

Curso académico 2014/ 2015

Fecha de defensa (24/06/2015)

**Efectividad de los remedios naturales en la sintomatología del paciente con  
Trastorno Depresivo Mayor**

Aitana Arrese-Igor García

M<sup>a</sup>Pilar Tazón Ansola

## **RESUMEN**

El Trastorno Depresivo Mayor es una de las enfermedades psiquiátricas más prevalentes en todo el mundo hoy en día. El tratamiento por excelencia son los antidepresivos, eficaces pero con una variedad de efectos secundarios que en numerosas ocasiones son los culpables de que los pacientes abandonen el tratamiento. En su lugar, muchos optan por otro tipo de terapias que se escapan de la medicina convencional: los remedios naturales.

Mediante una revisión narrativa, se realiza una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos. Se logran extraer diferentes estudios que aportan información sobre los efectos secundarios de los antidepresivos, los motivos por los cuales los pacientes deciden utilizar terapias naturales, y la efectividad de las mismas en la sintomatología de esta enfermedad.

Se recopilan los resultados descartando los estudios que no son de utilidad, y agrupando y organizando aquellos que sí resultan necesarios.

Finalmente se ha concluido que en los próximos años el Trastorno Depresivo Mayor será una de las enfermedades más prevalentes, que los efectos secundarios son la principal causa del abandono del tratamiento antidepresivo y cuál es la eficacia real de los remedios naturales.

## **INDICE**

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCION Y JUSTIFICACION.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>6</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>27</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>REFLEXIONES Y APORTACION PERSONAL.....</b>	<b>28</b>

## **INTRODUCCION Y JUSTIFICACION**

Partiendo de la base de que la medicación psiquiátrica en general produce una cantidad importante de efectos secundarios, los cuales son una de las mayores causas de abandono del tratamiento, se planteo si en el caso del trastorno depresivo mayor (el más prevalente de todos) existía algún tipo de alternativa natural para tratarlo o al menos en complemento con los antidepresivos, para que así produjera menos efectos adversos y en consecuencia una mejor adherencia al tratamiento.

Según la definición de la quinta edición del Manual Diagnostico y Estadístico (DSM-5), el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es “La condición caracterizada por la pérdida de interés por las actividades usuales y/o la disminución de la habilidad para experimentar actividades placenteras (anhedonia), junto con otra sintomatología que incluye anergia, cambios en el sueño y el apetito, tristeza y tendencias suicidas”.(1)

El TDM es considerado un síndrome, ya que es la suma de diversos signos/síntomas. No existe una causa concreta para la aparición de esta enfermedad, pero las pérdidas afectivas o de objetos, la sobrevaloración de ideales, la alteración de neurotransmisores químicos, la genética...son factores que tanto individualmente como en su conjunto favorecen la aparición de este síndrome.(2)

Se estima que el 21% de la población mundial padece la enfermedad, y es considerado el trastorno mental más común a día de hoy; de hecho, según los informes de la “World Health Organization” (WHO), la depresión será la mayor causa de discapacidad en el año 2030 a nivel mundial.

La fisiopatología del TDM es compleja, y aunque existen muchos factores precipitantes, actualmente se cree que la depresión es principalmente el resultado de una alteración bioquímica. (3)

En las últimas décadas, la principal premisa relativa a la biofisiopatología del TDM se ha centrado en el deterioro de la monoamina, la reducción de la producción de monoamina, o el mal funcionamiento del sistema mensajero secundario. Sin embargo, en los últimos años, la atención añadida se ha centrado en el papel de las anomalías neuroendocrinológicas que implican un exceso de cortisol, y al mismo tiempo, sus propios efectos que impiden la neurogénesis mediante la reducción del factor neurotrópico derivado del cerebro, así como la alteración de la función opioide

endógena, los cambios en la transmisión GABAérgica y glutamérgica, alteraciones de las citoquinas y esteroides, y ritmo circadiano anormal. (4)

Para combatir esta enfermedad se cuenta con la existencia de los fármacos antidepresivos que incluyen los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina etc.), los Antidepresivos Tricíclicos (ATC) (Imipramina, Amoxapina etc.) y los Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAO) (Fenelzida, nialamide etc.). Estos fármacos causan alteraciones en la química del cerebro a través de la amplificación y regulación de los neurotransmisores (dopamina, serotonina, noradrenalina), y han demostrado ser el tratamiento más efectivo para el trastorno depresivo. (3)

El tratamiento farmacológico comienza normalmente con los ISRS, sin embargo, los efectos secundarios gastrointestinales y la disfunción sexual que estos producen llevan a menudo al abandono del tratamiento por parte del paciente. Como alternativa a los ISRS se utilizan los ATC, pero estos también producen efectos secundarios anticolinérgicos.(5)

También se han registrado efectos secundarios tales como hipotensión ortostática, arritmias y aumento de peso.(3) Aunque de manera menos habitual, también se ha observado que es posible desarrollar síntomas maníacos o empeoramiento de la ideación suicida. (5)

Aunque la farmacoterapia es normalmente la primera línea de tratamiento, la multitud de efectos secundarios y la disminución de la tasa de remisión son considerados los principales problemas del tratamiento antidepresivo, ya que por ello en numerosas ocasiones las intervenciones farmacológicas son insatisfactorias(1) a pesar de los ensayos con antidepresivos (incluyendo la combinación de medicamentos).(6)

De la misma manera se cuestionan la eficacia y los beneficios a largo plazo del tratamiento antidepresivo, (1) por no mencionar los altos costos asociados.(6)

A raíz de estas observaciones, se cuestiona la necesidad de una modalidad terapéutica alternativa.

Se considera que esa modalidad alternativa la engloba la Medicina Complementaria y Alternativa (CAM). Las terapias CAM son “aquellas intervenciones y productos que se utilizan con el objetivo de ser tan eficaces como la farmacoterapia convencional”.(6) La

diferencia entre estas terapias y los tratamientos depresivos radica en la composición (son más naturales), en el precio (más económicos), en la menor cantidad de efectos secundarios y en la ausencia de receta medica.

El uso de estas terapias se ha difundido cada vez mas en países de de todo el mundo. Los últimos datos de una encuesta nacional realizada en EEUU reporto que mas del 40% de los entrevistados uso alguna terapia CAM en algún momento de su vida, y que las personas con trastorno depresivo eran mas propensas a su uso aun, complementándolo con la medicación convencional.

Existen un sin fin de modalidades dentro de las terapias CAM, pero en el caso de esta revisión, se centra en los remedios naturales, compuestos por los nutraceuticos (dietéticas y suplementos adicionales) y los remedios a base de hierbas (plantas y extractos de las mismas).

Según la OMS, la herbolaria es "todo aquel vegetal que contiene uno o varios principios activos que pueden ser utilizados en el tratamiento favorable de ciertas enfermedades." (7)Es la forma más antigua para el cuidado de la salud que conoce la humanidad.

Los remedios naturales se caracterizan por:

- Ser de origen natural.
- No necesitan receta medica (excepto en Alemania).
- Son derivados de plantas y extractos de las mismas (hojas, flores, raíces, corteza y baya).
- Se encuentran disponibles tanto en forma de suplemento extraído de una única hierba, como en compuesto de varias hierbas. Se utilizan de forma individual o en combinación dependiendo de cual sea la sintomatología a tratar.(6)

Los nutraceuticos también conocidos como suplementos dietéticas, "son formas concentradas de las sustancias de origen natural, tales como las vitaminas y minerales". Al igual que los remedios herbales, tampoco necesitan receta médica y puede ser utilizados individualmente o en combinación, y aunque su utilidad principal es brindar un soporte nutricional al organismo,(6) se han encontrado bastantes evidencias de su eficacia como tratamiento de la sintomatología en pacientes con TDM:

La experiencia clínica con este tipo de terapias, y más en concreto con las terapias herbales es limitada, al mismo tiempo que la utilidad de las mismas va en aumento. Si a esto le añadimos la necesidad de encontrar agentes más eficaces y mejor tolerados para tratar la sintomatología de la depresión, es evidente reconocer la necesidad de investigar y evaluar la eficacia, los beneficios y los riesgos de utilizar remedios naturales para tratar el TDM como monoterapia o en su defecto como complemento al tratamiento antidepresivo.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general:

- Conocer el efecto de los remedios naturales en la sintomatología del paciente con Trastorno Depresivo Mayor.

### Objetivos específicos:

- Conocer los efectos adversos del tratamiento antidepresivo.
- Conocer cuales son los motivos por los que los pacientes deciden utilizar remedios naturales.
- Conocer la efectividad de las hierbas medicinales y nutraceuticos como tratamiento alternativo para el TDM.

## **METODOLOGIA**

La metodología utilizada en esta revisión narrativa ha comenzado realizando una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas tales como PubMed, Scielo, Cochrane, Dialnet y Medigraphic. Se han recogido revisiones sistemáticas que integran diferentes Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), ensayos clínicos metanálisis y otro tipo de artículos.

Las palabras clave para la realización de la búsqueda bibliográfica han sido: “trastorno depresivo”, “Trastorno Depresivo Mayor”, “terapias alternativas”, “Antidepresivos”, “efectos secundarios”, “remedios naturales”, y “hierbas medicinales”, con los boleanos “and” y “or”.

<b>BASES DE DATOS</b>	<b>BUSQUEDA</b>
PUBMED	Depressive disorders AND alternative therapies
DIALNET	Trastorno depresivo AND tratamiento hierbas Antidepresivos OR efectos secundarios. TDM
GOOGLE ACHADEMY	
MEDIGRAPHIC	Antidepresivos OR eventos adversos

*Tabla1: Recorridos de búsqueda utilizados en cada base de datos.*

<b>BASES DE DATOS</b>	<b>BUSQUEDA</b>
GOOGLE ACHADEMY	
COCHRANE	Trastorno depresivo AND hierba de San Juan

*Tabla2: Segunda búsqueda*

Al observar que la Hierba de San Juan era el remedio herbal mas aclamado, se realizo otra búsqueda utilizando como palabra clave “Hierba de San Juan”

Los criterios de inclusión fueron que los artículos fueran revisiones narrativas y que pudiera extraerse el texto completo (“full text”) El criterio de exclusión fue que no se aceptarían aquellas revisiones anteriores al año 2006. El límite lingüístico establecido ha sido aceptar tan solo aquella información que estuviera redactada tanto en Ingles como en español. Después de la implementación de estos criterios, teniendo en cuenta los resultados de la búsqueda, se descartaron todos aquellos artículos que no hablaban del TDM, remedios naturales y tratamiento antidepresivos y sus eventos adversos.

A continuación se realizó una lectura crítica y exhaustiva de cada artículo y valorando después el nivel de evidencia de cada uno utilizando las plantillas CASPE tanto de revisión sistemática como de ensayo clínico.

## **RESULTADOS**

Realizando la búsqueda y aplicando los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos, estos son los resultados.

<b>BASES DE DATOS</b>	<b>Numero de artículos tras la búsqueda</b>	<b>Selección de artículos tras la aplicación de filtros</b>
PubMed	82	1. Effect of meditation on neurophysiological changes in stress mediated depression. 2. Integrative medicine for treating depression: an update on the latest evidence. 3. Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: a systematic review. 4. Problems in determining efficacy and effectiveness of antidepressants. 5. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. 6. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. 7. Herbal medicines, other than St. John's Wort, in the treatment of depression: a systematic review. 8. Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: the American Psychiatric Association Task Force report.
Dialnet	42 327	9. ¿Son tan malos los psicofármacos? 10. Disfunción sexual asociada a tratamiento antidepresivo
Google Achademy		
Cochrane	767	11. Hierba de San Juan para la depresión mayor
Medigraphic	98	12. Consideraciones sobre el tratamiento de la depresión en el adulto mayor. 13. Interacción entre hierbas medicinales y agentes anestésicos.

*Tabla3: Selección de artículos*

En primer lugar se va a detallar cual es el riesgo del consumo de antidepresivos, refiriéndonos básicamente a los efectos secundarios.

En primer lugar es necesario concebir que *“diferentes aspectos en la tolerancia pueden tener diferentes efectos en la interrupción de la toma de la medicación, en*

*función de los problemas de tolerabilidad específicos y en los patrones de tiempo de los efectos secundarios; por ejemplo, los efectos secundarios mas molestos, frecuentes y subjetivos (sequedad bucal) pueden tener un impacto mucho mayor sobre la interrupción, mas que los efectos secundarios clínicamente mas relevantes (síndromes metabólicos)".(8)*

Según uno de los artículos recogidos en la bibliografía, cada vez se están publicando mas artículos relacionados con los posibles efectos adversos de los antidepresivos, y además cada vez mas personas cuestionan los ECA que apoyan el uso del tratamiento antidepresivo, a pesar de ser ensayos clínicos con rígidos criterios de inclusión/exclusión y realizados en poblaciones seleccionadas.

Esto favorece la "demonización" del tratamiento antidepresivos, al mismo tiempo que genera una alarma entre los profesionales de la salud.(9)

Los efectos adversos de los antidepresivos son múltiples y de diversos niveles de gravedad. De entre los mas leves destacan nauseas, aumento de peso y estreñimiento; los más graves se describen en un artículo en el que se cuestiona la gravedad de los efectos de dicho tratamiento:(9)

Diabetes: Se dice que existe el riesgo de padecer esta enfermedad crónica mediante la toma de antidepresivos por su efecto favorable sobre la ganancia de peso. Según este artículo, un artículo del "American Journal of Psychiatry" hablo del aumento de riesgo de padecer diabetes al consumir antidepresivos. Aun así, en disonancia ante esta afirmación, se ha argumentado que no todos los antidepresivos podrían desencadenar esta enfermedad, debido a la variedad molecular de estos fármacos, y que de esta manera, la relación causa-efecto entre antidepresivo y diabetes esta de momento lejos de ser demostrable.(9)

Riesgo de suicidio: A primera vista este efecto secundario resulta incongruente teniendo en cuenta que de base existe un gran riesgo de suicidio en los pacientes con TDM. Las dos o tres primeras semanas son cruciales porque existe un mayor riesgo de suicidio, ya que al mismo tiempo que el proceso depresivo mejora psíquicamente, el paciente también mejora psicomotrizmente. Del mismo modo, parece que el uso de ciertos antidepresivos puede llegar a producir un aumento del riesgo de suicidio, especialmente en los inicios del tratamiento. Dicho esto, lo más coherente seria no tratar a los pacientes con antidepresivos; pero es cierto que esta demostrada la

evidente reducción de las tasas de suicidio al introducirse estos medicamentos como norma de tratamiento de la depresión.(9)

Disfunción sexual: Las fichas de antidepresivos hacen referencia a una incidencia muy escasa de disfunción sexual (2.16%), pero la incidencia real casi siempre pasa inadvertida ya que los pacientes por temor y pudor no comentan este síntoma al personal sanitario. En un estudio realizado, se observó que cuando el paciente no comentaba nada, dirigían las preguntas convirtiéndose en un 48.4% el porcentaje de pacientes que notaba alguna alteración en su actividad sexual, y de entre ellos, el 17,5% tomaban antidepresivos. Este mismo estudio habla también de una revisión de 200 artículos que objetivamente que entre un 30-60% de los pacientes que estaban tratándose con ISRS aparecían algún tipo de disfunción sexual (descenso de la libido, disminución de la excitación y retardo en el orgasmo, priapismo y orgasmo doloroso).(10) Aun así, es cierto que cuando se baja la dosis de antidepresivo o se retira, este evento adverso disminuye o desaparece. Además, a pesar de ser el efecto secundario más frecuente de los antidepresivos, hoy en día están bastante identificadas las moléculas antidepresivas que no provocan disfunción.(9) Es importante recalcar que la aparición de esta problemática repercute en la evolución de la enfermedad, ya que puede llegar a abandonar el tratamiento.(10) Por ello es importante evaluar la respuesta sexual antes de pautar antidepresivos.(9)

Síndrome de discontinuación: Es un síndrome que se produce al reducir la dosis de algunos antidepresivos (Paroxetina, Venlafaxina). Es una especie de síndrome de abstinencia producida por la posible dependencia a estos fármacos. No tiene por qué ocurrir si a la hora de retirar el fármaco se utilizan formulaciones que permitan una lenta disminución del producto, como por ejemplo las gotas orales.(9)

En un metanálisis realizado por *Barbi et al.* se incluyeron 29 ensayos clínicos publicados y 11 no publicados en los que 3704 pacientes tomaron Paroxetina y 2687 recibieron placebo. Los resultados se basaron en calcular el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio de manera temprana (por cualquier motivo), lo cual según los investigadores, representaba una medida de tolerabilidad y aceptabilidad del tratamiento.

Los resultados mostraron que fueron más aquellos pacientes a los que se les administró Paroxetina los que abandonaron el estudio debido a los efectos secundarios o tendencias suicidas experimentadas.(8)

Después de conocer cuales podrían ser los efectos secundarios mas graves, hay que valorar cual es el riesgo de tratar la enfermedad mental con los antidepresivos frente al riesgo de no tratarla. Llegados a este punto hay que hacerse una pregunta, ¿Qué ocurriría si dejáramos evolucionar libremente a un paciente diagnosticado de TDM? Según el artículo mencionado, esto es lo que podría ocurrir: “Empeoramiento del paciente, severa distorsión familiar, divorcio, repercusiones negativas en la educación de los hijos, consumo de sustancias toxicas, problemas laborales, problemas económicos y suicidio”.

La siguiente cuestión radica en cual es la relación concreta entre fármaco y efectos secundarios. El artículo defiende en que es muy complicado demostrar de una manera científicamente valida e inequívoca la relación causa/efecto entre el tratamiento antidepresivo y los eventos adversos. *Skrabanek y Mc Cormick* explican en su trabajo las diferentes combinaciones posibles cuando existe una relación entre A y B:

- A es causa de B (Causa).
- B es causa de A (Consecuencia).
- A y B comparten una causa común (Colateral).
- A y B esta asociadas por azar (Coincidencia).

Estos autores recalcan que *“algunos de los errores mas importantes cometidos en la Medicina son causados por nuestra propia necesidad de explicar, comprender, y tratar las enfermedades, lo cual nos hace caer en la tentación de atribuir causalidad a lo que puede no ser sino asociación”*.

Finalmente recalcar también que el artículo defiende que el riesgo de efectos secundarios de un antidepresivo se defina en términos *“absolutos”* y no en términos *“relativos”*, ya que el primero se refiere a una relevancia clínica “significativa” mientras que el segundo significa un riesgo “estadísticamente significativo”.(8)

Presentados los resultados referentes a los efectos adversos procederé a presentar los resultados referentes a los remedios herbales y nutraceuticos, y su eficacia en la sintomatología del TDM.

### **Hierba de San Juan**

Es un extracto de *Hypericum Perforatum*, una floración amarilla que se encuentra en las zonas más templadas del planeta.(11) Es una planta de flores con una larga historia medicinal.(5) Se considera un remedio herbal ampliamente utilizado en Europa.(12) Los extractos de *Hypericum Perforatum* son prescritos de forma generalizada para el tratamiento de la depresión.(13)

Se utiliza como antidepresivo pero se vende normalmente como suplemento alimenticio.(7) Su mecanismo de acción no está del todo claro(12), aunque al parecer es similar al de los ISRS(7), ya que inhibe la recaptación de serotonina y altera los niveles de dopamina, norepinefrina, ácido y-aminobutírico y otros neurotransmisores.(11)(12)

El primero de los estudios es una revisión sistemática de *Linde et al.* en la que se han revisado 29 estudios provenientes de diferentes países que constan de 5489 pacientes con trastorno depresivo leve y/o moderadamente grave en los que se realiza una comparativa del tratamiento con extractos de la hierba de San Juan con placebo o antidepresivos estándar (antidepresivos tri- o tetracíclicos y los ISRS) durante 4 a 12 semanas.

El objetivo de esta revisión es verificar si los extractos de *Hypericum Perforatum* son más efectivos que el placebo, y tan efectivos como los antidepresivos estándar, y al mismo tiempo si presentan con igual frecuencia los efectos adversos que los mismos.

Entre los ensayos que comparaban la hierba de San Juan con los antidepresivos estándar no hubo diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes que recibieron extractos de *Hypericum Perforatum* abandonaron los ensayos debido a efectos adversos con menor frecuencia que aquellos que recibieron antidepresivos antiguos. Por lo tanto, se puede concluir que efectivamente los extractos de *Hypericum Perforatum* fueron superiores al placebo, igualmente efectivos que los antidepresivos estándar, y presentaron menos efectos secundarios que los mismos.(13)

A continuación, se va a analizar otra revisión realizada en 2013 que informa que en 2002 se realizó una revisión de 37 técnicas InTM (Medicina Integrativa) para tratar el TDM, y entre ellas, la hierba de San Juan fue el tratamiento más eficaz en ese momento; asimismo, otra revisión realizada en 2011 llegó a la misma conclusión.

La revisión analizó una reciente revisión sistemática de 17 doble-ciego, en la que un ECA alimentado suficientemente (N>40) informó que la hierba de San Juan como monoterapia fue superior al placebo y comparable al tratamiento con antidepresivos en la reducción a corto plazo (4-12 semanas) de los síntomas depresivos en pacientes con depresión leve/moderada.

Al mismo tiempo, informa también acerca de la tolerabilidad de esta hierba. Es relativamente segura, ya que existen riesgos de padecer ciertos eventos adversos tales como: dolor abdominal, náuseas y diarreas, siendo similares a los del placebo y menores en comparación a los de los antidepresivos. Tampoco se encontraron apenas evidencias en cuanto al aumento de los síntomas depresivos, y ningún estudio reportó aumento de la ideación y/o comportamiento suicida. Sin embargo, muchos estudios no informaron acerca de los eventos adversos, lo cual es una limitación importante para la investigación en este ámbito.(5)

La siguiente revisión, realizada en 2011, analiza las terapias CAM más comúnmente utilizadas, y entre ellas se encuentra por supuesto la hierba de San Juan. Esta revisión valoró los resultados teniendo en cuenta las puntuaciones en la HAM-D\*. Habla de un reciente metanálisis compuesto de 29 ECA de doble-ciego en los que se comparaba la hierba de San Juan frente al placebo (n=3064) y los fármacos antidepresivos (n=2810) en un intervalo de 4 a 12 semanas. Las dosis de la hierba variaron entre 500mg y 1200mg diarios. Los resultados reportaron que efectivamente la hierba de San Juan fue más efectiva que el placebo, y eficaz frente a los antidepresivos de antigua y nueva generación.

También informa acerca de los efectos secundarios, que fueron menores con la hierba de San Juan, por lo que la tasa de abandono fue menor en comparación con los antidepresivos tricíclicos y los ISRS.

Es cierto que hasta ahora se han informado de estudios con un intervalo temporal de evaluación muy escaso, el único estudio que identificó esta revisión con una evaluación de la eficacia a largo plazo fue un ensayo retrospectivo no controlado que constaba de 440 pacientes con depresión leve/moderada, que recibieron 500mg de un extracto estandarizado de la hierba durante 52 semanas.

---

\* Se adjunta en el Anexo 1 la Escala de Hamilton (HAM-D), que sirve como medida de resultado en muchos de los estudios que se mencionaron a lo largo de este trabajo

Se observó que las puntuaciones en la HAM-D disminuyeron y además se reportaron menos efectos secundarios que con los antidepresivos. Por ello esta revisión concluyó que la hierba de San Juan es tan eficaz como los antidepresivos a corto plazo e incluso que podría ser efectiva como monoterapia, y con menos efectos secundarios que los antidepresivos.(11)

La siguiente revisión hecha por *Sarris et al.* también analiza diferentes terapias CAM para hacer frente a la depresión, después de informar acerca de la psicofarmacología de las hierbas y del mecanismo de acción de las mismas. también utilizó las puntuaciones en la HAM-D como medida de resultado. Habla de un metanálisis de varios ECA acerca de *H. Perforatum* realizado por *Rahimi et al.* (2009). Comparó el extracto de la hierba con el placebo, siendo vencedor la hierba y una diferencia de medias entre los tratamientos ponderada en la HAM-D con 1.33 puntos.

Al igual que en otras revisiones, se encontró que debido a los efectos adversos del tratamiento antidepresivos, las remisiones en aquellos pacientes que tomaron *H. Perforatum* fueron menores.

El estudio de seguimiento a largo plazo de *Kasper et al.* (2008) evaluó las tasas de remisión en 426 participantes después de ser tratados durante 26 semanas con el extracto WS5570 y el placebo. En los resultados se observó una tasa de recaída del 18% para los respondedores en comparación al 25.7% de los placebo. El tiempo de recaída entre los que tomaban la hierba de San Juan fue de 14 días. Es un intervalo mayor de tiempo en comparación al placebo.(4)

Por último, se ha analizado un informe de la "American Psychiatric Association" que habla de varias terapias CAM para el tratamiento del TDM, pero centrado en los resultados referentes a la hierba de San Juan. Este informe analizó múltiples ensayos y estudios.

En el estudio de *Shelton et al.* 200 participantes con TDM fueron asignados al azar para ser tratados con la hierba de San Juan o con el placebo en un intervalo de 8 semanas. El resultado principal produjo una disminución en las puntuaciones HAM-D, aunque según el informe el estudio no informó de diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.

En el ensayo de *Hypericum Depression Trial Study Group* 340 pacientes con TDM también fueron asignados aleatoriamente para ser tratados con la hierba de San Juan, sertralina o placebo. Los resultados de este estudio produjeron cierta preocupación ya que tanto la hierba de San Juan como la sertralina tuvieron un comportamiento similar al placebo en los cambios en las puntuaciones de HAMD y las tasas de respuesta según lo determinado por algunas escalas de evaluación clínica (HDRS y Global Impressions).

Sin embargo, en otros grandes ensayos, los investigadores encontraron una diferencia significativa en pacientes con depresión leve/moderada tratados con la hierba de San Juan y el placebo (N = 375) y una modesta pero significativa ventaja de la hierba de San Juan ante la fluoxetina (N = 135).(12)

Varios de los estudios analizados reportan información acerca de la interacción medicamentosa de la hierba de San Juan con otros fármacos, aunque esta contraindicación se refiere más concretamente a extractos altos en Hyperforina(4), que es el metabolito activo de constituyentes con actividad biológica tales como derivados de naftoquinina, flavonoides e hipericina. La hierba de San Juan no debe combinarse con ISRS, ATC o inhibidores de la monoaminoxidasa, ya que podría conducir a síntomas de síndrome serotoninérgico(11) tales como cambios mentales, temblor, trastornos gastrointestinales, cefalalgia, mialgia e inquietud.(7)

Tampoco está indicado tomar esta hierba conjuntamente con fármacos como teofilina, ciclosporina, wasfarina, etilinoestradiol y desogestrel(7), ya que afectan al metabolismo de cientos de medicamentos(11), pudiendo causar también una reducción de los efectos terapéuticos de los medicamentos, incluyendo los antirretrovirales, inmunosupresores, agentes antineoplásicos, anticoagulantes, digoxina, anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal.(12) Por ello, debe controlarse el uso de la hierba de San Juan en pacientes que utilicen este tipo de medicamentos.

### **Azafrán:**

El azafrán ha sido venerado durante mucho tiempo por diferentes culturas, tanto como especia como medicina. En Grecia el uso del azafrán como medicina se ha demostrado desde hace 3600 años. En el Medio Oriente, es considerado un antidepresivo, timoléptico (estabilizador del ánimo), carminativo (favorece la expulsión

de los gases), estimulante cognitivo, afrodisíaco y emenagogo (que provoca o favorece la menstruación).(3)

En la revisión sistemática encontrada hecha por *Dwyer et al.* se analiza ensayos clínicos que concluyen que el azafrán puede resultar útil como timoléptico.

En el estudio de *Akhondzadeh et al.* se comparó el estigma del azafrán con el placebo y con antidepresivos tales como Fluoxetina (Prozac) e Imipramina. En el caso del placebo, el azafrán resultó más eficaz en la mejoría de los síntomas depresivos en un intervalo de 2 semanas. Cuando se comparo con los antidepresivos mencionados, los resultados fueron similares en ambos grupos, y además el azafrán se tolero significativamente mejor que la Imipramina. En ambas comparaciones, el azafrán influye en la mejoría de las puntuaciones HAM-D.

La revisión también encontró ensayos que utilizaban los pétalos de azafrán, argumentando que son menos costosos que el estigma. El pétalo se comparo también con placebo y con la Fluoxetina. En comparación con el placebo, el pétalo de azafrán mostró una gran mejoría en las puntuaciones HAM-D en un intervalo de dos meses; y cuando se comparo con la Fluoxetina, se demostró que fue igualmente eficaz que el antidepresivo. La revisión menciona también un ensayo en el que se compara el pétalo de azafrán con el estigma, resultando ser igualmente eficaces en el tratamiento de la depresión (leve/moderada).

Otros 6 estudios mencionados también reportan que el azafrán se tolera mejor que los antidepresivos y además demuestra una eficacia terapéutica beneficiosa (tanto en forma de pétalo como estigma).

Otros estudios que analiza esta revisión son interesantes ya que comparan el estigma y los pétalos de azafrán con la Hierba de San Juan. Al parecer, obtienen resultados similares en cuanto a la eficacia en pacientes con depresión leve/moderada. En un periodo de tiempo de 6 semanas, tanto el estigma como el pétalo de azafrán redujeron las puntuaciones HAM-D; en el caso del estigma la reducción fue de un 54% y en el del pétalo un 56%. En un periodo de tiempo similar, la Hierba de San Juan demostró una reducción de las puntuaciones HAM-D que variación desde el 37% hasta el 62%.(3)

### **Lavanda:**

La lavanda es una planta con una larga tradición como tratamiento, sobre todo en aquellas enfermedades de origen digestivo y nervioso. La utilización actual se complementa con la antigua, ya que cumplía sobre todo funciones carminativas (para promover el apetito y aliviar los espasmos, cólicos, flatulencias y náuseas). también contiene propiedades nerviosas, que se consideraban útiles para signos/síntomas tales como mareo, debilidad nerviosa, palpitaciones, histeria, y vértigo débil. En uno de los estudios, se hace referencia a una cita de *Culpeper* acerca de la utilidad de la Lavanda como antidepresivo que dice así "...un buen uso especial para todos los dolores de cabeza y del cerebro". Asimismo, *Grievés* apoyo esta mención diciendo "...en la falta del poder del nervio, la lavanda actuara como un poderoso estimulante".

En el estudio de *Akhondzadeh et al.* decidieron investigar por un lado la Lavanda, por otro la Imipramina, y por ultimo una combinación de ambas; en todos los casos con pacientes con depresión moderada. Los resultados de ambos tratamientos como monoterapia fueron significativos, aunque la Imipramina se mostró más eficaz que la Lavanda. Aun así el estudio informa que estos hallazgos sugieren que la lavanda a esta concentración, aunque menos eficaz que la Imipramina, potencialmente ejerce un efecto beneficioso en el tratamiento de la depresión. Es de destacar que la combinación de ambos tratamientos fue más eficaz que la Imipramina solo, lo cual sugiere que la Lavanda es una opción eficaz como adyuvante de los antidepresivos.(3)

Se encontró otro estudio parecido, realizado por *Sarris et al.*, en una revisión sistemática que también comparaba en pacientes con TDM la Lavanda frente a la Imipramina, y al mismo tiempo frente a la combinación de ambos. Los resultados fueron idénticos a los del estudio anteriormente citado.(4) Los efectos secundarios anticolinérgicos fueron mas frecuentes en el grupo de solo Imipramina, pero el dolor de cabeza se informo con mayor frecuencia en el grupo de solo lavanda.

Se notificaron ciertas limitaciones que pudieron perjudicar las conclusiones del estudio, entre ellas destacaron: la duración del ensayo, la ausencia de un comparador placebo y bajas dosis de Lavanda. también es de destacar que las flores de lavanda seca utilizadas en este ensayo se obtuvieron de tiendas locales. Aunque se confirmo la identificación taxonómica, sin la cuantificación de los componentes clave, la calidad del producto a base de hierbas puede ser cuestionable.(3)

### **Rhodiola Rosea:**

Al igual que la Lavanda, Rhodiola Rosea (“raíz de oro”) también tiene una larga historia de uso. Durante varios siglos se ha utilizado como medicina herbaria en países nórdicos como Rusia y Escandinavia . Se utilizaba para aumentar la resistencia física, la productividad del trabajo y la longevidad, la mejora de los niveles de energía y como tratamiento para la fatiga, depresión, impotencia e infecciones.(3)

No se ha encontrado bibliografía suficiente sobre la eficacia de esta hierba como tratamiento antidepresivo.

En una de las revisiones encontradas, habla de un estudio de origen Ruso, que comparo un extracto de R.Rosea (SHR-5, 340mg y 680mg/d) frente al placebo en pacientes con TDM (leve/moderado). Se observo una mejora dosis-dependiente en aquellos sujetos que tomaron la hierba y en las puntuaciones de la HAM-D. No se encontraron evidencias de efectos adversos graves en ninguno de los dos grupos. Aun así en el propio estudio advierten que los resultados podrían estar contaminados debido a una respuesta sorprendentemente baja del placebo y una desviación estándar bastante pequeña, que no es típica para los ensayos que utilizan compuestos antidepresivos. La investigación adicional ayudara a determinar el lugar de Rhodiola en el tratamiento de la depresión, ya que aunque prometedor, la confianza del uso de R.rosea como antidepresivo para trata el TDM no se puede establecer hasta que se realicen ECA más rigurosos.(4)

### **Echium:**

Echium es una hierba originaria de Jean, comúnmente conocida como “lengua de buey”. En Irán es típico hacer un te con esta hierba, ya que se cree que tiene efectos ansiolíticos y mejora el estado de animo.(3)

En algunos estudios realizados en 2011 se encontró que la hierba fue superior al placebo en la reducción de puntuaciones de la HAM-D en la 4 semana; sin embargo, en la semana 6 no se mantuvo este resultado. En este estudio se encontró una diferencia importante en cuanto a los efectos secundarios, ya que en el grupo que tomo Echium aumento la sequedad bucal, aun así, no se considera un evento adverso lo suficientemente significativo.(4)

El ensayo clínico aleatorizado de *Sayyah et al.* es un estudio de doble ciego cuyo objetivo es investigar la eficacia de Echium como antidepresivo. Se comparo la hierba

con el placebo, y aunque entre la semana 4 y 6 hubo una disminución significativa de los síntomas depresivos, a partir de la semana no hubo diferencias destacables entre ambos grupos. El estudio concluyó resaltando la posible actividad depresiva de la hierba, siendo bien tolerada y sin haberse observado efectos secundarios en ambos.

Aun así, no se ha encontrado bibliografía suficiente como para ofertar esta hierba como antidepresivo. Bien es cierto que la larga tradición de Echium y su buen perfil de seguridad es suficiente motivo como para investigar más a fondo sus propiedades y eficacia, utilizando dosis mayores y un tamaño de muestra y un intervalo de tiempo mayor.(3)

Para finalizar con este apartado, recalcar que existen una variedad de factores que pueden alterar las propiedades de las hierbas y por lo tanto limitar la evaluación y valoración clínica de la eficacia de las mismas y la veracidad de los estudios mencionados hasta ahora, refiriéndonos a(4): las diferencias genéticas, las variaciones en las condiciones ambientales, la calidad del suelo, la exposición a vectores aéreos, las diferencias en las partes de las plantas, las prácticas de cosecha y cultivo y las técnicas de procesamiento y almacenamiento.(3)

### **SAM-e:**

S-Adenosilmetionina (SAM-e) es una molécula de origen natural(6) presente en todas las células humanas.(11) Es un derivado de aminoácido y metionina que funciona como donante de metilo en muchos procesos biológicos (6); también está implicado en las vías bioquímicas del Sistema Nervioso Central (SNC).(5) Actúa como donante de metilo en la membrana fosfolípida y en otras moléculas (mielina, colina, catecolaminas) importantes para la función cerebral (afecta a la función del receptor, fluidez de la membrana y la producción de neurotransmisores).(11) Aunque no se haya demostrado de manera concluyente que exista una relación directa entre los niveles bajos de SAM-e y el trastorno depresivo,(6) si se ha visto que la suplementación aumenta los niveles de SAM-e, la dopamina y otros neurotransmisores en el cerebro. Esta disponible como producto en venta sin receta médica en América del Norte, pero en Europa requiere prescripción médica. Investigadores Italianos observaron por primera vez sus efectos antidepresivos en 1970. (11)

El estudio de *Luberto et al.* informa que en una revisión sistemática reciente, esta molécula mostró efectos significativos como monoterapia en comparación con el placebo, con amplios tamaños de efecto tanto para la depresión moderada, así como

para la depresión severa. También encontró que otra revisión concluyó que SAM-e (junto con Omega-3) fue uno de los suplementos con pruebas suficientes de seguridad y eficacia.(5)

Otra de las revisiones encontradas, informa que la mayoría de los informes hablan de SAM-e como monoterapia, pero que un ECA sobre el TDM resistente al tratamiento demostró que SAM-e era más eficaz como adyuvante a los antidepresivos y significativamente superior al placebo.

En cuanto al abandono del tratamiento, comenta que fue similar en los grupos en los que se administraron SAM-e y antidepresivo, y que la causa principal fueron los efectos secundarios; Sin embargo, en el grupo de placebo el abandono del tratamiento fue debido a la falta de eficacia.(6)

Otra de las revisiones de 2013 llegó a una conclusión parecida, en la que reporta que existe alguna evidencia que apoya el beneficio de SAM-e en el tratamiento de la depresión. Informa que una reciente revisión sistemática reportó beneficios (mas o menos) en 7 de 7 ensayos que utilizaron SAM-e parenteral y en 4 de 5 estudios que utilizaron SAM-e oral en dosis de 1600mg/día. SAM-e fue equivalente a ATC en 3 de los 5 estudios.

Uno de los estudios con la muestra mas grande (n=281) reportó una reducción de 12.5 puntos en las puntuaciones de HAM-D en ambos grupos (activo y fármaco) después de 6 semanas. En los 2 ensayos restantes el placebo fue superior en uno. En cuanto a los efectos secundarios, el 20% de los pacientes que tomaron TCA los tuvieron frente al 5% de los que tomaron SAM-e.(11)

Por ultimo, un informe que ya hemos mencionado anteriormente (“American Psychiatric Association”) informa acerca de una serie de pequeños ensayos iniciales, los cuales han demostrado que SAM-e puede ser una propuesta prometedora (administrada por vía parenteral) para los pacientes con TDM.

En primer lugar es importante destacar que SAM-e es un compuesto altamente lábil, y por lo tanto, varios de los estudios clínicos iniciales fueron limitados debido a la rápida descomposición de la sustancia. Aun así, se han desarrollado preparaciones orales estables, y de hecho, se ha observado que la administración oral de SAM-e se asocia

con un aumento significativo de líquido cefalorraquídeo, lo cual sugiere que la SAM-e oral es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica.

En el ensayo de *Rosenbaum et al*, encontraron que los pacientes no resistentes al tratamiento respondieron al tratamiento con SAMe oral.

En este caso, los resultados mostraron que las preparaciones parenterales u orales de SAM-e, en comparación con un número de antidepresivos tricíclicos estándar (clomipramina, amitriptilina, imipramina), fueron generalmente igualmente eficaces y además tendieron a producir menos efectos secundarios; por lo tanto la conclusión fue que la SAM fue generalmente bien tolerada.

El metanálisis de la Agencia para la Investigación y Calidad (AHRQ) es una composición de ensayos de doble ciego, que comparo SAM-e con placebo y con antidepresivos convencionales; SAM-e resulto mas eficaz que el placebo e igualmente eficaz que los antidepresivos. Asimismo, también se compara la eficacia de SAM- oral o intravenoso, resultando igualmente efectivo en cualquier vía de administración frente al placebo.(12)

Se han encontrado diferentes referencias acerca de los efectos secundarios relacionados con SAM-e. Uno de los estudios reporto que (1) no son habituales, pero que en ocasiones pueden producirse síntomas tales como nauseas, malestar gastrointestinal y ansiedad.(1)(11) Otro de los estudios informo acerca de efectos adversos que aparte de los ya mencionados, incluyo insomnio leve, falta de apetito, estreñimiento, sequedad de boca, sudoración, mareos y nerviosismo.(6)(12)

En resumen, hay algunas evidencias que apoyan el uso de SAM-e como monoterapia,(11) pero es imprescindible realizar mas estudios para determinar la eficacia de SAM-e y su eficacia en comparación con los antidepresivos estándar, por ello, de momento solo resulta eficaz como estrategia de tercera línea. Los estudios de hoy en día están limitados debida a la escasa cantidad de muestras, diferentes métodos de administración de SAM-e, escasas comparaciones con antidepresivos nuevos, la descomposición temprana en los preparados orales y estudios de doble ciego de mala calidad metodológica; por no mencionar el alto costo del tratamiento (80€/mes).(5)(12)

### **Acido fólico (Folato):**

El folato es una vitamina (B9) que forma parte de las vitaminas B, cuya función es fundamental para la actividad celular y el correcto funcionamiento de los sistemas inmunológico y nervioso.(6) El folato es clave para la síntesis de dopamina, norepinefrina y serotonina, y al mismo tiempo para la producción de homocisteína,(11) un precursor de la metionina y S-adenosil metionina, siendo este último un donante de metilo involucrado en la función neurotransmisora.(6)

Las personas con deficiencia de folato son más propensas a sufrir depresión, a tener recaídas más severas y de mayor duración, y 6 veces menos probables a que respondan a los antidepresivos.(11) Algunos de los estudios revisados dicen que la evidencia de la asociación entre los niveles bajos de folato y la depresión es mixta, sin conclusiones definitivas(6), mientras que otros afirman que existe una asociación consistente entre los niveles bajos de folato y la depresión, y destacan alguna evidencia de que el ácido fólico es eficaz como complemento a los antidepresivos (sobre todo para aquellos con bajos niveles de ácido fólico).

Este estudio, del que ya hemos hablado anteriormente, dice que ésta última evidencia también está asociada con la mala respuesta de los antidepresivos, y que por lo tanto se cree que el aumento de ácido fólico puede servir para mejorar la respuesta al tratamiento antidepresivo. Destaca que últimamente la atención se ha centrado en el L-metilfolato para tratar los trastornos depresivos, ya que el folato en sí es biológicamente inactivo y es necesario convertirlo en L-metilfolato con el fin de cruzar la barrera hematoencefálica y facilitar la síntesis de neurotransmisores.(5)

Otra de las revisiones hechas en 2013 también ha encontrado, analizando pequeñas revisiones sistemáticas, que el folato es eficaz y bien tolerado como tratamiento para pacientes con trastorno depresivo. En uno de los ECA resultó que el ácido fólico como complemento fue superior al placebo (en pacientes femeninas con TDM), mientras que una prueba abierta se observó una mejoría significativa gracias al ácido fólico, aunque las tasas que informaron sobre la respuesta y las remisión fueron bajas.

Un largo análisis retrospectivo de un caso encontró que 1-metilfolato como complemento era superior a la medicación por sí sola, y con un rápido inicio de acción y una menor deserción debido a los efectos secundarios.(6) En otra de las revisiones hechas por *Freeman et al.*, el folato se valoró en 3 pequeños ECA como complemento terapéutico para la depresión.

El primero de ellos se realizó en 53 pacientes que estaban tomando Litio como tratamiento antidepresivo. A dichos pacientes se les administró 2mg/día de ácido fólico o placebo durante un año, y los resultados se evaluaron teniendo en cuenta la Escala de depresión de Beck; no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en las puntuaciones de la escala.

El segundo de los ensayos incluyó a 24 pacientes con depresión y al mismo tiempo deficiencia de folato. Se les dio 15mg/día de L-metilfolato o placebo durante 6 meses, además de su medicación antidepresiva habitual. Se observó una mejora significativa.

Finalmente, el último de los ECA consistió en 127 pacientes que tomaban Fluoxetina de forma estable. Se les dio 0.5mg de ácido fólico durante 10 semanas. Los resultados concluyeron que las puntuaciones en la HAM-D disminuyeron en 2.6 puntos más en el grupo del folato, un cambio pequeño pero estadísticamente significativo.(11)

Haciendo referencia de nuevo al informe de la "American Psychiatric Association", en el mismo se han estudiado el folato y varios compuestos para determinar si dicha sustancia es lo suficientemente beneficiosa para utilizarla como tratamiento en el TDM. El informe afirma que el folato y algunos de sus derivados (ácido fólico (leucovorina), y 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF)) son prometedores como adyuvantes para el tratamiento de la depresión.

Sin embargo, no se puede decir lo mismo cuando se habla de utilizar el ácido fólico como monoterapia para el TDM. Es cierto que según este informe, algunos ensayos han encontrado el folato eficaz y bien tolerado, pero no están claros cuáles son la mejor dosis y la forma de folato.

En el ensayo aleatorizado de *Coppen y Bailey* los pacientes con TDM recibieron fluoxetina con ácido fólico o placebo. Aquellos que recibieron ácido fólico como complemento experimentaron una mayor respuesta a la fluoxetina y reportaron menos eventos adversos. Sin embargo, cuando se analizaron por separado a hombres y mujeres, sólo las mujeres tuvieron una mejoría sustancial con el aumento del ácido fólico.

Además, se ha demostrado que el metilfolato puede ser una forma más eficaz de administración de suplementos de folato porque es capaz de penetrar en la barrera hematoencefálica.

El informe detalla que varios estudios abiertos y cegados probaron el metilfolato como monoterapia en personas con TDM, y los resultados reportaron que la sintomatología de los pacientes mejoro significativamente y que además no se informo acerca de efectos secundarios relacionados con la sustancia.

Por ello se alicienta a que se realicen mas estudios con Metilfolato como monoterapia, ya que se considera una sustancia segura y efectiva, y totalmente apropiada para aquellas personas folato-deficientes y mas vulnerables a los efectos secundarios relacionados con los antidepresivos.(12)

Finalmente, volviendo al acido fólico, cabe destacar que se ha encontrado información en la que se detalla que las altas dosis del acido fólico posiblemente contribuyan al agotamiento de las células NK (Natural Killer), monoaminas y 1-metilfolato del cerebro, dando como resultado el empeoramiento de la sintomatología depresiva .(6)

Teniendo en cuenta los resultados de las múltiples revisiones sistemáticas, la evidencia para utilizar el acido fólico como tratamiento para la sintomatología del TDM es insuficiente.

### **Ácidos grasos Omega3:**

El ácido Eicosapentaenoico (EPA) y ácido Docosahexaenoico (DHA) son ácidos grasos omega 3 de cadena larga que se encuentran en el pescado y fuentes marinas.(12) Están implicados en múltiples sistemas biológicos, incluyendo el Sistema Nervioso. Se cree que sus efectos neuropsiquiátrico son el resultado de la modulación de la comunicación neuronal y su impacto en los sistemas neuronales monoaminérgicos.(6) Las neuronas contienen ácidos grasos Omega3, los cuales influyen en la fluidez de las membranas de fosfolípidos, los receptores, canales iónicos, y la regulación neuroendocrina. (11)

Es cierto que los niveles bajos de omega-3 se han relacionado con la depresión, ya que la depresión es menos frecuente en las sociedades con alto consumo de pescado. Se cree que las perdidas sustanciales se producen durante el embarazo para suministrar al cerebro del feto, y de esta manera, podría estar relacionado con la depresión postparto.

La primera de las revisiones es de *Luberto et al* y analiza un metanálisis de 13 estudios aleatorizados controlados por placebo. Llegó a la conclusión de que los

efectos del Omega3 fueron generalmente insignificantes, aunque ligeramente mayores en la depresión severa. Sin embargo, una nueva actualización de esta revisión encontró que los omega.3 se asociaron con un efecto antidepresivo significativo. Este mismo estudio encontró también que la dosis y la composición de ácidos grasos omega-3 como suplemento es importante, con el Acido Eicosapentaenico (EPA) asociado a las mayores reducciones de los síntomas.(5)

Rebatiendo esta última información, otra revisión sistemática hecha en 2013 concluye que aunque los ácidos grasos Omega3 parezcan beneficiosos, varios metanálisis no han llegado a encontrar evidencias más sólidas acerca de este beneficio. Se encontraron comparaciones metanalíticas en las que resulto que la EPA puede ser superior la DHA o EPA+DHA para los trastornos depresivos.(6)

En otra de las revisiones realizadas en 2011 se hizo una actualización sistemática que identifico 35 ECA que constaba de 2949 pacientes. Los ensayos utilizaron dosis de 0.5 a 9.6g/d en un intervalo de tiempo de 4 a 28 semanas. En 16 de los ECA incluyeron solo a pacientes con diagnostico de TDM, y hubo un cambio de 3 a 4 puntos en las puntuaciones HAM-D [IC 95% 0.26 a 0.55].

En los ECA restantes, que se componían de pacientes sin diagnostico de TDM, no se observaron beneficios; tampoco se identificó una clara relación entre dosis-respuesta ni hubo una diferencia clara en términos de eficacia entre EPA y DHA.(11)

En el informe de la “American Psychiatric Association” se analizan varios metanálisis, cuyos estudios varían en cuanto al tipo de ácidos grasos Omega3, la dosis y la duración de los ensayos. Los estudios evaluaban el Omega3 como terapia complementaria en pacientes con TDM que se estaban tratando con sus respectivos antidepresivos.

El primer estudio es de *Peet y Horrobin*, quienes demostraron un beneficio de 1 g/d en un ECA (N = 70) de 1, 2, o 4 g/d frente al placebo. El siguiente estudio es de *Nemets et al* (N=20) resulto que 2g/d de EPA son mas eficaces que el placebo como reductor de síntoma depresivos. El estudio de *Su et al* utilizo combinaciones de EPA y DHA frente al placebo (N=28), que demostraron un beneficio; mientras que con el Omega3 frente al placebo no produjo ninguna diferencia (N=77).

Por otro lado, este informe analiza otros estudios que utilizaban los ácidos grasos Omega3 como monoterapia. En uno de ellos se comparó el DHA (2g/d) con el placebo en 36 pacientes con TDM, los resultados no fueron significativos. En otro de ellos se comparó la EPA (1g/d) frente al placebo en 57 pacientes, y en este caso la eficacia tendió a estar dirigida hacia la EPA, siendo la HAM-D la medida utilizada para interpretar los resultados. Otro estudio más reciente evaluó esta vez la eficacia de la EPA (1g/d) frente a la Fluoxetina (20mg/d), y al mismo tiempo frente a la combinación de ambos en 60 pacientes diagnosticados con TDM.

Los resultados objetivaron que la EPA y la Fluoxetina por separado demostraron una eficacia similar, sin embargo menor que la combinación de ambos.

También se han estudiado cuáles serían las dosis más adecuadas de Omega3. Una mayoría de la evidencia respalda que en el rango de 1 a 9g/d, la primera cifra sería la más correcta. Un estudio evaluó distintas dosis (1,2 y 4g/d) de DHA como monoterapia, y la cifra menor fue considerada la más adecuada. Otro ECA obtuvo resultados similares, ya que considero que la dosis menor de EPA demostró un mayor beneficio.(12)

En cuanto a los efectos secundarios de los ácidos grasos Omega3 no hay mucho que decir. Los omega-3 son generalmente bien tolerados, y los efectos secundarios escritos son náuseas, regusto a pescado(6), y molestias gastrointestinales; las probabilidades de abandonar el tratamiento debido a estos síntomas es bastante escasa.(12) En las diferentes revisiones descritas se habla de una cierta tendencia a la hemorragia, lo cual preocuparía al ser administrado en pacientes anticoagulados; sin embargo, en principio no es más que un riesgo teórico.(6)(12)

Después de haber plasmado toda la información de los estudios, se ha llegado a una conclusión parecida al resto de los remedios. Los ácidos grasos Omega3 son prometedores como tratamiento del TDM, pero la bibliografía de hoy en día no es suficiente como para que exista una evidencia aceptable.(11)

Es cierto que algunos de los estudios, como por ejemplo el de *Freeman et al.*, consideran que los tratamientos con solo EPA o EPA+DHA han demostrado la eficacia suficiente(12), pero en muchos de los estudios son evidentes ciertas limitaciones como la heterogeneidad de los diseños, el sesgo de publicación y los resultados no tan

favorables, hasta el punto de que se ha considerado que el Omega3 es una estrategia realmente útil como tratamiento de tercera línea.(6)

Tal y como se detalla en muchas de las revisiones, el incremento del consumo indiscriminado y la utilización de estas terapias naturales a nivel mundial es evidente. Nos es habitual que el medico pregunte acerca de este consumo y el paciente tampoco lo cuenta de manera espontánea.

## **DISCUSION**

Es aceptado por todos que los antidepresivos juegan un papel relevante en el tratamiento de pacientes con TDM, y su eficacia es evidente en la práctica clínica.

Sin embargo, uno de los artículos encontrados de 2011 resalta que (8) algunos autores han puesto en duda esta afirmación, proponiendo incluso anteponer las terapias alternativas como tratamiento para esta enfermedad. Esto quizá resulta una medida un tanto extrema, ya que tal y como se ha demostrado en esta revisión, en una gran cantidad de la bibliografía referente a este tipo de terapias no concibe a las mismas como única medida terapéutica para el TDM.

Mas bien, actúan como atenuante en cuanto a los efectos secundarios de los antidepresivos y además generan una respuesta beneficiosa a la hora de tratar la sintomatología de esta enfermedad.

Sin embargo, en la mayoría de las revisiones sistemáticas revisadas advertía de la existencia de ciertas limitaciones de tipo numérica, metodológica o del propio producto, que comprometen la veracidad y la evidencia de los resultados encontrados.

## **CONCLUSIONES**

- Los efectos secundarios de los antidepresivos son una de las principales causas del abandono del tratamiento y de que los pacientes con TDM decidan utilizar terapias naturales; varían desde los más leves (náuseas, aumento de peso, estreñimiento) hasta los más graves (arritmias, disfunción sexual, diabetes, riesgo de suicidio). Sin embargo, ha de considerarse cuáles son los riesgos/beneficios de tratarla o no con antidepresivos.
- La bibliografía revisada apoya el uso de la Hierba de San Juan como monoterapia para el tratamiento del TDM. La lavanda, el azafrán y el ácido fólico son, por detrás de la Hierba de San Juan, las opciones naturales más efectivas y mejor toleradas como complemento a los antidepresivos, reduciendo al mismo tiempo sus efectos secundarios. Por último, se considera que Echinium, R.rosea, SAM-e y Omega-3 son estrategias de tercera línea e insuficientemente eficaces para tratar el TDM incluso como adyuvantes al tratamiento convencional.
- Se han encontrado diversas limitaciones en muchas de las revisiones que reducen la credibilidad de los estudios y por lo tanto dificultan el apoyo de las terapias naturales como opción terapéutica (como monoterapia o complemento) para tratar el TDM, entre ellas: la duración de los ensayos, la reducida cantidad de muestras, la calidad metodológica, la heterogeneidad de las dosis utilizadas y la ausencia de doble-ciego en algunos de los estudios.

## **REFLEXIONES Y APORTACION PERSONAL**

Algunos de los diferentes estudios revisados hacen referencia a una cuestión en común: no existe un feed-back entre el médico y el paciente a la hora de hablar del uso de las terapias naturales para tratar el TDM, y por ello no se conoce realmente cuál es la proporción de pacientes que utilizan este tipo de terapias.

Por un lado, el paciente no habla espontáneamente de este consumo, y lo omite simplemente por el hecho de tratarse de sustancias naturales; y por otro, el médico no incluye en la entrevista cuestiones que indaguen sobre ello.

Sabemos que una de las funciones fundamentales de la enfermera es conocer a nuestros pacientes, desde una visión holística. Ello incluye saber si utilizan en este caso remedios herbales y/o nutraceuticos.

Primeramente porque ha quedado demostrado que por ejemplo la Hierba de San Juan puede interaccionar negativamente con algunos antidepresivos; asimismo, porque tendremos que averiguar también que motivos empujo al paciente a utilizar estas sustancias, para así identificar sus necesidades, y finalmente poder ofrecer los cuidados oportunos.

Por ello, en la entrevista enfermera deberían incluirse preguntas acerca del consumo de remedios naturales por parte del paciente y del motivo, de esta manera podremos prevenir eventos adversos derivados de las interacciones medicamentosas, conoceremos las repercusiones de los mismos en la vida diaria del paciente en el caso de que aparezcan y mejoraremos la relación paciente/enfermera; así impactaremos positivamente en el tratamiento de la enfermedad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

(1) Reddy E, Narendra L, Maneti Y, Thipparaboina R. Effect of meditation on neurophysiological changes in stress mediated depression. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 20 India: Elsevier; 2014. p.74-80.

(2) Mondéjar MD, González Y. Consideraciones sobre el tratamiento de la depresión en el adulto mayor. 2011;17(1).

(3) Dwyer AV, Whitten DL, Hawrelak JA. Herbal Medicines, other than St.John's Wort, in the treatment of depression: A Systematic Review. *Alternative Medicine Review* 2011;16(1).

(4) Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia; A review of psychopharmacology and clinical evidence. *European Neuropsychopharmacology* 2011 23/05;21(12):841-860.

(5) Luberto CM, White C, Sears RW, Cotton S. Integrative Medicine for Treating Depression: An update on the Latest Evidence. *Current Psychiatry Reports* 2013;14/08.

(6) Ravindran AV, da Silva TL. Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: A systematic review. 2013 25/09;150(3):707-719.

(7) López-Herranz GP. Interacción entre hierbas medicinales y agentes anestésicos. *Revista médica del Hospital General de Mexico* 2006;69(2):108-112.

(8) Moller HJ, Fountoulakis KN. Problems in determining efficacy and effectiveness of antidepressants. *Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association*. 2011;22(4):298-306.

(9) Pacheco L, Medrano J, Zardoya MJ, Conget T, Arroita A, Pérez-Cabeza L, et al. ¿Son tan malos los psicofármacos? Reflexiones desde la práctica psiquiátrica. *Norte de Salud Mental* 2010;8(37):31-46.

(10) Regal MI, Fernández J, Paz J. Disfunción sexual asociada a tratamiento antidepresivo. *Cuaderno atención primaria* 2011 2;18:101-106.

(11) Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *The official journal of the college of family physicians of canada* 2011;57(6):659-663.

(12) Freeman MP, Fava M, Lake J, Trivedi MH, Whisner KL, Mischoulon D. Complementary and Alternative Medicine in major depressive disorder: *The America*

Psychiatric Association Task Force Report. The journal of clinical psychiatry 2010;71(6):669-681.

(13) Linde K, Berne MM, Kriston L. Hierba de San Juan para la depresion mayor. 2015; Available at: <http://www.cochrane.org/es/CD000448/hierba-de-san-juan-para-la-depresion-mayor>. Accessed 07/10, 2009.

**ANEXO**  
**Escala de Hamilton**  
**Hamilton Depression Rating Scale(HDRS)**



## ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

**M.J. Purriños**

*Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Saúde Pública. Servicio Galego de Saúde*

- La depresión es una de las enfermedades más frecuentes de la población general y su presentación es cada vez mayor entre los pacientes crónicos atendidos en las consultas de Medicina Interna, habitualmente "disfrazada" como otra patología. De la misma forma que su diagnóstico no siempre es fácil, establecer si un paciente ha mejorado y cuánto, puede ser muy complicado. Las escalas de valoración permiten evaluar ambos hechos.
- La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depression rating scale (HDRS)) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias.
- Si bien su versión original constaba de 21 ítems[1], posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems [2], que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva [3]. Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas[3, 4] como ambulatorios[5].
- Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo. La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE [6], guía con una alta calidad global en su elaboración y una puntuación de "muy recomendada" según el instrumento AGREE, recomienda emplear los siguientes puntos de corte:
  - No deprimido: 0-7
  - Depresión ligera/menor: 8-13
  - Depresión moderada: 14-18
  - Depresión severa: 19-22
  - Depresión muy severa: >23
- Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se ha definido como respuesta una disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25-49% y una no respuesta como una reducción de menos del 25% [7]. La remisión se ha considerado con una puntuación menor o igual a 7, aunque hay resultados que apoyan que este punto de corte debería de tener un valor más bajo [8].

<b>Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)</b>	
- Ausente	0
- Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente	1
- Estas sensaciones las relata espontáneamente	2
- Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)	3
- Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea	4



<b>Sentimientos de culpa</b>	
- Ausente	0
- Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente	1
- Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones	2
- Siente que la enfermedad actual es un castigo	3
- Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza	4
<b>Suicidio</b>	
- Ausente	0
- Le parece que la vida no vale la pena ser vivida	1
- Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse	2
- Ideas de suicidio o amenazas	3
- Intentos de suicidio (cualquier intento serio)	4
<b>Insomnio precoz</b>	
- No tiene dificultad	0
- Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora el conciliar el sueño	1
- Dificultad para dormir cada noche	2
<b>Insomnio intermedio</b>	
- No hay dificultad	0
- Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche	1
- Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)	2
<b>Insomnio tardío</b>	
- No hay dificultad	0
- Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir	1
- No puede volver a dormirse si se levanta de la cama	2
<b>Trabajo y actividades</b>	
- No hay dificultad	0
- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)	1
- Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)	2
- Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad	3
- Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda.	4
<b>Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)</b>	
- Palabra y pensamiento normales	0
- Ligeramente retrasado en el habla	1
- Evidente retraso en el habla	2
- Dificultad para expresarse	3
- Incapacidad para expresarse	4
<b>Agitación psicomotora</b>	
- Ninguna	0
- Juega con sus dedos	1
- Juega con sus manos, cabello, etc.	2
- No puede quedarse quieto ni permanecer sentado	3
- Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios	4



<b>Ansiedad psíquica</b>	
- No hay dificultad	0
- Tensión subjetiva e irritabilidad	1
- Preocupación por pequeñas cosas	2
- Actitud aprensiva en la expresión o en el habla	3
- Expresa sus temores sin que le pregunten	4
<b>Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración)</b>	
- Ausente	0
- Ligera	1
- Moderada	2
- Severa	3
- Incapacitante	4
<b>Síntomas somáticos gastrointestinales</b>	
- Ninguno	0
- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen	1
- Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales	2
	3
	4
<b>Síntomas somáticos generales</b>	
- Ninguno	0
- Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares.	1
- Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2	2
<b>Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)</b>	
- Ausente	0
- Débil	1
- Grave	2
<b>Hipocondría</b>	
- Ausente	0
- Preocupado de si mismo (corporalmente)	1
- Preocupado por su salud	2
- Se lamenta constantemente, solicita ayuda	3
<b>Pérdida de peso</b>	
- Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana	0
- Pérdida de más de 500 gr. en una semana	1
- Pérdida de más de 1 Kg. en una semana	2
<b>Introspección (insight)</b>	
- Se da cuenta que esta deprimido y enfermo	0
- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	1
- No se da cuenta que está enfermo	2
	3