

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Efectividad de la Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena frente al mantenimiento de antidepresivos para la prevención de la recaída o recurrencia de depresión.

Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Apr. pii: S0140-6736(14)62222-4.

Abreviaturas: BDI-II: Inventario de Depresión de Beck versión II); DE: desviación estándar; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico y Estadístico de trastornos mentales, 4ª edición); EDM: Episodio Depresivo Mayor; EQ-5D-3L: Cuestionario de calidad de vida en 5 dimensiones con 3 niveles, del proyecto EuroQol; GRIP-HAMD-17: Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems, versión rejilla (para añadir intensidad y frecuencia); HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; m-AD: mantenimiento de los fármacos AntiDepresivos; NND: Número Necesario a tratar para Dañar a 1 paciente más que sin tratar; NNT: Número Necesario a Tratar para proteger a 1 paciente más con la intervención que con el control; RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; RR: Riesgo Relativo; RRR: Reducción Relativa del Riesgo; TCbAP-dAD: Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena con apoyo para la disminución o abandono de los fármacos AntiDepresivos. TDM: Trastorno Depresivo Mayor. WHOQOL-BREF: Escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, versión BREF.

Nota sobre los instrumentos de medición: Al final, en una adenda hacemos un breve resumen de los utilizados en este estudio.

Nota sobre nuestros cálculos: Nosotros calculamos e informamos las medidas del efecto hasta RAR y NNT desde los HR que proporcionan los investigadores, además de por incidencias acumuladas, y salvo que indiquemos otro porcentaje añadimos los IC al 95%. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95%. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

Según la OMS, el “**trastorno depresivo mayor (TDM)**”, o depresión, afecta 350 millones de personas en el mundo, siendo la principal causa de discapacidad a nivel mundial y la segunda en los países desarrollados¹. Se relaciona con una alta morbi-mortalidad, con tasas de suicidio de hasta el 15% según el DSM-IV, y su frecuente asociación con diversas enfermedades médicas interfiere en el tratamiento y pronóstico de las mismas.

El TDM se caracteriza por uno o más episodios depresivos sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. A su vez el DSM-IV describe el “**episodio depresivo mayor (EDM)**” como un periodo de al menos 2 semanas durante el que existe un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades, además de al menos otros cuatro síntomas (cambios de apetito o peso, del sueño y de la actividad psicomotora; falta de energía; sentimientos de infravaloración o culpa; dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones; y pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida). Cuando se dan al menos dos EDM separados por un periodo mínimo de remisión total o parcial de dos meses, hablamos de TDM recidivante. Un profesional experto evalúa y puntúa los ítems mediante la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV.

Se denomina **recaída** a la reanudación de los síntomas hasta cumplir otra vez los criterios de EDM durante el periodo de remisión de un TDM, y **recurrencia** a la aparición de un nuevo EDM después de la completa recuperación del episodio anterior. El riesgo de recaída o recurrencia a lo largo de la vida para los individuos con este diagnóstico se sitúa entre el 50 y el 80%, y los estudios epidemiológicos muestran que el número de episodios previos es un buen predictor de futuras incidencias del trastorno (es decir, a más episodios más probabilidad de

¹ La depresión. Nota descriptiva N° 369, octubre 2015, Organización Mundial de la Salud. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/> [consultado 26-ene-2016]

recurrencia). Estos datos dan a entender la particular importancia de la prevención de recaídas en depresión.

Actualmente el tratamiento de primera línea más habitual sigue siendo el mantenimiento de los fármacos AntiDepresivos (m-AD), y su manejo suele hacerse desde atención primaria. Sin embargo varios factores tales como los efectos adversos de la medicación, las altas tasas de recaídas (en ocasiones asociadas al abandono del fármaco²), la pobre adherencia al tratamiento en las personas con mayor riesgo de recaída o la búsqueda de vías de tratamiento no-farmacológicas, han fomentado la investigación de terapias de corte psicosocial que sean capaces de igualar o incluso superar al m-AD en términos de coste-beneficio para la prevención de recaída en TDM.

En este sentido, Segal, Williams y Teasdale desarrollan en 2002 la Terapia Cognitiva basada en Atención Plena, TCbAP (Mindfulness-Based Cognitive Therapy, MBCT), un protocolo de terapia grupal breve (8 semanas) que integra elementos de Terapia Cognitiva y de Atención Plena enfocados a la prevención de recaídas en pacientes diagnosticados de TDM recidivante.

En 2011 Piet y col publicaron una revisión sistemática y meta-análisis de 6 ensayos clínicos, que reunían 593 pacientes, y encontraron que, frente al cuidado habitual o un placebo, la TCbAP reduce significativamente la tasa de recaídas o recurrencias³. En un estudio piloto del 2008 incluido en esa revisión, Kuyken y col encontraron una tasa de recaída o recurrencia en 29/61 (47,5%) en 15 meses en el grupo de TCbAP frente a 37/62 (59,7%) en el grupo de m-AD, con una RAR del 12,14% (-4,35% a 29,62%) que no alcanzó significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra⁴. En 2010, otro ensayo clínico con 84 participantes sugirió a su vez la equivalencia en términos coste/beneficios de la TCbAP y la m-AD para la prevención de recaídas en pacientes con diagnóstico de TDM recidivante⁵.

En base a estos resultados y tomando como referencia el mencionado estudio piloto, Kuyken y colaboradores diseñan el protocolo PREVENT para comparar la eficacia de TCbAP con apoyo para la disminución o abandono de la medicación antidepresiva (TCbAP-dAD) y el tratamiento mantenido con antidepresivos (m-AD) en la prevención de recaídas para pacientes con 3 o más EDM previos. En 2015 se publican los resultados de este ensayo clínico, que evaluamos seguidamente.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar si la Terapia Cognitiva Basada en la Atención Plena (TCbAP), en apoyo de la disminución o abandono de la medicación antidepresiva (TCbAT-dAD), es superior al mantenimiento de la medicación antidepresiva (m-AD) en la prevención de las recaídas de depresión.

Duración planificada: 2 años.

B) TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado por clústeres, controlado y multicéntrico. Cada clúster es un cupo médico de AP de 12 pacientes. Se asume un nivel de significación estadística

² Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, Gardner CO, Neale MC. Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol.* 2011 Jul 7;2:159.

³ Piet J, Hougaard E. The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2011 Aug;31(6):1032-40.

⁴ Kuyken W, Byford S, Taylor RS, Watkins E, Holden E, White K, Barrett B, Byng R, Evans A, Mullan E, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *J Consult Clin Psychol.* 2008 Dec;76(6):966-78.

⁵ Segal ZV, Bieling P, Young T, et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Dec;67(12):1256-64.

del 5% y una potencia del 90% para detectar una reducción en la variable principal **[Recaida o recurrencia]** desde un 57% de eventos esperados en 2 años en el grupo de control hasta un 41,2% en el grupo de intervención, con lo que se obtiene un tamaño de muestra de 212 individuos por grupo. Al ser la unidad de aleatorización un clúster (un cupo médico), el tamaño de la muestra se debe multiplicar por un factor denominado “efecto del diseño”, que en este caso es 1,11 (obteniéndose $212 \times 1,11 = 235$ individuos por grupo), porque: a) se sugerían 12 pacientes por clúster; y b) los individuos de un clúster se parecen en su comportamiento más que si fuera una muestra aleatoria de individuos independientes, y estudios previos habían obtenido un “Coeficiente de correlación intraclúster” de 0,01 en su comportamiento frente a la variable principal. Este Coeficiente va de 1 (comportamiento igual => cada clúster cuenta como un único individuo) a 0 (su comportamiento es igual que el debido al azar => cada clúster cuenta como todos sus individuos). Y como eran 2 grupos, y los autores esperaban asimismo un 20% de pérdidas, la muestra de partida es $235 \times 100/80 = 294$ pacientes por grupo.

Los autores utilizan el análisis de la supervivencia al evento de Kaplan y Meier, con su correspondiente test de log-rank para calcular la p para la diferencia. Los intervalos de confianza los obtienen mediante el modelo de regresión logística de Cox, que sirve también para realizar los ajustes por las covariables (características, nivel de riesgo y clúster en el inicio). Para las variables continuas emplean el test t de Student si la distribución es paramétrica, y sus correspondientes pruebas no paramétricas en caso contrario.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				Seguimiento proyectado: 2 años	
% RA control	57,0%	qA	0,43	Riesgo esperado en el grupo de control	
% RA intervención	41,2%	qB	0,59	Riesgo esperado en el grupo de intervención	
pM (=proporción Media)	0,49	qM	0,51		
Para un error alfa	5%	=> $z \alpha/2 =$	1,96		
Para un error beta	10%	=> $z\beta =$	1,28		
Numerador	5,25				
Denominador	0,02				
n (cada grupo) =	212				
Significación estadística = 5%		Si potencia estadística = 90% => error beta = 100% - 90% = 10%			
CUANDO SE ALEATORIZAN LOS CLÚSTERS Y NO LOS INDIVIDUOS INDEPENDIENTES					
Tamaño muestra dentro del clúster =	12				
Coeficiente de correlación intraclúster	0,01				
Factor "Efecto del diseño" =	1,11				
Tamaño de cada grupo si todos los individuos son independientes =	212				
Nuevo tamaño de cada grupo cuando los individuos se seleccionan dentro de este clúster =	235				
Si se espera pérdida 20%, entonces hacen falta:		294	individuos por grupo		

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Diagnóstico de TDM recidivante en remisión parcial o completa según los criterios del DSM-IV; haber padecido tres o más EDM; tener edad ≥ 18 años; y estar recibiendo un tratamiento de mantenimiento con medicación antidepresiva a dosis terapéuticas (según la guía NICE).

2º Criterios de exclusión: EDM en curso; diagnóstico actual de abuso de sustancias; daño cerebral orgánico; diagnóstico actual o historia previa de trastorno psicótico o trastorno bipolar; comportamiento antisocial persistente; conducta autolesiva persistente que requiera manejo clínico o terapia; y participación en otra psicoterapia formal en el momento del estudio.

D) VARIABLES A MEDIR.

1º Variable primaria: Recaída o recurrencia de episodio depresivo mayor, según los exámenes de los evaluadores mediante la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV. A esta incidencia la denominamos “caso”.

2º Variables secundarias: Número de días libres de depresión, Síntomas residuales de depresión, Comorbilidades médicas y psiquiátricas, Calidad de vida, Coste-efectividad (en el Reino Unido).

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante una computadora central de un grupo no vinculado con el estudio, que además estratificó por centro y por estatus de asintomático o parcialmente sintomático (< 8 y ≥ 8 puntos respectivamente con la escala GRIP-HAM-17).

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: No, por imposibilidad de hacerlo. Hubo un administrador que tras recibir el código de asignación lo envió por carta a los participantes.

3º Participantes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena con apoyo para disminuir o abandonar el fármaco AntiDepresivo (TCbAP-dAD), 212 individuos.

b) Grupo de control: Mantenimiento del fármaco AntiDepresivo (m-AD), 212 individuos.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Salvo el 71% frente al 82% de “mujeres participantes” ($p=0,008$), no hubo diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas y clínicas, cuyo resumen mostramos detalladamente en el **cuadro 1**.

Cuadro 1: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline)			
	Grupo TCbAT-dAD, n= 212	Grupo mAD, n= 212	Valor de p
Características sociodemográficas			
Mujeres	151 (71%)	174 (82%)	0,008
Blancos de origen étnico	210 (99%)	211 (99%)	
Edad, años	50 (DE 12)	49 (DE 13)	
Estatus marital			
Soltero	42 (20%)	38 (18%)	
Casado, cohabitando o pareja civil	125 (59%)	140 (66%)	
Separado, divorciado o viudo	44 (21%)	33 (16%)	
Sin datos	1 (<1%)	2 (<1%)	
Sintomatología depresiva antes de la aleatorización			
Asintomático (GRIP-HAMD < 8)	163 (77%)	162 (76%)	
Parcialmente sintomático (GRIP-HAMD ≥ 8)	49 (23%)	50 (24%)	
Características psiquiátricas			
Puntuación sintomatología depresiva con escala GRIP-HAMD	4,8 (DE 4,3)	4,6 (DE 4,3)	
Puntuación sintomatología depresiva escala BDI-II	13,8 (10,2)	14,5 (10,1)	
≥ 6 episodios depresivos previos	120 (57%)	106 (50%)	
< 6 episodios depresivos previos	92 (43%)	106 (50%)	
Edad de la primera depresión, años	24,4 (11,5)	25,4 (13,3)	
Meses desde el último episodio depresivo	21,2 (DE 27)	17,1 (23)	
Nº de comorbilidades de diagnóstico psiquiátrico del Eje I	0,5 (0,9)	0,7 (0,9)	
Recibieron atención ambulatoria psiquiátrica o psicológica	103 (49%)	108 (51%)	
Intento de suicidio	48 (23%)	53 (25%)	
Número de intentos de suicidio previos	1,7 (DE 1,1)	1,9 (DE 1,5)	
Intensidad de abuso infantil informado			
Alto	105 (50%)	111 (52%)	
Bajo	105 (50%)	101 (48%)	
Dados perdidos	2(1%)	0 (0%)	
Escala de calidad de vida WHOQOL-BREF			
¿Cómo calificaría su calidad de vida?	3,7 (DE 0,8)	3,7 (DE 0,8)	
¿Cuán satisfecho está con su salud?	2,9 (DE 1,0)	3,1 (DE 1,0)	
Física	14,5 (DE 6,5)	14,4 (DE 5,1)	
Psicológica	12,6 (DE 2,6)	12,3 (DE 2,6)	
Social	13,4 (DE 3,4)	13,1 (DE 3,4)	
Ambiental	15,0 (DE 2,4)	15,1 (DE 2,6)	
Calidad de vida relacionada con la salud			
Puntuación en el cuestionario EQ-5D	0,76 (DE 0,27)	0,78 (DE 0,21)	
Las variables dicotómicas se expresan en número de individuos y porcentaje (%). Las variables continuas se expresan en media y desviación estándar (DE). Abreviaturas: TCbAP-dAD: Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena con apoyo para la disminución o abandono de los fármacos AntiDepresivos; m-AD: mantenimiento de los fármacos AntiDepresivos. GRIP-HAMD: Escala de Depresión de Hamilton, versión rejilla (para añadir intensidad y frecuencia). BDI-II: Inventario de Depresión de Beck versión II. EQ-5D: Cuestionario de calidad de vida en 5 dimensiones con 3 niveles, del proyecto EuroQol. WHOQOL-BREF: Escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, versión BREF.			

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los participantes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no, por imposibilidad del propio diseño. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí; incluso un análisis mostró que adivinaron la asignación con una probabilidad del 56% (casi el 50% esperado por el azar).

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención (TCbAP-dAD) o al grupo control (m-AD).

Los del grupo TCbAP-dAD asistieron a 8 sesiones de terapia grupal de 2,5 horas de duración, con una periodicidad semanal, y a 4 sesiones de seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses. Durante las sesiones los participantes aprendieron técnicas de Atención Plena y habilidades cognitivo-conductuales destinadas a manejar de manera más adaptativa los pensamientos, sensaciones, emociones, actitudes y experiencias que pudieran asociarse a futuras recaídas o

recurrencias de la depresión. Entre sesiones se les pidió que practicaran las habilidades aprendidas con tareas para casa.

Cuatro terapeutas impartieron un total de 21 terapias de grupo. Todos fueron evaluados antes y durante el proceso por una terapeuta independiente experta en TCbAP. Ésta calificó su nivel de competencia para impartir el protocolo a través de la Escala de Adherencia a TCbAP (MBCT Adherence Scale) y la evaluación de grabaciones de las sesiones utilizando criterios pre-establecidos (Mindfulness Based Interventions Teacher Assessment Criteria). Además, durante el ensayo los terapeutas recibieron sesiones de supervisión grupal de 3 horas de duración cada 2 semanas.

Paralelamente a la terapia, los pacientes del grupo de intervención recibieron apoyo de los terapeutas y de sus médicos de Atención Primaria para ir reduciendo o abandonando la medicación antidepresiva. Con ese fin el equipo del estudio facilitó información a médicos y pacientes sobre las pautas de reducción y abandono del tratamiento farmacológico, aunque en última instancia el régimen de reducción fue dejado al criterio de los médicos y sus pacientes.

En el grupo d-AD, los pacientes recibieron el apoyo de sus médicos para asegurar el mantenimiento del tratamiento antidepresivo en dosis terapéuticas (en línea con la guía clínica NICE y la Asociación Británica de Medicina) durante los dos años de seguimiento. Los pacientes permanecieron en el ensayo fuera cual fuera su decisión en relación al tratamiento farmacológico.

Todos los participantes fueron evaluados en 6 momentos: antes de la asignación a los grupos (baseline), un mes después de la última sesión de TCbAP (o el tiempo equivalente en el grupo control), y a los 9, 12, 18 y 24 meses después de la asignación.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 2 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento de estudio y pérdidas: La diferencia entre las 24 (11%) pérdidas de seguimiento en el grupo TCbAP-dAD frente a las 18 (8%) del grupo m-AD no alcanzaron la significación estadística, $p=0,33$.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar para la variable principal, aunque también hubo análisis por protocolo.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados en salud.

En la variable **“Recaída o recurrencia de episodio depresivo mayor”**, según los exámenes de los evaluadores mediante la entrevista semiestructurada DSM-IV, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el 44,3% de pacientes considerados “casos” en dos años en el grupo de TCbAP-dAD frente al 47,1% en el grupo m-AD.

Los investigadores informan que no encontraron modificación del efecto (interacción) en los subgrupos originados por la estratificación, es decir por “centros” ni por “intensidad de la depresión en el inicio” (asintomáticos y parcialmente sintomáticos). El único análisis de subgrupos en el que se encontró modificación del efecto fue el de alta y baja puntuación en el cuestionario “Medida de Estilo Parental, subescala abuso infantil”, como puede observarse en la distancia entre sendos HR, como consecuencia de la más alta y más baja frecuencia de recaídas o recurrencias en los subgrupos de alta y baja puntuación de abuso infantil respectivamente.

Mostramos los resultados de los cálculos en la **tabla 1**.

Tabla 1: Efecto de la Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena con apoyo para la disminución de AntiDepresivos (TCbAT-dAD) frente a la terapia de mantenimiento de AntiDepresivos (mAD) en individuos de 50 años (DE 23) con 3 o más episodios depresivos mayores previos.

ECA PREVENT, Seguimiento 24 meses	% Incidencias ajustadas en el Grupo "TCbAT-dAD"; n= 212	% Incidencias crudas en el Grupo "mAD", n= 212	Medidas del efecto calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores en 24 meses		
			HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 24 meses	NNT (IC 95%) en 24 meses
Recaída o recurrencia de episodio depresivo					
Toda la cohorte	43,17%	47%	0,89 (0,67-1,18)	3,83% (-5,72% a 12,35%)	26 (8 a -17)
<i>Análisis por subgrupos de puntuación inicial en la escala "Medida del Estilo Parental", subescala abuso infantil.</i>					
<i>Subgrupo de alta puntuación en dimensión abuso</i>	45,55%	58,56%	0,69 (0,47-1)	13,01% (0% a 24,66%)	7,68 (5,05 a infinito)
<i>Subgrupo de baja puntuación en dimensión abuso</i>	42,73%	34,65%	1,31 (0,83-2,04)	-8,07% (-23,37% a 4,9%)	-12 (20 a -4)
<small>Abreviaturas: TCbAP-dAD: Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena con apoyo para la disminución o abandono de los fármacos AntiDepresivos; m-AD: mantenimiento de los fármacos AntiDepresivos; RR: Riesgo Relativo; RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más con la intervención que con el control.</small>					

Para estimar la **fiabilidad intraobservador**, otro evaluador del equipo asesor calificó cada primer "caso", obteniendo una concordancia kappa de Cohen 0,62 (0,48-0,77). Además, un subgrupo de 112 entrevistados fue también evaluado por un evaluador independiente, obteniendo una concordancia kappa de Cohen 0,90 (0,82-0,98).

2º Efectos adversos: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 2 (1%) muertes y los 3 (1,5%) eventos adversos graves (no especificados) en cada grupo, que el Comité de Monitorización de Datos estimó que no estaban relacionados con la intervención de este estudio. No informan de los efectos adversos moderados.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Todas las variables primarias y secundarias de este estudio son intermedias.

D) CALIDAD DE VIDA: No se encuentran diferencias entre ambos grupos en las 4 dimensiones de la Escala de calidad de vida WHOQOL-BREF ni en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud EQ-5D.

E) COSTES: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los costes de ambos grupos, tal como mostramos en la **tabla 2**.

Tabla 2: Media de costes por paciente en euros durante los 24 meses de seguimiento (*).

	Grupo TCbAP-dAD, Media (DE)	Grupo m-AD, Media (DE)	Diferencia de medias (IC 95%)	Valor de p
TCbAP-dAD	147 (DE 94)	0		
Fármacos antidepressivos	52,7 (DE 94,9)	91,8 (DE 221,5)		
Servicios hospitalarios y comunitarios	2935 (DE 5346)	3012 (DE 5510)		
Aportaciones de los pacientes	74,6 (DE 221)	109 (DE 372)		
Pérdida de productividad	683 (DE 2474)	407 (DE 1000)		
TOTAL DE COSTES POR PACIENTE	3892 (DE 5274)	3619 (DE 5872)	-273 (-1338 a 792)	0,61
<small>Abreviaturas: TCbAP-dAD: Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena con apoyo para la disminución o abandono de los fármacos AntiDepresivos; m-AD: mantenimiento de los fármacos AntiDepresivos. DE: desviación estándar. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.</small>				
<small>(*) Los costes originales en libras esterlinas se transformaron en euros con la equivalencia de 1 libra esterlina = 1,31513 euros.</small>				

IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES. Kuyken y Evans son codirectores de la Mindfulness Network Community Interest Company (<https://www.mindfulness-network.org/index.php>) e imparten formación nacional e internacionalmente de TCbAP. Los otros 24 autores declaran no tener conflictos de intereses.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: No, por la imposibilidad de hacerlo.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para participantes y los médicos que hacen el seguimiento? No y no, por la imposibilidad de hacerlo. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí (responde a un diseño PROBE).</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? Sí.</p>
--

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja por: **1)** Tamaño de la muestra pequeño: al ser menor el porcentaje de casos en el grupo de control respecto a los esperado, la muestra ya no tiene el tamaño para encontrar una diferencia estadísticamente significativa. **2)** Si bien no parece haber dudas en la estimación de depresión grave y ausencia de depresión, los estadios intermedios no pueden ser determinados con una prueba objetiva, y aún menos aislados del carácter histórico de la cultura en la que el individuo está y de la que es. Por tanto no es posible la validación del DSM-IV frente a una prueba objetiva porque ésta no existe, de modo que, aunque es conocido el riesgo de falsos positivos en los estadios intermedios, su porcentaje no puede cuantificarse. **3)** No especifican los efectos adversos graves y no informan de los moderados. **4)** El conflicto de intereses del investigador principal (Kuyken) y otra investigadora (Evans).

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Los investigadores encontraron en este estudio una incidencia de recaída o recurrencia del 43,1% en dos años con la TCbAP-dAD, resultando incluso algo mejor que el 47,5% en quince meses hallado en el estudio piloto. Si la incidencia del grupo de control m-AD hubiera sido alrededor del 60% esperado del estudio piloto, la diferencia hubiera sido significativa y además clínicamente relevante. Pero la tasa encontrada en el grupo de control del ensayo PREVENT fue del 47% en dos años, con lo que la diferencia a favor de la intervención no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, un metaanálisis con 6 ensayos clínicos, publicado por Demarzo y col pocos meses después de la finalización de este estudio PREVENT, encontró significativo aunque moderado tamaño del efecto con la Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena en el ámbito de la atención primaria⁶, si bien incluía no sólo pacientes con depresión, sino con estrés, distimia, dolor musculoesquelético y síntomas no explicables.

Los efectos adversos graves (sin especificarlos), calidad de vida y costes no difieren entre ambos grupos. No proporcionan, sin embargo, la valiosa información de los efectos adversos moderados ni de la reducción en la medicación.

⁶ Demarzo MM, Montero-Marin J, Cuijpers P, et al. The Efficacy of Mindfulness-Based Interventions in Primary Care: A Meta-Analytic Review. *Ann Fam Med.* 2015 Nov;13(6):573-82.

El detalle de los costes directos e indirectos permite análisis desde varias perspectivas. Una de ellas permite observar que el coste de los fármacos antidepresivos representa sólo el 1,4% y 2,5% respectivamente del coste total computado, y la TCbAP el 3,8%.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para individuos de 50 años (DE 23) con 3 o más episodios depresivos mayores previos, con medicación antidepresiva de base, que están en remisión total o parcial, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil a favor**⁷ del tratamiento con la Terapia Cognitiva basada en la Atención Plena (según la pauta PREVENT) como una alternativa más a las existentes cuando la medicación antidepresiva de base sea ineficaz, ocasione efectos adversos o el paciente autónomo e informado, de acuerdo a sus valores y preferencias desee no administrársela.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: En la variable “**Recaída o recurrencia de episodio depresivo mayor**”, la diferencia a favor de la TCbAP-dAD respecto al m-AD no alcanzó significación estadística.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos graves (que el Comité de Monitorización de Datos estimó que no estaban relacionados con la intervención de este estudio.

B) INCONVENIENTES: No se encuentran diferencias entre ambos grupos en las 4 dimensiones de la Escala de calidad de vida WHOQOL-BREF ni en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud EQ-5D.

C) COSTES: Tampoco se encuentra una diferencia significativa entre los costes directos más los indirectos de ambos grupos.

ADDENDA: BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS

GRIP-HAMD-17: Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems, versión rejilla.

La Escala de Depresión de Hamilton (HAMD) es una escala heteroaplicada diseñada para evaluar la severidad de los síntomas en personas previamente diagnosticadas con TDM, y valorar los cambios en la sintomatología a lo largo del tiempo. Consta de 17 ítems que recogen los principales síntomas cognitivos, somáticos, conductuales y vegetativos de la depresión, cada uno de ellos con una posible puntuación de 0-2 ó 0-4, siendo la puntuación total máxima 52 y la mínima 0.

GRID-HAMD-17 es una versión modificada de la Escala de Depresión de Hamilton que se diseñó para considerar a la vez las dimensiones cualitativa (intensidad) y cuantitativa (frecuencia) en la evaluación de la severidad de los síntomas depresivos. La intensidad se recoge en el eje horizontal (“ausente”, “ligero”, “severo” o “muy severo”) y la frecuencia en el eje vertical (“ausente”, “ocasional”, “gran parte del tiempo” o “casi todo el tiempo”). Pretende además simplificar y homogeneizar la administración y la puntuación de la escala a través de una descripción más detallada de los síntomas y la inclusión de una guía para la entrevista estructurada y normas de evaluación.

Los puntos de corte recomendados por la Guía Clínica NICE son los siguientes: 0-7: No deprimidos; 8-13: Depresión ligera/menor; 14-18: Depresión moderada; 19-22: Depresión severa; ≥ 23: Depresión muy severa.

⁷ RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR: El panel tiene un alto grado de confianza de que los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables. RECOMENDACIÓN DÉBIL A FAVOR: El grado de confianza del panel es menor: probablemente los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables

Validez: Su correlación con otros instrumentos de valoración de la depresión como la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, o el Inventario de Sintomatología Depresiva y la Escala de Melancolía de Beck, oscila entre 0,8 y 0,9. La validez es menor en pacientes de edad elevada, aunque ha mostrado buenos índices psicométricos en subpoblaciones de especiales características y mantiene un buen rendimiento en población geriátrica. Es muy sensible al cambio terapéutico.

Beck Depression Inventory (BDI-II): Inventario de Depresión de Beck versión II.

Es un cuestionario autoadministrado diseñado para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos en adultos y adolescentes a partir de los 13 años. Consta con 21 ítems que recogen síntomas cognitivos, emocionales, conductuales y físicos relacionados con la depresión, puntuados en una escala tipo Likert de 0 a 3. La versión II del BDI se publica en 1996 y modifica los ítems de la versión anterior para ajustarles a los criterios diagnósticos del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor. Es uno de los instrumentos más utilizados en clínica para el cribado y la valoración de los cambios en la sintomatología a lo largo del tratamiento.

Los puntos de cortes habitualmente manejados son los siguientes: 0-13: Depresión mínima; 14-19: Depresión ligera; 20-28: Depresión moderada; 29-63: Depresión severa.

Measure of Parenting Style (MOPS): Medida de Estilo Parental.

Es un cuestionario autoaplicado de 30 ítems destinado a evaluar 3 dimensiones disfuncionales de estilo de crianza: Indiferencia, Abuso y Control excesivo (Overcontrol).

El entrevistado tiene que asignarle a cada ítem (15 ítems para el estilo materno y 15 ítems para el estilo paterno) una puntuación de 0 a 3 en función de la percepción que tiene de las actitudes y conductas de sus progenitores hacia él en sus 16 primeros años de vida, siendo 0= Nada verdadero, 1= Algo verdadero, 2= Moderadamente verdadero y 3= Extremadamente verdadero.

Se suman las puntuaciones de los ítems en cada una de las tres categorías para obtener las puntuaciones globales. No existen puntos de corte y las puntuaciones reflejan el grado en que el entrevistado percibió el estilo de crianza de sus padres como Indiferente, Abusivo o Controlador.

WHOQOL-BREF: Escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud.

Es un cuestionario autoaplicado que proporciona un perfil de calidad de vida percibida por la persona. La versión aquí recogida, la WHOQOL-BREF (26 ítems) analiza 4 dimensiones: Salud física, Salud psicológica, Relaciones sociales, Ambiente. Fue diseñado para ser usado tanto en población general como en pacientes y proporciona una manera rápida de puntuar los perfiles de las áreas que explora, sin embargo no permite la evaluación de las facetas individuales de las áreas. Se recomienda utilizarla en epidemiología y en clínica cuando la calidad de vida es de interés, pero no es el objetivo principal del estudio o intervención.

EQ 5D: Cuestionario de 5 dimensiones de calidad de vida, del proyecto EuroQol.

Es un instrumento estandarizado utilizado como una medida de los resultados en la salud. Se aplica a una amplia gama de condiciones de salud y sus tratamientos, y proporciona un perfil descriptivo simple y un único valor del índice del estado de salud. Este instrumento tiene 2 partes. La parte 1 registra los problemas auto-informados del paciente en cada uno de los siguientes 5 dominios: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada dominio se divide en 3 niveles de intensidad, correspondientes a problemas, algunos problemas y muchos problemas. La parte 2 registra la salud autopercibida del sujeto en una escala visual analógica de 10 cm en la que el paciente la sitúa, desde la mejor imaginable (extremo del 100) hasta la peor (extremo del 0).