla 1). La figura 1 muestra el diagrama de flujo que se creó para esquematizar las pautas llevadas a cabo de la elección de los estudios.

Fig. 1. Diagrama de flujo siguiendo la declaración PRISMA (Page et al., 2021).



La Tabla 1 muestra las características principales de los artículos científicos incluidos en la revisión. En general, la población que toma parte en las intervenciones son personas adultas de distintas edades; desde los 18 hasta los 91 años. En todas ellas utilizan dos grupos; un grupo control y un grupo experimental. En cuanto al tiempo de duración de las intervenciones, todas tienen una duración entre 10 y 12 semanas, menos una, que tiene duración de 8 meses (Pilu et al., 2007). Según el EF llevado a cabo en las intervenciones, se diferencian entre caminar en cinta, cicloergómetro, ejercicio concurrente e intervalos de alta intensidad (HIIT). La frecuencia de las sesiones oscila entre cinco y dos días por semana con una duración entre 30-60 minutos. Cada estudio valoró a las personas participantes mínimo 2 veces en distintas etapas de la intervención, con el fin de compararlas entre ellas y obtener datos para analizar (Tabla 1). Todos los artículos analizados indican que las personas diagnosticadas con DRT mejoran tanto los síntomas de la propia enfermedad, como a nivel psicosocial con el EF, como programa coadyuvante al fármaco antidepresivo administrado. Todos los estudios observaron alguna mejora en los parámetros que utilizaron en las intervenciones, siendo los más analizados la escala HAMD17, inventario BDI, escala CGI-S, escala GAF, escala QoL (Quality of Life), cuestionario SF-36, escala WHOQOL-Bref, escala GDS, escala PGI (Pacient Global Impresion), cuestionario IDS-D (Inventory of Depression Symptomatology), cuestionario Q-LES-Q y los BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro). En los casos de HAMD17, BDI, CGI-S, GDS, PGI y BDNF, la mejoría se dará cuando la puntuación disminuya; es decir, una puntuación menor que la anterior detectada significará una mejora en dicho factor. Por el contrario, la mejoría de la depresión en los parámetros GAF, SF-36, Q-LES-Q y WHOQOL-Bref, se valora por el incremento de sus puntuaciones.

En una intervención con diagnóstico DRT, al grupo experimental (n=19) se le indica caminar 5 días/semana con sesiones de 30-45 minutos a 5km/h. Tras una intervención de 12 semanas los resultados mostraron una remisión del 26% y una respuesta del 21% restante en el grupo de EF. Se entiende por responder al tratamiento sin llegar a remitir que se han observado mejoras en los síntomas de la enfermedad pero que no llegan a ser lo suficientemente significantes para superar o remitir la depresión. En cambio, en el grupo control no indicaron ninguna señal de respuesta o mejoría. Las mediciones fueron analizadas mediante la escala de HADM17, inventario de BDI, escala de CGI-S y escala de GAF (Mota-Pereira et al., 2011). En el caso de la intervención a 85 personas con depresión y muy baja respuesta al tratamiento farmacológico, el grupo control recibía dos charlas por semana sobre salud general (n=43) y el grupo experimental realizaba dos sesiones de 45 minutos/semana de ejercicio concurrente (n=41). Los parámetros estudiados fueron HAMD17, GDS, CGI y PGI; con respuesta al tratamiento del 33%

en el grupo control y 55% en el grupo experimental sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($P=0,28$) (Mather et al., 2002). Sin embargo, en otro estudio analizando las escalas HADM17, GAF y CGI en 30 mujeres con diagnóstico de DRT, se observaron mejoras significativas (HADM17; de 20.5+-7.1 al comienzo de la intervención a 8.1+-5.2 al final, $P < 0,0001$) en el grupo experimental (2 sesiones/semana de 60min de EF concurrente), sin cambios en el grupo control después de ocho meses de intervención (Pilu et al., 2007).

El estudio TREAD (Treatment with Exercise Augmentation for Depression) es una gran intervención (12 semanas) en esta población con DRT. Las personas participantes ($n=120$) se dividieron en dos grupos con EF en ambos: 1) dosis baja de EF, con 4 kilocalorías/kg/semana (KKW), y 2) dosis alta de EF, con 16KKW, realizado en sus casas particulares en cinta o bici (Greer et al., 2016; Rethorst et al., 2017; Trivedi et al., 2011). Se analizaron las tasas de remisión con las escalas HAMD17, IDS-C, SF-36 y Q-LES-Q general. Se encontró que ambos grupos obtuvieron mejoras estadísticamente significativas ($P < 0,0001$) gracias al EF. Comparando los dos grupos, se observó que en el grupo de dosis alta de EF remitieron el 28,3% frente al 15,5% del grupo de dosis baja, sin diferencia entre grupos ($p > 0,05$) (Trivedi et al., 2011). En este mismo estudio, se valoró la funcionabilidad psicosocial y la calidad de vida (HRQoL) de las personas participantes. Resultó que ambos grupos mejoraron significativamente en estos dominios, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Las mejoras fueron reales incluso en el grupo de dosis baja de EF (4KKW). La mejoría en los aspectos de funcionabilidad, SF-36 y Q-LES-Q se observaron desde la sexta semana en adelante en el grupo de dosis alta, mientras que el grupo de dosis baja necesitó llegar a las doce semanas para cuantificar estos efectos positivos. Por otro lado, no hubo mejoría en la funcionabilidad física ni en dolencias (Greer et al., 2016). Se analizó la probabilidad para saber qué personas tienden a responder al tratamiento, quiénes consiguen remitir la depresión y con cuáles es ineficaz realizar EF con el fin de mejorar la enfermedad y la calidad de sus vidas. Así, se examinaron características clínicas y biológicas resultando que un 29,5% remitieron, 24,6% respondieron y 45,9% restante no respondieron al EF complementado con los fármacos. Se buscaron qué factores podrían estar relacionados en estas tres situaciones y se observó que, por lo general, las personas con DRT con niveles altos en BDNF y IL-1B mejoran sintomatológicamente y que consiguen remitir la enfermedad con el programa de EF. Por el contrario, personas con menor capacidad cardiorrespiratoria, menor IL-6 y bajo BDNF no muestran respuesta a la estrategia utilizada. Los resultados obtenidos no se pueden clasificar como estadísticamente significativos, ya que el estudio cuenta con varias limitaciones, por ello las predicciones anteriores se catalogaron únicamente hipótesis (Rethorst et al., 2017).

Tabla 1. Características generales de los artículos utilizados.

REFERENCIA	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
(Greer et al., 2016)	· Depresión mayor no remitida. Edad 18-70 (n=106)	- 12 semanas; EF moderado (cinta, cicloergómetro y combinación). - Grupo dosis alta de EF (n=48): 16 KKW. - Grupo dosis baja de EF (n=58): 4 KKW.	Ambos grupos mejoran significativamente el funcionamiento psicosocial y el HQRoL (calidad de vida). SF-36 ↑ y Q-LES-Q ↑ Diferencias no significativas entre grupos.
(Mather et al., 2002)	· Depresión con baja respuesta a tratamiento farmacológico. Edad 53-91 (n=85)	- 10 semanas + 24 de observación. - Grupo sin EF (n=43): tratamiento farmacológico habitual + 2 charlas sobre “salud” por semana, 30 mins cada una. - Grupo EF (n=41): tratamiento farmacológico habitual + 2 clases por semana, 45 mins cada una (concurrente).	- Grupo sin EF respondieron positivamente el 33% (14/43). - Grupo EF respondieron el 55% (23/43). *respuesta= bajar un 30% el HAMD 17. Mejoras no significativas en GDS, CGI y PGI. Con ejercicio algo mejor.
(Mota-Pereira et al., 2011)	· Depresión resistente a tratamiento. Edad 18-60 (n=29)	- 12 semanas - Grupo control (n=10): Tratamiento farmacológico habitual - Grupo experimental (n=19): Tratamiento farmacológico habitual + ejercicio moderado (30-45 min/día 5km/h 5 días/semana) - Pre, 4, 8 y post; HADM17, BDI, CG-S Y GAF.	- Grupo control (n=10): Sin respuesta - Grupo experimental (n=19): Mejoras en los parámetros de depresión y funcionamiento. · HAMD17↓, BDI↓, CG-S↓, GAF ↑ · Respuesta 21% (n=4) · Remitidos 26% (n=5)
(Pilu et al., 2007)	· Depresión mayor resistente al tratamiento que están recibiendo. Mujeres; Edad 40-60 (n=30)	- 8 meses - Grupo control (n=20): tratamiento farmacológico - Grupo ejercicio (n=10): tratamiento farmacológico + programa EF (2 clases de 60 mins por semana; ejercicio concurrente con comunicaciones sociales)	- Grupo control: No mejora ningún parámetro - Grupo ejercicio: Mejora significativamente en todos los parámetros analizados: · HAMD-17 ↓ de 20,5 a 8.1 · GAF ↑ de 60 a 75,4 · CGI ↓ de 4 a 1,9
(Rethorst et al., 2017)	· Depresión mayor no remitida. Edad 18-70 (n=122)	- 12 semanas; EF moderado (cinta, cicloergómetro y combinación). - Grupo dosis alta de EF: 16 KKW.	· Remitidos 36 (29.5%) · Respuesta 30 (24.6%) · Sin respuesta 56 (45.9%)

		<p>- Grupo dosis baja de EF: 4 KKW. Analizar quienes tienden a remitir, responder o ninguna de las dos.</p>	<p><i>Predicciones</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Remisión: Pacientes con niveles alto en BDNF y IL-1B → mejorar síntomas depresivos y mayor efecto + post-ejercicio. · Sin respuesta: Paciente con menor capacidad cardiorrespiratoria, menor IL-6, BDNF y menor afecto + post-ejercicio.
(Trivedi et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"> · Depresión mayor no remitida a tratamiento (ISRI). Edad 18-70 (n=121) 	<ul style="list-style-type: none"> - 12 semanas; EF moderado (cinta, cicloergómetro y combinación). - Grupo dosis alta de EF (n=61): 16 KKW (kilocalorías por kilo por semana) - Grupo dosis baja de EF (n=60): 4 KKW. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo 16 KKW: remitieron el 28,3% - Grupo 4 KKW: remitieron el 15,5% *remisión= IDS-C <12; en pre tenían 33.

Abreviaturas: HADM17, escala de Hamilton; BDI, Beck drep invent; CGI-S, Clinical Global Impress Scale; GAF, Global Assessment of Function; QoL, Quality of Life; SF-36, Short Form health survey; WHOQOL-Bref, World Health Organization Quality of Life; GDS, Geriatric Depression Scale; PGI, Paciente en Mejoría Global; KKW (kilocalorías por kilo por semana); IDS-C, Inventory of Depression Sympomatology; Q-LES-Q, Quality of Life Enjoyment and Satisfaction questionnaire; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; IL-1B, Interleucina-1beta; IL-6, Interleucina-6; ↓, menor puntuación; ↑, mayor puntuación.

La Tabla 2 resume la escala de PEDro y los niveles de evidencia de Oxford de los artículos científicos incluidos en esta revisión sistemática. En general, los ensayos y pruebas son de calidad alta; tres de ellos obtienen una puntuación máxima de siete ítems, lo cual señala calidad “excelente”, y entre los restantes, dos estudios son calificados con seis puntos y uno con cinco, lo que supone de “buena” calidad. Todos ellos fueron definidos anteriormente con el cuestionario PICOS.

Tabla 2. Evaluación de calidad metodológica de los artículos científicos escogidos mediante la escala PEDro y los niveles de evidencia de Oxford.

Referencias	Calificaciones PEDro									Nivel de Evidencia Oxford
	1	2	3	4	5	6	7	8	Total	
(Greer et al., 2016)	S	S	S	S	S	S	S	S	7	1b
(Mather et al., 2002)	S	S	S	S	S	S	S	S	5	1b
(Mota-Pereira et al., 2011)	S	S	N	S	S	S	S	S	6	1b
(Pilu et al., 2007)	S	S	N	N	S	S	N	S	6	2b
(Rethorst et al., 2017)	S	S	S	S	S	S	S	S	7	1b
(Trivedi et al., 2011)	S	S	S	S	S	S	S	S	7	1b

Abreviaturas: S, Si; N, No.

- 1: Criterio de elegibilidad fue especificado.
- 2: Las personas participantes fueron colocados en los grupos aleatoriamente.
- 3: Se ocultó cada asignación
- 4: Los grupos eran similares al comienzo de la intervención respecto a los indicadores importantes.
- 5: Obtener resultados del 85% de las personas participantes en al menos un indicador clave.
- 6: Todas las personas participantes recibieron el tratamiento o condición de control asignado, o en caso de no ser así, al menos se analizó un resultado clave.
- 7: Comparación estadística de al menos un resultado clave entre los grupos.
- 8: El estudio proporciona un punto de medida y su variabilidad en al menos un resultado clave.

5. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática examina la evidencia en la literatura sobre el EF como programa coadyuvante al tratamiento farmacológico para las personas con DRT. Se trata de una revisión sistemática realizada sobre estudios publicados a partir del año 2000. A pesar de la evidencia empírica que muestra una relación positiva entre la práctica de actividad física y la salud mental, la intención de la presente revisión es analizar la tendencia de los resultados en estudios actuales, donde la práctica de EF se suma al tratamiento farmacológico. Hay que tener en cuenta

que no todas las personas de las intervenciones examinadas cumplen los mismos requisitos para asignarlos como DRT. Algunos de los casos indican que son personas con depresión que no responden al primer antidepresivo administrado, y otros se clasifican por no responder a dos o más medicamentos.

Todas las intervenciones analizadas reflejan que el EF es un buen aliado para tratar esta enfermedad mental. En general, las mejorías son visibles a partir de la decimosegunda semana. Las intervenciones no han necesitado actividad física de un gran volumen, ni vigorosa en intensidad para mejorar tanto síntomas, funcionabilidad y calidad de vida. Aun así, se ha comprobado que, a mayor volumen de EF se incrementa la probabilidad y la rapidez de las mejoras (Greer et al., 2016).

Hoy en día, el EF se utiliza como remedio para muchas patologías; en el caso de las enfermedades mentales, es empleada para prevenir su aparición. En este caso, vemos como el EF puede servir como un aliado eficaz, seguro y con bajo coste para las personas con la enfermedad mental crónica DRT. Esta revisión sistemática sugiere la necesidad de potenciar el EF, visibilizando una práctica segura para las personas afectadas. Esto no solo ayudaría con la enfermedad, sino que rompería el sedentarismo, lo cual afectaría directamente al aumento de la calidad de vida y muchos beneficios más que son ampliamente conocidos sobre el EF (Bull et al., 2020). Es esencial seguir indagando en la relación aparente entre el EF y la DRT, utilizando métodos experimentales que permitan profundizar en la misma.

5.1 Limitaciones del estudio

No todos los estudios seleccionados tuvieron un seguimiento amplio mínimamente de más de medio año, por lo que hay una posibilidad de que esos resultados no sean definitivos o de larga duración. Hay que destacar que DRT no es una enfermedad en la que se puedan registrar cambios inmediatos, sino que se observan cambios a medio plazo. Por ello, puede que 12 semanas no sea suficiente para sentir una mejoría, y se necesite más tiempo de tratamiento o de observación.

Algunos estudios encontrados son observacionales, mostrando menos nivel de evidencia científica. La mayoría de los resultados de los estudios fueron recogidos a través de cuestionarios, que tiene muchas ventajas por el hecho de poder atender a más personas, con costes económicos bajos y ser poco invasivo. Sin embargo, los cuestionarios no son los métodos más directos, válidos y fiables que existen. Por otra parte, los programas de EF no son individualizados y esto puede repercutir negativamente en los resultados.

Es necesario continuar estudiando sobre los efectos del EF y la DRT; tanto los beneficios y formas de tratamiento como el tipo, frecuencia, duración e intensidad del EF que se lleva a cabo. Indagar en este campo supondría mejorar la calidad de vida de los pacientes en general y ahorrar recursos para los sistemas de salud.

6. CONCLUSIÓN

En esta revisión se han analizado estudios de intervención que muestran los efectos del EF en personas con DRT cuando se implementa junto a la terapia farmacológica habitual. Los estudios sugieren que el EF puede ser efectivo e interesante como complemento a los fármacos para hacer responder o remitir a un porcentaje de estas personas. Las mejorías observadas son aquellas relacionadas con los síntomas de la enfermedad, hasta la funcionabilidad y calidad de vida de las personas. Por ello, esta revisión suscita la necesidad de potenciar más estudios que respalden el EF como estrategia complementaria de los medicamentos antidepresivos y recomienda su aplicación.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology: IJCHP*, 21(1), 100196. <https://10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., Di Pietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., . . . Willumsen, J. F. (2020). *World health organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. BMJ. <https://10.1136/bjsports-2020-102955>
- Cabezas-Rodríguez, A., Bacigalupe, A., & Martín, U. (2020). Diagnosis and treatment of depression in Spain: Are there gender inequalities? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24)<https://10.3390/ijerph17249232>
- Danielsson, L., Noras, A. M., Waern, M., & Carlsson, J. (2013). Exercise in the treatment of major depression: A systematic review grading the quality of evidence. *Physiotherapy Theory and Practice*, 29(8), 573-585. <https://10.3109/09593985.2013.774452>

- de Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: A demographic study. *The Australian Journal of Physiotherapy*, 55(2), 129-133. [https://10.1016/s0004-9514\(09\)70043-1](https://10.1016/s0004-9514(09)70043-1)
- Gartlehner, G., Wagner, G., Matyas, N., Titscher, V., Greimel, J., Lux, L., Gaynes, B. N., Viswanathan, M., Patel, S., & Lohr, K. N. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: Review of systematic reviews. *BMJ Open*, 7(6), e014912. <https://10.1136/bmjopen-2016-014912>
- Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 37(2), 134-145. <https://10.1002/da.22968>
- Greer, T. L., Trombello, J. M., Rethorst, C. D., Carmody, T. J., Jha, M. K., Liao, A., Grannemann, B. D., Chambliss, H. O., Church, T. S., & Trivedi, M. H. (2016). Improvements in psychosocial functioning and health-related quality of life following exercise augmentation in patients with treatment response but nonremitted major depressive disorder: Results from the tread study. *Depression and Anxiety*, 33(9), 870-881. <https://10.1002/da.22521>
- Ionescu, D. F., Rosenbaum, J. F., & Alpert, J. E. (2015). Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(2), 111-126.
- Mather, A. S., Rodriguez, C., Guthrie, M. F., McHarg, A. M., Reid, I. C., & McMurdo, M. E. T. (2002). Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 180, 411-415. <https://10.1192/bjp.180.5.411>
- Mota-Pereira, J., Silverio, J., Carvalho, S., Ribeiro, J. C., Fonte, D., & Ramos, J. (2011). Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1005-1011. <https://10.1016/j.jpsychires.2011.02.005>
- Mura, G., Moro, M. F., Patten, S. B., & Carta, M. G. (2014). Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: A systematic review. *CNS Spectrums*, 19(6), 496-508. <https://10.1017/S1092852913000953>

- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://10.1186/s13643-016-0384-4>
- Oviedo, C. P., & Soria Viteri, J. (2015). *Pregunta de investigación y estrategia picot research question and picot strategy pergunta de pesquisa e estratégia picot*
- Oxford centre for evidence-based medicine 2011 levels of evidence (2015).
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*. *BMJ*. <https://10.1136/bmj.n71>
- Pilu, A., Sorba, M., Hardoy, M. C., Floris, A. L., Mannu, F., Seruis, M. L., Velluti, C., Carpiello, B., Salvi, M., & Carta, M. G. (2007). Efficacy of physical activity in the adjunctive treatment of major depressive disorders: Preliminary results. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 3, 8. <https://10.1186/1745-0179-3-8>
- Qureshi, N. A., & Al-Bedah, A. M. (2013). Mood disorders and complementary and alternative medicine: A literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 639-658. <https://10.2147/NDT.S43419>
- Rakel, R. E. (1999). Depression. *Primary Care*, 26(2), 211-224. [https://10.1016/s0095-4543\(08\)70003-4](https://10.1016/s0095-4543(08)70003-4)
- Rethorst, C. D., South, C. C., Rush, A. J., Greer, T. L., & Trivedi, M. H. (2017). Prediction of treatment outcomes to exercise in patients with nonremitted major depressive disorder. *Depression and Anxiety*, 34(12), 1116-1122. <https://10.1002/da.22670>
- Ribeiro, J. D., Huang, X., Fox, K. R., & Franklin, J. C. (2018). Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: Meta-analysis of longitudinal studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 212(5), 279-286. <https://10.1192/bjp.2018.27>
- Robinson, K. A., & Dickersin, K. (2002). Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *International Journal of Epidemiology*, 31(1), 150-153. <https://10.1093/ije/31.1.150>
- Trivedi, M. H., Greer, T. L., Church, T. S., Carmody, T. J., Grannemann, B. D., Galper, D. I., Dunn, A. L., Earnest, C. P., Sunderajan, P., Henley, S. S., & Blair, S. N. (2011). Exercise as an

augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: A randomized, parallel dose comparison. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(5), 677-684. <https://10.4088/JCP.10m06743>

World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders global health estimates*

Zhai, L., Zhang, Y., & Zhang, D. (2015). Sedentary behaviour and the risk of depression: A meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 49(11), 705-709. <https://10.1136/bjsports-2014-093613>