

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

GUÍAS DISTINGUIDAS PSIQUIATRÍA





Introducción

Pág. 4



**Niños
y adolescentes**

Pág. 5



Algoritmo

Insert central



**Depresión perinatal
y perimenopáusica**

Pág. 8



Adultos mayores

Pág.13



Recomendaciones para el Tratamiento de los Pacientes con Depresión Mayor en Poblaciones Especiales

En la actualidad se cuenta con recomendaciones fundamentadas para el tratamiento de las poblaciones especiales de pacientes con depresión mayor unipolar. La elaboración de dichas recomendaciones por parte de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments tuvo lugar de acuerdo con niveles de fundamentación y líneas de tratamiento específicos.

Fuente: Canadian Journal of Psychiatry 61(9):588-589, Sep 2016
Autores: MacQueen GM, Frey BN, Ravindran A y colaboradores
Institución: University of Calgary, Calgary; McMaster University, Hamilton; University of Toronto, Toronto y otros centros participantes; Canadá
Título Original: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the

Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly
Traducción Textual: Recomendaciones de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* Elaboradas en 2016 para el Tratamiento de los Pacientes Adultos con Trastorno Depresivo Mayor: Sección 6. Poblaciones Especiales: Jóvenes, Mujeres y Ancianos

La *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* actualizó las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) unipolar, mediante la inclusión de los datos obtenidos en estudios publicados a partir de 2009. La información correspondiente a los metanálisis fue resumida de acuerdo con los niveles de fundamentación modificados *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. En cuanto a los estudios aleatorizados y controlados, se aplicaron los *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*. Las recomendaciones fueron expresadas en términos de primera, segunda y

tercera línea de tratamiento, definidas de acuerdo con los fundamentos disponibles y la opinión clínica. Esta última coincide con lo enunciado por los expertos sobre la disponibilidad, la eficacia y la viabilidad de los tratamientos. Un abordaje de primera línea se asocia con un buen nivel de fundamentación (nivel 1 o 2) y con utilidad clínica. No obstante, la tolerabilidad y la seguridad de los tratamientos también determinan en qué línea son incluidos. En algunos casos, no se cuenta con fundamentaciones para efectuar recomendaciones de primera línea, con lo cual se elaboran recomendaciones de segunda línea sobre la base de la opinión de expertos.

Tabla 1. Criterios para la línea de tratamiento empleados por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*.

Línea de tratamiento	Criterio
Primera línea	Nivel 1 o 2 de fundamentación, más aval clínico ^a
Segunda línea	Nivel 3 o mayor de fundamentación, más aval clínico ^a
Tercera línea	Nivel 4 o mayor de fundamentación, más aval clínico ^a

^a Aval clínico se refiere a la consideración de la opinión de expertos de los comités de la CANMAT con el fin de asegurar que las intervenciones fundamentadas son posibles y relevantes para la práctica clínica. En consecuencia, los tratamientos con los niveles de fundamentación más elevados pueden ser incluidos en líneas de tratamiento inferiores debido a cuestiones clínicas como la tolerabilidad o la seguridad.

La calidad de la fundamentación varía según la indicación y el tipo de tratamiento. Además, la mayoría de los estudios aleatorizados y controlados no reflejan la práctica clínica. Otro

factor a considerar es la ausencia de indicadores de respuesta al tratamiento. Se recomienda a los profesionales evaluar las recomendaciones elaboradas según el contexto de cada paciente.

Tabla 2. Criterios para el nivel de fundamentación empleados por la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*.

Nivel de fundamentación ^a	Criterio
1	Metanálisis con intervalos de confianza estrechos o dos o más estudios controlados y aleatorizados realizados en una cantidad suficiente de participantes, preferentemente con grupo placebo.
2	Metanálisis con intervalos de confianza amplios o uno o más estudios aleatorizados y controlados realizados en una cantidad suficiente de participantes.
3	Estudios aleatorizados y controlados realizados en pocos pacientes o estudios prospectivos, controlados y no aleatorizados o series de casos o estudios retrospectivos de alta calidad.
4	Opinión de expertos/consensos.

^a Nótese que los niveles de fundamentación 1 y 2 se refieren específicamente a estudios en los cuales se incluyen comparaciones aleatorizadas. Las recomendaciones que incluyen factores de riesgo o aspectos epidemiológicos surgieron de estudios observacionales, y en consecuencia el nivel más elevado de fundamentación generalmente es el 3. Las recomendaciones de alto grado (por ejemplo, principios de tratamiento) reflejan un nivel mayor de solidez de la fundamentación obtenida a partir de diferentes fuentes de información. En consecuencia, generalmente coinciden con el nivel 4 de fundamentación.



Trastorno Depresivo Mayor en Niños y Adolescentes

Si bien los criterios diagnósticos son iguales tanto para niños como para adolescentes, los síntomas pueden variar, ya que existen diferencias considerables de maduración entre los niños de 12 años y los adolescentes de 18.

Fuente: Canadian Journal of Psychiatry 61(9):589-592, Sep 2016
Autores: MacQueen GM, Frey BN, Ravindran A y colaboradores
Institución: University of Calgary, Calgary; McMaster University, Hamilton; University of Toronto, Toronto y otros centros participantes; Canadá
Título Original: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the

Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and The Elderly
Traducción Textual: Recomendaciones de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* Elaboradas en 2016 para el Tratamiento de los Pacientes Adultos con Trastorno Depresivo Mayor: Sección 6. Poblaciones Especiales: Jóvenes, Mujeres y Ancianos

Introducción

Según lo estimado en 2014 en la población estadounidense, el 11.4% de los individuos de 12 a 17 años había tenido al menos un episodio de depresión mayor durante el último año. En Canadá se halló que, en 2012, el 8.2% de los individuos de 15 a 24 años presentaba un trastorno del estado de ánimo. Si bien la mayoría de los estudios sobre el tratamiento antidepressivo de los pacientes jóvenes se realiza en individuos de 12 a 18 años, existen diferencias considerables de maduración entre los niños de 12 años y los adolescentes de 18.

Ante la sospecha de depresión en niños o adolescentes se recomienda la aplicación de herramientas estandarizadas de detección sistemática. Ante la obtención de un resultado positivo que indica la presencia de trastorno depresivo mayor (TDM), se aconseja el uso de herramientas de evaluación semiestructuradas creadas para aplicar en la población de niños y adolescentes, como la *Kiddie Schedule for Affective Disorders (K-SADS)*. Es sabido que el empleo de este tipo de herramientas requiere experiencia y tiempo, por lo que su aplicación puede ser dificultosa en ciertos contextos. Los criterios para el diagnóstico del TDM no difieren entre los niños y los adolescentes. No obstante, los síntomas pueden diferenciarse, ya que en los adolescentes se observa mayor frecuencia de hipersomnia, en tanto que los niños tienen síntomas psicóticos y se ve afectado el apetito y el peso corporal con mayor frecuencia. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de realizar una evaluación diagnóstica y seleccionar el tratamiento a administrar.

Es aconsejable contar con diferentes fuentes de información y se recomienda aplicar estrategias terapéuticas de apoyo, como la psicoeducación, el asesoramiento para la modificación del estilo de vida y la escucha activa y empática. Estas estrategias pueden ser suficientes para disminuir los síntomas depresivos en pacientes con TDM leve.

Eficacia de la psicoterapia en niños y adolescentes con depresión

La información disponible permite indicar que la psicoterapia, principalmente la terapia cognitivo conductual, tiene eficacia antidepressiva moderada en niños y adolescentes con depresión. Según lo hallado en una revisión de los resultados de 52 estudios realizados en 3805 niños

y adolescentes con depresión, la terapia interpersonal resulta superior en comparación con la ausencia de tratamiento, tanto a corto como a largo plazo. También se observó la superioridad de la terapia cognitivo conductual a corto plazo, aunque la información sobre su eficacia en niños con depresión no fue concluyente.

Las estrategias psicoterapéuticas a distancia, aplicadas mediante internet, se evaluaron en diferentes estudios efectuados en niños y adolescentes. En un trabajo no se informaron beneficios significativos sobre la depresión, aunque disminuyó el nivel de ansiedad. En otros casos, la aplicación de terapia cognitivo conductual vía internet fue más eficaz en comparación con lo observado en el grupo control ante la evaluación del alivio de los síntomas depresivos. Así, los autores indican que las intervenciones psicoterapéuticas aplicadas vía internet deben emplearse como complemento en el contexto de una estrategia terapéutica, en tanto que su aplicación aislada no parece resultar significativamente útil en niños y adolescentes.

El grupo Cochrane llevó a cabo un metanálisis de 11 estudios, realizados en 1307 pacientes, con el fin de evaluar la eficacia de la psicoterapia, la farmacoterapia y ambas estrategias en combinación en pacientes de 6 a 18 años con TDM. Los grupos no difirieron significativamente al evaluar la superioridad de una estrategia frente a otra. Otros autores informaron que la terapia cognitivo conductual brinda un beneficio adicional limitado en combinación con la farmacoterapia en pacientes adolescentes, aunque mejora el funcionamiento a corto plazo. En un metanálisis de los resultados obtenidos en 9 estudios efectuados en 882 pacientes se evaluó la eficacia del tratamiento farmacológico y psicológico para prevenir las recaídas y las recurrencias depresivas en pacientes de hasta 25 años. En este caso, no se observaron diferencias significativas entre ambas estrategias. Por último, la combinación de la terapia cognitivo conductual y la farmacoterapia fue de utilidad para prevenir el suicidio en pacientes jóvenes con depresión. La información disponible no permite indicar una ventaja clara ante la administración de tratamiento farmacológico en comparación con la psicoterapia en niños y jóvenes con TDM no resistente al tratamiento. En consecuencia, los autores indicaron que la psicoterapia es la primera opción a considerar en niños y adolescentes

Tabla 1. Tratamiento de los niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor.

Recomendación	Tratamiento	Nivel de fundamentación
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> TCC o terapia interpersonal Psicoterapia vía internet (cuando no posible un abordaje presencial, en pacientes con cuadros leves) 	Nivel 1 Nivel 1
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> Fluoxetina Escitalopram, sertralina, citalopram^a 	Nivel 1 Nivel 2
Tercera línea	<ul style="list-style-type: none"> Venlafaxina^b, ATC^b 	Nivel 2
Respuesta mínima o nula		
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> Agregar ISRS a la psicoterapia 	Nivel 1
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> Cambiar de ISRS (en ausencia de respuesta a fluoxetina) 	Nivel 2
Tercera línea	<ul style="list-style-type: none"> Venlafaxina^b ATC^b 	Nivel 2 Nivel 3
Resistencia al tratamiento		
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> ISRS + psicoterapia 	Nivel 2
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> Cambiar de ISRS (en ausencia de respuesta a fluoxetina) 	Nivel 2
Tercera línea	<ul style="list-style-type: none"> Venlafaxina^b Antidepresivos tricíclicos^b Neuroestimulación (TECb o EMTr^b) 	Nivel 2 Nivel 3 Nivel 3

Durante el tratamiento con ISRS deben evaluarse los eventos adversos y el riesgo de suicidio. Se recomienda un seguimiento semanal durante las primeras cuatro semanas.

TCC, terapia cognitivo conductual; ATC, antidepresivos tricíclicos; TEC, terapia electroconvulsiva; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; EMTr, estimulación magnética transcraneal repetitiva.

^a No recomendado en pacientes con síndrome congénito de prolongación del intervalo QT, cardiopatía congénita o disfunción hepática.

^b Sólo recomendado para adolescentes (mayores de 12 años)

con TDM leve a moderado que no presentan resistencia al tratamiento. Se recomienda la aplicación de terapia cognitivo conductual y psicoterapia interpersonal frente a otros tipos de psicoterapia (Tabla 1).

Uso de antidepresivos en niños y adolescentes con depresión

Las drogas más estudiadas para el tratamiento de los niños y adolescentes con TDM son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los resultados de una revisión realizada por el grupo Cochrane sobre la eficacia y la tolerabilidad de estos fármacos y otros antidepresivos, en comparación con placebo, en pacientes de 6 a 18 años, indicaron que la administración de drogas antidepresivas disminuyó la gravedad del cuadro clínico. Además, se asoció con el aumento de los índices de respuesta y remisión en comparación con la administración de placebo.

El escitalopram es un fármaco superior en comparación con el placebo en el tratamiento de los pacientes adolescentes con depresión. Su empleo permitió mejorar el funcionamiento. No obstante, la droga de primera línea para el tratamiento de los niños y adolescentes con depresión es la fluoxetina. La paroxetina no resultó eficaz en este grupo etario, en tanto que la eficacia de la sertralina fue limitada. No se cuenta con información suficiente sobre el uso de citalopram en niños o adolescentes; además, la droga no parece segura en pacientes con cardiopatías. El

uso de antidepresivos tricíclicos no resulta útil en niños, en tanto que la información sobre su uso en adolescentes es escasa. En cuanto a los inhibidores de la monoaminoxidasa, no se recomienda su empleo en niños o adolescentes con depresión, ya que no existen evaluaciones concluyentes sobre su eficacia. Además, pueden provocar efectos adversos considerables.

Los autores concluyen que, ante la imposibilidad de aplicar una psicoterapia o la ausencia de utilidad de esta, los pacientes jóvenes con depresión moderada deben recibir antidepresivos. Asimismo, estos fármacos son una opción de primera línea para el tratamiento de los niños y adolescentes con depresión grave. Una vez iniciado el tratamiento, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda efectuar evaluaciones periódicas, en un principio semanales, luego quincenales y, con posterioridad, trimestrales, con el fin de conocer el riesgo de suicidio, especialmente en pacientes con cuadros graves, ideación suicida y un entorno familiar conflictivo. La dosis inicial de las drogas debe ser baja. Los incrementos son paulatinos hasta alcanzar el nivel deseado. En ausencia de respuesta luego de 12 semanas de tratamiento, es aconsejable considerar una modificación del esquema. La información disponible sobre la terapia de mantenimiento de los niños y adolescentes con depresión es limitada. Según lo observado en adultos, los pacientes con antecedente de al menos 2 episodios depresivos graves o un episodio grave o crónico deben recibir terapia de mantenimiento



de duración mayor o igual a un año. En cambio, en los pacientes sin antecedente de TDM se indica tratamiento durante 6 a 12 meses. La interrupción del tratamiento con antidepresivos debe ser paulatina y tener lugar en períodos libres de estrés.

En ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea se evalúa el diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento y la presencia de factores psicosociales negativos. De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio *Treatment of Resistant Depression in Adolescents* (TORDIA), los niños y los adolescentes que no responden al tratamiento inicial con un ISRS deben recibir un ISRS alternativo. En cuanto a la venlafaxina, su administración se asoció con el aumento del riesgo de autoagresión en pacientes con tendencia suicida. Ante la resistencia a los ISRS puede optarse por la combinación de estrategias como la farmacoterapia y la psicoterapia. No se cuenta con información suficiente sobre la utilidad de la neuroestimulación, la estimulación magnética transcraneal repetitiva o la terapia electroconvulsiva en niños y adolescentes.

Las comorbilidades psiquiátricas pueden complicar el tratamiento de los niños y adolescentes con TDM. La fluoxetina parece útil en pacientes con trastornos por consumo de alcohol o trastorno oposicionista. En presencia de comorbilidad, la mejoría de los síntomas de ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno oposicionista coincidió con la mejoría del cuadro depresivo. Es decir, el tratamiento de los síntomas depresivos en niños y adolescentes parece asociarse con la disminución de los síntomas comórbidos.

La aprobación del uso de antidepresivos en niños y adolescentes no es generalizada. La FDA autoriza el tratamiento con fluoxetina en preadolescentes. No obstante, debe destacarse que el escitalopram también está aprobado, al igual que la fluoxetina, para el tratamiento de los niños de 12 años en adelante. Existe una advertencia acerca del uso de ISRS en pacientes menores de 24 años, ya que puede aumentar el riesgo de conducta e ideación suicida.

De todos modos, la realización de estudios epidemiológicos no permitió observar una relación entre la prescripción de antidepresivos y la muerte provocada por el suicidio en poblaciones de pacientes jóvenes. En cambio, en un estudio de revisión sistemática que incluyó la información obtenida en estudios de observación se halló aumento del riesgo de conductas suicidas en adolescentes tratados con ISRS, en tanto que los pacientes de mayor edad que recibieron estas drogas presentaron disminución del riesgo de suicidio.

Debe considerarse que los estudios mencionados fueron de observación, con lo cual es posible que los adolescentes tratados con ISRS hayan presentado cuadros depresivos de mayor gravedad y, en consecuencia, aumento del riesgo de suicidio. Si bien el uso de ISRS puede acarrear el aumento del riesgo de suicidio, la depresión no tratada tiene consecuencias nocivas tanto para los niños como para los adolescentes. Por este motivo, el tratamiento con ISRS debe administrarse junto con una evaluación adecuada y periódica del riesgo de suicidio que presenta cada paciente.

Trastorno Depresivo Mayor en Mujeres

En mujeres con trastornos depresivos, principalmente en las embarazadas, la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments recomienda como tratamiento de primera línea el escitalopram, que también es útil en los casos de depresión perinatal y depresión perimenopáusicas.

Fuente: Canadian Journal of Psychiatry 61(9):592-596, Sep 2016
Autores: MacQueen GM, Frey BN, Ravindran A y colaboradores
Institución: University of Calgary, Calgary; McMaster University, Hamilton; University of Toronto, Toronto y otros centros participantes; Canadá
Título Original: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the

Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly
Traducción Textual: Recomendaciones de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) Elaboradas en 2016 para el Tratamiento de los Pacientes Adultos con Trastorno Depresivo Mayor: Sección 6. Poblaciones Especiales: Jóvenes, Mujeres y Ancianos

Depresión perinatal

La depresión perinatal sucede ante la aparición de un trastorno depresivo mayor (TDM) unipolar durante el embarazo y el primer año posparto. Este cuadro es una comorbilidad frecuente observada en embarazadas y puérperas. En ausencia de tratamiento, la depresión mayor puede tener consecuencias negativas sobre la maduración del niño, aumentar el riesgo de episodios depresivos futuros y afectar el funcionamiento de las pacientes. El inicio de la depresión periparto se define ante la aparición de un episodio durante las 4 primeras semanas posteriores al nacimiento. Según lo estimado, hasta el 40% de los casos de TDM posparto comienza durante el embarazo. Además, hasta el 7.5% de las mujeres presenta un episodio depresivo mayor unipolar durante el embarazo, en tanto que en el 6.5% de los casos se observa un episodio depresivo mayor durante los tres primeros meses posparto.

En cuanto al trastorno depresivo menor, las frecuencias observadas son 18.4% y 19.2%, respectivamente. Debido a las consecuencias negativas potenciales de la depresión perinatal, el tratamiento oportuno resulta fundamental con el objetivo de optimizar la evolución clínica de las pacientes y reducir las consecuencias familiares de la enfermedad.

Pautas para el tratamiento de las pacientes con depresión perinatal

Según lo estimado, aproximadamente la mitad de los embarazos no es planificada. Por lo tanto, todas las mujeres en edad fértil que presentan depresión deben recibir información sobre la seguridad de los tratamientos antidepresivos ante la posibilidad de un embarazo. Asimismo, es importante el asesoramiento en planificación familiar. La aplicación de un tratamiento antidepresivo durante el período posparto representa un desafío, debido a que existen riesgos ante la exposición del feto y del niño a los antidepresivos durante el embarazo y la lactancia. No obstante, la depresión no tratada también supone un riesgo. Debido a que no se cuenta con información suficiente que permita comprender dichos riesgos, los au-

tores elaboraron recomendaciones correspondientes a los períodos de embarazo y posparto. También se elaboraron recomendaciones adaptadas a la gravedad de la depresión, definida de acuerdo con los criterios incluidos en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

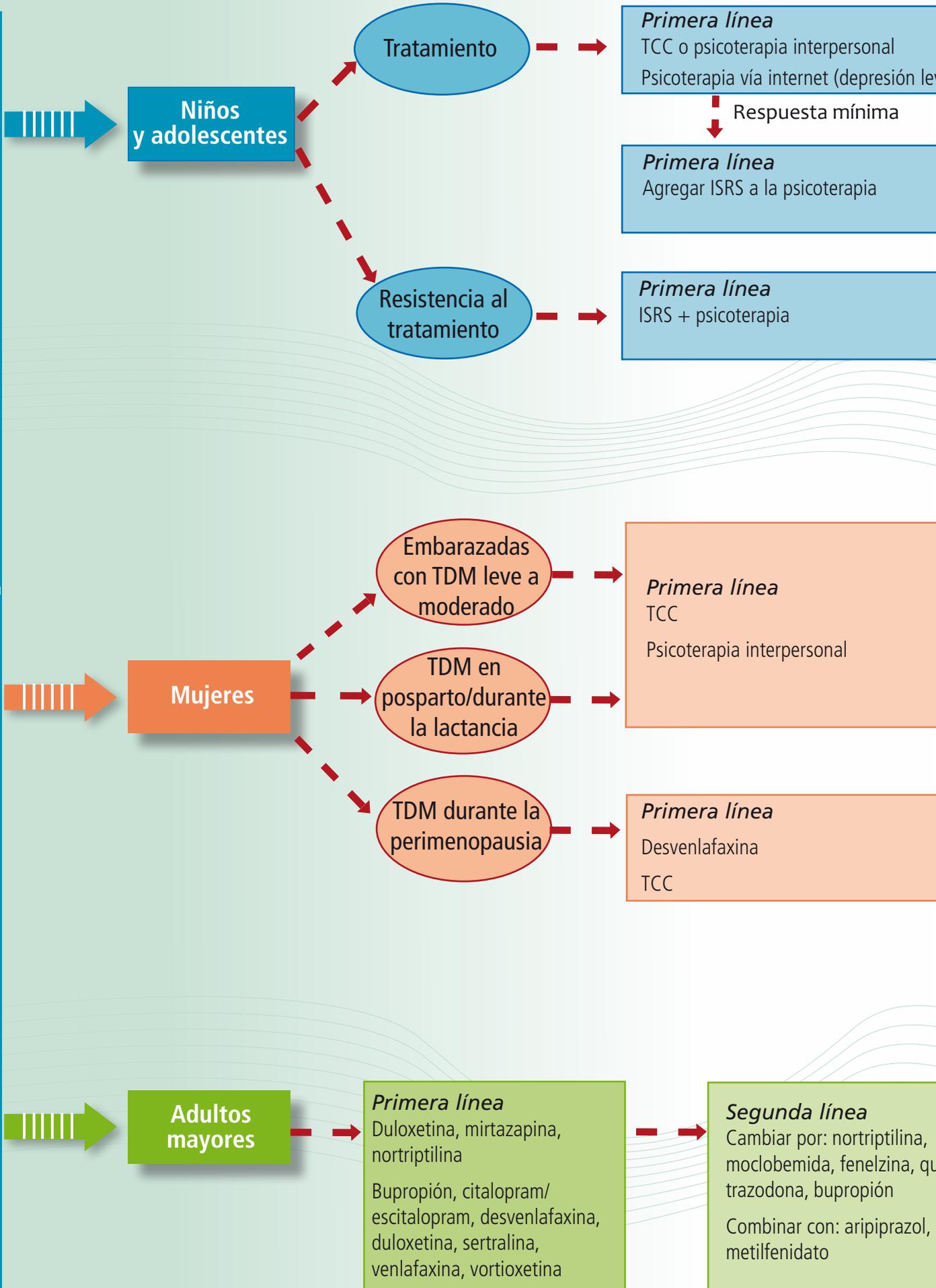
Depresión durante el embarazo

El tratamiento de las embarazadas que presentan depresión se decide de acuerdo con los riesgos de la exposición fetal a las drogas y la ausencia de tratamiento. En este último caso, las consecuencias negativas incluyen la afectación de la nutrición y de la atención prenatal, el tabaquismo y el consumo de drogas. A esto se suma el sufrimiento que supone el cuadro para la mujer, el riesgo de evolución obstétrica desfavorable, la falta de crecimiento fetal y la necesidad de internación neonatal debido al aumento de las complicaciones. Otros cuadros incluyen la afectación del vínculo entre la madre y el niño y los trastornos emocionales, del sueño y de la maduración neonatal.

Las opciones de primera línea para el tratamiento de las embarazadas con depresión leve a moderada incluyen la terapia cognitivo conductual (TCC) y la psicoterapia interpersonal individual o grupal. El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) considerado una opción de primera línea de acuerdo con su eficacia y seguridad. En este grupo también se incluyen el citalopram y la sertralina. Además, se recomienda la combinación de dichas drogas con las estrategias psicoterapéuticas. En cuanto al uso de otros antidepresivos, no se cuenta con información suficiente sobre su utilidad, por lo que no se recomienda. La paroxetina y la clomipramina pueden aumentar el riesgo de malformaciones cardiovasculares fetales; por este motivo, se sugiere consensuar con las pacientes su empleo, de considerarse necesario. La doxepina no se recomienda debido a que se halla en concentraciones elevadas en la leche materna y puede generar complicaciones, al igual que los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Estos últimos pueden interactuar con otras drogas como los analgésicos

Estrategia terapéutica en el trastorno depresivo

Poblaciones Especiales



o mayor en poblaciones especiales de pacientes

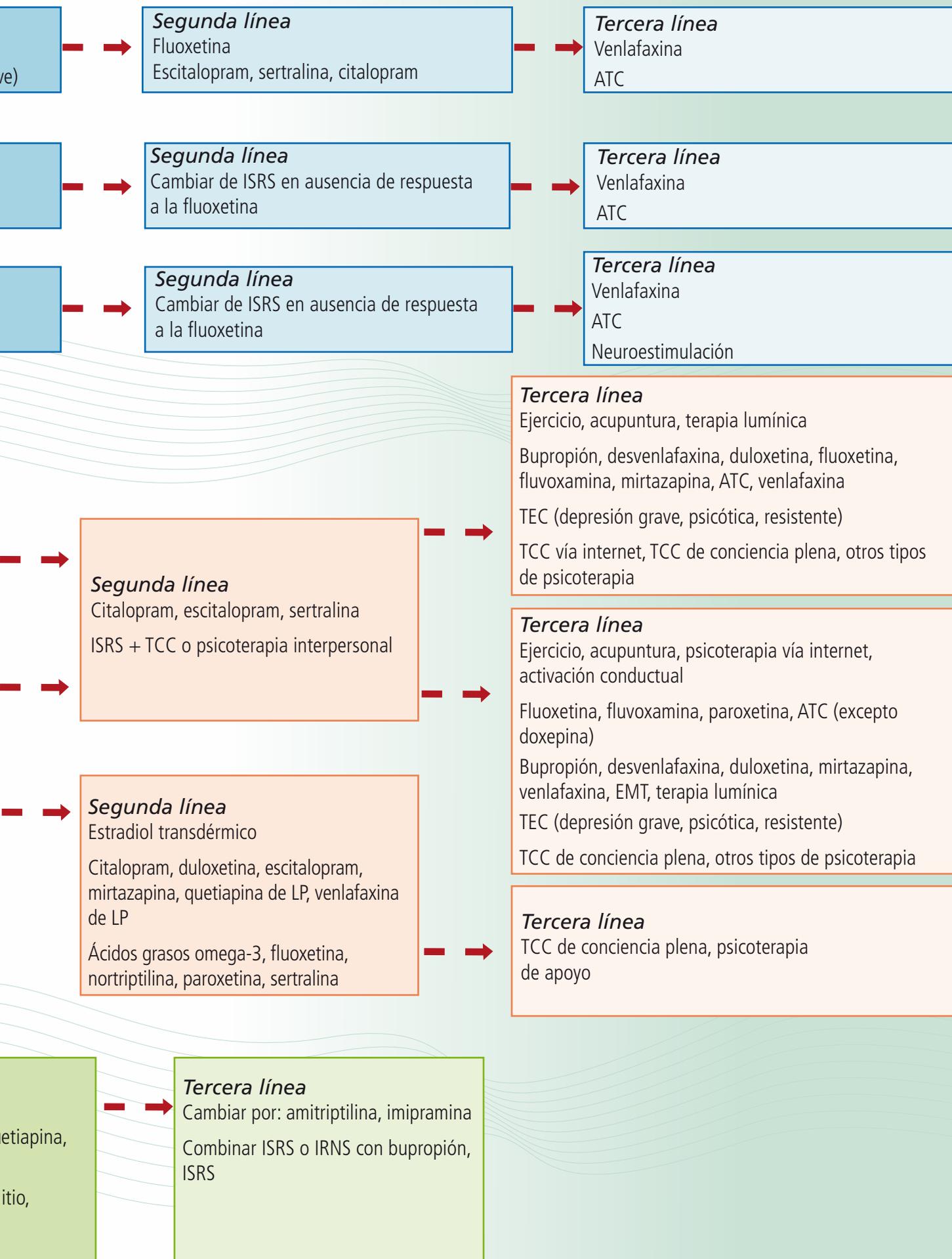




Tabla 1. Tratamiento del trastorno depresivo mayor leve a moderado durante el embarazo.

Recomendación	Tratamiento	Nivel de fundamentación
Primera línea	TCC (individual o grupal)	Nivel 1
	Terapia interpersonal (individual o grupal)	Nivel 1
Segunda línea	Citalopram, escitalopram, sertralina	Nivel 3
Tercera línea	Ejercicio estructurado, acupuntura (específica para depresión), terapia lumínica	Nivel 2
	Bupropión, desvenlafaxina, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, ATC (precaución con clomipramina), venlafaxina	Nivel 3 o nivel 4
	TEC (depresión grave, psicótica o resistente al tratamiento)	Nivel 3
	TCC vía internet, TCC de conciencia plena, psicoterapia de apoyo, terapia de pareja, psicoterapia psicodinámica, EMTr	Nivel 4
	Combinación de ISRS + TCC o terapia interpersonal	Nivel 4

Para el trastorno depresivo mayor grave, la farmacoterapia es de primera línea (las opciones de segunda línea se convierten en opciones de primera línea) a pesar de la falta de estudios realizados en embarazadas. La psicoterapia y las terapias complementarias y alternativas no se recomiendan como monoterapias. La TEC permanece en la tercera línea de tratamiento.

TCC, terapia cognitivo conductual; TEC, terapia electroconvulsiva; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ATC, antidepresivos tricíclicos; EMTr, estimulación magnética transcraneal repetitiva.

y anestésicos; por lo tanto, de ser necesario su empleo, debe consensuarse con el especialista en anestesiología.

La neuroestimulación y las estrategias de medicina alternativa y complementaria son opciones de tercera línea para el tratamiento de las embarazadas con TDM. Siempre es útil tener en cuenta las estrategias que resultaron eficaces en el pasado y considerar su administración en ausencia de contraindicaciones. Se recomienda sostener el tratamiento antidepresivo hasta cumplir 6 a 12 meses de remisión, aunque las mujeres con riesgo elevado de recaídas requieren terapias más prolongadas (Tabla 1).

En pacientes con depresión grave durante el embarazo, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de antidepresivos solos o combinados con TCC o psicoterapia interpersonal. Las drogas de primera línea son el escitalopram, el citalopram y la sertralina, en tanto que otros ISRS, los antidepresivos más nuevos o los antidepresivos tricíclicos son opciones de segunda línea, con excepción de la paroxetina. La terapia electroconvulsiva es una opción a considerar, en tanto que no se cuenta con información suficiente sobre el efecto del tratamiento combinado a corto y a largo plazo.

La disponibilidad de estudios adecuados sobre el uso de antidepresivos durante el embarazo es limitada. En parte, esto se debe a la imposibilidad de controlar factores relacionados con la depresión materna, la falta de atención prenatal y los problemas de salud materna, entre otros. Por este motivo, no es posible comprender en forma completa la magnitud y la naturaleza específica del riesgo asociado con el tratamiento antidepresivo. En general, los antidepresivos no se relacionan con la aparición de malformaciones congénitas graves. No obstante, la exposición a la paroxetina durante el primer trimestre de gestación se asoció con el aumento del riesgo de malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, debe señalarse que, en una proporción considerable de casos, dichas

complicaciones se resuelven en forma espontánea o no generan disfunción considerable.

En algunos estudios se informó una asociación entre el uso de fluoxetina durante la primera etapa de embarazo y el aumento del riesgo de malformaciones congénitas. En cuanto al resto de los ISRS y otros antidepresivos, como el bupropión, la mirtazapina, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) o los antidepresivos tricíclicos, no se halló aumento del riesgo de malformaciones congénitas. No obstante, la clomipramina aumentó el riesgo de malformaciones cardiovasculares. De todos modos, los riesgos asociados con el uso de antidepresivos durante el embarazo aún no se conocen en su totalidad. Parece existir una asociación moderada entre el consumo de ISRS durante el embarazo y el riesgo de aborto espontáneo, aunque al igual que al evaluar el riesgo de malformaciones congénitas, esta relación no resultó clínicamente significativa.

La exposición a los ISRS durante el tercer trimestre de embarazo puede generar un aumento del riesgo de síndrome de abstinencia en el neonato, caracterizado por irritabilidad, temblores, disfunción respiratoria, llanto excesivo y nerviosismo. En aproximadamente el 15% a 30% de los neonatos, los síntomas se resuelven en forma espontánea luego de un período máximo de 2 semanas. Además, el cuadro no se asocia con aumento del riesgo de mortalidad o trastornos a largo plazo. No obstante, si la paciente recibió paroxetina, venlafaxina o fluoxetina, el cuadro puede ser más grave.

También se informó que el empleo de ISRS durante los últimos meses de embarazo se asocia con el aumento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Hasta el momento no se informaron consecuencias negativas y duraderas sobre el funcionamiento cognitivo, emocional o conductual del niño ante el uso de ISRS durante el embarazo.

Depresión posparto

La depresión posparto puede tener consecuencias negativas significativas sobre las pacientes y sus familiares en ausencia de un tratamiento adecuado. Por ejemplo, se informó una asociación entre la depresión posparto y la afectación del vínculo entre la madre y el niño, así como la aparición de trastornos cognitivos, emocionales y conductuales en el niño. Estos cuadros parecen disminuir ante el tratamiento antidepresivo apropiado. No se contraindica la lactancia durante la administración de antidepresivos, aunque existen ciertos riesgos a corto y a largo plazo que deben ser informados a las pacientes. En cambio, las mujeres con depresión posparto que no amamantan deben seguir las recomendaciones elaboradas para la población general de pacientes con depresión.

Para las pacientes con depresión posparto que amamantan, las opciones de primera línea para su tratamiento incluyen la TCC y la psicoterapia interpersonal. Como opción de segunda línea se destaca el uso de escitalopram, cuya eficacia coincide con riesgo bajo de efectos adversos. En esta instancia también pueden utilizarse sertralina o citalopram. El ejercicio físico y la acupuntura son opciones complementarias y alternativas con cierto nivel de eficacia en mujeres con depresión posparto. Otra estrategia de utilidad es el empleo de TCC o activación conductual vía internet. En algunas pacientes puede ser útil la aplicación de TCC de conciencia plena, psicoterapia de pareja y psicoterapia psicodinámica. La fluoxetina y la paroxetina se recomiendan como opciones de tercera línea. Esto se debe a que la fluoxetina tiene vida media prolongada y su empleo se asoció con ciertos efectos adversos en los lactantes. En cuanto a la paroxetina, su uso se asoció con malformaciones cardiovasculares en embarazos posteriores. Debido a la falta de información disponible, el resto de los antidepresivos de segunda generación se considera opciones de tercera línea. En cuanto a los antidepresivos tricíclicos, existe información suficiente para indicar el uso de nortriptilina durante el posparto y la lactancia. En cambio, no se recomienda el uso de doxepina durante la lactancia, ya que puede provocar efectos adversos graves en el niño. En pacientes con depresión posparto leve a moderada puede optarse por aplicar terapia lumínica o estimulación magnética transcraneal repetitiva. En caso de depresión posparto grave, se recomienda la administración de farmacoterapia, sola o en combinación con psicoterapia. El escitalopram es una opción de primera línea en estos casos, aunque también puede optarse por el uso de citalopram o sertralina. La terapia electroconvulsiva es eficaz, pero se incluye entre las opciones de tercera línea debido a los riesgos que implica su uso. No obstante, en pacientes con depresión grave, es una opción de primera línea. No existen contraindicaciones para la aplicación de terapia electroconvulsiva durante la lactancia.

La exposición a los antidepresivos relacionada con la lactancia es significativamente inferior en comparación con su empleo durante el embarazo. Sin embargo, tanto la prematuridad como la disfunción renal o hepática en el lactante pueden incrementar dicha exposición. En consecuencia, se recomienda consultar con el especialista en pediatría con el fin de tomar una decisión consensuada

en dichos casos. En general, se considera que es segura una dosis relativa del lactante menor del 10%. Este criterio se cumpliría para todos los ISRS e IRNS. Tanto el citalopram como la fluoxetina pueden aumentar el riesgo de reacciones en el lactante, incluido el nerviosismo, la irritabilidad, la inquietud, la somnolencia y el insomnio. Ante la necesidad de administrar un antidepresivo tricíclico, se recomienda optar por la nortriptilina, ya que posee una dosis relativa baja del lactante. No se cuenta con información sobre el uso de IMAO durante la lactancia. Tampoco existen datos suficientes sobre las consecuencias a largo plazo de la exposición a los antidepresivos en dicho período, aunque no parecen existir efectos graves sobre el neurodesarrollo a largo plazo.

Depresión perimenopáusica

La menopausia o perimenopausia coincide con el inicio de la disfunción ovárica; comienza con la modificación de la extensión de los ciclos menstruales y se extiende hasta los primeros años de la posmenopausia. Este período se caracteriza por el aumento del riesgo de aparición de síntomas depresivos y TDM. Además, durante la perimenopausia se observa el incremento de la probabilidad de recurrencias depresivas y ansiedad. Esto coincide con la aparición de síntomas característicos que aumentan la probabilidad de afectación del estado de ánimo, como los sofocos, la sudoración nocturna, la disminución de la libido, la sequedad vaginal, los trastornos mnésicos y del sueño. De hecho, tanto los sofocos como la sudoración nocturna son factores predictivos independientes de depresión perimenopáusica.

Tratamiento farmacológico y no farmacológico

De acuerdo con los resultados de estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo realizados en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con depresión, la eficacia de la desvenlafaxina resulta superior en comparación con lo observado ante la administración de placebo. Este resultado se verificó con el uso de dosis diarias de 50 mg, 100 mg y 200 mg de la droga. No se observaron diferencias al analizar la respuesta al tratamiento entre las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. En estudios abiertos de menor magnitud se informó la utilidad del tratamiento con escitalopram en mujeres con depresión perimenopáusica. Otras drogas que resultaron útiles en estos casos incluyeron el citalopram, la duloxetina, la mirtazapina, la quetiapina de liberación prolongada (LP) y la venlafaxina de LP. Hasta el momento no se cuenta con información sobre la eficacia relativa de los antidepresivos en mujeres perimenopáusicas con depresión. Por este motivo, las recomendaciones aplicadas en estos casos se asemejan a las consideradas para la población general.

El uso de compuestos hormonales también se evaluó en pacientes con depresión. De acuerdo con los datos existentes, el uso de estradiol por vía transdérmica como complemento del tratamiento con venlafaxina de LP no resultó superior en comparación con el placebo en pacientes posmenopáusicas. En cambio, la metiltestosterona fue superior en comparación con el placebo. En otros estudios se informó la superioridad del tratamiento con



estrógenos en comparación con el placebo en mujeres perimenopáusicas, en tanto que no se observaron diferencias entre el estradiol transdérmico y el placebo en mujeres posmenopáusicas con depresión. La administración de compuestos hormonales se considera entre las opciones de segunda línea para el tratamiento de las mujeres perimenopáusicas. Se recomienda evaluar los riesgos y las contraindicaciones de cada tratamiento antes de administrarlo. En cuanto al tratamiento no farmacológico de las pacientes con depresión preme-

nopáusica o perimenopáusica, la aplicación de TCC se asoció con la disminución significativa del puntaje del *Beck Depression Inventory-II*. Asimismo, en un análisis de los resultados de un estudio abierto no se observaron diferencias de respuesta a la terapia cognitiva entre las mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y posmenopáusicas. Finalmente, la acupuntura aplicada como complemento del tratamiento no resultó útil en mujeres posmenopáusicas en presencia de síntomas depresivos (Tabla 2).

Tabla 2. Información disponible sobre el tratamiento de la depresión perimenopáusica.

Recomendación	Tratamiento	Nivel de fundamentación
Primera línea	Desvenlafaxina TCC	Nivel 1 Nivel 1
Segunda línea	Estradiol transdérmico ^a Citalopram, duloxetina, escitalopram, mirtazapina, quetiapina de LP, venlafaxina de LP Ácidos grasos omega-3, fluoxetina, nortriptilina, paroxetina, sertralina	Nivel 2 Nivel 3 Nivel 4
Tercera línea	TCC de conciencia plena, psicoterapia de apoyo	Nivel 4

TCC, terapia cognitivo conductual; LP, liberación prolongada.

^a Las mujeres con útero intacto deberían recibir progesterona en forma concomitante.

Depresión en Adultos Mayores

En adultos mayores, el trastorno depresivo mayor se denomina “depresión tardía” y los pacientes tienen un pronóstico menos favorable. El tratamiento farmacológico de este tipo de depresión es secuencial, con el objetivo de aumentar la probabilidad de respuesta y remisión.

Fuente: Canadian Journal of Psychiatry 61(9):596-598, Sep 2016
Autores: MacQueen GM, Frey BN, Ravindran A y colaboradores
Institución: University of Calgary, Calgary; McMaster University, Hamilton; University of Toronto, Toronto y otros centros participantes; Canadá
Título original: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the

Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly
Traducción Textual: Recomendaciones de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* Elaboradas en 2016 para el Tratamiento de los Pacientes Adultos con Trastorno Depresivo Mayor: Sección 6. Poblaciones Especiales: Jóvenes, Mujeres y Ancianos

Introducción

La aparición de un trastorno depresivo mayor (TDM) en individuos de 60 años en adelante se denomina “depresión tardía” y difiere frente al cuadro depresivo observado en adultos más jóvenes. En este sentido, los pacientes con depresión de inicio tardío presentan un pronóstico más desfavorable, asociado con un nivel mayor de recaídas, comorbilidades, disfunción cognitiva, cronicidad y mortalidad en comparación con lo observado en pacientes con depresión de inicio más temprano.

De acuerdo con la hipótesis de la depresión vascular, en los individuos de mayor edad aumenta la predisposición a presentar depresión. Este incremento se relaciona con el riesgo de enfermedad cerebrovascular, que puede precipitar o perpetuar los cuadros depresivos.

En general, la afectación vascular sucede en los circuitos frontoestriatales y, como consecuencia, se observa depresión y deterioro cognitivo. El deterioro se verifica principalmente en el funcionamiento ejecutivo. Otro hallazgo a destacar es la asociación entre la depresión de inicio tardío o la sintomatología depresiva y la aparición posterior de cuadros de demencia. Por lo antedicho, se recomienda la evaluación del funcionamiento cognitivo al iniciar el tratamiento de los adultos mayores que presentan cuadros de depresión.

Tratamiento de los pacientes con depresión de inicio tardío

No farmacológico

Según los resultados obtenidos en diferentes metanálisis, el empleo de tratamientos psicológicos resulta eficaz para los adultos mayores que presentan depresión. La eficacia se observa especialmente en los pacientes que tienen distimia o depresión leve. Existen cuestiones metodológicas que requieren consideración a la hora de analizar los resultados mencionados, como la inclusión de un grupo control o la utilización de un diseño aleatorizado. En un metanálisis que incluyó 27 estudios clínicos aleatorizados y controlados efectuados en 2245 individuos, los resultados obtenidos se asociaron con un nivel elevado de variabilidad al considerar las diferencias medias estandarizadas que dependieron de las características del grupo

control. De todos modos, en dicho metanálisis se observó una magnitud considerable de efecto ante la utilización de estrategias psicoterapéuticas como la biblioterapia, en comparación con la inclusión de los pacientes en una lista de espera o con lo hallado en un grupo control. En cambio, la psicoterapia tuvo un efecto leve o moderado en comparación con la terapia de apoyo o el empleo del tratamiento estándar habitual. Según la opinión de los autores, la terapia de apoyo debe emplearse como control, ya que permite tener en cuenta elementos inespecíficos de la psicoterapia. En este sentido, la estrategia de apoyo que resulta más útil es la terapia de resolución de problemas. Otro metanálisis reciente, llevado a cabo en adultos mayores con TDM, permitió evaluar la utilidad de la terapia de resolución de problemas. Este tipo de estrategia disminuyó en forma significativa el puntaje de las escalas de evaluación de la depresión, así como el nivel de discapacidad. Además, los autores señalaron que la terapia de resolución de problemas es una de las pocas estrategias evaluadas en ancianos con deterioro cognitivo y ejecutivo.

Tratamiento farmacológico

Los pacientes con depresión de inicio tardío requieren una estrategia psicofarmacológica paulatina. Para mejorar su aplicación, es recomendable dividir a los pacientes según la edad (menor o mayor de 75 años). Los pacientes de mayor edad requieren un tratamiento más controlado. Debe considerarse que el envejecimiento se acompaña de modificaciones farmacocinéticas. Entre estos cambios se incluye la disminución de la absorción, el aumento de la concentración relativa de las drogas hidrosolubles y sus metabolitos, la modificación de la biodisponibilidad y el aumento de la vida media de los fármacos liposolubles. A esto se suma el aumento de la probabilidad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas debido a que, en general, los pacientes ancianos presentan diferentes comorbilidades que requieren un tratamiento. Otro tema a tener en cuenta es que en los pacientes ancianos que reciben antidepresivos aumenta la frecuencia de efectos adversos generalmente poco probables, como la disminución de la masa ósea o el síndrome serotoninérgico. También es importante considerar la asociación entre el

Tabla 1. Tratamiento farmacológico del paciente anciano con depresión.

Recomendación	Tratamiento	Nivel de fundamentación
Primera línea	Duloxetina, mirtazapina, nortriptilina Bupropión, escitalopram, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, sertralina, venlafaxina, vortio-xetina	Nivel 1 Nivel 2
Segunda línea	Cambiar por: Nortriptilina Moclobemida, fenelzina, quetiapina, trazodona Combinar con: Aripiprazol, litio, Metilfenidato	Nivel 1 Nivel 2 Nivel 1 Nivel 2
Tercera línea	Cambiar por: Amitriptilina, imipramina Combinar ISRS o IRNS con: bupropión o ISRS	Nivel 2 Nivel 3

ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRNS, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina

tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y las caídas, la hiponatremia y la hemorragia gastrointestinal. Es decir, la prescripción de antidepresivos en pacientes con depresión de inicio tardío debe ser conservadora, con el fin de minimizar el riesgo de eventos adversos. También se sugiere que los pacientes con depresión de inicio tardío necesitan tratamientos antidepresivos más prolongados en comparación con aquellos de menos edad. De acuerdo con lo observado en la práctica clínica, el tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión de inicio tardío no concuerda con la información obtenida en estudios clínicos, controlados y aleatorizados al respecto. En general, los profesionales administran escitalopram como droga de primera línea, dado que posee un buen perfil de tolerabilidad y escasas interacciones farmacológicas; lo mismo sucede con el citalopram. No obstante, los resultados de los estudios clínicos, aleatorizados y controlados disponibles no indicaron la superioridad significativa de las drogas frente al placebo en pacientes ancianos. De todos modos, los especialistas en geriatría prefieren estos fármacos en comparación con la paroxetina, que ejerce efectos anticolinérgicos, o la fluoxetina, cuyas interacciones farmacológicas son considerables, a pesar de los resultados de diversos estudios que indicaron su utilidad (Tabla 1).

Los resultados obtenidos en revisiones sistemáticas y metanálisis recientes permitieron indicar la eficacia del tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión de inicio tardío o en presencia de recurrencias depresivas en pacientes ancianos. En este sentido, se informó la utilidad del uso de ISRS e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Debe tenerse en cuenta que, si bien se comunicó acerca de la utilidad del tratamiento antidepresivo en pacientes adultos mayores, los estudios disponibles al respecto tuvieron limitaciones, como la heterogeneidad del diseño, la escasez de ensayos y las comorbilidades físicas que presentan los pacientes, entre otras; esto dificulta la distinción entre los efectos del tratamiento farmacológico y el efecto placebo.

Según los resultados de un metanálisis en red que utilizó la respuesta al tratamiento como parámetro de evaluación, el riesgo relativo en comparación con el placebo

fue mayor de 1.2 ante el uso de sertralina, paroxetina y duloxetina. Según los autores, es posible que los adultos mayores con enfermedades prolongadas, que presentan depresión moderada a grave, obtengan beneficios ante la administración de antidepresivos. En cambio, los pacientes con una duración breve de la enfermedad no parecen presentar una respuesta significativa al tratamiento.

La disfunción ejecutiva también se asoció con la disminución de la respuesta al tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión de inicio tardío, en especial ante la afectación de la planificación y la organización. Estos factores podrían afectar la fiabilidad de los resultados de los estudios disponibles sobre el tratamiento farmacológico de los adultos mayores con depresión. La depresión vascular se asocia con disfunción ejecutiva. De acuerdo con lo antedicho, puede indicarse que es un cuadro más resistente al tratamiento farmacológico antidepresivo clásico. Además, este síndrome depresivo se asocia con la aparición posterior de demencia.

La vortioxetina y la agomelatina son antidepresivos relativamente nuevos que fueron evaluados para el tratamiento de los pacientes con depresión de inicio tardío. Según los resultados de un estudio clínico, aleatorizado y controlado realizado en pacientes mayores de 65 años, tanto la vortioxetina como la duloxetina fueron superiores en comparación con el placebo al evaluar la disminución del puntaje obtenido en escalas para la valoración de la depresión. Ambas drogas mejoraron el aprendizaje verbal, en tanto que la vortioxetina también fue beneficiosa cuando se evaluó la velocidad de procesamiento. No obstante, la agomelatina mejoró los síntomas depresivos y brindó beneficios en términos de respuesta al tratamiento en comparación con el placebo, en tanto que no difirió frente al placebo al evaluar los índices de remisión.

Las terapias de continuación y de mantenimiento son eficaces en pacientes con depresión de inicio tardío. Según los resultados de los estudios disponibles, los antidepresivos resultan útiles para la prevención de las recaídas y las recurrencias en pacientes ancianos.

En cuanto al uso de antipsicóticos atípicos para el tratamiento de los adultos mayores con TDM, los hallazgos obtenidos en un análisis conjunto de los resultados de

diferentes estudios indicaron una magnitud de efecto superior ante el uso complementario de aripiprazol en pacientes tratados con antidepresivos en comparación con la administración de placebo. Además, en un estudio reciente patrocinado por el *National Institute of Mental Health* se informó la utilidad del tratamiento complementario con aripiprazol en adultos mayores con depresión que no lograron la remisión al recibir monoterapia con venlafaxina de liberación prolongada (LP). La monoterapia con quetiapina de LP también se evaluó en pacientes mayores de 65 años con TDM. Los resultados obtenidos indicaron la superioridad de la droga en comparación con el placebo al evaluar la respuesta y la remisión. No obstante, la eficacia fue menor entre los pacientes mayores de 75 años. Debe considerarse que la prescripción de drogas antipsicóticas, especialmente de primera generación, en los pacientes con demencia se asocia con el aumento de los índices de mortalidad. De todos modos, hasta el momento no se confirmó el perfil de riesgo asociado con el tratamiento en pacientes sin deterioro cognitivo.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión de inicio tardío debe ser secuencial con el objetivo de aumentar la probabilidad de respuesta y remisión. Según los resultados obtenidos en diferentes estudios, los pacientes ancianos que presentan depresión tienen una probabilidad elevada de obtener mejorías ante la

aplicación de una estrategia secuencial. En pacientes adultos mayores de 55 años con depresión resistente al tratamiento se observó respuesta en el 50% de los casos ante el cambio de droga o el uso de fármacos en forma complementaria. El agregado de litio fue una estrategia de utilidad. La estrategia secuencial se asoció con índices elevados de respuesta. En cuanto a los pacientes con depresión de inicio tardío y resistencia al tratamiento, los estudios controlados y aleatorizados disponibles brindaron información limitada.

El criterio clínico aplicado en estos casos coincide con una estrategia secuencial e incluye la elección de antidepresivos con un perfil clínico de acción que resulte bien tolerado y sea seguro para los pacientes ancianos. No obstante, no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia de las drogas en pacientes ancianos que presentan diferentes tipos de síntomas. El uso de drogas con un perfil sedativo de acción parece no resultar beneficioso en pacientes con depresión y trastornos del sueño, en tanto que la remisión del cuadro depresivo podría asociarse con la normalización del patrón de sueño. Más aún, la administración de un antidepresivo con perfil sedativo puede ser contraproducente porque aumenta la probabilidad de abandono del tratamiento por cuestiones de tolerabilidad. Se recomienda el tratamiento secuencial con el fin de optimizar la evolución de los pacientes.



Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de **Guías Distinguidas** (GD) fueron seleccionados de la base de datos *SIIC Data Bases*.

Los artículos de GD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de GD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de i+d.

Impreso en la República Argentina, septiembre de 2018. Colección Guías Distinguidas, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.