Revisión sistemática de depresión en relación al tratamiento con interferónβ en pacientes con esclerosis múltiple

Leila Alba Palé[a], Jordi León Caballero[a], Berta Samsó Buxareu[a], Purificación Salgado Serrano[a], Víctor Pérez Solà[a,b]
[a]Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions. Parc de Salut Mar. Barcelona
[b]Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

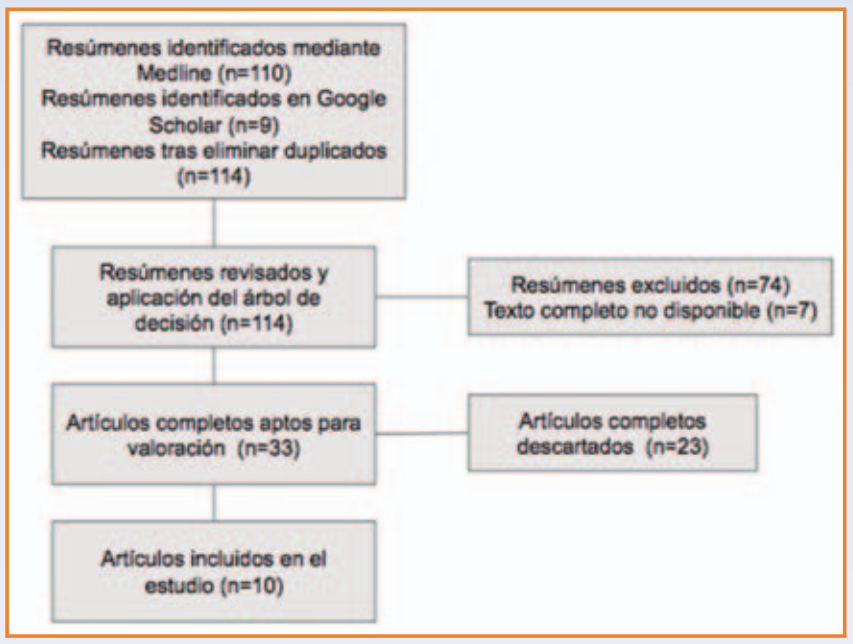
Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad cronica inflamatoria autoinmune que produce la desmielinización del sistema nervioso central. Se considera la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y se cree que afecta a más de dos millones de personas en el mundo. La depresión es el principal factor de empeoramiento de la calidad de vida en pacientes con EM. La prevalencia de depresión mayor a lo largo de la vida en estos pacientes es aproximadamente del 50%, casi tres veces más que en la población general. Fármacos inmunomoduladores como el INFβ han demostrado efectos ventajosos en cuanto a la reducción del número de brotes y la demora en la aparición de formas más severas de la enfermedad. En base a los resultados de los estudios pivotales del interferón, donde cinco pacientes en tratamiento cometieron suicidio, se sugirió la existencia de una relación entre depresión e INFβ. Desde entonces, se han descrito múltiples casos de pacientes que han desarrollado clínica depresiva tras iniciar el tratamiento con interferón. En consecuencia, las farmacéuticas han incluido en sus productos advertencias de la posible relación causal entre interferón y depresión, limitando así las indicaciones de este fármaco y privando a algunos pacientes de los efectos beneficiosos del mismo sobre la EM. No obstante, existe mucha controversia en cuanto a la existencia de esta relación ya que no se ha podido demostrar en ensayos clínicos con escalas validadas. El objetivo de este artículo es revisar las evidencias en la literatura de una posible asociación causal entre depresión e interferón.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Se examinaron los estudios de la base de datos de MEDLINE usando los términos: *"Interferon-beta"[MeSH] OR ("Interferon beta-1b" OR "Interferon beta-1a") OR ("Interferon Type I"[MeSH] NOT "Interferon-alpha") AND Depress* AND "Multiple Sclerosis"* y se valoraron las 10 primeras páginas de Google Scholar mediante los términos: *"Interferon-beta AND Cause AND Depression AND Multiple Sclerosis"*. Se incluyeron los estudios de pacientes diagnosticados de EM en tratamiento con INFβ como tratamiento principal. Para determinar la calidad de los estudios se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar los riesgos de sesgo.

Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de estudios



Resultados

La muestra contiene datos referentes tanto a INFβ-1a como INFβ-1b e incluye artículos desde 1980 a 2011, con heterogeneidad en cuanto a las muestras, la metodología utilizada y el análisis de los resultados. De los 119 estudios identificados inicialmente, solo 10 cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Únicamente tres estudios sostienen la evidencia de una relación entre interferón y depresión. Pattern et al. hallaron durante los seis primeros meses entre un 5% y 18% de depresión en el grupo de pacientes bajo tratamiento, en comparación con el grupo control que fue de solo el 8%. Ziemssen et al. recomiendan no utilizar interferón en pacientes con antecedentes pasados o actuales de depresión. Plosker et al. reportan la depresión en EM como uno de los efectos adversos más graves y sugieren una mayor incidencia en pacientes tratados con interferón. El resto de artículos revisados, incluyendo los ensayos BENEFIT, BEYOND y LTF, consideran que no existe ninguna asociación o bien que los datos no son suficientes para establecer una correlación.

Tabla 1. Detalles de los estudios referentes a depresión y el uso concomitante de Interferón beta

Autores	Diseño del estudio	Tipo de INF	Definición de depresión	Instrumento/criterio diagnóstico utilizado	Asociación entre INF y depresión
Feinstein A (2000)	Revisión en MEDLINE y PSYCHLIT 1993-2000	INF beta-1b	Síntoma o síndromes de distinta gravedad	Escalas auto-reportadas	Baja validez interna para llegar a una conclusión
PattenS (2005)	Datos obtenidos de 6 estudios controlados y 17 ensayos clínicos no controlados entre 1995-2002	INF beta-1a sc	Depresión agravada: debut, diagnóstico reciente o empeoramiento	Exploración psicopatológica (sin necesidad de aplicar criterios DSM-IV)	Asociación estadísticamente significativa entre depresión e INF durante los seis primeros meses de tratamiento
Siegert R (2005)	Revisión entre 1879-2004	INF beta	Depresión unipolar o depresión mayor	Entrevista psiquiátrica estructurada	Preocupaciones desmesuradas en cuanto a a la relación entre depresión y el tratamiento con INF
Goeb J (2006)	Revisión en Medline, Embase y Pascal hasta enero de 2005	INF beta	Trastorno depresivo mayor	Escalas auto-reportadas	No evidencias de incremento de depresión en pacientes en tratamiento con INF
Ziemssen T (2009)	Revisión 1984-2008	INF beta	Trastorno depresivo mayor	Escala de depresión de Beck	INF beta puede empeorar la depresión
Gold S (2009)	Revisión 1980-2005	INF beta-1a and other cytokines	Síntomas depresivos	Modelo de conducta de enfermedad	Subtipos de depresión en EM pueden ligarse a marcadores de inflamación
Nikfar S (2010)	Metanálisis de 9 ensayos controlados revisados en PubMed, Scopus,Cochrane1966–Mayo 2010	INF beta	Depresión	No se menciona	No diferencias significativas en cuanto a depresión, en pacientes en tratamiento con INF comparado con placebo
Feinstein A (2011)	Review 1984-2011	INF beta-1b	Trastorno depresivo mayor	Entrevista clínica	La baja adherencia al tratamiento con modificadores de la enfermedad se asocia a depresión
Plosker G (2011)	Revisión en MEDLINE, EMBASE y AdisBase 1980-Nov 2010	INF beta-1b	Depresión	No se menciona	Hay un aumento en la aparición de depresión en relación al uso de interferón
Reder A (2014)	Revisión de efectos adversos en 3 estudios clínicos (BENEFIT, BEYOND, y 16-year Long-Term Follow-up (LTF))	INF beta-1b	Depresión	Preguntas dirigidas y reportes de los pacientes	No se halló incremento de las tasas de depresión debidas al tratamiento con interferon β -1b

Conclusiones

A pesar de que los estudios pivotales sugieran una relación entre INFβ y depresión, la revisión realizada concluye que no existe una clara asociación entre ambos. Únicamente en pacientes con antecedentes de episodios depresivos el tratamiento con interferón puede desencadenar un cuadro de depresión mayor, especialmente durante los primeros seis meses de tratamiento. No obstante, no hay evidencia suficiente para contraindicar el tratamiento en estos pacientes y no sería ético negarles el tratamiento con interferón bajo la sospecha de un posible trastorno depresivo. El desarrollo de nuevas estrategias es crucial para la detección temprana de los síntomas depresivos y es imprescindible una mayor cooperación entre especialistas para detectar los síntomas iniciales de la depresión.

INAD Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions
Parc de Salut MAR Barcelona