

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ANTIDEPRESIVO EN ADULTOS MAYORES

GUIA BASADA EN SINTESIS DE LA EVIDENCIA

HENRY PORRAS ANGARITA

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ANTIDEPRESIVO EN ADULTOS MAYORES: GUIA BASADA
EN SINTESIS DE LA EVIDENCIA

Autor:

HENRY ALBERTO PORRAS ANGARITA

RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

TESIS DE MAESTRIA PARA

Métodos para la Producción y Aplicación de Conocimiento Científico en Salud

ASESOR METODOLOGICO: Doctor JUAN CARLOS VILLAR

ASESOR TEMATICO: Doctor JOSE MANUEL SANTACRUZ

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

FLORIDABLANCA

2021

Tabla de contenido

1.	TÍTULO DEL PROYECTO	10
2.	RESUMEN	10
3.	DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	14
3.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y SU JUSTIFICACIÓN EN TÉRMINOS DE NECESIDADES Y PERTINENCIA	14
3.2.	MARCO TEORICO	18
3.3.	ESTADO DEL ARTE	20
3.4.	OBJETIVO GENERAL	21
3.4.1.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3.5.	METODOLOGIA PROPUESTA	21
3.5.1.	Búsqueda de la literatura	22
3.5.2.	Selección de los estudios	22
3.6.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	22
3.6.1.	¿Cuál es la eficacia y riesgo de los antidepresivos (NO ADT) para el manejo de la depresión del adulto mayor en comparación con placebo?	22
3.6.2.	¿La eficacia y riesgo del uso de los antidepresivos en la población adulta mayor difiere según su mecanismo de acción?	23
3.6.3.	¿Cuáles son los factores que influyen en la presencia de efectos adversos graves al administrar un tratamiento antidepresivo en un adulto mayor con depresión?	23
3.6.4.	¿Existen diferencias en el tiempo de respuesta o remisión antidepresiva entre la población adulta mayor y población adulta joven con depresión mayor?	24
3.6.5.	¿En pacientes adultos mayores con depresión mayor usando antidepresivos, cuales son los factores que influyen en una recaída o recurrencia de la enfermedad?	24
4.	RESULTADOS	25
4.1.	¿Cuál es la eficacia y riesgo de los antidepresivos (NO ADT) para el manejo de la depresión del adulto mayor en comparación con placebo?	25
4.1.1.	Metodología para la búsqueda de la literatura	25
4.1.2.	Gráfica Flujograma PRISMA	28
4.1.3.	Resultados de la búsqueda	29
4.1.3.1.	Pacientes sin deterioro cognitivo	29
4.1.3.1.1.	Respuesta y remisión antidepresiva	29
4.1.3.1.2.	Recaída depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo	30
4.1.3.1.3.	Fractura	31
4.1.3.1.4.	Sangrado Gastrointestinal	32
4.1.3.1.5.	Hiponatremia	33

4.1.3.1.6.	Suicidio	34
4.1.3.1.7.	Muerte	35
4.1.3.1.8.	Tabla Resumen GRADE	38
4.1.3.1.9.	Discusión	39
4.1.3.1.10.	Recomendaciones	40
4.1.3.2.	Subgrupo: Pacientes con deterioro cognitivo	45
4.1.3.2.1.	Respuesta y remisión antidepresiva	45
4.1.3.2.2.	Recaída	45
4.1.3.2.3.	Efectos adversos	46
4.1.3.2.4.	Fractura	47
4.1.3.2.5.	Suicidio	48
4.1.3.2.6.	Muerte	49
4.1.3.2.7.	Tabla Resumen GRADE	51
4.1.3.2.8.	Discusión	51
4.1.3.2.9.	Recomendaciones	52
4.2.	¿La eficacia y riesgo del uso de los antidepresivos en la población adulta mayor difiere según su mecanismo de acción?	57
4.2.1.	Metodología para la búsqueda de la literatura	57
4.2.2.	Gráfica Flujograma PRISMA	58
4.2.3.	Resultados de la búsqueda	58
4.2.3.1.	Pacientes sin deterioro cognitivo	58
4.2.3.1.1.	Respuesta y remisión antidepresiva	58
4.2.3.1.2.	Recaída depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo	60
4.2.3.1.3.	Efectos adversos	60
4.2.3.1.4.	Fractura	61
4.2.3.1.5.	Muerte	61
4.2.3.1.6.	Hiponatremia	63
4.2.3.1.7.	Sangrado Gastro intestinal	64
4.2.3.1.8.	Tablas de resumen GRADE	66
4.2.3.1.9.	Discusión	70
4.2.3.1.10.	Recomendación	71
4.2.3.2.	Subgrupo: Pacientes con deterioro cognitivo	71
4.2.3.2.1.	Tabla Resumen GRADE	72
4.2.3.2.2.	Discusión	72
4.2.3.2.3.	Recomendaciones	73
4.3.	¿Cuáles son los factores que influyen en la presencia de efectos adversos graves al administrar un tratamiento antidepresivo en un adulto mayor con depresión?	73
4.3.1.	Metodología para la búsqueda de la literatura	73
4.3.2.	Gráfica Flujograma PRISMA	74
4.3.3.	Resultados	74
4.3.3.1.1.	Fracturas	74
4.3.3.1.2.	Sangrado Gastrointestinal	77
4.3.3.1.3.	Hiponatremia	78
4.3.3.1.4.	Suicidio	79
4.3.3.1.5.	Muerte	81
4.3.3.1.6.	Tabla resumen GRADE	83
4.3.3.1.7.	Discusión	83

4.3.3.1.8. Recomendación	85
4.4. ¿Existen diferencias en el tiempo de respuesta o remisión antidepresiva entre la población adulta mayor y población adulta joven con depresión mayor?	86
4.4.1. Metodología para la búsqueda de la literatura	86
4.4.2. Grafica flujograma PRISMA	88
4.4.3. Resultados de la búsqueda	88
4.4.3.1.1. Discusión	89
4.4.3.1.2. Recomendación	90
4.5. ¿En pacientes adultos mayores con depresión mayor usando antidepresivos, cuales son los factores que influyen en una recaída o recurrencia de la enfermedad?	90
4.5.1. Metodología para la búsqueda de la literatura	90
4.5.2. Grafica flujograma PRISMA	91
4.5.3. Resultados de la búsqueda	91
4.5.3.1.1. Discusión	92
4.5.3.1.2. Recomendación	93
5. LIMITACIONES	94
6. MODIFICACIONES AL PROTOCOLO	95
7. APÉNDICE	96
8. BIBLIOGRAFÍA	97

LISTA DE FIGURAS

GRAFICA 1 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA	28
GRAFICA 2 RAZÓN DE INCIDENCIA PARA HIPONATREMIA DESPUÉS DE INICIAR TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO	33
GRAFICA 3 RECOMENDACIÓN ANTIDEPRESIVOS ISRS O AD PARA ADULTOS MAYORES CON DEPRESIÓN SIN DETERIORO COGNITIVO	41
GRAFICA 4 RECOMENDACIÓN ANTIDEPRESIVOS ISRS O AD VS PLACEBO DEPRESIÓN ADULTOS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO	53
GRAFICA 5 RIESGO DE HIPONATREMIA CON ANTIDEPRESIVOS EN ADULTOS MAYORES	64

LISTAS DE TABLAS

TABLA 1 META ANÁLISIS RESPUESTA/REMISIÓN/RECAÍDA ANTIDEPRESIVA ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO	30
TABLA 2 META ANÁLISIS RIESGO FRACTURA CON USO DE ANTIDEPRESIVOS ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO	31
TABLA 3 META ANÁLISIS RIESGO SGI CON ANTIDEPRESIVOS EN ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO	32
TABLA 4 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS, HIPONATREMIA EN ADULTOS MAYORES CON USO DE ANTIDEPRESIVOS NOS COHORTES	34
TABLA 5 META ANÁLISIS RIESGO DE SUICIDIO CON USO DE ANTIDEPRESIVOS SEGUNDA GENERACIÓN EN ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO	35
TABLA 6 ENSAYOS CLÍNICOS ANTIDEPRESIVOS PARA MANEJO DE DEPRESIÓN EN ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO DESENLACE MUERTE	36
TABLA 7 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS ROB2 (RISK OF BIAS) MANEJO DE DEPRESIÓN EN ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO DESENLACE MUERTE	36
TABLA 8 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS RIESGO DE MUERTE EN PACIENTES SIN DETERIORO COGNITIVO NOS COHORTES	37
TABLA 9 RESUMEN GRADE ISRS O AD VS PLACEBO ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO	38
TABLA 10 META ANÁLISIS DE RESPUESTA Y REMISIÓN ANTIDEPRESIVA ADULTOS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO	46
TABLA 11 ENSAYOS CLÍNICOS ANTIDEPRESIVOS PARA MANEJO DE DEPRESIÓN, PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO, EFECTOS ADVERSOS GRAVES	46
TABLA 12 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS ROB2 (RISK OF BIAS) ENSAYOS CLÍNICOS ANTIDEPRESIVOS DEPRESIÓN EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO, EFECTOS ADVERSOS GRAVES	47
TABLA 13 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS NOS COHORTES, RIESGO DE FRACTURA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO	48
TABLA 14 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS NOS COHORTES, RIESGO DE SUICIDIO EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO	49
TABLA 15 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS NOS COHORTES, RIESGO DE MUERTE EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO	50
TABLA 16 RESUMEN GRADE ANTIDEPRESIVOS ISRS O AD VERSUS PLACEBO DEPRESIÓN ADULTOS MAYORES CON DETERIORO COGNITIVO	51
TABLA 17 META ANÁLISIS EN RED ANTIDEPRESIVOS EN ADULTOS MAYORES SIN DETERIORO COGNITIVO AD VS ISRS	59
TABLA 18 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS ROB2 (RISK OF BIAS) ISRS VS AD EFECTOS ADVERSOS GRAVES	60
TABLA 19 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS NOS COHORTES. RIESGO DE FRACTURA ENTRE ISRS Y AD	61
TABLA 20 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS PACIENTES SIN DETERIORO COGNITIVO, ANTIDEPRESIVOS Y RIESGO DE MUERTE NEWCASTLE-OTTAWA COHORTES	62
TABLA 21 RIESGO DE MUERTE SON USO DE ANTIDEPRESIVOS PACIENTES SIN DETERIORO COGNITIVO	62
TABLA 22 RIESGO DE HIPONATREMIA CON USO DE ANTIDEPRESIVOS EN ADULTOS MAYORES	63
TABLA 23 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS NOS COHORTES RIESGO HIPONATREMIA CON ANTIDEPRESIVOS ADULTOS MAYORES	63
TABLA 24 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS NOS COHORTES RIESGO DE SGI CON ANTIDEPRESIVOS	65
TABLA 25 RESUMEN GRADE ISRS VS DULOXETINA ADULTOS MAYORES DEPRIMIDOS SIN DETERIORO COGNITIVO RESPUESTA	66

TABLA 26 RESUMEN GRADE ISRS VS VENLAFAXINA ADULTOS MAYORES DEPRIMIDOS SIN DETERIORO COGNITIVO RESPUESTA	67
TABLA 27 RESUMEN GRADE ISRS VS DULOXETINA ADULTOS MAYORES DEPRIMIDOS SIN DETERIORO COGNITIVO REMISIÓN	68
TABLA 28 RESUMEN GRADE ISRS VS DULOXETINA ADULTOS MAYORES DEPRIMIDOS SIN DETERIORO COGNITIVO REMISIÓN	69
TABLA 29 RESUMEN GRADE EFECTOS ADVERSOS ISRS VS AD ADULTOS MAYORES DEPRIMIDOS SIN DETERIORO COGNITIVO	70
TABLA 30 RIESGO DE MUERTE SON USO DE ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO	71
TABLA 31 RESUMEN GRADE ISRS VS AD EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO RIESGO DE MUERTE	72
TABLA 32 ESTUDIOS OBSERVACIONALES PROSPECTIVOS, RIESGO DE FRACTURA EN ADULTOS MAYORES CON USO DE ANTIDEPRESIVOS	74
TABLA 33 FACTORES ASOCIADOS A FRACTURA NO VERTEBRAL CON USO DE ISRS EN ADULTOS MAYORES	75
TABLA 34 FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE FRACTURA CON USO DE ISRS EN ADULTOS MAYORES	75
TABLA 35 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE FRACTURA EN ADULTOS MAYORES NOS COHORTES	76
TABLA 36 META ANÁLISIS SOBRE RIESGO SGI ANTIDEPRESIVOS CON Y SIN USO DE AINES	77
TABLA 37 FACTORES ASOCIADOS A HIPONATREMIA CON USO DE ISRS EN ADULTOS MAYORES	78
TABLA 38 FACTORES ASOCIADOS A MUERTE POR SUICIDIO EN ADULTOS MAYORES, NUEVOS USUARIOS DE ANTIDEPRESIVOS	79
TABLA 39 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS, NOS COHORTES FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE SUICIDIO	80
TABLA 40 FACTORES ASOCIADOS INTENTO DE SUICIDIO EL CON USO DE ISRS EN ADULTOS MAYORES	80
TABLA 41 FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD CON EL USO DE ISRS EN ADULTOS MAYORES	81
TABLA 42 EFECTO DE LA SEVERIDAD DE LA DEPRESIÓN SOBRE EL RIESGO DE MUERTE CON USO DE ANTIDEPRESIVOS.	82
TABLA 43 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS NOS COHORTES FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE MUERTE	82
TABLA 44 TABLA RESUMEN PACIENTES EXPUESTOS A USO DE ANTIDEPRESIVOS Y RIESGO DE SGI	83
TABLA 45 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS ROB2 (RISK OF BIAS) TIEMPOS DE RESPUESTA EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON DEPRESIÓN TEMPRANA VERSUS TARDÍA	89
TABLA 46 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS ROB2 (RISK OF BIAS) PACIENTES ADULTOS MAYORES CON DEPRESIÓN, USO DE ANTIDEPRESIVO Y RIESGO DE RECURRENCIA	92

LISTA DE ABREVIATURAS

ISRS: Inhibidores de recaptación de serotonina

AD: Antidepresivos duales (Inhibidores de recaptación de serotonina y adrenalina)

ADT: Antidepresivos triciclicos

GRADE: Grading Recommendations Assessment Development Evaluation

SGI: Sangrado Gastro Intestinal

AMSTAR: Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews

NOS: Newcastel Ottawa

OR: Odds Ratio

HR: Hazar Ratio

RR: Riesgo Relativo

RI: Razones de incidencias

IC: Intervalo de confianza

NND: Número necesario a dañar

NNT: Numero necesario a tratar

DRA: Diferencia de riesgo absoluto

AINES: Anti inflamatorios no esteroideos

1. TÍTULO DEL PROYECTO

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ANTIDEPRESIVO EN ADULTOS MAYORES: GUIA BASADA EN SINTESIS DE LA EVIDENCIA

2. RESUMEN

Introducción: La depresión del adulto mayor es una patología con una alta prevalencia y complicaciones, en un grupo poblacional en constante crecimiento, que conlleva múltiples desafíos por la influencia de diferentes factores biopsicosociales que no están presentes en otros grupos poblacionales. Se asocia a un peor pronóstico, curso crónico, menor respuesta antidepresiva y mayor riesgo de recaída o recurrencia. El uso de fármacos antidepresivos en ancianos se ha correlacionado con efectos adversos importantes que podrían poner en riesgo la vida y que deben ser tenidos en cuenta a la hora de pautar el tratamiento. La información que actualmente existe en guías sobre el tratamiento farmacológico antidepresivo está centrada en la población general, no están basadas en evidencia o no están sintetizadas. Estas guías permiten transmitir la información de manera clara, sintetizada, y lleva a que los profesionales de la salud puedan tomar decisiones terapéuticas de manera más rápida, evitar complicaciones, prevenir un uso inapropiado de fármacos y mejorar las pautas de tratamiento en beneficio del adulto mayor.

Objetivo: Conocer la eficacia, riesgos y recomendaciones del manejo farmacológico de la depresión en la población adulta mayor, mediante la realización de una guía y síntesis de evidencia científica.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de la mejor evidencia disponible, para la resolución de cinco (5) preguntas clínicas de la practica medica habitual, usando EMBASE, Ovid, Medline, Prospero y Cochrane. Los estudios fueron seleccionados, calificados, sintetizados, y la presentación de resultados, y recomendaciones finales, se realizó usando la metodología GRADE (*Grading Recommendations Assasment Devolment Evaluation*).

Resultados: Un total de 63 estudios (26 revisiones sistemática, 15 ensayos clínicos y 21 observacionales) fueron tenidos en cuenta para las recomendaciones. Los resultados indican un muy bajo nivel de evidencia hacia el beneficio del uso de los antidepresivos de segunda generación, en adultos mayores para remisión (RR 1,12 IC 0,86-1,46) y respuesta (RR 1,05 IC 0,81-1,3), pero con evidencia moderada en la prevención del riesgo de recaída (RR 0.67 IC 0.55- 0.82). Parece existir una tendencia

a una mayor eficacia y menores riesgos con uso de duloxetina en comparación con ISRS, con un bajo nivel de evidencia. La evidencia indica que existe una probable asociación de eventos adversos importantes (Sangrado gastrointestinal, fracturas, muerte, suicidio e hiponatremia) con el uso de antidepresivos durante las primeras semanas de tratamiento. El riesgo de sangrado gastrointestinal se asocia al uso concomitante de anti inflamatorios no esteroideos (OR 3.72 IC 3.01–4.67), antiagregantes plaquetarios (OR 2.48 IC 1.70–3.61) o el antecedente de ulcera gástrica, pero parece disminuir con el uso de inhibidores de la secreción gástrica. El riesgo de hiponatremia es mayor con uso concomitante de antidepresivos y diuréticos (DRA 0.48 % IC 0.40%-0.56%), y en falla cardiaca (DRA 0.55 % IC 0.42%-0.68%). Parece haber mas riesgo de suicidio en adultos mayores hombres solteros (HR 1.81 IC 1.13-2.89) y divorciados (HR 1.58 IC 1.06-2.36). La evidencia acerca del tiempo de respuesta antidepresiva es escasa y contradictoria, sin permitir dar una recomendación al respecto. Depresiones más severas (HR 1.11 IC 1.02-1.20) y una edad avanzada (HR 1.30 IC 1.04–1.61), son factores que influyen en el riesgo de recaída durante el tratamiento antidepresivo.

Conclusión: La efectividad de los fármacos antidepresivos en adultos mayores parece ser modesta, existen riesgos de efectos adversos importantes en ciertos subgrupos de pacientes, y su uso requiere algunas recomendaciones para prevenir complicaciones. Existen vacíos importantes en la literatura acerca del tratamiento antidepresivo en adultos mayores que merecen ser investigados.

Palabras Claves: ADULTO MAYOR, ANTIDEPRESIVOS, GUÍA BASADA EN EVIDENCIA, DEPRESIÓN.

ANTIDEPRESSIVE PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN OLDER ADULTS: GUIDE BASED ON SYNTHESIS OF EVIDENCE

Introduction: Depression in the elderly is a pathology with high prevalence and complications in a population group in constant growth which entails multiple challenges due to the influence of various biopsychosocial factors that are not present in other population groups. It is associated with a worse prognosis, chronic course, lower antidepressant response and higher risk of relapse or recurrence. The use of antidepressant drugs in the elderly has been correlated with significant adverse effects that could be life-threatening and that must be taken into account when planning treatment. The information that currently exists in guidelines on antidepressant drug treatment is focused on the general population, is not based on evidence or is not synthesized. These present guidelines allow information to be transmitted in a clear, synthesized way, thus health professionals are able to make therapeutic decisions more quickly, avoid complications, prevent inappropriate use of drugs, and improve treatment guidelines for the benefit of the elderly.

Objective: To know the efficacy, risks and recommendations of the pharmacological management of depression in the elderly population by means of a guideline and synthesis of scientific evidence.

Methodology: A systematic search was carried out for the best available evidence, for the resolution of five (5) clinical questions of the usual medical practice, using EMBASE, Ovid, Medline, Prospero and Cochrane. The studies were selected, graded, synthesized, and the presentation of results and final recommendations was performed using the GRADE methodology (Grading Recommendations Assessment Development Evaluation).

Results: A total of 63 studies (26 systematic reviews, 15 clinical trials and 21 observational) were considered for the recommendations. The results indicate a very low level of evidence towards the benefit of the use of second generation antidepressants in older adults for remission (RR 1.12 CI 0.86-1.46) and response (RR 1.05 CI 0.81-1.3), but with moderate evidence in the prevention of relapse risk (RR 0.67 CI 0.55-0.82). There seems to be a trend towards greater efficacy and lower risks with the use of duloxetine compared to SSRIs, with a low level of evidence. The evidence indicates that there is a probable association of important adverse events (gastrointestinal bleeding, fractures, death, suicide and hyponatremia) with the use of antidepressants during the first weeks of treatment. The risk of gastrointestinal bleeding is associated with the concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (OR 3.72 CI 3.01–4.67), antiplatelet agents (OR 2.48 CI 1.70–3.61) or a history of gastric ulcer, but it seems to decrease with the use of inhibitors of gastric secretion. The risk of hyponatremia is higher with concomitant use of antidepressants and diuretics (ARD 0.48% CI 0.40% -0.56%), and in heart failure (ARD

0.55% CI 0.42% -0.68%). There seems to be a higher risk of suicide in older single men (HR 1.81 CI 1.13-2.89) and divorced (HR 1.58 CI 1.06-2.36). The evidence about antidepressant response time is scarce and contradictory, not allowing a recommendation to be made in this regard. More severe depression (HR 1.11 CI 1.02-1.20) and advanced age (HR 1.30 CI 1.04–1.61) are factors that influence the risk of relapse during antidepressant treatment.

Conclusion: The effectiveness of antidepressant drugs in older adults appears to be modest, there are risks of important adverse effects in certain subgroups of patients, and their use requires some recommendations to prevent complications. There are important gaps in the literature about antidepressant treatment in older adults that deserve to be investigated.

Key Words: ELDERLY ADULT, ANTIDEPRESSANTS, GUIDELINE BASED ON EVIDENCE, DEPRESSION.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y SU JUSTIFICACIÓN EN TÉRMINOS DE NECESIDADES Y PERTINENCIA

Los trastornos depresivos son enfermedades comunes e incapacitantes a nivel psicosocial. En el año 2008, la Organización Mundial de la Salud ubicó al trastorno depresivo mayor como la tercera causa de carga de enfermedad y proyectó que será la primera para el año 2030 (*WHO | The global burden of disease*, s. f.).

La prevalencia de la depresión mayor en la vida suele variar a través de los diferentes países, con un rango que oscila ampliamente entre un 2 y 21%, influida por diferentes factores biopsicosociales (Gutiérrez-Rojas et al., 2020). En adultos mayores existen cifras más concretas con una prevalencia de depresión del 12.8 % y de un 25 % en aquellos con deterioro cognitivo (Kuring et al., 2018). En Colombia el 41,0% de los adultos mayores ha reportado síntomas depresivos (González Quiñones, 2017), y otros estudios apuntan a una prevalencia de trastornos depresivos del 17 % en mayores de 75 años (Luppa et al., 2012).

Diferentes características de tipo social, biológicas y medicas propias del envejecimiento, al parecer influyen en las altas tasas de depresión en este grupo poblacional que se incrementan en la medida que envejecemos (Sjöberg et al., 2017).

El número de adultos mayores está aumentando de manera rápida y lo demuestra el documento de perspectiva de crecimiento mundial de las Naciones Unidas del 2019, que espera que para el 2050 la población mundial llegue a 9.700 millones, y que la población de 65 años o más superará en número a la de menores de 5 años (*World Population Prospects - Population Division - United Nations*, s. f.).

En Colombia, según el último censo realizado por el DANE en 2018, la proporción de adultos mayores de 65 años en Colombia en la actualidad alcanza el 9,1% del total de la población, pero esta cifra será de 21% en el 2050 y del 34,4% al finalizar este siglo (*Censo Nacional de Población y Vivienda 2018*, s. f.). Esto sumado a una esperada tendencia en el aumento de la esperanza de vida.

Estas cifras nos indican la prioridad del adecuado manejo de una patología muy prevalente en el grupo poblacional con mayor tasa de crecimiento.

Los antidepresivos son conocidos desde los años cincuenta y su mecanismo de acción no totalmente conocido. Las primeras teorías apuntaban hacia el aumento de la disponibilidad de monoaminas en la unión sináptica (Artigas, 2013), pero con el tiempo las teorías hablan de un mecanismo más complejo, dirigido hacia la activación de diferentes factores neurotróficos cerebrales que favorecen la neurogénesis (Mahar et al., 2014).

Sin embargo, el tratamiento farmacológico de la depresión del adulto mayor conlleva una serie de retos que no están presentes en grupos poblacionales más jóvenes, ya que es una población con más comorbilidades y polifarmacia, que puede desencadenar en potenciales efectos negativos, incrementando la necesidad de atención en salud, riesgo de caídas, daño cognitivo y mortalidad (Davies et al., 2020). Además, los fármacos antidepresivos parece que han demostrado modestos efectos sobre la respuesta y remisión de síntomas depresivos en los ancianos, que incluso tiende a disminuir en la medida que envejecemos (Nelson et al., 2008a; Tedeschini et al., 2011; Tham et al., 2016a).

A pesar de esto, la tendencia indica una sobre formulación de estos fármacos (Bobo et al., 2019), y su uso se ha venido ampliando a otros manejos diferentes a la depresión como el dolor neuropático, insomnio, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, aumento patológico de la libido, trauma encefálico y deterioros cognitivos (Gøtzsche & Dinnage, 2020).

Bajo esta perspectiva, diferentes asociaciones relacionadas con el manejo del adulto mayor han dado recomendaciones a manera de guía para evitar el uso inapropiado de fármacos (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; O'Mahony et al., 2015), mencionando de manera particular a los antidepresivos y su vínculo con el riesgo de hiponatremia, caídas y fracturas.

La presencia de hiponatremia se ha asociado con mayores costos en atención, estancias hospitalarias más prolongadas (3.3 días), riesgo de reingreso hospitalario y mayores tasas de mortalidad (Corona et al., 2016; Lombardi et al., 2019).

Así mismo, las fracturas en adultos mayores aumentan la probabilidad de muerte y afectan de manera significativa su calidad de vida (Peeters et al., 2016). Ahora, también existe información confiable que indica como la presencia de hiponatremia aumenta en 2.14 y 1.61 veces el riesgo de caída y fractura respectivamente (Corona et al., 2018). Existe entonces la posibilidad de que la hiponatremia causada por el antidepresivo favorezca la presencia de fracturas ya que aumenta el riesgo de caída.

En el año 2019, la Sociedad Americana de Geriátrica, realizó una actualización de los criterios *Beer*, acerca de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores, basados en nueva literatura publicada hasta septiembre 30 del año 2017 (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019). Fueron realizados mediante uso parcial de la metodología GRADE (*Grading Recommendations Assessment Development Evaluation*) para el desarrollo de guías de práctica clínica.

En ellos se reafirma una fuerte recomendación a evitar el uso de antidepresivos tricíclicos (ADT) debido a sus efectos adversos en el sistema nervioso central basados en un alto nivel de evidencia.

Igualmente, en aquellos adultos mayores con antecedentes de caídas o fracturas, el uso de ADT, inhibidores específicos de recaptación de serotonina (IESR) o inhibidores específicos de recaptación de serotonina y noradrenalina (IERSN) podría exacerbar este riesgo. La recomendación es fuerte hacia evitarlos, a menos que alternativas más

seguras no puedan ser aplicadas, según un alto nivel de evidencia, y sin encontrar diferencias en relación con algún antidepresivo en particular. Así mismo, junto con la mirtazapina, y un moderado nivel de evidencia, se recomienda fuertemente usarlos con precaución, ya que podrían exacerbar o causar hiponatremia y sería apropiado monitorear los niveles de sodio al inicio del fármaco o cuando se haga un cambio de dosis. Sin embargo, a pesar de estas pautas, se evidencia que el uso inapropiado de fármacos en la población mayor tiende a ser frecuente (Alhawassi et al., 2019).

Si bien estas recomendaciones son claras, tienden a ser generalizadas y hacen surgir otras inquietudes al momento de aplicarlas ya que es frecuente que inevitablemente nos veamos comprometidos en recetar un antidepresivo en un adulto mayor teniendo en cuenta sus altas tasas de depresión y ansiedad.

Sería cuestionable entonces cual podría ser la eficacia de los fármacos antidepresivos en ancianos en relación con graves riesgos para la salud del adulto mayor como son las caídas, sangrado, fracturas e hiponatremias. Analizar en más detalle las pautas de manejo y seguridad de los antidepresivos en ancianos, considerar el daño que podemos causar ante una posible baja efectividad y cuestionarnos que precauciones debemos tener al usarlos. Por otro lado, no existe claridad acerca del tiempo necesario para observar respuesta o remisión de síntomas, por cuánto tiempo se deberían prolongar el tratamiento, exponiéndolos a posibles efectos adversos, o si existen diferencias de manejo si el adulto mayor presenta deterioro cognitivo.

Los criterios *Beer* del 2019 no nos muestra valores absolutos que indiquen la magnitud del riesgo al usar los antidepresivos en relación a hospitalización, muerte, cuadros confusionales, fracturas, caídas y demás desenlaces importantes. Además, sería apropiado complementarlo con la eficacia de los antidepresivos para que de esta manera estemos en una posición más cómoda a la hora de tomar decisiones clínicas sopesando riesgos y beneficios en razón de los múltiples desenlaces.

En el año 2013 el Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano junto con Colciencias, diferentes universidades y la Asociación Colombiana de Psiquiatría crearon la Guía de práctica clínica: “Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos para profesionales de la salud”. Esto con el propósito de: “Ofrecer pautas de detección, diagnóstico y manejo de alta calidad basadas en el análisis crítico de la mejor evidencia científica disponible y en información de costo-efectividad aplicable a la población colombiana, con el fin de optimizar los procesos de atención y los posibles desenlaces de la enfermedad.”, incluyendo tratamiento farmacológico. (Social, 2013)

Esta guía no contiene un apartado especial para el manejo de la depresión del adulto mayor, pero si hace menciones aisladas respecto a las precauciones del uso de antidepresivos en esta población. Igualmente, dedica un apartado para mencionar el aumento en el riesgo de hiponatremia, caídas, fracturas en general y sangrado gastrointestinal. Sin embargo, carece de profundización en el tema, valores absolutos,

calidad de recomendación a este respecto, síntesis de evidencia o toma de decisiones específicas en relación con los riesgos en el adulto mayor.

Conocer el impacto de los efectos adversos en adultos mayores relacionados con los antidepresivos, su eficacia, riesgos importantes, tiempos de espera y uso, a través de la resolución de preguntas que surge de la práctica clínica habitual, permitirá sopesar su relación riesgo beneficio, evitar complicaciones, prevenir su uso inapropiado, mejorar las pautas de tratamiento y transmitir esta información de manera clara y sintetizada. Con esta tesis se pretende generar aportes importantes para la creación de una guía basada en evidencia sobre el manejo farmacológico de la depresión en el adulto mayor mediante síntesis de la misma.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en evidencia están conformadas por recomendaciones cuya finalidad es optimizar el cuidado de pacientes, basadas en estudios que evalúan la calidad de certeza, los riesgos y beneficios de las alternativas de tratamiento. Esto ofrece el mejor cuidado disponible, procurando evitar variabilidad de tratamientos no justificados en la práctica, con recomendaciones sensibles al contexto y, en ocasiones, con consideraciones de costo efectividad y análisis de equidad; con el propósito de mejorar los estándares de salud de los pacientes.

3.2. MARCO TEORICO

La depresión es una patología caracterizada por la presencia de síntomas emocionales, neurovegetativos y cognitivos. Es cardinal la presencia de un ánimo depresivo o pérdida del placer, y suele acompañarse de pérdida del apetito, alteraciones del sueño, irritabilidad, falta de energía, inatención e ideas de muerte o suicidio. La severidad del cuadro puede variar y de esto dependerá el tipo de tratamiento a realizar. Los principales criterios utilizadas para su diagnóstico son los criterios DSM V, pero también se cuenta con otras herramientas como la PHQ-9 (Patient Health Questionnaire).

En adultos mayores, se ha visto que existen posibles cambios en su forma de manifestación clínica (Hegeman et al., 2012) y para ellos se recomienda usar escalas como GDS (Geriatric Depression Scale) o Yesavage, y Cornell en aquellos con deterioro cognitivo.

Los objetivos del tratamiento antidepresivo consisten en llevar al paciente a remisión de síntomas, que se refiere a la desaparición de la sintomatología, y evitar su recaída. A pesar de esto, existen pacientes que solo tiene respuesta, la cual es considerada cuando hay una mejoría de al menos el 50% de la sintomatología.

En adultos mayores la depresión ha sido asociada con un peor pronóstico, curso crónico, menor respuesta antidepresiva, mayor riesgo de recaída, riesgo de deterioro cognitivo y mortalidad (Jeuring et al., 2018; Li et al., 2016; Mitchell & Subramaniam, 2005).

Los efectos adversos y asociados al uso de antidepresivos son múltiples, algunos de los cuales suelen ser transitorios durante el inicio del tratamiento farmacológico y otros que varían según el perfil de seguridad de cada medicamento (Cipriani et al., 2018).

Algunos de estos efectos adversos, como son la hiponatremia, caídas o fracturas, podrían llegar a generar importantes complicaciones médicas, la mayoría de las cuales parecen ser más comunes en la población adulta mayor (Coupland et al., 2011; Farmand et al., 2018; Gandhi et al., 2017; Jiang et al., 2015; Kumar et al., 2020; Leth-Møller et al., 2016; Seppala et al., 2018). Al menos el 30% de los adultos mayores de 65 años experimenta una caída cada año, llegando al 50% en adultos mayores de 80 años (Pohl et al., 2014).

Por su parte, la prevalencia de hiponatremia leve (< 135 mM) o severa (< 125 mM) variará entre un 22% a 6%, y un 10% a 0.8 % respectivamente, dependiendo del área hospitalaria (Mannesse et al., 2013). Las causas suelen ser múltiples y variadas, relacionadas con la edad y polifarmacia.

El primer caso reportado de hiponatremia asociada al uso de antidepresivos fue publicado en 1974 (Luzacky et al., 1974) y ya en el estudio de Fabian TJ et al, se encontró como la paroxetina, un IERS, generaba hiponatremia en el 12% de los adultos mayores en los primeros 9 días de tratamiento (Fabian et al., 2004).

En la últimas dos décadas se han introducido nuevos antidepresivos al mercado con diferentes mecanismos de acción y mejor tolerancia que los ADT, así como nueva y mejor evidencia de su relación con el riesgo de hiponatremia en los ancianos. Basado

en estos estudios, el riesgo de hiponatremia parece ser más evidente en las primeras semanas de tratamiento y fluctúa entre un 12 a 25% (Coupland et al., 2011; Farmand et al., 2018; Gandhi et al., 2017; Leth-Møller et al., 2016).

En relación a las caídas y fracturas asociadas al uso de antidepresivos, la evidencia parece ser aún más contundente. Basada en revisiones sistemáticas, se evidencia un aumento del riesgo de fractura del 62%, independiente de la edad (Kumar et al., 2020), y del 57% solo en adultos mayores (Seppala et al., 2018).

Sumado a lo anterior, se debe tener en cuenta que la eficacia de los antidepresivos en adultos mayores ha sido cuestionada por sus bajas tasas en remisión y respuesta de síntomas (Mallery et al., 2019).

Esto podría indicar que existe un mayor riesgo de efectos adversos al tratar farmacológicamente un cuadro depresivo en comparación con posibles beneficios en términos de efectividad. Lo anterior ha sido tenido en cuenta por grupos de trabajo por consenso, recomendado solo su uso si hay síntomas depresivos persistentes y sin respuesta a técnicas no farmacológicas (O'Mahony et al., 2015) (American Psychological Association (APA), 2019).

Existe posiblemente una sobreformulación de antidepresivos en adultos mayores sin sopesar adecuadamente los riesgos potenciales en relación con la eficacia, sin determinar cuáles son los subgrupos vulnerables, ni mirar en términos absolutos estos resultados basados en un formato de calidad y síntesis de evidencia.

El tiempo de espera para la respuesta farmacológica a los antidepresivos también ha sido un punto importante de debate, ya que no existe consenso sobre el tema. La Asociación Americana de Psiquiatría recomienda continuar el tratamiento farmacológico por un periodo de entre 4 y 8 semanas antes de reconsiderar un el tratamiento (*Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition Clinical Practice Guidelines*, s. f.). La guía alemana sugiere considerar inefectividad terapéutica después de 3 a 4 semanas, y 6 en adultos mayores (Nervenheilkunde (DGPPN) & Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ), 2015). La guía canadiense contempla hacer cambios más tempranos de tratamiento si no hay disminución de síntomas a las 2 semanas (Lam et al., 2009) . En la guía colombiana del 2013 se sugiere que, si durante la tercera semana de tratamiento el paciente adulto con diagnóstico de depresión no ha tenido algún tipo de mejoría de los síntomas depresivos, a pesar de tener una adecuada adherencia, se debe ajustar la dosis, o cambiar de antidepresivo. En cuanto a la duración del tratamiento farmacológico tampoco existe consenso y suele seguirse las mismas recomendaciones de manejo a la población general.

Lo anterior deja en evidencia que la mayoría de las guías no hacen recomendaciones de tratamiento específicas en relación a adultos mayores con o sin deterioro cognitivo, donde existen factores biopsicosociales que podrían llevar a pautas de manejo diferentes.

3.3. ESTADO DEL ARTE

El conocimiento alrededor del manejo farmacológico de la depresión en los adultos mayores y sus efectos adversos se encuentra dispersa, aislada y no existen guías específicas basadas en evidencia, solo los criterios *Beer* de la Asociación Americana de Geriátrica lo hacen (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019). Existe otras guías internacionales para manejo de depresión en adulto mayores, sin síntesis de evidencia (Avasthi & Grover, 2018) y otras por consenso (Agüera-Ortiz et al., 2020) y ninguna tiene consideración la presencia de deterioro cognitivo.

Si bien estos criterios *Beer* usan metodología GRADE, es evidente que lo hace de manera incompleta, ya que no contiene valores absolutos, ni tiene en cuenta preferencias de los pacientes y tampoco balance riesgo beneficio en relación a la efectividad de los antidepresivos.

Estas limitaciones de los criterios *Beer*, hace que como usuario de la literatura no quedamos suficientemente informados y es necesario ampliar o mejorar esta información con más detalle. Posterior a septiembre del 2017 ha surgido nueva evidencia en relación a esta problemática que posiblemente nos permitirá ampliar nuestro conocimiento acerca de este tema, y entender con más precisión los cuidados, riesgos y limitaciones de su uso.

También existen otras herramientas menos conocidas como la IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool), el MAI (Medication Appropriateness Index), el proyecto ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders) y los criterios STOPP/START, que son más prácticos, pero con iguales ausencias en calificación de evidencia, relación riesgo beneficio o síntesis apropiada.

Colombia cuenta con una guía basada en evidencia elaborada en el año 2013 (Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2013) con ausencia de un capítulo específico al manejo de la depresión en el adulto mayor, pero que, si tiene en cuenta aspectos relacionados al riesgo beneficio, valores y preferencias, y existe una mención especial al riesgo de caída, fractura e hiponatremia, pero sin hacer algún tipo de recomendación específica para su uso en adultos mayores ni tablas de resumen de evidencia.

Los adultos mayores son heterogéneos, los riesgos no son iguales para todos ni en todo momento y deben tratar de definirse de manera individual basado en relación riesgo beneficio, preferencias de los pacientes. Y este riesgo es difícil determinar cuando no se evidencia claramente la magnitud del daño en relación al beneficio.

Esta síntesis de evidencia pretende revisar y responder algunas preguntas prácticas sobre la eficacia y riesgo del uso de antidepresivos, llevando a mejores tomas de decisiones en la práctica clínica.

Esta guía ha sido elaborada con el fin de tener un alcance y uso práctico de profesionales de la salud, médicos generales y especialistas dedicados al manejo de población adulta mayor.

3.4. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una guía de evidencia donde se revise la eficacia, riesgos y pautas de manejo de fármacos antidepresivos en la población adulta mayor, mediante la realización de una guía basada en síntesis de evidencia usando metodología GRADE.

3.4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar preguntas relevantes para la toma de decisiones en la práctica clínica sobre el manejo farmacológico de la depresión en adultos mayores.
- Buscar información basada en evidencia que lleve a responder las preguntas planteadas sobre vacíos de información del uso de antidepresivos en adultos mayores para el manejo de la depresión.
- Extraer la evidencia científica en los estudios seleccionados a través de su lectura crítica.
- Calificar la evidencia científica de los estudios seleccionados mediante metodología GRADE.
- Considerar los aspectos relevantes de la formulación de fármacos antidepresivos para manejo de trastornos depresivos en adultos mayores.
- Recomendar pautas de tratamiento farmacológicos antidepresivos, teniendo presente los riesgos, beneficios y preferencias de los usuarios.

3.5. METODOLOGIA PROPUESTA

La síntesis de la evidencia se realizó mediante metodología GRADE, con la postulación de 5 preguntas clínicas relevantes. Cada una de ellas estuvo compuesta de población, exposición/intervención, un comparador y los desenlaces relevantes.

Posteriormente, cada pregunta fue resumida en un cuadro con los términos usados y los criterios de selección de los estudios.

Finalmente, se realizaron tabla con un resumen y recomendaciones finales basadas en la evidencia.

La revisión de la literatura se centró en tratamientos farmacológicos, sin contar con los antidepresivos tricíclicos, dado que se consideró que ya existe suficiente evidencia de base para recomendar no usarlos por sus riesgos en esta población.

3.5.1. Búsqueda de la literatura

La búsqueda fue inicialmente centrada en revisiones sistemáticas de alta calidad, escritas en inglés y español, explorando EMBASE, Ovid, Medline, Prospero y Cochrane, junto con revisiones sistemáticas relacionadas en los artículos.

En ausencia de revisiones sistemáticas que lleven a responder las preguntas, se hizo búsqueda de estudios primarios de alta calidad (Ensayos clínicos o estudios observacionales).

Para la búsqueda, se utilizó terminología MeSH y no MeSH junto con filtros de alta sensibilidad para cada tipo de estudio.

Los estudios incluidos fueron aquellos publicados hasta el 30 de noviembre del 2020.

3.5.2. Selección de los estudios

La selección se realizó inicialmente con la lectura del título y resumen de los resultados de la primera búsqueda. Posteriormente, se hizo la selección de los estudios mediante un escrutinio del texto completo.

Para la evaluación crítica de la calidad de las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR. Para los ensayos clínico se usó la herramienta de la colaboración Cochrane y Newcastle-Ottawa para los estudios observacionales.

3.6. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

3.6.1. ¿Cuál es la eficacia y riesgo de los antidepresivos (NO ADT) para el manejo de la depresión del adulto mayor en comparación con placebo?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Pacientes adultos mayores con depresión	Antidepresivos	No antidepresivo	Respuesta Remisión Recaída Hospitalización Hiponatremia Fracturas Caídas SGI Muerte Suicidio

Subgrupo: Paciente con deterioro cognitivo

Intencionalidad: Analítica

Finalidad: Cuantitativa

Contexto clínico: Tratamiento

3.6.2. ¿La eficacia y riesgo del uso de los antidepresivos en la población adulta mayor difiere según su mecanismo de acción?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con depresión	Inhibidores específicos de receptación de serotonina	Duales, Inhibidores específicos de receptación de serotonina y noradrenalina	Respuesta Remisión Recaída Hospitalización Hiponatremia Fracturas Caídas SGI Muerte Suicidio

Subgrupo: Paciente con deterioro cognitivo
 Intencionalidad: Analítica
 Finalidad: Cuantitativa
 Contexto clínico: Prevención (Seguridad)

3.6.3. ¿Cuáles son los factores que influyen en la presencia de efectos adversos graves al administrar un tratamiento antidepresivo en un adulto mayor con depresión?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con uso de antidepresivos	Factores de riesgo	No tener factores de riesgo	Hospitalización Hiponatremia Fracturas Caídas SGI Muerte Suicidio

Intencionalidad: Analítica
 Finalidad: Cuantitativa
 Contexto clínico: Pronóstico

3.6.4. ¿Existen diferencias en el tiempo de respuesta o remisión antidepresiva entre la población adulta mayor y población adulta joven con depresión mayor?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con depresión mayor y uso de antidepresivos	Tiempo respuesta/ remisión adulto joven	Tiempo respuesta/ remisión adulto mayor	Respuesta Remisión

Intencionalidad: Analítica
 Finalidad: Cuantitativa
 Contexto clínico: Tratamiento

3.6.5. ¿En pacientes adultos mayores con depresión mayor usando antidepresivos, cuales son los factores que influyen en una recaída o recurrencia de la enfermedad?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con depresión mayor y uso de antidepresivos	Factores de riesgo	No tener factores de riesgo	Recaída Recurrencia

Intencionalidad: Analítica
 Finalidad: Cuantitativa
 Contexto clínico: Pronóstico

4. RESULTADOS

4.1. ¿Cuál es la eficacia y riesgo de los antidepresivos (NO ADT) para el manejo de la depresión del adulto mayor en comparación con placebo?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Pacientes adultos mayores con depresión	Antidepresivos	No antidepresivo	Respuesta Remisión Recaída Hiponatremia Fracturas SGI Muerte

Subgrupo: Paciente con deterioro cognitivo

Intencionalidad: Analítica

Finalidad: Cuantitativa

Contexto clínico: Tratamiento

4.1.1. Metodología para la búsqueda de la literatura

Términos para realizar la búsqueda de evidencia	
Términos para identificar la población (MeSH; libres en texto; conectores booleanos)	<p>("Aged"[Mesh] OR "Elderly" OR "Older People" OR "Older Patient" OR "Geriatric Patient" OR "Geriatric" OR "geriatrics" OR "Geriatric People" OR "Aged, 80 and over"[Mesh] OR "older adults" OR "senile") OR</p> <p>("alzheimers"[All Fields] OR "alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields] OR "alzheimers"[All Fields] OR "alzheimer s"[All Fields] OR "alzheimers s"[All Fields]) AND</p> <p>("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields]) OR</p> <p>("dementia, vascular"[MeSH Terms] OR ("dementia"[All Fields] AND "vascular"[All Fields]) OR "vascular dementia"[All Fields] OR ("vascular"[All Fields] AND "dementia"[All Fields]))</p>

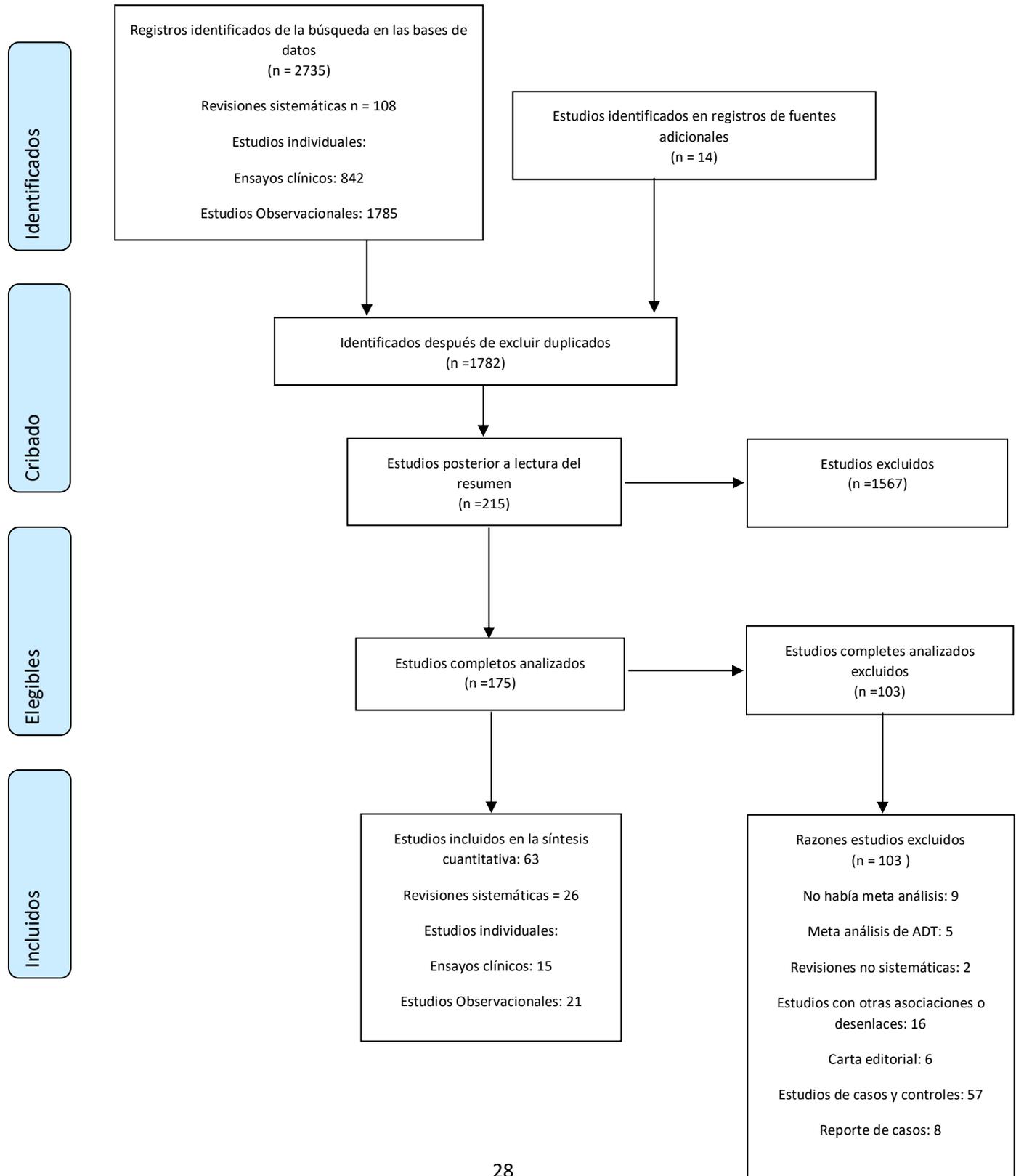
<p>Términos para identificar la intervención/exposición (MeSH; libres en texto; conectores booleanos)</p>	<p>("Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR antidepressant OR Antidepressive OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] OR "Paroxetine"[Mesh] OR "Desvenlafaxine Succinate"[Mesh] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR OR duloxetine OR Citalopram OR Venlafaxine OR Paroxetine OR Desvenlafaxine OR Sertraline OR Fluoxetine)</p>
<p>Términos para identificar desenlaces (MeSH; libres en texto; conectores booleanos)</p>	<p>Sangrado gastrointestinal "gastrintestinal hemorrhage"[MeSH Terms] OR "gastrointestinal bleeding" OR Hematochezia OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]</p> <p>Hiponatremia "hyponatremia"[MeSH Terms] OR "inappropriate adh syndrome"[MeSH Terms] OR "Secretion Inappropriate Antidiuretic Hormone" OR "Sodium"[Mesh]</p> <p>Fractura "Fractures, Bone"[Mesh] OR "bone fractures" OR "broken bones" OR fractures</p> <p>Muerte "Death"[MeSH Terms]</p> <p>Suicidio "Suicide"[Mesh] OR "Self-Injurious Behavior"[Mesh] OR "suicidal self injury" OR "suicidal behavior" OR "suicidal" OR "suicidality" OR "suicidally" OR "self injurious"</p>
<p>Términos para identificar el tipo de estudio de interés (ECA, RSL, Estudios de Diagnostico)</p>	<p>Revisiones sistemáticas: ((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti]) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])</p> <p>Ensayos Clínicos "Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB]</p>

	<p>OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])</p> <p>Estudios Observacionales:</p> <p>((“Case-Control Studies”[Mesh:noexp] OR "retrospective studies"[mesh:noexp] OR “Control Groups”[Mesh:noexp] OR (case[TIAB] AND control[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controls[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controlled[TIAB]) OR (case[TIAB] AND comparison*[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND comparison*[TIAB]) OR “control group”[TIAB] OR “control groups”[TIAB] OR cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR retrospective studies[mesh:noexp] OR cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective[TIAB] OR retrospective[TIAB]))</p>
Filtros que usaría (tiempo, idioma)	<p>Idioma: inglés-español</p> <p>Tiempo : hasta noviembre 2020</p>
Bases de datos donde se realizó la búsqueda	EMBASE, Ovid, Medline, Prospero y Cochrane, junto con revisiones sistemáticas relacionadas en los artículos

Criterios de selección de los estudios	<p>INCLUIDOS</p> <p>Población:</p> <p>Pacientes adultos mayores con uso de antidepresivos</p> <p>Subgrupos</p> <p>Deterioro cognitivo</p> <p>Exposición:</p> <p>Antidepresivos</p> <p>Comparación:</p> <p>No reciben antidepresivos</p> <p>Desenlaces:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta 2. Remisión 3. Recaída 4. Hiponatremia 5. Fracturas 6. Sangrado 7. Muerte <p>Tipos de estudios a incluir</p> <p>Revisiones sistemáticas de intervención</p> <p>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)</p> <p>Revisiones sistemáticas de estudios observacionales (en caso de no haber 1 ó 2)</p> <p>Estudios observacionales (en caso de no haber 1, 2 ó 3)</p> <p>Excluidos</p> <p>Estudios invitro o animales</p>
---	---

4.1.2. Gráfica Flujograma PRISMA

GRAFICA 1 Diagrama de flujo PRISMA



4.1.3. Resultados de la búsqueda

4.1.3.1. Pacientes sin deterioro cognitivo

4.1.3.1.1. Respuesta y remisión antidepresiva

En la búsqueda realizada fueron encontrados cinco revisiones sistemáticas que contenían meta análisis (Tabla 1), donde se evaluaba la respuesta y remisión antidepresiva como desenlace en comparación con placebo. La mayoría de los estudios probablemente incluían pacientes con deterioro cognitivo ya que algunos estudios exigían bajos puntos de corte en la prueba de evaluación cognitiva.

El estudio de (K. Wilson et al., 2001) es el primero de ellos, reúne dos ensayos clínicos realizados con fluoxetina y una respuesta favorable al uso de antidepresivos (OR 0.51 CI 0.36, 0.72) con un NNT (Numero necesario a tratar) de 8.45. Esto implica, que se debe tratar aproximadamente 8 pacientes para que uno mejore con el uso de ISRS. Sin embargo, no existe claridad si se trata de respuesta o remisión al uso del antidepresivo.

El estudio de (Nelson et al., 2008a) hace un meta análisis por separado de ISRS y AD, reuniendo 8 y 2 ensayos clínicos respectivamente, con un efecto positivo en relación a la respuesta y remisión antidepresiva en adultos mayores. El seguimiento de los pacientes fue entre 6 y 12 semanas con un 36% más de probabilidad de respuesta para aquellos del grupo ISRS (OR 1.36 IC 1.19-1.56) y un 57% para aquellos con AD (OR 1.57 IC1.07-2.31). En cuanto a la probabilidad de remisión, en paciente con ISRS fue un 24 % mayor (OR 1.24 IC 1.08-1.43) y 60% más en los usuarios de AD (OR 1.6 IC 1.05-2.46).

Otro meta análisis (Kok et al., 2012) reúne estudios que incluye antidepresivos con varios mecanismos de acción, y del cual solo se puede extraer información útil para la recomendación en relación al uso de ISRS. Para remisión antidepresiva tuvo en cuenta siete ensayos clínicos y no mostró diferencia estadísticamente significativa (OR 1.29; 95% CI= 0.93–1.80). Para respuesta antidepresiva, se basó en ocho ensayos clínicos y si hubo significancia estadística (OR 1.61, 95% CI 1.18–2.20), con un NNT de 10.

En otra revisión sistemática de la literatura, de ensayos clínicos controlados contra placebo, evaluó la eficacia antidepresiva en mayores de 65 años de edad (Tham et al., 2016a). De un total de 833 pacientes, 366 recibieron placebo y 517 un ISRS, sin mostrar un resultado significativo en respuesta (OR: 0.86, 95% CI: 0.51–1.10, $I^2 = 0\%$) o remisión (OR: 0.79, 95% CI: 0.61–1.03, $I^2 = 1\%$) a las ocho semanas de tratamiento. Sin embargo, los pacientes que recibieron AD (Duloxetina) sin tuvieron resultados a favor para respuesta (OR: 2,83, IC del 95%: 1,96–4,08, $I^2 = 0\%$) y remisión (OR: 1,78, IC del 95%: 1,20–2,65, $I^2 = 33\%$, NNT de 9).

El último y más reciente estudio encontrado (Mallery et al., 2019), realiza un meta análisis con nueve ensayos clínico donde combina ISRS y AD, y es el único que hace un análisis de subgrupo, con solo cuatro estudios que específicamente excluye pacientes con deterioro cognitivo. El resultado se inclina a favor del uso de los antidepresivos, pero no es valor estadísticamente significativo para respuesta (RR 1,12, IC del 95%: 0,86-1,46, p = 0,38, I² = 81%) o remisión (RR 1,05, IC del 95%: 0,81-1,37, p = 0,72, I² = 72%) cuando son comparados con placebo.

Este último estudio fue seleccionado para la recomendación y síntesis de evidencia, debido a que es el más reciente, contiene un resultado considerado directo (al excluir pacientes con deterioro cognitivo), incluye la mayoría de los ensayos clínicos de los anteriores meta análisis, y ser de buena calidad metodológica (AMSTAR 2 debilidades críticas y 2 no críticas) con una muy baja certeza de evidencia al ser un resultado poco consistente, impreciso y con posible sesgo de publicación que no fue evaluado por los autores.

Tabla 1 Meta análisis respuesta/remisión/recaída antidepresiva adultos mayores sin deterioro cognitivo

Descripción meta análisis respuesta /remisión/recaída antidepresiva adultos mayores sin deterioro cognitivo						
Autor/año	Medicamento	Estudios incluidos	Edad Población	Calidad AMSTAR	Desenlace	Riesgo
(Wilkinson & Izmeth, 2016)	ISRS/ADT	3 EC	> 65 años	DC 0 DCN 0	Recurrencia 12 meses	RR 0.67 IC 0.55- 0.82
(K. Wilson et al., 2001)	ISRS	2 E.C.	> 55 años	DC 2 DNC 2	Mejoría	OR 0.51 CI 0.36- 0.72
(Nelson et al., 2008b)	ISRS/AD	8 E.C (ISRS)/2 E.C(AD)	> 60 años	DC 2 DNC 2	Respuesta ISRS	OR 1.36 IC 1.19-1.56
					Remisión ISRS	OR 1.24 IC 1.08-1.43
					Respuesta AD	OR 1.57 IC 1.07-2.31
					Remisión AD	OR 1.6 IC 1.05-2.46
(Kok et al., 2012)	ISRS	9 E.C.	> 55 años	DC 3 DNC 5	Respuesta	OR 1.61 IC 1.18–2.20
					Remisión	OR 1.29 IC 0.93–1.80
(Tham et al., 2016b)	ISRS/AD	4 E.C (ISRS)/2 E.C(AD)	> 65 años	DC 1 DNC 2	Respuesta ISRS	OR: 0.86, IC 0.51–1.10; I ² =0 %
					Remisión ISRS	OR: 0.79, IC 0.61–1.03; I ² = 21%
					Recaída 12 meses	OR 0.22 IC 0.13-0.36; I ² = 0%
					Recaída 24 meses	OR 0.59 IC 0.31-1.1; I ² = 0%
					Respuesta AD	OR: 2,83 IC 1,96–4,08; I ² = 0%
					Remisión AD	OR: 1,78, IC 1,20–2,65; I ² = 33%
(Mallery et al., 2019)	ISRS/AD	4 E.C.	> 65 años	DC 2 DNC 2	Respuesta Compuesto	RR 1,12 IC 0,86-1,46; I ² = 81%
					Remisión Compuesto	RR 1,05 IC 0,81-1,3; I ² = 72%

(AMSTAR) Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews DC (Debilidad crítica) DCN (Debilidad no crítica) IC Intervalo de confianza, RR Riesgo Relativo, OR Odds Ratio, ISRS: inhibidores específicos de recaptación de serotonina. AD: antidepresivos duales, ADT: antidepresivos tricíclicos

4.1.3.1.2. Recaída depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo

Durante el proceso de búsqueda fueron encontradas tres revisiones sistemáticas con meta análisis que evaluaron el riesgo de recaída con uso de antidepresivos en adultos mayores. El último (Wilkinson & Izmeth, 2016) de ellos es una actualización del realizado por la fundación Chocrane en el años 2012 (Wilkinson & Izmeth, 2012), y se evidencia una disminución del riesgo de recaída del 33% a los 12 meses (RR 0.67 IC 0.55-0.82; I² 0%) y del

22% a los 24 meses (RR 0.78 IC 0.61-1.01; I² 37%). Sin embargo, el análisis fue realizado con la inclusión de algunos ADT.

El mismo año fue publicado otro meta análisis (Tham et al., 2016b) que igualmente evaluaba el riesgo de recaída pero solo uso de ISRS, encontrando una disminución del 78% cuando se hacía un seguimiento hasta por un año (OR 0.22 IC 0.13-0.36; I² 0%) y del 41 % a los dos años de seguimiento (OR 0.59 IC 0.31-1.1; I² 0%). Este último fue tenido en cuenta en la tabla de resumen GRADE al considerar que responde de manera directa la pregunta.

4.1.3.1.3. Fractura

Los resultados de la búsqueda de la literatura no permitieron hallar meta análisis de ensayos clínicos que reportaran fracturas en adultos mayores bajo uso de antidepresivos.

Fueron detectados dos ensayos clínicos que evaluaron fracturas en adultos mayores con uso de duloxetina (Katona et al., 2012; Robinson et al., 2014), donde reportan en total solo dos eventos en el grupo duloxetina y uno en el grupo placebo. Se considera que esto no proporciona una información suficiente para de ahí extraer una recomendación.

Se encontraron seis meta análisis (Tabla 2), basados en estudios observacionales donde la mayoría eran con población adulta mayor, dos de los cuales se enfocaban solo en fractura de cadera (Oderda et al., 2012; Prieto-Alhambra et al., 2014). Solo dos de estos estudios evaluaban el riesgo de fractura en población mayor de 50 años como subgrupo (Kumar et al., 2020; Rabenda et al., 2013).

Tabla 2 Meta análisis riesgo fractura con uso de antidepresivos adultos mayores sin deterioro cognitivo

Descripción meta análisis riesgo fractura con uso de antidepresivos adultos mayores sin deterioro cognitivo						
Autor/año	Medicamento	Estudios incluidos	Edad Población	Calidad AMSTAR	Desenlace	Riesgo
(Eom et al., 2012)	ISRS	9 Observa	a > 65 años	DC 1 DNC 3	Fractura	b. RR= 1,71 (1,20-2,45) I ² = 90,6 %
(Oderda et al., 2012)	ISRS, Mirtazapina, bupoprion, trazodona).	4 Observa	> 65 años	DC 3 DNC 3	Fractura Cadera	OR 1,94 (1,36-2,7)
(Rabenda et al., 2013)	ISRS	32 Observa	a. >50 años	DC 1 DNC 2	Fractura	b. RR 1,56 (1,38-1,77) I ² = 90,5 %
(Prieto-Alhambra et al., 2014)	ISRS	6 Observa	Sin limite	DC 5 DNC 6	Fractura Cadera	RR 1,86(1,50-2,31) I ² = 91%
(Khanassov et al., 2018)	ISRS/AD	24 Observa	Sin limite	DC 1 DNC 2	Fractura	RR 1,67 (1,56-1,80) I ² = 88,4%
(Kumar et al., 2020)	ISRS/AD	9 observa	a. > 50 años	DC 2 DNC 3	Fractura	b. RR 1,78 (1,5-2,13) I ² =89,5%

a. Estos meta análisis incluyeron esta edad como subgrupo
b. El riesgo de la tabla corresponde al relacionado con adulto mayor extraído del meta análisis
(AMSTAR) Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews DC (Debilidad crítica) DCN (Debilidad no crítica) IC Intervalo de confianza, RR Riesgo Relativo, OR Odds Ratio, ISRS: inhibidores específicos de recaptación de serotonina. AD: antidepresivos duales.

El meta análisis de (Rabenda et al., 2013) realiza un análisis de subgrupos con diez estudios que incluyen población mayor de 50 años de edad, evidenciando un 56 % más de riesgo de fractura en pacientes con depresión usuarios de ISRS. Por último, el estudio de (Kumar et al., 2020) es el más reciente y específico al incluir nueve estudios de cohortes mayores de 50 años de edad, señalando un aumento de riesgo de casi el 80% (OR 1.78, IC 1.50–2.12; $I^2= 89.5$.) Este último meta análisis fue tenido en cuenta en la tabla de resumen GRADE al ser más reciente e incluir un mayor número de estudios.

4.1.3.1.4. Sangrado Gastrointestinal

Fueron hallados cuatro meta análisis (Tabla 3) de estudios observacionales que evaluaban el riesgo de SGI con uso de antidepresivos, compuestos en su mayoría por estudios basados en población adulta mayor.

Tabla 3 Meta análisis riesgo SGI con antidepresivos en adultos mayores sin deterioro cognitivo

Descripción Meta análisis riesgo SGI con antidepresivos en adultos mayores sin deterioro cognitivo						
Autor/año	Medicamento	Estudios incluidos	Edad Población	Calidad AMSTAR	Desenlace	Riesgo
(Loke et al., 2007)	ISRS, ISRS + AINES	4 Observa	Sin limite	DC 5 DNC 3	SGI	OR 2.36 (1.44, 3.85) $I^2= 95.5\%$
(Oka et al., 2014)	ISRS, ISRS + AINES	6 Observa	Sin limite	DC 5 DNC 7	SGI	OR 2.63 (2.24-3.07) > 80 años OR 2,31 (1,66-3,2)
(Anglin et al., 2014)	ISRS	19 Observa	> 16 años	DC 2 DNC 1	SGI	OR 1.68 (1.13, 2.50) $I^2= 89\%$
(Jiang et al., 2015)	ISRS / AD	22 Observa	Sin limite	DC 1 DNC 1	SGI	OR 1,55 (1,35-1,78) $I^2= 88.9\%$.
<small>(AMSTAR) Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews DC (Debilidad crítica) DCN (Debilidad no crítica) IC Intervalo de confianza, OR Odds Ratio, ISRS: inhibidores específicos de recaptación de serotonina. AD: antidepresivos duales. AINES: Anti inflamatorios no esteroideos</small>						

Solo uno estudio (Oka et al., 2014) evaluó al adulto mayor de 80 años como subgrupo, encontrando un riesgo en 2.31 mayor con el solo uso de ISRS (OR 2,31 IC 1,66-3,2), basándose solo en un estudio de casos y controles. Este meta análisis contiene serias limitaciones metodológicas, hace un proceso de búsqueda estrecho, e incluye solo seis estudios, dado que se delimitó a aquellos que evaluaran el riesgo de sangrado con el uso conjunto de ISRS y anti inflamatorios no esteroideos (AINES).

Los otros dos estudios (Anglin et al., 2014; Jiang et al., 2015) contiene una mejor metodología e incluyen hasta 22 estudios observacionales, permitiendo tener una mayor confianza, pero no hace no hacen análisis en población adulta mayor

El meta análisis más reciente (Jiang et al., 2015) muestra un riesgo de SGI 1.5 veces mayor (OR 1,55 IC: 1,35-1,78; $I^2= 88.9\%$) y un NNT de 791 por año. Este último fue el incluido en la tabla GRADE ya que es de buena calidad y realizado con pacientes que usan ISRS y AD, lo cual es más cercano a la pregunta planteada.

4.1.3.1.5. Hiponatremia

La búsqueda realizada no permitió encontrar algún meta análisis o ensayo clínico que evaluara el riesgo de hiponatremia con uso de antidepresivos en adultos mayores. En prospero se encuentra referenciado el protocolo para la realización de un meta análisis, pero este aún no ha sido publicado.

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=123418

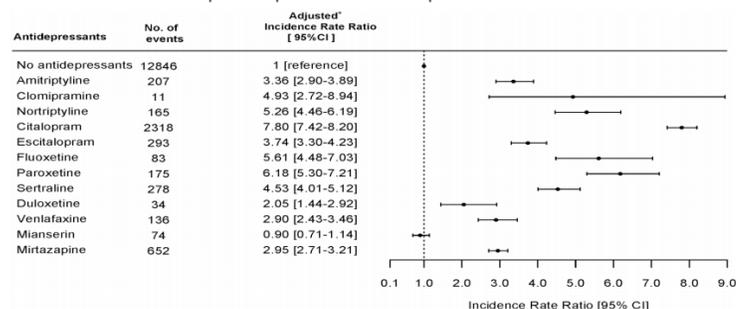
Solo un ensayo clínico reportó tres casos de hiponatremia en un grupo de 195 adultos mayores de 70 años durante las primeras 16 semanas de tratamiento con paroxetina, (Charles F. Reynolds et al., 2006) mientras pretendía evaluar el riesgo de recaída. A pesar de esto, el bajo número de eventos y varios factores confusionales de este estudio no permiten hacer una evaluación certera.

Se pudieron hallar tres estudios basados en cohortes observacionales en relación al riesgo de hiponatremia y uso de antidepresivos. (Tabla 4)

El estudio de (Gandhi et al., 2017) estableció una cohorte retrospectiva de adultos mayores con evidencia de un diagnóstico hospitalario o consulta por un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad en los 5 años anteriores a una nueva prescripción de antidepresivos tipo ISRS o AD. Se encontró que había un riesgo cinco veces mayor de hospitalización por hiponatremia (sodio < 125 mmol/L como referencia) en los primeros 30 días de haber iniciado el tratamiento (RR 5.46 IC 4.32-6.91), y cuatro veces más riesgo de una hospitalización más delirium (RR 4.00 IC1.74-9.16).

Otro estudio fue realizado con una cohorte retrospectiva Danesa (Leth-Møller et al., 2016) que evaluaba el riesgo de hiponatremia en la población general y se observa una tendencia al aumento en la razón de incidencia con usuarios de antidepresivos después de iniciar el tratamiento. (Grafica 2)¹ Sin embargo, el estudio con riesgo de sobre estimación del efecto al usar un punto de corte alto para el nivel de sodio (<135 mmol/l) y tampoco evalúa específicamente población adulta mayor.

Grafica 2 Razón de incidencia para hiponatremia después de iniciar tratamiento antidepresivo



¹ Grafica extraída de (Leth-Møller et al., 2016)

El estudio considerado más apropiado para responder la pregunta, fue (Coupland et al., 2011), que evaluó el riesgo de efectos adversos con el uso de antidepresivos en población adulta mayor en una cohorte prospectiva. En el resultado se pudo establecer, que después de ajustar por las principales variables confusoras, el HR de hiponatremia durante los primeros 28 días de tratamiento con ISRS era de 7.72 (IC 6.19- 9.63), 2.17 (IC 1.54 a 3.05) a los 29-84 días y de 0.75 (0.61 to 0.92) después de los 85 días de tratamiento.

Tabla 4 Riesgo de sesgo de los estudios, hiponatremia en adultos mayores con uso de antidepresivos NOS cohortes

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios, hiponatremia en adultos mayores con uso de antidepresivos Newcastle-Ottawa cohortes		
Atributo del estudio	(Coupland et al., 2011)	(Gandhi et al., 2017)
Selección		
Representatividad de los expuestos	*	*
Representatividad de los no expuestos	*	
Evaluación de la exposición	*	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*	*
Comparabilidad		
Controlados por variables	**	**
Desenlace		
Evaluación del resultado	*	*
Adecuado seguimiento de las cohortes		*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*	*
Puntaje Global	8	8
Conclusión	Bajo Riesgo	Bajo Riesgo

4.1.3.1.6. Suicidio

Fueron hallados cuatro revisiones sistemáticas con metaanálisis (Tabla 5) donde evaluaban el riesgo de suicidio bajo uso de antidepresivos en adultos mayores con depresión.

El estudio de (Fergusson et al., 2005) hace un subgrupo de población adulta mayor donde combina intentos de suicidio fatales y no fatales, basado en ensayos clínicos de ISRS contra placebo, reportando un OR de 0,98 (0,06-15,74) y con amplio intervalo de confianza.

Uno de los meta análisis, basado en estudios observacionales (Barbui et al., 2009), incluye dos cohortes de adultos mayores que reportan una disminución del riesgo de intento suicida y muerte por suicidio del 54 % (OR 0.46; IC= 0.27–0.79; I²=0%) con uso de ISRS.

Tabla 5 Meta análisis riesgo de suicidio con uso de antidepresivos segunda generación en adultos mayores sin deterioro cognitivo

Descripción meta análisis sobre riesgo de suicidio con uso de antidepresivos segunda generación en adultos mayores sin deterioro cognitivo						
Autor/año	Estudios incluidos	Medicamento	Edad Población	Calidad AMSTAR	Desenlace	Riesgo
(Fergusson et al., 2005)	ISRS	No Información	> 60 años (subgrupo)	DC 5 DNC 6	Intento suicidio fatal y no fatal	OR 0,98 (0,06-15,74)
(Barbui et al., 2009)	ISRS	2 Observa	> 65 años (subgrupo)	DC 2 DNC 3	intento y suicidio completado	OR 0.46 (0.27–0.79) I ² =0%
(KoKoAung et al., 2015)	ISRS	3 Observa	> 60 años	DC 3 DNC 3	Muerte por suicidio/ Intento suicidio	RR 1.06 (0.68-1.66) I ² = 93%; RR 1.18 (1.10-1.27) I ² = 94%
(Hengartner et al., 2020)	ISRS/AD	4 Observa	> 65 años (subgrupo)	DC 0 DNC 2	intento y suicidio completado	RR 1.67 IC= 0.35-7.86; I ² = 94,7 %

(AMSTAR) Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews DC (Debilidad crítica) DCN (Debilidad no crítica) IC Intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo OR Odds Ratio, ISRS: inhibidores específicos de recaptación de serotonina. AD: antidepresivos duales.

Otro meta análisis realizado específicamente en adultos mayores (KoKoAung et al., 2015), evaluó el intento de suicidio con un estudio observacional más que el meta análisis anterior, mostrando un aumento del 18 % de riesgo (RR 1.18, IC= 1.10-1.27; I²= 94%). La muerte por suicidio se basó en dos estudios observacionales (RR 1.06, IC= 0.68-1.66; I²= 93%), sin llegar ser estadísticamente significativo y alta heterogeneidad.

El más reciente de los meta análisis (Hengartner et al., 2020) incluye cuatro estudios observacionales combinando ISRS y AD, donde analiza los adultos mayores como subgrupo para un resultado compuesto de intento y muerte por suicidio, con un riesgo estimado de 1.67 (0.35-7.86; I² 94,7%) a favor del antidepresivo, sin un resultado estadísticamente significativo. Este último estudio se consideró como el más apropiado para este desenlace en la pregunta de investigación por su calidad metodológica y actualización.

4.1.3.1.7. Muerte

Una revisión sistemática (Wilkinson & Izmeth, 2016), compuesta por cuatro ensayos clínicos, tres con ISRS y uno con ADT, evaluó la presencia de mortalidad en adultos mayores durante el tratamiento por un periodo de hasta 36 meses. Se presentaron tres eventos en los grupos placebo y tres en los de intervención, producto de un solo estudio (K. C. M. Wilson et al., 2003). Ante esto, se advierte que el resultado no es estimable por el bajo número de eventos en la mayoría de los estudios (RR 1.02 IC 0.21-4.83; I² no aplicable).

El resultado de la búsqueda sistemática permitió encontrar cinco ensayos clínicos (tabla 6) realizados con ISRS (Kasper et al., 2005; Klysner et al., 2002; K. C. M. Wilson et al., 2003) o AD (Raskin et al., 2008; Robinson et al., 2014), dos de los cuales no estaban incluidos en el meta análisis anterior. Evaluaban el riesgo de muerte, pero igualmente con un bajo número de eventos y en general un moderado riesgo de sesgo (tabla 7).

Tabla 6 Ensayos clínicos antidepressivos para manejo de depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo desenlace muerte

Descripción ensayos clínicos de antidepressivos para manejo de depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo desenlace muerte						
Estudio/Año	Tamaño estudio	Seguimiento semanas	Medicamento	Edad Media	Eventos muerte	Minimental
(Klysner et al., 2002)	N=121	8 fase aguda, 16 continuación, 48 mantenimiento	Citalopram 20-40mg (n=60)	74 años	Citalopram= 0	Sin información
			Placebo(n=61)		Placebo= 1	
(K. C. M. Wilson et al., 2003)	N=113	8 fase aguda, 100 seguimiento	Sertralina = 56	73 años	Sertralina= 3	31/35
			Placebo = 57		Placebo= 3	
(Kasper et al., 2005)	N=518	8 fase aguda	Escitalopram 10mg (n=173)	75 años	Escitalopram= 1	Sin Información
			Fluoxetina 20 mg (n=164)		Fluoxetina= 0	
			placebo (n=180)		Placebo= 1	
(Raskin et al., 2008)	N = 311	8 fase aguda	Duloxetina 60mg (n=207)	72.6 años	Duloxetina= 0	Sin Información
			Placebo (n=104)		73.3 años	
(Robinson et al., 2014)	N = 370	12 fase aguda, 24 continuación	Duloxetina 60-120mg (n=249)	72.8 años	Duloxetina= 0	28.55
			Placebo (n=121)		73.02 años	Placebo= 0

El pequeño número de participantes en los ensayos clínicos, genera una baja cantidad de este tipo de eventos, y no permite obtener información confiable para dar una recomendación sobre este desenlace.

Tabla 7 Riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) manejo de depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo desenlace muerte

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) manejo de depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo desenlace muerte					
Atributo del estudio	Calificación del Sesgo				
	(Klysner et al., 2002)	(K. C. M. Wilson et al., 2003)	(Kasper et al., 2005)	(Raskin et al., 2008)	(Robinson et al., 2014)
Aleatorización de la secuencia de asignación	Incierto	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo
Ocultamiento de la secuencia de asignación	Incierto	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo
Ciego para intervención asignada	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ciego para la evaluación de desenlaces	Incierto	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo
Evaluación completa de desenlaces	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Reporte selectivo de desenlaces	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Control de otros sesgos potenciales	Alto	Incierto	Bajo	Alto	Alto
Riesgo de sesgo general	Alto	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo

Lo anterior, hace necesario recurrir a estudios de tipo observacional, de los cuales fueron hallados cuatro (Tabla 8). El primer estudio observacional prospectivo encontrado (Almeida

et al., 2010), se basó en una cohorte Australiana de 5.276 hombres sin demencia y depresión al inicio, con una media de seguimiento de 6 años, donde se encontró un aumento del riesgo de muerte del 57% en los usuarios de ISRS (RR 1.57 IC 1.01–2.37).

El estudio de (Ryan et al., 2008) hizo seguimiento durante una media de 3.7 años a una cohorte de 7363 adultos mayores de 65 años, encontrando un 90% más de riesgo de muerte para hombres (HR 1.9 IC 1.0–3.7), y 20 % para mujeres, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo (HR 1.2 IC 0.6–2.2).

El estudio prospectivo de (Coupland et al., 2011) encontró un 54% más de riesgo de muerte con el uso de ISRS (HR 1.54 IC 1.48-1.59), siendo mayor el riesgo durante los primeros 28 días de tratamiento (HR 1.86 IC 1.66-2.07) pero con una reducción del 25% después de los 85 días (HR 0.75 IC 0.71-0.80). Este fue el estudio usado para la tabla GRADE, dada su menor riesgo de sesgo, y haber diferencias en tiempos de tratamiento, lo que hace más útil la información.

Tabla 8 Riesgo de sesgo de los estudios riesgo de muerte en pacientes sin deterioro cognitivo NOS cohortes

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios riesgo de muerte en pacientes sin deterioro cognitivo Newcastle-Ottawa cohortes				
Atributo del estudio	(Coupland et al., 2011)	(Boström et al., 2016)	(Almeida et al., 2010)	(Ryan et al., 2008)
Selección				
Representatividad de los expuestos	*	*	*	*
Representatividad de los no expuestos	*	*	*	*
Evaluación de la exposición	*			
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*	*	*	*
Comparabilidad				
Controlados por variables	**	**	**	**
Desenlace				
Evaluación del resultado	*	*	*	*
Adecuado seguimiento de las cohortes				
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*	*	*	*
Puntaje Global	8	7	7	7
Conclusión	Bajo Riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

También fue hallado un estudio que se basó en una cohorte de pacientes mayores de 85 años de edad, e hizo un seguimiento de hasta por cinco años a usuarios de cualquier tipo

de antidepresivo. Se encontró un aumento del 8% del riesgo en usuarios de antidepresivos (HR 1.08 IC 0.85, 1.38) pero sin ser estadísticamente significativo. (Boström et al., 2016).

4.1.3.1.8. Tabla Resumen GRADE

Tabla 9 Resumen GRADE ISRS o AD vs placebo adultos mayores sin deterioro cognitivo

Autor(es): HENRY FORRAS ANGARITA												
Pregunta: Antidepresivo segunda generación (ISRS o AD) comparado con Placebo en adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo												
Configuración:												
Bibliografía:												
Certainty assessment							N. de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
N. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	antidepresivo segunda generación (ISRS o AD)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta (seguimiento: rango 8 semanas a 10 semanas; evaluado con : Disminución del 50% o más en su puntaje para depresión)												
4 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	379/782 (48.5%)	343/799 (42.9%)	RR 1.12 (0.86 a 1.46)	5 más por 100 (de 6 menos a 20 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Remisión												
4 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^d	no es serio	serio ^c	ninguno	278/782 (35.5%)	277/799 (34.7%)	RR 1.05 (0.81 a 1.37)	2 más por 100 (de 7 menos a 13 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Recaida (seguimiento: 1 años)												
2 ²	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	13/152 (8.6%)	50/153 (32.7%)	OR 0.19 (0.10 a 0.37)	24 menos por 100 (de 28 menos a 17 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Hiponatremia												
1 ³	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 1.52 (1.33 a 1.75)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Fractura ISRS												
9 ⁴	estudios observacionales	serio ^f	muy serio ^g	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	OR 1.469 (1.300 a 1.660)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Sangrado Gastrointestinal												
22 ⁵	estudios observacionales	no es serio	muy serio ^h	serio ⁱ	no es serio	ninguno	0/0	0/0	OR 1.55 (1.33 a 1.78)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Intento Suicidio												
4 ⁶	estudios observacionales	no es serio	muy serio ^j	no es serio	muy serio ^k	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^l	0/0	0/0	RR 1.67 (0.35 a 7.86)	2 menos por 100 (de 8 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte												
1 ³	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 1.54 (1.46 a 1.59)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de momios; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- Según criterios GRADE. 1 estudios de baja calidad, 1 de moderada calidad y 2 de alta calidad
- Alta heterogeneidad I2 81 % para estudios con exclusión de pacientes con demencia
- Intervalo de confianza que atraviesa la línea de incertidumbre
- Alta heterogeneidad I2 72% para estudios con exclusión de pacientes con demencia
- El estudio de Klysnier contiene sesgos de selección y cegamiento
- La mayoría de los estudios del meta análisis calificados con escala Robins-I riesgo serio
- Marcada heterogeneidad del resultado I2 86.2
- Marcada heterogeneidad del resultado I2 86.9
- La mayoría de los estudios son realizados en adultos mayores pero incluye otros en menores de 65 años
- Marcada heterogeneidad del resultado I2 94.7
- Amplio intervalo de confianza
- El suplemento del estudio, el funnel-plots general para riesgo y riesgo de suicidio muestra sesgo de publicación

Referencias

- Mallery L, MacLeod T, Allen M, McLean-Veysey P, Rodney-Cail N, Bezanson E, Steeves B, LeBlanc C, Moorhouse P. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatrics* (2019).
- Anne Tham, Ulf Jonsson, Gerhard Andersson, Anne Söderlund, Per Allard, Göran Bertilsson. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*; 2016.
- Carol Coupland, Paula Dhillon, Richard Morris, Antony Arthur. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*; 2011.
- Kumar M, Bajjal R, Shaik AR, Srivastava S, Vohora D. Alliance between selective serotonin reuptake inhibitors and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*; 2020.
- Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, Yu ZH, Yang WD, Deng M, Zhang YH, Ruan B.. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2015.
- Michael P Hengartner, Simone Amendola, Jakob A Kaminski, Simone Kindler. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and new-generation serotonergic-noradrenergic antidepressants in adults: a systematic review and metaanalysis of observational studies. 2020.

4.1.3.1.9. Discusión

Existen varias revisiones sistemáticas que buscan evaluar la eficacia de los antidepresivos en población adulta mayor, pero algunos de ellos involucran el uso de ADT (Leipzig et al., 1999; Mottram et al., 2006), sobre lo cual ya existe evidencia suficiente que indica una conducta inapropiada en adultos mayores (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

Los primeros meta análisis realizados tienden a mostrar un más claro beneficio en remisión y respuesta antidepresiva con uso de fármacos de segunda generación (Nelson et al., 2008b; K. Wilson et al., 2001). En los más recientes, en la medida que se nutren de nuevo ensayos clínicos y mejoran su calidad metodológica, este efecto parece que es menor, (Mallery et al., 2019; Tham et al., 2016b), pero aun a su favor. En relación al riesgo de recaída, los resultados si siguen siendo consistentes a favor de su uso (Tham et al., 2016b; Wilkinson & Izmeth, 2012, 2016).

Se debe tener presente que la población adulta mayor se caracteriza por ser heterogénea debido a la polifarmacia y múltiples comorbilidades, lo que compromete la validez externa de la mayoría de estudios, pudiendo explicar esta falta de certeza en la evidencia.

No fue posible encontrar meta análisis donde se evaluará no solo la efectividad, sino también la relación riesgo beneficio de los eventos adversos importantes que han sido descritos en la literatura. Posiblemente, debido a que el número de estos eventos parece ser poco frecuentes y no son reportados en la mayoría de ensayos clínicos, a pesar de su vital importancia ante la gravedad de los mismos.

Existen múltiples revisiones sistemáticas que evaluaron estos eventos adversos, basados principalmente en estudios observacionales, y muestran que parece existir una relación con los mismos. Sin embargo, el nivel de evidencia encontrado es entre bajo y muy bajo, principalmente dado por la heterogeneidad estadística en los resultados. Por otro lado, los estudios suelen reportar medidas de asociación estadística que hacen difícil extraer valores absolutos y permitan tener una mejor idea de la magnitud de estos efectos negativos.

Lo anterior lleva a cuestionarnos seriamente la utilidad de los antidepresivos en población adulta mayor a expensas del riesgo de serios eventos adversos, pero nos deja más seguros sobre su utilidad para prevenir recurrencia.

Por lo tanto, la recomendación del uso de antidepresivos en adultos mayores debería ser aplicada solo en caso de episodios severos, los cuales pueden ser diagnosticados mediante la utilización de herramientas adaptadas a esta población. Tanto en la CIE-10 como en el DSM-5, la gravedad de los episodios se basa en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en el grado de deterioro funcional. En estos pacientes existe síntomas marcados,

disfuncionales, ideas estructuradas de suicidio, síntomas psicóticos o síntomas somáticos importantes.

Es evidente la necesidad de nuevos ensayos clínicos con un mayor número de participantes, que reconozca manejar la heterogeneidad del adulto mayor, y detecte eventos adversos, que, si bien parecen ser poco frecuentes, podrían tener un alto impacto en la seguridad del paciente.

4.1.3.1.10. Recomendaciones

En pacientes adultos mayores con depresión severa y sin deterioro cognitivo, se sugiere usar antidepresivos, prefiriendo duloxetine sobre venlafaxina y los ISRS, para lograr remisión. En casos de depresiones moderadas se sugiere evitar su uso, debido a la incertidumbre de la relación riesgo beneficio (**Recomendación débil a favor, nivel muy bajo de certeza**).²

En pacientes adultos mayores con depresión y sin deterioro cognitivo que hayan tenido remisión, se recomienda mantener el tratamiento antidepresivo por al menos un año para evitar recurrencia. En los casos con mayor riesgo de recaída el tratamiento se debe extender por al menos dos años. (**Recomendación fuerte a favor, nivel moderado de certeza**).³

Punto de buena práctica: Se recomienda al personal médico que en pacientes adultos mayores con depresión en quienes se haya iniciado un nuevo antidepresivo, se realice psicoeducación al paciente y familia acerca de los posibles efectos adversos graves durante el primer mes de tratamiento, explicando cuando deben consultar.

² Esta recomendación va ligada de la evidencia encontrada para resolver la segunda pregunta: ¿La eficacia y riesgo del uso de los antidepresivos en la población adulta mayor difiere según su mecanismo de acción?

³ Esta recomendación se relaciona con el resultado de la quinta pregunta: ¿En pacientes adultos mayores con depresión mayor usando antidepresivos, cuales son los factores que influyen en una recaída o recurrencia de la enfermedad?

Grafica 3 Recomendación antidepresivos ISRS o AD para adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo

PREGUNTA

Debería usarse antidepresivo segunda generación (ISRS o AD) vs Placebo para adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo ?	
POPULATION:	adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo
INTERVENTION:	antidepresivo segunda generación (ISRS o AD)
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Respuesta; Remisión; Recaida; Hiponatremia ; Fractura ISRS; Sangrado Gastrointestinal; Intento Suicidio; Muerte;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Los trastornos depresivos son enfermedades comunes e incapacitantes a nivel psicosocial. En adultos mayores la prevalencia de depresión es del 12.8 % y de un 25 % en aquellos con deterioro cognitivo (Kuring et al., 2018). En Colombia el 41,0% de los adultos mayores ha reportado síntomas depresivos (González Quiñones, 2017), y otros estudios apuntan a una prevalencia de trastornos depresivos del 17 % en mayores de 75 años (Luppa et al., 2012). En Colombia, según el último censo realizado por el DANE en 2018, la proporción de adultos mayores de 65 años en Colombia en la actualidad alcanza el 9,1% del total de la población, pero esta cifra será de 21% en el 2050 y del 34,4% al finalizar este siglo (<i>Censo Nacional de Población y Vivienda 2018</i> , s. f.). Esto sumado a una esperada tendencia en el aumento de la esperanza de vida .	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	El resultado de los meta análisis mas recientes, que evaluan repuesta y remisión, coinciden en no encontrar un claro beneficio. En relación a la recurrencia de la depresión si existen evidencia suficiente para encontrar beneficio.	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	La mayoría de los estudios revisados se inclinan a la presencia de eventos adversos graves asociados al uso de los antidepresivos en adultos mayores con depresión. Solo algunos de ellos permiten sacar valores absolutos para entender que tan frecuentemente ocurren. En general, y basado en estudios observacionales de bajo riesgo de sesgo, (Coupland et al., 2011), estos son poco frecuentes, pero de alto riesgo.	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	La mayoría de lo estudios tiene un nivel de evidencia entre muy baja y baja tan para los beneficios como para los efectos adversos	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<input type="checkbox"/> Important uncertainty or variability <input type="checkbox"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="checkbox"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="checkbox"/> No important uncertainty or variability	Los desenlaces aquí revisados suelen ser considerados de importancia por los pacientes, dado que se evaluaron efectos adversos graves y el resultado beneficioso esperado por el medicamento es directo	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="checkbox"/> Favors the comparison <input type="checkbox"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="checkbox"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="checkbox"/> Probably favors the intervention <input type="checkbox"/> Favors the intervention <input type="checkbox"/> Varies <input type="checkbox"/> Don't know	En los resultados de los estudios revisados, en relación a respuesta y remisión, no existe claro beneficio de los antidepresivos, pero sí es más evidente la tendencia a los efectos adversos graves en los adultos mayores.	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="checkbox"/> Large costs <input checked="" type="checkbox"/> Moderate costs <input type="checkbox"/> Negligible costs and savings <input type="checkbox"/> Moderate savings <input type="checkbox"/> Large savings <input type="checkbox"/> Varies <input type="checkbox"/> Don't know	La mayoría de los ISRS y AD se encuentra en la lista de precios regulados por parte del gobierno, solo unos pocos generan un costo considerable.	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="checkbox"/> Very low <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> High <input checked="" type="checkbox"/> No included studies		
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="checkbox"/> Favors the comparison <input checked="" type="checkbox"/> Probably favors the comparison <input type="checkbox"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="checkbox"/> Probably favors the intervention <input type="checkbox"/> Favors the intervention <input type="checkbox"/> Varies <input type="checkbox"/> No included studies	Los estudios muestran que existe muy baja evidencia de la capacidad de respuesta y remisión antidepresiva, pero mayor tendencia a efectos adversos graves, que generarían un alto costo al sistema de salud.	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Se sugiere al personal médico evitar el uso de antidepresivos tipo ISRS o antidepresivos duales en pacientes adultos mayores sin deterioro cognitivo con presencia de episodios depresivos mayores

Se sugiere al personal médico, mantener el tratamiento antidepresivo con ISRS por al menos un año, en adultos mayores sin deterioro cognitivo que hayan tenido remisión de un episodio depresivo, con el fin de evitar recaídas.

Se sugiere al personal médico, hacer un monitoreo cercano de los posibles efectos adversos graves asociados al uso de antidepresivos en adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo

Se sugiere al personal médico hacer educación al paciente y familia acerca de los posibles efectos del uso de ISRS y AD en adultos mayores sin deterioro cognitivo

Justification

Overall justification

En general, existe muy baja certeza de respuesta y remisión antidepresiva con el uso de ISRS o AD, y bajo nivel de evidencia para efectos adversos graves

Detailed justification

Desirable Effects

La respuesta y remisión antidepresiva con el uso de ISRS y AD tiene una certeza de evidencia muy baja

Undesirable Effects

La presencia de efectos adversos graves, si bien son al parecer de baja frecuencia, con bajo nivel de evidencia, son de consecuencias peligrosas

Subgroup considerations

Implementation considerations

La educación médica continuada sería la estrategia para aplicar mediante charlas de actualización y capacitación a personal médico general y psiquiatras

Monitoring and evaluation

Realizar un monitoreo y seguimiento en la tasa de formulación de antidepresivos en adultos mayores con cuadros depresivos sin deterioro cognitivo

Hacer seguimiento al número de eventos adversos e ingresos hospitalarios por eventos adversos asociados al uso de antidepresivos en adultos mayores

Research priorities

Se recomienda la realización de nuevos ensayos clínicos con antidepresivos tipos ISRS y AD en población adulta mayor que tenga en cuenta la marcada heterogeneidad y comorbilidades de este grupo poblacional, que permitan llevar a recomendaciones más certeras en relación a la eficacia y seguridad

4.1.3.2. Subgrupo: Pacientes con deterioro cognitivo

4.1.3.2.1. Respuesta y remisión antidepressiva

Se encontraron cinco revisiones sistemáticas (Tabla 10). El primer estudio (Bains et al., 2002) no es útil, porque incluye un meta análisis de 4 ensayos clínicos, dos con ISRS y dos con ADT, realizados en adultos mayores con deterioro cognitivo, para evaluar el cambio en la respuesta al antidepressivo.

El estudio de (Thompson et al., 2007) realizó otro meta análisis en pacientes con enfermedad de Alzheimer, midiendo respuesta antidepressiva con tres ensayos clínicos usando ISRS, y mostrando superioridad ante placebo (OR 2.32 IC 1.04-5.16; I^2 0%). Sin embargo, para evaluar remisión nuevamente hizo incluyendo un estudio con ADT. Además, evaluó tasas de abandono por efectos adversos, pero sin especificar la causa.

El meta análisis de (Nelson & Devanand, 2011), incluyó 4 estudios realizados con ISRS y uno con venlafaxina, pero igualmente al momento de hacer el meta análisis incluyó un estudio con ADT. También evaluó los riesgos de suspensión de los tratamientos y eventos adversos, pero sin reportar de manera clara las causas.

La revisión sistemática de (Orgeta et al., 2017) evaluó respuesta, pero no remisión antidepressiva, entre las 6 y 13 semanas de tratamiento, incluyendo 6 ensayos clínicos, uno de los cuales era un ADT (OR 1.08, 95% CI 0.6 - 1.69, $I^2 = 8%$), y sin mostrar diferencia estadística. Igualmente, evaluaron las tasas de abandono, pero si dar claridad sobre las causas.

En la tabla de resumen GRADE, se tuvo el meta análisis más reciente (Dudas et al., 2018). Este se realizó con 8 ensayos clínicos y hace un análisis por subgrupos que incluía ISRS y AD. Para respuesta antidepressiva, se puede extraer que se tuvo en cuenta tres ensayos clínicos, dos con ISRS y uno con venlafaxina, con un OR de 1.71 (0.80-3.67; I^2 13 %), a favor del uso del antidepressivo. En cuanto a remisión antidepressiva, el meta análisis se realizó a manera de subgrupo solo con ISRS, que evidenció un OR de 2.22 (1.2-4.12; I^2 0%) a favor del uso del antidepressivo.

4.1.3.2.2. Recaída

La búsqueda no permitió hallar estudios que evaluaran el riesgo de recaída de los episodios depresivos en pacientes adultos mayores con deterioro cognitivo. En los estudios de pacientes sin deterioro cognitivo, si bien en algunos, sus criterios de inclusión tenían puntajes de Minimental muy bajos, y posiblemente se incluyeron pacientes con deterioro

cognitivo, (Klynsner et al., 2002; Charles F. Reynolds et al., 2006; K. C. M. Wilson et al., 2003), estos no se consideraron aptos para extraer la información.

Tabla 10 Meta análisis de respuesta y remisión antidepresiva adultos mayores con deterioro cognitivo

Descripción Meta análisis de respuesta y remisión antidepresiva adultos mayores con deterioro cognitivo						
Autor/año	Medicamento	Estudios incluidos	Población	Calidad AMSTAR	Desenlace	Riesgo
(Bains et al., 2002)	ISRS/ADT	4 E.C	Ptes con Demencia	DC 2 DNC 1	Cambio en el puntaje	DM -0,93 (3,27-1,41) I ² = 36%
(Thompson et al., 2007)	ISRS/ADT	3 E.C	Ptes con Alzheimer	DC 2 DNC 1	Respuesta	OR 2.32 (1.04-5.16) I ² 0%.
(Nelson & Devanand, 2011)	ISRS/ADT/AD	6 E.C.	Ptes con Demencia	DC 3 DNC 3	Respuesta	OR 2,12 (0,95-4,7) I ² = 56%
					Remisión	OR 1,97 (0,85-4,55) I ² = 49%
(Orgeta et al., 2017)	ISRS/ADT	6 E.C.	Ptes con Demencia	DC 2 DNC 1	Respuesta	OR 1.08 (0.6 - 1.69) I ² = 8%
(Dudas et al., 2018)	ISRS/AD	8 E:C:	Ptes con Demencia	DC 2 DNC 0	Respuesta ISRS+AD	OR de 1.71 (0.80-3.67) I ² 13 %
					Remisión ISRS	OR de 2.22 (1.2-4.12) I ² 0%

(AMSTAR) Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews DC (Debilidad crítica) DNC (Debilidad no crítica) IC Intervalo de confianza, DM: Diferencia de medias, OR Odds Ratio, ISRS: inhibidores específicos de recaptación de serotonina. AD: antidepresivos duales. ADT Antidepresivos tricíclicos.

4.1.3.2.3. Efectos adversos

Se encontraron cuatro ensayos clínicos (Tabla 11) con uso de antidepresivos para manejo de depresión en pacientes con demencia que reportaran efectos adversos importantes.

Tabla 11 Ensayos clínicos antidepresivos para manejo de depresión, pacientes con deterioro cognitivo, efectos adversos graves

Descripción ensayos clínicos con antidepresivos para manejo de depresión, pacientes con deterioro cognitivo, efectos adversos graves						
Estudio/Año	Pacientes	Duración semanas	Medicamento	Desenlace	Eventos	Minimental
(Lyketsos et al., 2003)	Alzheimer	12	Sertralina/Placebo	Mortalidad	Sertralina (0/24)	17
					Placebo (1/20)	
(de Vasconcelos Cunha et al., 2007)	Demencia	6	Venlafaxina/Placebo	Caídas	Sertralina (1/24)	
					Placebo (2/20)	
(Rosenberg et al., 2010)	Alzheimer	12	Sertralina/Placebo	Fractura	Venlafaxina (1/14)	Sin Datos
					Placebo (0/17)	
(Banerjee et al., 2011)	Alzheimer	13	Sertralina, mirtazapina, placebo	Mortalidad	Venlafaxina (0/14)	
					placebo (1/17)	
(Rosenberg et al., 2010)	Alzheimer	12	Sertralina/Placebo	Caídas	Sertralina (0/67)	20
					Placebo (1/64)	
(Banerjee et al., 2011)	Alzheimer	13	Sertralina, mirtazapina, placebo	Mortalidad	Sertralina (16/67)	
					Placebo (11/64)	
(Banerjee et al., 2011)	Alzheimer	13	Sertralina, mirtazapina, placebo	Mortalidad	Sertralina+mirtazapina (10/215)	18
					Placebo (5/111)	

En general, el riesgo de sesgos de los estudios fue moderado (Tabla 12), sin existir alguna diferencia importante de desenlaces adversos relevantes entre los grupos, en relación a mortalidad, caídas, fractura o SGI. El estudio de (Rosenberg et al., 2010) tiene llamativamente el estudio con mayor número caídas (17 % placebo vs 23 % sertralina), pero cuenta con un alto riesgo de sesgo al no tener información acerca del ocultamiento ni en la evaluación de desenlaces.

Tabla 12 Riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) ensayos clínicos antidepresivos depresión en pacientes con deterioro cognitivo, efectos adversos graves

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) ensayos clínicos antidepresivos para manejo depresión en pacientes con deterioro cognitivo, efectos adversos graves				
Atributo del estudio	Calificación del Sesgo			
	(Banerjee et al., 2011)e	(de Vasconcelos Cunha et al., 2007)	(Lyketsos et al., 2003)	(Rosenberg et al., 2010)
Aleatorización de la secuencia de asignación	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la secuencia de asignación	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto
Ciego para intervención asignada	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ciego para la evaluación de desenlaces	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
Evaluación completa de desenlaces	Alto	Alto	Alto	Alto
Reporte selectivo de desenlaces	Bajo	Incierto	Incierto	Incierto
Control de otros sesgos potenciales	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Riesgo de sesgo general	Bajo	Alto	Moderado	Alto

Existe un meta análisis en red (Watt et al., 2020), basado en ensayos clínicos, el cual evaluó la presencia de eventos adversos en pacientes con deterioro cognitivo y síntomas neuropsiquiátricos, pero sin hacer una evaluación por subgrupos según el tipo de alteración. Reportan pocos eventos adversos de los desenlaces de interés, con lo cual no se puede extraer información confiable.

4.1.3.2.4. Fractura

Existe un meta análisis en red (Watt et al., 2020) que evalúa el riesgo de fractura durante el manejo de alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con deterioro cognitivo, encontrando un disminución no estadísticamente significativa del riesgo (OR 0.28 IC 0.01-7.4), pero basado en un solo ensayo clínico realizado con trazodona.

Para este desenlace no se encontraron otros meta análisis o ensayos clínicos, pero si estudios observacionales. Solo se halló un estudio observacional retrospectivo (Torvinen-Kiiskinen et al., 2017) (tabla 13), que fue seleccionado sobre varios estudios de casos y controles. Este estudio se realizó con dos cohortes finlandesa, una de las cuales eran pacientes con enfermedad de Alzheimer (n=50.491), y evaluaba el riesgo de fractura de cadera ante la exposición a antidepresivos. Los resultados indican que el riesgo se aumenta

1.8 veces en aquellos en tratamiento con ISRS (HR 1.80 IC 1.59–2.04) y 2.6 veces con usuarios de AD (HR 2.6 IC 1.60–4.42), con una tendencia decreciente del riesgo en la medida que pasan los días de uso. El riesgo es mayor en los primeros treinta días de tratamiento (HR 3.30 IC 2.48–4.38), que después del primer año (HR 1.50 IC 1.21–1.87).

En este estudio es necesario tener presente que, al momento de hacer el análisis, el uso de antidepresivos no era exclusivo del manejo de trastornos depresivos en enfermedad de Alzheimer, y no se realizó un análisis de sensibilidad para el mismo.

Tabla 13 Riesgo de sesgo de los estudios NOS cohortes, riesgo de fractura en pacientes con deterioro cognitivo

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios Newcastle-Ottawa cohortes, riesgo de fractura en pacientes con deterioro cognitivo	
Atributo del estudio	(Torvinen-Kiiskinen et al., 2017)
Selección	
Representatividad de los expuestos	*
Representatividad de los no expuestos	*
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	**
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*
Puntaje Global	9
Conclusión	Bajo Riesgo

4.1.3.2.5. Suicidio

No se encontraron meta análisis o ensayos clínicos que evaluaran la relación del uso de antidepresivos con el riesgo suicida en adultos mayores con deterioro cognitivo. Solo se encontró un estudio observacional retrospectivo (Seyfried et al., 2011) realizado con 294,952 veteranos norteamericanos con diagnóstico de demencia. Se encontró que de los 241 casos de suicidio, el 61 % tenía uso de antidepresivos en comparación con el 30% de los que no se suicidaron. Posteriormente, en el análisis multivariado se halló que el uso de cualquier tipo de antidepresivo se asoció con un riesgo dos veces mayor (OR 2.11 CI 1.57-2.84) de suicidio. Sin embargo, en esta cohorte, solo el 30% de los pacientes tenían diagnóstico de depresión, indicando un posible subdiagnóstico o uso de antidepresivos en

relación con otras patologías (Ansiedad, dolor, insomnio). También se debe tener en cuenta que posiblemente esta cohorte no es representativa de la sociedad, ya que hace parte de un grupo de veteranos de guerra.

Tabla 14 Riesgo de sesgo de los estudios NOS cohortes, riesgo de suicidio en pacientes con deterioro cognitivo

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios Newcastle-Ottawa cohortes, riesgo de suicidio en pacientes con deterioro cognitivo	
Atributo del estudio	(Seyfried et al., 2011)
Selección	
Representatividad de los expuestos	
Representatividad de los no expuestos	
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	**
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*
Puntaje Global	7
Conclusión	Bajo riesgo

4.1.3.2.6. Muerte

Para este desenlace no se encontraron meta análisis o ensayos clínicos, pero si el reporte de un meta análisis en red (Watt et al., 2020), el cual encontró que el uso de antidepresivos en adultos con demencia no se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad (OR 0.88 IC 0.36-2.16), pero basado en un pequeño número de eventos.

Debido a lo anterior, se prefirió escoger estudios de tipo observacional prospectivo por su menor riesgo de sesgo. Solo fue hallado uno (Enache et al., 2016) (Tabla 15), en el cual el tratamiento con antidepresivos un año después del diagnóstico de demencia se asoció con una reducción de las tasas de mortalidad (HR = 0,92, IC del 95% = 0,86 a 0,99). Sin embargo, este estudio incluye varios tipos de antidepresivos, no hace en análisis específico sobre uso de ISRS o AD, y no es en pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo y depresión. Esta fue la mejor evidencia encontrada que, a pesar de su bajo riesgo de sesgo, no hace un adecuado control estadístico de las posibles variables confusoras implicadas en el riesgo de muerte, lo cual compromete su nivel de certeza.

Tabla 15 Riesgo de sesgo de los estudios NOS cohortes, riesgo de muerte en pacientes con deterioro cognitivo

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios Newcastle-Ottawa cohortes, riesgo de muerte en pacientes con deterioro cognitivo	
Atributo del estudio	(Enache et al., 2016)
Selección	
Representatividad de los expuestos	*
Representatividad de los no expuestos	*
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*
Puntaje Global	7
Conclusión	Bajo Riesgo

Para los desenlaces SGI, suicidio o hiponatremia, no se encontraron estudios representativos que evaluaran estos desenlaces en adultos mayores con deterioro cognitivo y uso de antidepresivos.

4.1.3.2.7. Tabla Resumen GRADE

Tabla 16 Resumen GRADE antidepressivos ISRS o AD versus placebo depresión adultos mayores con deterioro cognitivo

Autor(es): HENRY PORRAS ANGARITA
Pregunta: Antidepressivo de segunda generación comparado con Placebo para depresión en adultos mayores con deterioro cognitivo
Configuración:
Bibliografía:

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	antidepressivo de segunda generación	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta antidepressiva (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas)												
3 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	27/55 (49.1%)	23/61 (37.7%)	OR 1.71 (0.80 a 3.67)	13 más por 100 (de 5 menos a 31 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Remisión antidepressiva (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas)												
3 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	39/108 (36.1%)	23/108 (21.3%)	OR 2.22 (1.20 a 4.12)	16 más por 100 (de 3 más a 31 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Recaida												
0							0/0	0/0	no estimable		-	
Fractura Cadera ISRS												
1 ²	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	281/6570 (4.3%)	2221/39162 (5.7%)	HR 1.80 (1.59 a 2.04)	4 más por 100 (de 3 más a 6 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Fractura Cadera ISRSN												
1 ²	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	15/346 (4.3%)	2221/39162 (5.7%)	HR 2.26 (1.60 a 4.42)	7 más por 100 (de 3 más a 17 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Suicidio												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	muy serio ^c	no es serio	ninguno	0/0	0/0	OR 2.11 (1.57 a 2.84)	2 menos por 100 (de 3 menos a 2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte												
1 ³	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^d	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.92 (0.86 a 0.99)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. Los estudios no tienen información clara de la aleatorización y cegamiento
- b. Intervalo de confianza que atraviesa la línea de incertidumbre
- c. La cohorte es realizada con veteranos y solo el 30% de los pacientes tenían diagnóstico de depresión
- d. La cohorte es con usuarios de varios tipos de antidepressivos y alteraciones comportamentales

Referencias

1. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2018.
2. Sanna Torvinen-Kiiskinen Anna-Maija Tolppanen, Marjaana Koponen, Antti Tanskanen, Jari Tiihonen, Sirpa Hartikainen and Heidi Taipale. Antidepressant use and risk of hip fractures among community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry; 2017.
3. Enache D, Fereshtehnejad S-M, Kareholt I, Cermakova P, Garcia-Plaza S, Johneil K, Religa D, Jelic V, Winblad B, Ballard C, Aarsland D, Fastbom J, Eriksson M. Antidepressants and mortality risk in a dementia cohort: data from SveDem, the Swedish Dementia Registry. Acta Psychiatr Scand; 2016.

4.1.3.2.8. Discusión

Los trastornos depresivos del adulto mayor han sido considerados como un factor de riesgo y un pródrómo en la presencia de deterioros cognitivos (Brzezińska et al., 2020; Livingston et al., 2020). Es importante evaluar de manera diferencial al adulto mayor con y sin deterioro cognitivo, dado que en la medida que la demencia progresa, su forma de manifestación (Vida et al., 1994) o respuesta a los tratamientos podría cambiar en un cerebro en constante deterioro.

Existen varios meta análisis que buscan evaluar la eficacia de los antidepresivos en población adulta mayor con deterioro cognitivo, algunos de los cuales muestran efectividad pero para otro tipo de alteraciones comportamentales (Seitz et al., 2011; Watt et al., 2020).

Varios de los meta análisis encontrados para depresión, involucran uso de ADT (Bains et al., 2002; Nelson & Devanand, 2011; Thompson et al., 2007), de lo cual ya existe evidencia suficiente que indica una conducta inapropiada en adultos mayores (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

A pesar de ser pocos los estudios que evalúan la respuesta y remisión antidepresiva en este grupo poblacional, la tendencia para ser hacia el beneficio (Dudas et al., 2018; Orgeta et al., 2017), con un nivel de evidencia entre bajo y moderado, principalmente por el riesgo de sesgo de los estudios primarios. No existe evidencia del riesgo de recaída con el uso de antidepresivos en adultos mayores con deterioro cognitivo y hace falta que se tenga en cuenta el tipo de deterioro cognitivo al evaluar la efectividad.

La evidencia detrás de los eventos adversos importantes son pocas y a favor de un aumento del riesgo de fractura y suicidio (Enache et al., 2016; Torvinen-Kiiskinen et al., 2017) basado en estudios observacionales con muy baja certeza de evidencia, y vacíos de información sobre el riesgo de hiponatremia y SGI.

Es evidente la necesidad de nuevos ensayos clínicos que evalúen la efectividad del uso de antidepresivos en adultos mayores con deterioro cognitivo, en relación con el nivel de deterioro y tipo del mismo.

4.1.3.2.9. Recomendaciones

En pacientes adultos mayores con deterioro cognitivo y depresiones severas, se sugiere usar antidepresivos duloxetina sobre venlafaxina y otros ISRS para lograr remisión. En caso de depresiones moderadas se sugiere evitar su uso, debido a la incertidumbre de la relación riesgo beneficio (**Recomendación débil a favor, nivel moderado de certeza**).

Punto de buena práctica: Se recomienda al personal médico que en pacientes adultos mayores con depresión y deterioro cognitivo en quienes se haya iniciado un nuevo antidepresivo, se realice psicoeducación al paciente y familia acerca de los posibles efectos adversos graves durante el primer mes de tratamiento, explicando cuando deben consultar.

Grafica 4 Recomendación antidepresivos ISRS o AD vs placebo depresión adultos mayores con deterioro cognitivo

PREGUNTA

Debería usarse antidepresivo de segunda generación vs Placebo para depresión en adultos mayores con deterioro cognitivo?	
POPULATION:	depresión en adultos mayores con deterioro cognitivo
INTERVENTION:	antidepresivo de segunda generación
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Respuesta antidepresiva ; Remisión antidepresiva; Recaída; Fractura Cadera ISRS; Fractura Cadera AD; Suicidio; Muerte;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Los trastornos depresivos son enfermedades comunes e incapacitantes a nivel psicosocial. La prevalencia de la depresión mayor en la vida suele variar a través de los diferentes países, con un rango que oscila ampliamente entre un 2 y 21%, influida por diferentes factores biopsicosociales (Gutiérrez-Rojas et al., 2020). En adultos mayores existen cifras más concretas con una prevalencia de depresión del 12.8 % y de un 25 % en aquellos con deterioro cognitivo (Kuring et al., 2018)	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Los resultados de la evidencia encontrada muestra una tendencia a la respuesta y remisión en entres 13 y 16 por cada 100 pacientes, con un nivel de evidencia entre bajo y moderado	
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	La evidencia indica que existe porcentaje bajo de fracturas y al parecer un muy bajo numero de suicidios o muertes asociadas, sin embargo, son efectos adversos graves en población adulta mayor	
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	En general, en relación a la respuesta y remisión el nivel de evidencia es bajo-moderado y entre bajo y muy bajo para los efectos adversos. Pero se debe tener en cuenta que para otros efectos adversos graves no se encontró evidencia (hiponatremia, SGI)	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Los desenlaces revisados suelen ser considerados importantes dado la gravedad de los efectos adversos y que el efecto benéfico del medicamento está en relación con el bienestar general.	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Si bien el nivel de evidencia esta entre bajo y moderado para respuesta y remisión, el resultado se inclina a favor del uso de antidepresivos con baja frecuencia de efectos adversos graves con muy bajo y bajo nivel de evidencia.	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	la mayoría de los antidepresivos tipo ISRS o AD se encuentran en la lista de farmacos regulados por el gobierno.	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies		
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies	La evidencia indica posible beneficio del uso de antidepresivos por generar remisión y respuesta antidepressiva, con bajos riesgos de eventos adversos. Pero se debe advertir que no se encontraron estudios sobre algunos posibles eventos adversos en este grupo poblacional (Hiponatremia/SGI)	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

El personal podría usar antidepresivos tipo ISRS o antidepresivos duales en pacientes adultos mayores con deterioro cognitivo en presencia de episodios depresivos mayores moderados-severos.
Se sugiere al personal médico, hacer un monitoreo cercano de los posibles efectos adversos graves asociados al uso de antidepresivos en adultos mayores con depresión y deterioro cognitivo.
Se sugiere al personal médico hacer educación a la familia acerca de los posibles efectos adversos del uso de ISRS y AD en adultos mayores con deterioro cognitivo.

Justification

La evidencia en relación a la respuesta y remisión antidepressiva se inclina a favor del uso de antidepresivos pero con valores absolutos pequeños. Los efectos adversos, graves al parecer son bajos pero con consecuencias peligrosas.

Subgroup considerations

Implementation considerations

La educación médica continuada sería la estrategia para aplicar, mediante la implementación de charlas de actualización y capacitación al personal médico general y psiquiatras.

Monitoring and evaluation

Realizar un monitoreo y seguimiento en la tasa de formulación de antidepresivos en adultos mayores con deterioro cognitivo y cuadros depresivos. Hacer seguimiento al número de eventos adversos e ingresos hospitalarios por eventos adversos asociados al uso de antidepresivos en adultos mayores con deterioro cognitivo.

Research priorities

Se recomienda la realización de ensayos clínicos y estudios observacionales que evalúen la eficacia de fármacos antidepressivos en adultos mayores con deterioro cognitivo, donde se tenga en cuenta la posibilidad de recaída y efectos adversos graves. Además de estudios que tengan en cuenta los diferentes tipos de deterioro cognitivo.

4.2. ¿La eficacia y riesgo del uso de los antidepresivos en la población adulta mayor difiere según su mecanismo de acción?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con depresión	Inhibidores específicos de receptación de serotonina	Duales, Inhibidores específicos de receptación de serotonina y noradrenalina	Respuesta Remisión Recaída Hiponatremia Fracturas SGI Muerte

Subgrupo: Paciente con deterioro cognitivo

Intencionalidad: Analítica

Finalidad: Cuantitativa

Contexto clínico: Prevención (Seguridad)

4.2.1. Metodología para la búsqueda de la literatura

Los términos usados para la búsqueda fueron los mismos de la primera pregunta, solo que se seleccionaban lo estudios donde se comparara el uso de ISRS con AD

Criterios de selección de los estudios	<p>INCLUIDOS</p> <p>Población: Pacientes adultos mayores con uso de antidepresivos</p> <p>Subgrupos Deterioro cognitivo</p> <p>Exposición: Antidepresivos Inhibidores de recaptación de serotonina</p> <p>Comparación: Inhibidores específicos de receptación de serotonina y noradrenalina</p> <p>Desenlaces:</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Respuesta 9. Remisión 10. Recaída 11. Hiponatremia 12. Fracturas 13. Sangrado 14. Muerte
--	--

	<p>Tipos de estudios a incluir</p> <p>Revisiones sistemáticas de intervención</p> <p>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)</p> <p>Revisiones sistemáticas de estudios observacionales (en caso de no haber 1 ó 2)</p> <p>Estudios observacionales (en caso de no haber 1, 2 ó 3)</p> <p>Excluidos</p> <p>Estudios invitro o animales</p>
--	---

4.2.2. Gráfica Flujograma PRISMA

No se realizó un nuevo flujograma, ya que los resultados de la búsqueda fueron los mismos de la pregunta número uno, pero se seleccionaban los estudios donde se encontrarán comparaciones entre ISRS y AD.

4.2.3. Resultados de la búsqueda

4.2.3.1. Pacientes sin deterioro cognitivo

4.2.3.1.1. Respuesta y remisión antidepresiva

La búsqueda de literatura se centró en estudios que compararán la eficacia de los ISRS versus AD en adultos mayores, lo cual arrojó varias revisiones sistemáticas. La primera de ellos (Smith et al., 2002) comparó la venlafaxina con otros antidepresivos tipo ISRS, pero sus estudios primarios son en su gran mayoría población adulta joven y no totalmente aplicable para el desarrollo de esta pregunta.

El estudio realizado por (Mukai & Tampi, 2009), hace una revisión sistemática de los ensayos clínicos realizados solo con antidepresivos adultos mayores, incluido algunos donde se compara el uso de ISRS con los AD, pero sin hacer meta análisis de datos.

Un primer metaanálisis en red fue publicado en el año 2015 (Thorlund et al., 2015), incluyendo solo un ensayo clínico que comparaba venlafaxina con fluoxetina en adultos mayores (Schatzberg & Roose, 2006), y evaluando respuesta parcial, definida como una reducción de al menos el 50% de la escala considerada en el estudio. Este estudio encontró una superioridad de la duloxetina sobre la sertralina (RR 1.27 IC 0.94–1.68), citalopram (RR

1.53 IC 1.01–2.46) y la paroxetina (1.10 IC 0.82–1.42), pero no de la venlafaxina sobre la sertralina (RR 0.95 IC 0.67–1.30).

El ultimo metaanálisis es otro realizado en red (Krause et al., 2019), que reúne 45 ensayos clínicos, pero con solo 2 estudios que comparen ISRS versus AD en adultos mayores (Allard et al., 2004; Schatzberg & Roose, 2006). Los demás resultados son considerados indirectos. Este metaanálisis evidencia una superioridad en respuesta y remisión de la duloxetina sobre los ISRS. (Tabla 17)

En relación a la venlafaxina, los resultados muestran ser menos significativos, demostrando una eficacia superior en respuesta y remisión con fluoxetina, pero solo en respuesta con citalopram. El resto de los resultados estuvieron a favor de los ISRS, varios de ellos con valores estadísticamente significativos. (Tabla 17)

Tabla 17 Meta análisis en red antidepresivos en adultos mayores sin deterioro cognitivo AD vs ISRS

Resultado meta análisis en red antidepresivos en adultos mayores sin deterioro cognitivo AD vs ISRS(Krause et al., 2019)		
	Respuesta	Remisión
Duloxetina	Paroxetina	
	RR 1.41 IC 0.81-2.46	RR 1.08 IC 0.61-1.89
	Sertralina	
	RR 1.57 IC 0.91-2.72	RR 1.27 IC 0.79-2.03
	Escitalopram	
	RR 1.76 IC 1.02-3.01	RR 1.59 IC 1.12-2.24
	Citalopram	
	RR 1.81 IC 1.11-2.97	RR 1.28 IC 0.86-1.9
Fluoxetina		
RR 2.17 IC 1.37-3.46	RR 2.08 IC 1.48-2.94	
Venlafaxina	Paroxetina	
	RR 0.79 IC 0.52-1.19*	RR 0.58 IC 0.46-0.97*
	Sertralina	
	RR 0.88 IC 0.57-1.36*	RR 0.68 IC 0.46-1.01*
	Escitalopram	
	RR 0.98 IC 0.59-1.61*	RR 0.86 IC 0.57-1.28*
	Citalopram	
	RR 1,02 IC 0,73-1,41	RR 0.69 IC 0.52-0.90*
Fluoxetina		
RR 1,22 IC 0,86-1,73	RR 1,13 IC 0,79-1,61	
<small>RR > 1 indica que el tratamiento especificado en la columna conduce a más pacientes en remisión o repuesta que el de la fila. Resultados en negrilla son estadísticamente significativos. * valor Inverso de RR extraído del estudio RR: Riesgo Relativo</small>		

4.2.3.1.2. Recaída depresión en adultos mayores sin deterioro cognitivo

La búsqueda realizada no permitió encontrar estudios que evaluarán la recaída de un cuadro depresivo haciendo una comparación de ISRS con AD.

4.2.3.1.3. Efectos adversos

La mayoría de los estudios encontrados hace referencia a la evaluación de efectos adversos menores (nauseas, temblor, boca seca, vértigo o tasas de abandono) (Krause et al., 2019; Thorlund et al., 2015). No se encontraron estudios que compararan ISRS con AD en adultos mayores y evaluaran desenlaces como sangrado gastrointestinal, hiponatremia o suicidio.

Solo un ensayo clínico (Allard et al., 2004) que comparó venlafaxina con citalopram en un seguimiento a seis meses, evaluó la presencia de eventos adversos graves. En el grupo tratado con venlafaxina (n=73) se presentó una fractura de cadera, y en aquellos tratados con citalopram (n=75) se presentó una caída y muerte reportada como de causa desconocida. Sin embargo, al realizar la evaluación de riesgo de sesgo del estudio, se encuentra que no hay una descripción precisa de los desenlaces de todos los pacientes, ni las causas de treinta y tres abandonos, por lo que es considerado como un alto riesgo de sesgo. (Tabla 18)

Tabla 18 Riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) ISRS vs AD efectos adversos graves

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) ISRS vs AD efectos adversos graves	
Calificación del Sesgo	
Atributo del estudio	(Allard et al., 2004)
Aleatorización de la secuencia de asignación	Incierto
Ocultamiento de la secuencia de asignación	Incierto
Ciego para intervención asignada	Incierto
Ciego para la evaluación de desenlaces	Incierto
Evaluación completa de desenlaces	Alto
Reporte selectivo de desenlaces	Alto
Control de otros sesgos potenciales	Bajo
Riesgo de sesgo general	Alto

4.2.3.1.4. Fractura

En la búsqueda realizada fue hallado un estudio observacional prospectivo (Lantaigne et al., 2015) en mayores de 50 años, donde durante el primer año después de iniciar la terapia antidepresiva, los que comenzaron con un ISRS, en comparación con los que iniciaron con AD, no tuvieron una probabilidad significativamente mayor de sufrir una fractura (HR 1.03 IC 0.86, 1.24). Se observó un hallazgo igualmente nulo durante los primeros cinco años después de comenzar la terapia (HR 1.01 IC 0.87- 1.18). Se debe tener en cuenta que de este estudio no es posible extraer en relación con la presencia de depresión en los pacientes.

Tabla 19 Riesgo de sesgo de los estudios NOS cohortes. Riesgo de fractura entre ISRS y AD

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios Newcastle-Ottawa cohortes. Riesgo de fractura entre ISRS e AD	
Atributo del estudio	(Lantaigne et al., 2015)
Selección	
Representatividad de los expuestos	
Representatividad de los no expuestos	*
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	**
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*
Puntaje Global	8
Conclusión	Bajo Riesgo

4.2.3.1.5. Muerte

El estudio observacional de (Kollhorst et al., 2019), es una cohorte Alemana que evaluó durante once años el riesgo de muerte en adultos mayores con uso de diferentes tipos de antidepresivos, usando el citalopram como comparador. En general, se logra apreciar una reducción en el riesgo de muerte entre los expuestos (Tabla 21), con una diferencia estadísticamente significativa que muestra un menor riesgo con duloxetine, que incluso se mantiene al excluir los pacientes con cáncer.

Existen otros dos estudios observacionales prospectivos que fueron encontrados, pero que no permiten hacer una diferenciación del riesgo de muerte según el mecanismo de acción del antidepresivo usado. (Boström et al., 2016; Du et al., 2019)

Tabla 20 Riesgo de sesgo de los estudios pacientes sin deterioro cognitivo, antidepresivos y riesgo de muerte Newcastle-Ottawa cohortes

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios pacientes sin deterioro cognitivo Newcastle-Ottawa cohortes riesgo de muerte antidepresivos	
Atributo del estudio	(Kollhorst et al., 2019)
Selección	
Representatividad de los expuestos	*
Representatividad de los no expuestos	*
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	**
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	
Puntaje Global	8
Conclusión	Bajo Riesgo

Tabla 21 Riesgo de muerte con uso de antidepresivos pacientes sin deterioro cognitivo

Riesgo de muerte con uso de antidepresivos pacientes sin deterioro cognitivo (Kollhorst et al., 2019)		
Antidepresivo	Hazar Ratio*	
	Incluyendo pacientes con muerte por cáncer	Excluyendo paciente con muerte por cáncer**
Citalopram	1.0	
Escitalopram	0.95 IC 0.87–1.03	0.96 IC 0.89–1.04
Sertralina	0.94 IC 0.88–1.01	1.02 IC 0.96–1.07
Fluoxetina	0.79 IC 0.69–0.91	0.95 IC 0.84–1.07
Paroxetina	0.76 IC 0.66–0.88	0.90 IC 0.79–1.03
Venlafaxina	0.93 IC 0.84–1.02	0.99 IC 0.91–1.08
Duloxetina	0.58 IC 0.52–0.65	0.83 IC 0.74–0.92
*Valores ajustados extraídos del estudio		
**Con y sin deterioro cognitivo		

4.2.3.1.6. Hiponatremia

No existe estudios de cohorte que comparen el riesgo de hiponatremia entre ISRS y AD, pero entre los estudios observacionales hallados, existe uno realizado en la población general que incluyo ambos grupos de fármacos, (Leth-Møller et al., 2016). Consistió en una cohorte danesa, retrospectiva de 72.509 pacientes con hiponatremia, donde se encontró una tendencia a un menor riesgo con el uso de AD que con ISRS, cuando se tenía en cuenta la primera medición de sodio realizada en el paciente después de haber iniciado el medicamento (Tabla 22).

Tabla 22 Riesgo de hiponatremia con uso de antidepresivos en adultos mayores

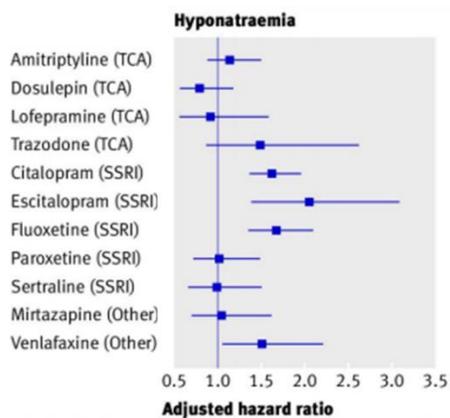
Riesgo de hiponatremia con uso de antidepresivos en adultos mayores (Leth-Møller et al., 2016)	
Antidepresivo	Razón de Incidencia
Citalopram	7.8 IC 7.42-8.20
Escitalopram	3.74 IC 3.30-4.23
Fluoxetina	5.61 IC 4.48-7.03
Paroxetina	6.18 IC 5.30-7.21
Sertralina	4.53 IC 4.01-5.12
Duloxetina	2.05 IC 1.44-2.92
Venlafaxina	2.9 IC 2.43-3.46
*Valores ajustados extraídos del estudio	

Tabla 23 Riesgo de sesgo de los estudios NOS cohortes riesgo hiponatremia con antidepresivos adultos mayores

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios Newcastle-Ottawa cohortes riesgo hiponatremia con antidepresivos adultos mayores	
Atributo del estudio	(Leth-Møller et al., 2016)
Selección	
Representatividad de los expuestos	*
Representatividad de los no expuestos	*
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	**
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*
Puntaje Global	9
Conclusión	Bajo Riesgo

En el estudio de (Coupland et al., 2011)⁴ incluye venlafaxina y este muestra un riesgo similar a los otros ISRS. (Grafica 5).

Grafica 5 Riesgo de hiponatremia con antidepresivos en adultos mayores



4.2.3.1.7. Sangrado Gastro intestinal

Solo un estudio observacional prospectivo realizado en Taiwán, con un seguimiento medio de cinco años, y una edad media poblacional de 50 años (Cheng et al., 2015), comparó el riesgo de SGI entre usuarios de ISRS (n= 8809) y AD (N= 944), encontrando que el uso de ISRS fue un factor de riesgo independiente para SGI alto (HR 1.97 IC 1.67–2.31) y SGI bajo (HR 2.96 IC 2.46–3.57). Sin embargo, en usuarios AD no parecía aumentar el riesgo de SGI alto (HR 1.09 IC 0.58–2.04) o bajo (HR 0.84 IC 0.32–2.27).

La búsqueda no permitió encontrar estudios donde se pudiera diferencia el riesgo de suicidio entre ISRS y AD.

⁴ Grafica extraída de (Coupland et al., 2011) suplemento

Tabla 24 Riesgo de sesgo de los estudios NOS cohortes riesgo de SGI con antidepresivos

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios Newcastle-Ottawa cohortes riesgo de SGI con antidepresivos	
	(Cheng et al., 2015)
Selección	
Representatividad de los expuestos	*
Representatividad de los no expuestos	*
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	*
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*
Puntaje Global	8
Conclusión	Bajo Riesgo

4.2.3.1.8. Tablas de resumen GRADE

Tabla 25 Resumen GRADE ISRS vs Duloxetina adultos mayores deprimidos sin deterioro cognitivo respuesta

Autor(es): HENRY PORRAS ANGARITA
Pregunta: Inhibidores de recaptación de serotonina comparado con Duloxetina para depresión en el adulto mayor sin deterioro cognitivo
Configuración:
Bibliografía:

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Certainty assessment				Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de recaptación de serotonina	Duloxetina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta Duloxetina vs Paroxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 1.41 (0.81 a 2.46)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta Duloxetina vs Sertralina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 1.57 (0.91 a 2.72)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta Duloxetina vs Escitalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno			RR 1.76 (1.02 a 3.01)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 menos)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta Duloxetina vs citalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno			RR 1.81 (1.11 a 2.97)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 menos)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta Duoxetina vs Fluoxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno			RR 2.17 (1.37 a 3.46)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 menos)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Producto de un meta análisis en red
 b. Intervalo de confianza amplio que atraviesa la línea de incertidumbre

Referencias

1. Krause M, Gutschmedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol.; 2019.

Tabla 26 Resumen GRADE ISRS vs Venlafaxina adultos mayores deprimidos sin deterioro cognitivo respuesta

Autor(es): HENRY PORRAS ANGARITA

Pregunta: Inhibidores de recaptación de serotonina comparado con Venlafaxina en adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo

Configuración:

Bibliografía:

Ni de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Certainty assessment				Ni de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de recaptación de serotonina	Venlafaxina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta Venlafaxina vs Paroxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 0.79 (0.52 a 1.19)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta Venlafaxina vs Sertralina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 0.88 (0.57 a 1.36)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta Venlafaxina vs Escitalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 0.98 (0.59 a 1.61)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta Venlafaxina vs Citalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 1.02 (0.73 a 1.41)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta Venlafaxina vs Fluoxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 1.22 (0.86 a 1.73)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Producto de un meta análisis en red
- b. Intervalo de confianza que atraviesa la línea de indecisión

Referencias

1. Krause M, Gutzmedt K, Bighelli L, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol.; 2019.

Tabla 27 Resumen GRADE ISRS vs Duloxetina adultos mayores deprimidos sin deterioro cognitivo remisión

Autor(es): HENRY PORRAS ANGARITA

Pregunta: Inhibidores de recaptación de serotonina comparado con Duloxetina en adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo

Configuración:

Bibliografía:

Ni de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Certainty assessment				Ni de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de recaptación de serotonina	Duloxetina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión Duloxetina vs Paroxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 1.08 (0.61 a 1.69)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	
Remisión Duloxetina vs Sertralina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	muy serio ^b	ninguno			RR 1.21 (0.79 a 2.03)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	
Remisión Duloxetina vs Escitalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno			RR 1.59 (1.12 a 2.24)	2 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	
Remisión Duloxetina vs Citalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 1.28 (0.86 a 1.90)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	
Remisión Duloxetina vs Fluoxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno			RR 2.08 (1.48 a 2.94)	2 menos por 100 (de 3 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Producto de un meta análisis en red
- b. Intervalo de confianza a través la línea de incertidumbre

Referencias

1. Krause M, Gutsmedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S.. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis.. Eur Neuropsychopharmacol.; 2019.

Tabla 28 Resumen GRADE ISRS vs Duloxetina adultos mayores deprimidos sin deterioro cognitivo remisión

Autor(es): HENRY PORRAS ANGARITA

Pregunta: Inhibidores de recaptación de serotonina comparado con Venlafaxina en adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo

Configuración:

Bibliografía:

Nº de estudios	Diseño de estudio	Certainty assessment					Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de recaptación de serotonina	Venlafaxina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión Venlafaxina vs Paroxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno			RR 0.58 (0.46 a 0.97)	1 menos por 100 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Remisión Venlafaxina vs Sertralina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 0.68 (0.46 a 1.01)	1 menos por 100 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Remisión Venlafaxina vs Escitalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 0.86 (0.57 a 1.28)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Remisión Venlafaxina vs Citalopram												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno			RR 0.69 (0.52 a 0.90)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Remisión Venlafaxina vs Fluoxetina												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno			RR 1.13 (0.79 a 1.61)	1 menos por 100 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Producto de un meta análisis en red
- b. Intervalo de confianza que atraviesa la línea de indecisión

Referencias

1. Krause M, Gutsmedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol.; 2019.

Tabla 29 Resumen GRADE efectos adversos ISRS vs AD adultos mayores deprimidos sin deterioro cognitivo

Autor(es):
Pregunta: Inhibidores de recaptación de serotonina comparado con inhibidores de recaptación de noradrenalina y serotonina en adultos mayores con depresión sin deterioro cognitivo
Configuración:
Bibliografía:

Evaluación de certeza							N. de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Ni. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de recaptación de serotonina	Inhibidores de recaptación de noradrenalina y serotonina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Fractura (seguimiento: media 1 años)												
1 ¹	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio *	ninguno	0/0	0/0	HR 1.03 (0.86 a 1.24)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO
Muerte Escitalopram vs Duloxetina (seguimiento: rango 98 días a 233 días)												
1 ²	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.58 (0.52 a 0.65)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
Muerte Escitalopram vs Venlafaxina (seguimiento: rango 98 días a 233 días)												
1 ²	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio *	ninguno	0/0	0/0	HR 0.93 (0.84 a 1.02)	1 menos por 100 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO
Hiponatremia												
0							0/0	0/0	no estimable		-	
Sangrado Gastrointestinal Alto (seguimiento: media 5 años)												
1 ³	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	196/8809 (2.2%)	10/944 (1.1%)	OR 0.46 (0.24 a 0.88)	1 menos por 100 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. Intervalo de confianza que atraviesa la línea de incertidumbre
- b. El estudio no es solo en adultos mayores, edad media de la cohorte: 50 años

Referencias

1. Amy Lantaigne, Yi-han Sheu, Til Stürmer, Virginia Pate, Deb Azrael, Sonja A. Swanson, and Matthew Miller. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Risk of Fractures: A newuser cohort study among US adults aged 50 and older. *CNS Drugs*; 2015.
2. Bianca Kolihorst, Kathrin Jobski, Jutta Krappweis, Tania Schink, Edeltraut Garbe, Niklas Schmedt. Antidepressants and the risk of death in older patients with depression: A population-based cohort study. *PLoS One*; 2019.
3. Yuan-Lung Cheng, MD, Hsiao-Yun Hu, PhD, Xi-Hsuan Lin, MD, Jling-Chyuan Luo, MD, Yen-Ling Peng, MD, Ming-Chih Hou, MD, Han-Chieh Lin, MD, and Fa-Yauh Lee, MD. Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*; 2015.

4.2.3.1.9. Discusión

La evidencia encontrada indica una tendencia a una mejor respuesta y remisión antidepresiva con uso de duloxetina, pero no con venlafaxina en comparación con ISRS. Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo y no aplica para todo tipo de ISRS, ya que solo mostró superioridad al ser comparado con escitalopram, citalopram y fluoxetina. Lo anterior, producto es de un meta análisis en red (Krause et al., 2019), el cual es método aún vulnerable a errores por su falta de desarrollo como herramienta de investigación y que aporta un muy bajo nivel de certeza.

La evidencia sugiere que no existe diferencia en el uso de venlafaxina en comparación con otros ISRS. Esto podría ser explicado debido a que su eficacia está muy relacionada con la dosis utilizada (Furukawa et al., 2019), y la presencia de presentaciones con dosis bajas en el mercado.

Fueron pocos, y de bajo nivel de evidencia, los estudios encontrados donde se evaluará el riesgo de efectos adversos graves en relación al mecanismo de acción de los antidepresivos, y en la mayoría de ellos no se hacía una comparación directa. No se encontró diferencia en el riesgo de fractura (Lantaigne et al., 2015), pero si una tendencia a menor riesgo asociado

de muerte (Kollhorst et al., 2019), SGI(Cheng et al., 2015) e hiponatremia (Leth-Møller et al., 2016) con uso de duloxetina en comparación con ISRS. En relación con el uso de venlafaxina, no se encontró ninguna diferencia significativa al ser comparada con ISRS.

Para la recomendación, se tuvo en cuenta que la evidencia indica la tendencia a una mayor efectividad y menores efectos adversos por parte de la duloxetina, junto con que en Colombia es de un precio regulado por parte del gobierno, a pesar de que solo se encuentra aprobada dentro del plan obligatorio de salud para manejo de ansiedad.

Se requieren ensayos clínicos que comparan de manera directa las tasas de respuesta, remisión y recurrencia entre ISRS y AD, con el fin de tener un mejor nivel de evidencia.

La evidencia que pudo ser extraída no permite hacer una síntesis en una tabla de recomendaciones GRADE para la mayoría de desenlaces.

4.2.3.1.10. Recomendación

En pacientes adultos mayores con depresión severa y sin deterioro cognitivo, se sugiere usar antidepresivos, prefiriendo duloxetina sobre venlafaxina y ISRS, para lograr remisión. En casos de depresiones moderadas se sugiere evitar su uso, debido a la incertidumbre de la relación riesgo beneficio (**Recomendación débil a favor, nivel muy bajo de certeza**).⁵

4.2.3.2. Subgrupo: Pacientes con deterioro cognitivo

La búsqueda realizada no llevo al hallazgo de evidencia científica que compare la eficacia del uso de antidepresivos entre ISRS y AD en población adulta mayor con deterioro cognitivo ni la presencia de efectos adversos graves.

Solo el estudio observacional prospectivo de (Kollhorst et al., 2019), la cual es una cohorte Alemana que evaluó durante once años el riesgo de muerte en adultos mayores con uso de diferentes tipos de antidepresivos, usando el citalopram como comparador, no logró apreciar una diferencia de riesgo de significativa de muerte entre los ISRS y los AD en pacientes con deterioro cognitivo. (Tabla 30)

Tabla 30 Riesgo de muerte son uso de antidepresivos en pacientes con deterioro cognitivo

Riesgo de muerte son uso de antidepresivos pacientes CON deterioro cognitivo (Kollhorst et al., 2019)	
Antidepresivo	Hazar Ratio*
Citalopram	1.0

⁵ Esta recomendación va ligada de la evidencia encontrada para resolver la segunda pregunta: ¿Cuál es la eficacia y riesgo de los antidepresivos (NO ADT) para el manejo de la depresión del adulto mayor en comparación con placebo?

Escitalopram	0.96 IC 0.85–1.08
Sertralina	0.99 IC 0.91–1.07
Fluoxetina	0.98 IC 0.82–1.18
Paroxetina	0.89 IC 0.73–1.08
Venlafaxina	0.95 IC 0.83–1.09
Duloxetina	0.83 IC 0.69–0.99
*Valores ajustados extraídos del estudio	

4.2.3.2.1. Tabla Resumen GRADE

Tabla 31 Resumen GRADE ISRS vs AD en pacientes con deterioro cognitivo riesgo de muerte

Autor(es): HENRY PORRAS ANGARITA

Pregunta: Inhibidores de recaptación de serotonina comparado con Inhibidores de recaptación de noradrenalina y serotonina en depresión en adultos mayores con deterioro cognitivo

Configuración:

Bibliografía:

N: de estudios	Diseño de estudio	Certainty assessment					N: de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inhibidores de recaptación de serotonina	Inhibidores de recaptación de noradrenalina y serotonina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Muerte Citalopram vs Duloxetina (seguimiento: rango 98 días a 233 días)												
1 ¹	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			HR 0.83 (0.69 a 0.99)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Muerte Citalopram vs Venlafaxina (seguimiento: rango 98 días a 233 días)												
1 ¹	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			HR 0.95 (0.83 a 1.09)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

a. Intervalo de confianza que atraviesa la línea de incertidumbre

Referencias

1. Bianca Kollhorst, Kathrin Jobski,Jutta Krappweis,Tania Schink,Edeltraut Garbe,Niklas Schmedt. Antidepressants and the risk of death in older patients with depression: A population-based cohort study. PLoS One; 2019.

4.2.3.2.2. Discusión

A pesar de la poca información encontrada, esta es consistente a favor de la duloxetina en relación la eficacia y seguridad para el manejo de la depresión, basado en bajo nivel de certeza.

Existe un vacío importante en esta área de investigación de todo tipo de estudios tanto para evaluar efectos deseables como adversos.

4.2.3.2.3. Recomendaciones

En pacientes adultos mayores con depresión severa y deterioro cognitivo, se sugiere usar antidepresivos, prefiriendo duloxetina sobre venlafaxina y los ISRS, para lograr remisión. En casos de depresiones moderadas se sugiere evitar su uso, debido a la incertidumbre de la relación riesgo beneficio (**Recomendación débil a favor, nivel moderado de certeza**).⁶

4.3. ¿Cuáles son los factores que influyen en la presencia de efectos adversos graves al administrar un tratamiento antidepresivo en un adulto mayor con depresión?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con uso de antidepresivos	Factores de riesgo	No tener factores de riesgo	Hospitalización Hiponatremia Fracturas SGI Muerte Suicidio

Intencionalidad: Analítica

Finalidad: Cuantitativa

Contexto clínico: Pronóstico

4.3.1. Metodología para la búsqueda de la literatura

Los términos usados para la búsqueda fueron los mismos de la primera pregunta, solo que se seleccionaban los estudios donde se evaluaran factores asociados al uso de los antidepresivos.

	INCLUIDOS Población: Pacientes adultos mayores con uso de antidepresivos Exposición: Factores de riesgos/pronósticos Comparación:
--	--

⁶ Esta recomendación va ligada de la evidencia encontrada para resolver la segunda pregunta: ¿Cuál es la eficacia y riesgo de los antidepresivos (NO ADT) para el manejo de la depresión del adulto mayor en comparación con placebo?

<p>Criterios de selección de los estudios</p>	<p>Ausencia de factores de riesgos/pronósticos</p> <p>Desenlaces:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiponatremia 2. Fracturas 3. Sangrado 4. Muerte 5. Suicidio <p>Tipos de estudios a incluir</p> <p>Revisiones sistemáticas de intervención</p> <p>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)</p> <p>Revisiones sistemáticas de estudios observacionales (en caso de no haber 1 ó 2)</p> <p>Estudios observacionales (en caso de no haber 1, 2 ó 3)</p> <p>Excluidos</p> <p>Estudios invitro o animales</p>
--	---

4.3.2. Gráfica Flujograma PRISMA

No se realizó un nuevo flujograma, ya que los resultados de la búsqueda fueron los mismos de la pregunta número uno, pero se seleccionaban los estudios donde se encontrarán que hubieran evaluado factores asociados al evento adverso.

4.3.3. Resultados

4.3.3.1.1. Fracturas

Las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos revisados no permiten hacer mayores inferencias sobre los factores pronósticos que influyen en la presencia de fracturas en adultos mayores que usan antidepresivos tipo ISRS o AD. Ante esto, se ha realizado el análisis basado en estudios de tipo observacional prospectiva de esta población, dado que son considerados los siguiente en nivel de evidencia sobre observacionales retrospectivos o casos y controles.

Fueron encontrados cinco estudios observacionales prospectivos que permitían extraer información con uso de ISRS. (Tabla 32)

Tabla 32 Estudios observacionales prospectivos, riesgo de fractura en adultos mayores con uso de antidepresivos

<p>Descripción estudios observacionales prospectivos, riesgo de fractura en adultos mayores con uso de antidepresivos</p>
--

Estudio	Diseño	Tamaño estudio	Medicamento	Edad	Desenlace	Seguimiento	Riesgo
(Diem et al., 2011)	Cohorte prospectivo (mujeres)	n= 8057	ISRS	77.25 ± 5.03 años	Fracturas no vertebrales	6 años	HR 1.30 IC 1.04 – 1.62
(Bakken et al., 2013)	Cohorte Prospectiva	N= 39938	ISRS	72.8 años	Fractura de cadera	5.2 años	RI 1.7 IC 1.7–1.8
(Ziere et al., 2008)	Cohorte prospectiva	n= 7983	ISRS	77.0 ± 9.5	Fractura no vertebral	8.4 años	HR 2.35 CI 1.32–4.18
(Coupland et al., 2011)	Cohorte prospectiva	n=60 746	ISRS	75.0 +/- 7.6	Fracturas extremidades, costillas, cráneo, vértebras, pelvis	8 años	HR: 1.61 IC 1.51-1.72

RI: Razones de incidencias, HR: Hazar Ratio, IC: Intervalo de confianza ISRS Inhibidores de recaptación de serotonina

El estudio de (Ziere et al., 2008) se basó en una cohorte prospectiva de Rotterdam, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de fractura no vertebral en adultos mayores usuarios de antidepresivos, dentro los cuales se incluyó ISRS. En este estudio, no se encontró una asociación estadísticamente significativa en relación a la duración del tratamiento, pero si existía mayor riesgo de fractura en nuevos usuarios de un ISRS, en comparación con usuarios antiguos.

Tabla 33 Factores asociados a fractura no vertebral con uso de ISRS en adultos mayores

Factores asociados a fractura no vertebral con uso de ISRS en adultos mayores (Ziere et al., 2008)	
Variable	Hazar Ratio
Menor de 6 semanas	2.33 IC 0.87–6.24
6 semanas a 6 meses	2.10 IC 0.87–5.09
Más de 6 meses	2.98 IC 0.95–9.30
Nuevo usuario vs antiguo usuario de ISRS	2.07 IC 1.23–3.50

El estudio observacional de (Coupland et al., 2011) no encontró una diferencia de riesgo en relación con la dosis antidepresiva de ISRS, pero si durante los primeros 28 días de haber iniciado y tras haber suspendido el tratamiento (Tabla 34). Este mismo hallazgo fue reportado en el estudio de (Bakken et al., 2013), donde se evaluaba el riesgo de fractura de cadera (TIE 2.0 IC 1.5-2.4) al inicio del tratamiento, pero sin especificar en qué rango de tiempo se producía. Otro hallazgo importante de este último estudio fue la presencia de un poco más de riesgo en hombres (TIE 2.1 IC 1.9–2.2) que en mujeres (TIE 1.7 IC 1.7–1.8). El estudio de (Diem et al., 2011), realizado solo en mujeres, no encontró asociación con la presencia de depresión o gravedad de la misma.

Tabla 34 Factores asociados a la presencia de fractura con uso de ISRS en adultos mayores

Factores asociados a la presencia de fractura con uso de ISRS en adultos mayores (Coupland et al., 2011)	
Dosis día	Hazar Ratio

< 0,5 dosis diaria	1.42 IC 1.23-1.64
>0,5 dosis/>1,0 dosis día	1.57 IC 1.46-1.69
> 1,0 dosis día	1.63 IC 1.39-1.90
Duración	
1-28 días	1.71 IC 1.4-2.09
29-84 días	1.76 IC 1.47-2.11
> 85 días	1.29 IC 1.19-1.40
Tiempo desde la suspensión	
1-28 días	5.68 IC 4.99-6.46
29-84 días	1.72 IC 1.45-2.04
85-182 días	1.06 IC 0.89-1.27

El estudio más reciente intentó establecer el riesgo de fractura de cadera en adultos mayores al hacer un uso combinado de varios fármacos, encontrando como este se incrementaba al hacer un uso de antidepresivos tipo ISRS o AD junto con otros psicotrópicos o diuréticos de asa. Igualmente, el riesgo era mayor en la medida que se envejecía, había presencia de deterioro cognitivo y osteoporosis. (Emeny et al., 2019).

Factores asociados a la presencia de fractura de cadera (Emeny et al., 2019)		
	Hombres	Mujeres
	Hazar Ratio	
ISRS/AD	2.96 IC 2.64-3.32	2.32 IC 2.20-2.44
ISRS/AD + Diuréticos Asa	3.72 IC 2.98-4.63	3.05 IC 2.75-3.37
ISRS/AD + Benzodiazepinas	7.12 IC 4.93-10.28	4.50 IC 3.76-5.38
ISRS/AD + Opioides	6.26 IC 4.83-8.12	3.91 IC 3.46-4.43
ISRS/AD + Antipsicóticos	3.57 IC 2.80-4.55	2.93 IC 2.64-3.32

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios factores asociados al riesgo de fractura en adultos mayores Newcastle-Ottawa cohortes					
Atributo del estudio	(Diem et al., 2011)	(Ziere et al., 2008)	(Coupland et al., 2011)	(Bakken et al., 2013)	(Emeny et al., 2019)
Selección					
Representatividad de los expuestos	*	*	*	*	*
Representatividad de los no expuestos	*	*	*	*	*
Evaluación de la exposición		*		*	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*	*	*	*	*
Comparabilidad					*
Controlados por variables	**	**	**	**	*
Desenlace					*

Evaluación del resultado	*	*	*	*	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*	*	*	*	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*	*	*	*	*
Puntaje Global	8	9	8	9	9
Conclusión	Bajo Riesgo				

Tabla 35 Riesgo de sesgo de los estudios factores asociados al riesgo de fractura en adultos mayores NOS cohortes

4.3.3.1.2. Sangrado Gastrointestinal

La búsqueda realizada arroja 4 revisiones sistemáticas, compuestos en su mayoría por estudios observacionales de adultos mayores, que permiten extraer información sobre factores asociados al riesgo de SGI en pacientes con depresión y uso de antidepresivos tipo ISRS o AD. (Tabla 36). Todos son consistentes en hallar un mayor riesgo de SGI cuando se hace una combinación de antidepresivos con AINES.

Tabla 36 Meta análisis sobre riesgo SGI antidepresivos con y sin uso de AINES

Resumen meta análisis sobre riesgo SGI antidepresivos con y sin uso de AINES			
Autor/año	AINES + Antidepresivo	Solo Antidepresivo	Antidepresivo + AINES + Antiácido
(Loke et al., 2007)	OR 6.33 IC 3.40-11.82; I ² 91%	OR 2.36 IC 1.44, 3.85; I ² 95.5%	-
(Oka et al., 2014)	OR 2.93 IC 2.26 3.82; > 80 años OR 2.64 IC 1.76-3.94	OR 2.63 IC 2.24-3.07 > 80 años OR 2.31 IC 1.66-3.2	-
(Anglin et al., 2014)	OR 6.08; IC 1.59-23.3; I ² 94 % OR 3.72 IC 3.01-4.67; 75.40%	OR 1.68 IC 1.13-2.50; I ² = 89%	-
(Jiang et al., 2015)	OR 10.90 (7.33-16.21) 0% *	OR 1.55 IC 1.35-1.78; I ² 88.9%	OR 0.98 IC 0.51-1.88; I ² 0%*

			0.81 (0.43–1.53) I ² 41.1% **
*Con uso de AINES + ISRS ** Con solo ISRS OR: Odds Ratio ISRS: Inhibidores de recaptación de serotonina AINES: Anti inflamatorios no esteroideos			

El estudio de (Loke et al., 2007) calcula un NND de 318 en mayores de 50 años al tener uso de ISRS, cuyo riesgo se aumenta cuando existe antecedente de hospitalización por eventos gastrointestinales (NND 121) o uso de fármacos para manejo de ulcera gástrica (NND 42).

Por su parte, el estudio de (Jiang et al., 2015), estima un NND de 791 en usuarios de ISRS, con un riesgo mayor si existe uso concomitante de antiagregantes plaquetario (NND 294), o de AINES (NND 160), y aún mayor si se combinan ISRS, AINES y antiagregantes (NND 53). Pero este riesgo parece que tiende a reducirse si el antidepresivo es combinado con inhibidores de secreción gástrica (OR 0.81 IC 0.43–1.53; I² 41.1%). Tabla 36.

Igualmente, el estudio de (Jiang et al., 2015) asocia un mayor riesgo de SGI durante los primeros 30 días (OR 2.35 IC 1.24-4.46) de tratamiento, el cual se mantiene, aunque menor, después de 90 días (OR 1.71 IC 1.07-2.76), y sin encontrar relación con algún antidepresivo en particular.

4.3.3.1.3. Hiponatremia

Un estudio de observacional prospectiva desarrollado en el Reino Unido (Coupland et al., 2011) evaluó el uso de antidepresivos en población adulta mayor y el riesgo de efectos adversos. En esta cohorte, con un promedio de edad de 75 años y seguimiento a 8 años, describe como el uso de ISRS aumenta el riesgo de hiponatremia en un 52% en comparación con no usuarios (HR 1.52 IC 1.33 a 1.75). Explorando el suplemento, se encuentran análisis adicionales que asocian un mayor riesgo de hiponatremia en los primeros días de haber iniciado y terminado el tratamiento, pero sin existir una clara relación con la dosis (Tabla 37).

Tabla 37 Factores asociados a hiponatremia con uso de ISRS en adultos mayores

Factores asociados a la presencia de hiponatremia con uso de ISRS en adultos mayores(Coupland et al., 2011)	
Dosis día	Hazar Ratio
< 0,5 dosis diaria	1,95 IC 1,53-2,48
>0,5 dosis/>1,0 dosis día	1,46 IC 1,25-1,71
> 1,0 dosis día	1,07 IC 0,71-1,61
Duración	
1-28 días	7,72 IC 6,19-9,63
29-84 días	2,17 IC 1,54-3,05
> 85 días	0,75 IC 0,61-0,92

Tiempo desde la suspensión	
1-28 días	4,2 IC 3,08-5,72
29-84 días	1,22 IC 0,79-1,88
85-182 días	1,01 IC 0,68-1,5

Otro estudio observacional fue una cohorte canadiense retrospectiva (Gandhi et al., 2017) que evaluó el riesgo de hospitalización por hiponatremia con el uso de antidepresivos incluyendo a 172,552 adultos mayores, encontrando un aumento riesgo absoluto mayor en pacientes con falla cardiaca (DRA 0.55 % IC 0.42%-0.68%), uso concomitante de diuréticos (DRA 0.48 % IC 0.40%-0.56%) y durante los primeros treinta días de tratamiento (DRA 0.27% IC 0.23%-0.30%). Es este estudio también se encuentra como el riesgo de hiponatremia era también mayor en paciente con enfermedad renal crónica, edad, enfermedad hepática e hiponatremia previa, pero esto era algo independiente al uso del antidepresivo⁷.

4.3.3.1.4. Suicidio

Un estudio observacional prospectivo, basado en una cohorte de adultos suecos mayores de 75 años de edad (Hedna et al., 2018), evaluó los factores asociados a suicidio e intento de suicidio en nuevos usuarios (< 180 días) de todos tipo de antidepresivos (excepto ADT). En esta cohorte, de 185.225 ancianos, se presentaron 295 suicidios, con un riesgo mayor en personas sin pareja, pero fue estadísticamente significativo en hombres solteros (HR 1.81 IC 1.13-2.89) y divorciados (HR 1.58 IC 1.06-2.36). El riesgo era menor en mayores de noventa años (HR 0.45 IC 0.24- 0.85), y residentes en hogares geriátricos (HR 0.24 IC 0.10-0.59).

En otro estudio de casos y controles anidado a una cohorte(Hedna et al., 2020)(Hedna et al., 2020), se encontró, que además de los factores ya mencionados, también ser hombre viudo (RI 1.83 IC 1.51-2.22), y tener antecedente de un intento de suicidio aumenta el riesgo de manera considerable sin importar si sea o no usuario de antidepresivos (RI 9.86 IC 5.79-16.77) (Hedna et al., 2020)

Tabla 38 Factores asociados a muerte por suicidio en adultos mayores, nuevos usuarios de antidepresivos

Factores asociados a muerte por suicidio en adultos mayores, nuevos usuarios de antidepresivos (Hedna et al., 2018)		
	Hazar Ratio	
Edad	Hombre	Mujer
75-79	1.0 (referencia)	1.0 (referencia)
80-84	0.90 IC 0.64-1.25	0.62 IC 0.37-1.03
85-89	0.80 IC 0.55-1.16	

⁷ Datos extraídos del suplemento.

		0.62 IC 0.35-1.11
≥ 90	0.45 IC 0.24-0.85	0.65 IC 0.30-1.41)
Estado civil		
Casado	1.0 (referencia)	1.0 (referencia)
Soltero	1.81 IC 1.13-2.89	1.46 IC 0.65-3.26
Viudo	1.15 IC 0.79-1.65	0.75 IC 0.44-1.29
Divorciado	1.58 IC 1.06-2.36	1.02 IC 0.53-1.94
Residente Hogar geriátrico	0.24 IC 0.10-0.59	0.28 IC 0.08-0.94

Tabla 39 Riesgo de sesgo de los estudios, NOS cohortes factores asociados al riesgo de suicidio

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios, Newcastle-Ottawa cohortes factores asociados al riesgo de suicidio	
Atributo del estudio	(Hedna et al., 2018)
Selección	
Representatividad de los expuestos	*
Representatividad de los no expuestos	*
Evaluación de la exposición	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*
Comparabilidad	
Controlados por variables	*
Desenlace	
Evaluación del resultado	*
Adecuado seguimiento de las cohortes	*
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*
Puntaje Global	8
Conclusión	Bajo Riesgo

En el estudio observacional prospectivo de (Coupland et al., 2011) el intento de suicidio se asoció a los primeros 28 días de uso, y posterior a la suspensión del antidepresivo, pero sin relación directa con la dosis. Se aprecia que el riesgo es mucho mayor durante los primeros 28 días de haber iniciado (HR 12.31 IC 8.84-17.14), y después de haber suspendido el antidepresivo (HR 5.91 5.91 IC 3.76-9.30) (Tabla 41).

Tabla 40 Factores asociados intento de suicidio el con uso de ISRS en adultos mayores

Factores asociados al intento de suicidio el con uso de ISRS en adultos mayores (Coupland et al., 2011)	
Dosis día	Hazar Ratio

< 0,5 dosis diaria	2.19 IC 1.41-3.41
>0,5 dosis/>1,0 dosis día	1.87 IC 1.44-2.44
> 1,0 dosis día	2.93 IC 1.87-4.60
Duración	
1-28 días	12.31 IC 8.84-17.14
29-84 días	1.96 IC 1.11-3.46
> 85 días	0.98 IC 0.68- 1.40
Tiempo desde la suspensión	
1-28 días	5.91 IC 3.76-9.30
29-84 días	3.51 IC 2.24-5.48
85-182 días	1.04 IC 0.53- 2.07

4.3.3.1.5. Muerte

Se encontraron tres estudios de tipo observacional prospectivo que evaluaron factores asociados al riesgo de muerte en adultos mayores con depresión y uso de ISRS. El estudio de (Coupland et al., 2011), halló un riesgo mayor durante los primeros 84 días de uso y hasta los 182 días después de suspender el fármaco, pero sin relación directa con la dosis. De manera llamativa se aprecia, que el riesgo es mucho mayor durante los primeros 28 días después de haber suspendido el antidepresivo (HR 11.33), y que este igual persiste, aunque es menor, después del día 29 (HR 4.45) y 85 (HR 1.87) (Tabla 42).

Tabla 41 Factores asociados a mortalidad con el uso de ISRS en adultos mayores

Factores asociados a mortalidad con el uso de ISRS en adultos mayores (Coupland et al., 2011)	
Dosis día	Hazar Ratio
< 0,5 dosis diaria	1.48 IC 1.38-1.60
>0,5 dosis/>1,0 dosis día	1.46 IC 1.40-1.52
> 1,0 dosis día	1.78 IC 1.64 - 1.93
Duración	
1-28 días	1.86 IC 1.66-2.07
29-84 días	1.41 IC 1.26-1.57

> 85 días	0.75 IC 0.71-0.80
Tiempo desde la suspensión	
1-28 días	11.33 IC 10.71-11.98
29-84 días	4.45 IC 4.17-4.76
85-182 días	1.87 IC 1.72-2.03

El estudio de (Boström et al., 2016), al usar el modelo ajustado por las variables más importantes, no encontró una asociación entre el aumento del riesgo de muerte, el uso de antidepresivos, la severidad de la depresión (HR 1.02 IC 0.72, 1.46) o el género en mayores de 85 años.

Caso contrario al estudio de (Ryan et al., 2008), donde halló una mayor riesgo en hombres y no en mujeres durante una media de seguimiento de 3.7 años, sin embargo, en su análisis no hace distinción del tipo de antidepresivo usado (Tabla 43).

Tabla 42 Efecto de la severidad de la depresión sobre el riesgo de muerte con uso de antidepresivos.

Efecto de la severidad de la depresión sobre el riesgo de muerte con uso de antidepresivos. (Ryan et al., 2008)		
Severidad depresión	Hombre	Mujer
No depresión/no antidepresivo	HR 1	HR 1
No depresión/usuario antidepresivo	HR 1.3 IC 0.6–2.7	HR 1.5 IC 0.8–2.9
Depresión leve/usuario antidepresivo	HR 2.8 IC 1.0–7.7	HR 2.0 IC 0.7–5.4
Depresión severa/usuario antidepresivo	HR 5.3 IC 2.7–10.5	HR 0.8 IC 0.3–2.1

Tabla 43 Riesgo de sesgo de los estudios NOS cohortes factores asociados al riesgo de muerte

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios Newcastle-Ottawa cohortes factores asociados al riesgo de muerte		
Atributo del estudio	(Ryan et al., 2008)	(Boström et al., 2016)
Selección		
Representatividad de los expuestos	*	*
Representatividad de los no expuestos	*	*

Evaluación de la exposición	*	*
El desenlace no estaba antes del inicio del estudio	*	*
Comparabilidad		
Controlados por variables	**	**
Desenlace		
Evaluación del resultado	*	*
Adecuado seguimiento de las cohortes		
El seguimiento fue lo suficientemente largo	*	*
Puntaje Global	8	8
Conclusión	Bajo riesgo	Bajo riesgo

4.3.3.1.6. Tabla resumen GRADE

La información extraída de los estudios revisados no permite realizar una tabla de resumen GRADE, dado que la mayoría de los estudios muestran solo medidas de asociación y son basados valores ajustados.

Tabla 44 Tabla resumen pacientes expuestos a uso de antidepresivos y riesgo de SGI

Pacientes expuestos a uso de antidepresivos y riesgo de SGI										
Exposición	N° estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Efecto (IC 95%)	Certeza	Importancia
ISRS + AINES	11	Observacional	Serío*	Serío**	No es serio	No es serio	Ninguna	OR 3.72 (3.01–4.67)	Muy baja	Crítico
ISRS + Solo AINES	2	Observacional	Serío*	No es serio	No es serio	No es serio	Gran efecto	OR 10.90 (7.33–16.21)	Moderada	Crítico
ISSR + Anteagregante	3	Observacional	Serío*	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	OR 2.48 (1.70–3.61)	Baja	Crítico
ISRS + Supresor ácido gástrico	2	Observacional	Serío*	No es serio	No es serio	Serío	Ninguna	OR 0.81 (0.43–1.53)	Muy baja	Crítico
*Algunos de los estudios incluidos tiene alto riesgo de sesgo NOS < 7 **b. Alta heterogeneidad I ² 88% ISRS: inhibidores específicos de recaptación de serotonina, AINES: anti inflamatorios no esteroideos, OR; Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza										

4.3.3.1.7. Discusión

Los hallazgos, en relación a los factores asociados a los eventos adversos del uso de antidepresivos en adultos mayores, son en su mayoría basados en estudios observacionales prospectivos con bajo riesgo de sesgo, lo cual indica en general una baja certeza en la evidencia.

Existe consistencia a una mayor probabilidad de efectos adversos graves en las primeras semanas de tratamiento antidepresivo en adultos mayores, excepto con el riesgo de SGI, el

cual se ve más relacionado en todas las revisiones sistemáticas con el uso concomitante de fármacos que afecten la agregación plaquetaria, incluso con gran efecto (OR 10.9) (Anglin et al., 2014; Jiang et al., 2015; Loke et al., 2007; Oka et al., 2014). La evidencia también indica que este riesgo se podría aumentar cuando existe antecedentes de úlcera gástrica (Oka et al., 2014) y tiende a desaparecer al asociar fármacos bloqueadores de la producción de ácido gástrico (Jiang et al., 2015).

Los dos estudios de cohortes aquí evaluados coinciden, junto con estudios de casos y controles (Farmand et al., 2018), en un mayor riesgo de hiponatremia en el primer mes de tratamiento antidepresivo, pero sin haber una clara relación con la dosis o tipo de antidepresivo. En el estudio de (Gandhi et al., 2017) se encuentra un gran efecto para riesgo de hiponatremia cuando se hace uso conjunto de diuréticos (HR 7.72 IC 6.19-9.63) y pacientes con falla cardíaca, donde suele coexistir su uso. Estos hallazgos son consistente con otro estudio de casos y controles (Movig et al., 2002). Ante esto sería apropiado que este grupo de pacientes se haga control de sodio antes de iniciar el tratamiento y durante el primer mes de uso.

El riesgo de fractura se ha relacionado con el uso de fármacos antidepresivos por efecto sedativo, que es poco común con los ISRS o AD, pero hay revisiones sistemáticas sobre como la presencia de hiponatremia podría aumentar el riesgo de fractura (Murthy et al., 2019; Upala & Sanguankeo, 2016), lo que estaría en relación con ser personas con una disminución en su capacidad física y cognitiva (Diem et al., 2011). Otros hallazgos sugieren que podría no ser solo el uso del antidepresivo, sino también su combinación con otros fármacos psicotrópicos, como benzodiazepinas, opioides o antipsicóticos, lo que favorezca la presencia de fracturas (Leach et al., 2017). También se ha cuestionado si los antidepresivos, mediante alteración de la densidad ósea en adultos mayores, sean coadyuvantes al riesgo (Zhou et al., 2018). Además, la presencia de la depresión per se parece que influye en su capacidad física, aumentando la presencia de fracturas incluso antes de haberse iniciado el tratamiento antidepresivo (Brännström et al., 2019).

El riesgo de suicidio asociado al uso de antidepresivos ha sido advertido principalmente en adolescentes (Barbui et al., 2009). En adultos mayores, la evidencia es menos certera (Hengartner et al., 2020), y se relaciona con ser hombres solteros, viudos o separados durante el inicio del tratamiento, sin embargo, estos riesgos, y el tener un intento suicida previos, están igualmente presentes en quienes no usan antidepresivos (Hedna et al., 2020). Estos mismos estudios muestran una reducción del riesgo cuando el manejo es intrahospitalario, o si están al estar en hogar geriátricos. Este mayor riesgo suicida al inicio del tratamiento podría ser explicado por el tiempo de respuesta requerido con los antidepresivos, pero que disminuye radicalmente al residir en hogares geriátricos y en la medida que se envejece, tal vez porque la limitación física, o el deterioro cognitivo se encuentran ya avanzados (Choi et al., 2021).

Se ha encontrado resultados contradictorios y variables en relación al riesgo de muerte con uso de antidepresivos (Hedrick et al., 2020; Rajeswaran et al., 2018). La relación con la severidad del cuadro depresivo es igualmente discordante (Ryan et al., 2008) (Boström et al., 2016), y solo un estudio lo relaciona con los primeros del inicio del tratamiento y su suspensión (Coupland et al., 2011). Este último hallazgo podría explicarse por la severidad de la enfermedad médica coexistente, ya que sus síntomas pueden empeorar o asemejar la depresión, generando su formulación.

Llama también la atención como de manera consistente se evidencia un gran aumento del riesgo de efectos adversos después de haberse suspendido los antidepresivos (Coupland et al., 2011), lo que daría para recomendar un seguimiento cercano a posteriori. Sin embargo, el estudio no aclara si esta suspensión fue voluntaria o por finalización del tratamiento. Esta es área de investigación de la cual no se tiene más información a pesar de ver asociaciones estadísticas altas.

Teniendo en cuenta que los efectos adversos graves generan un alto costo y riesgo para el paciente, es apropiado aplicar recomendaciones de precaución en los pacientes con factores de mal pronóstico que aquí han sido identificados.

Se requieren más ensayos clínicos y estudios observacionales, que permitan identificar nuevos factores pronósticos en relación con los efectos adversos del uso de antidepresivos en adultos mayores principalmente al iniciar y terminar el tratamiento.

4.3.3.1.8. Recomendación

En pacientes adultos mayores con tratamiento antidepresivo y deterioro cognitivo o riesgo de caída, se sugiere evitar el uso concomitante de otros psicotrópicos o diuréticos de asa. **(Recomendación débil en contra, nivel bajo de certeza)**

En pacientes adultos mayores con depresión candidatos a iniciar un nuevo antidepresivo y tengan uso concomitante de diuréticos, se recomienda evaluar los niveles de sodio en sangre antes del inicio y durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. **(Recomendación fuerte a favor, nivel bajo de certeza)**.

En pacientes adultos mayores con depresión y antecedentes de úlcera gástrica o uso concomitante de AINES o antiagregantes plaquetarios, se recomienda agregar un fármaco inhibidor de secreción gástrica al iniciar tratamiento antidepresivo. **(Recomendación fuerte a favor, nivel moderado de certeza)**.

En pacientes adultos mayores varones con depresión que tengan pobre red de apoyo, o tengan un intento previo de suicidio, se recomienda hacer manejo intramural durante las primeras semanas de tratamiento. **(Recomendación fuerte a favor, nivel bajo de certeza)**.

En pacientes adultos mayores mujeres con depresión que tenga pobre red de apoyo, o tengan un intento previo de suicidio, se recomienda hacer manejo intramural durante las primeras semanas de tratamiento. **(Recomendación débil a favor, nivel muy bajo de certeza).**

Dado que, en los tres meses siguientes a la suspensión del tratamiento antidepresivo, los adultos mayores con antecedentes de depresión están expuestos a alto riesgo de eventos adversos mayores, se recomienda adecuar estrategias individualizadas para intentar minimizar el riesgo de eventos adversos. **(Recomendación fuerte a favor, nivel moderado de certeza).**⁸

Punto de buena práctica: Se recomienda al personal médico que se haga educación al paciente adulto mayor con depresión y su familiar, acerca de los posibles efectos adversos graves que se pueden presentar durante al inicio y finalización del tratamiento.

4.4. ¿Existen diferencias en el tiempo de respuesta o remisión antidepresiva entre la población adulta mayor y población adulta joven con depresión mayor?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con depresión mayor y uso de antidepresivos	Tiempo respuesta/ remisión adulto joven	Tiempo respuesta/ remisión adulto mayor	Respuesta Remisión

Intencionalidad: Analítica
 Finalidad: Cuantitativa
 Contexto clínico: Tratamiento

4.4.1. Metodología para la búsqueda de la literatura

Términos para realizar la búsqueda de evidencia	
Términos para identificar la población (MeSH; libres en texto; conectores booleanos)	("Aged"[Mesh] OR "Elderly" OR "Older People" OR "Older Patient" OR "Geriatric Patient" OR "Geriatric" OR "geriatrics" OR "Geriatric People" OR "Aged, 80 and over"[Mesh] OR "older adults" OR "senile")

⁸ El riesgo y las intervenciones son heterogéneas, y la eficacia es incierta por el desconocimiento de las mismas.

<p>Términos para identificar la intervención/exposición (MeSH; libres en texto; conectores booleanos)</p>	<p>("Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR antidepressant OR Antidepressive OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] OR "Paroxetine"[Mesh] OR "Desvenlafaxine Succinate"[Mesh] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR OR duloxetine OR Citalopram OR Venlafaxine OR Paroxetine OR Desvenlafaxine OR Sertraline OR Fluoxetine)</p>
<p>Términos para identificar el comparador(MeSH; libres en texto; conectores booleanos)</p>	<p>Late onset depression, "age of onset"[MeSH Terms] OR ("age"[All Fields] AND "onset"[All Fields]) OR "age of onset"[All Fields] OR "onset"[All Fields] OR "onsets"[All Fields] OR "onsetting"[All Fields] OR "young onset"</p>
<p>Términos para identificar el tipo de estudio de interés (ECA, RSL, Estudios de Diagnostico)</p>	<p>Revisiones sistemáticas:</p> <p>((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti]) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])</p> <p>Ensayos Clínicos</p> <p>"Clinical Trial" [PT:NoExp] OR "clinical trial, phase i"[pt] OR "clinical trial, phase ii"[pt] OR "clinical trial, phase iii"[pt] OR "clinical trial, phase iv"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("4 arm"[tiab] OR "four arm"[tiab])</p> <p>Estudios Observacionales:</p> <p>(("Case-Control Studies"[Mesh:noexp] OR "retrospective studies"[mesh:noexp] OR "Control Groups"[Mesh:noexp] OR (case[TIAB] AND control[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controls[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND controlled[TIAB]) OR (case[TIAB] AND comparison*[TIAB]) OR (cases[TIAB] AND comparison*[TIAB]) OR "control group"[TIAB] OR "control groups"[TIAB] OR cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR retrospective studies[mesh:noexp] OR cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective[TIAB] OR retrospective[TIAB]))</p>
<p>Filtros que usaría (tiempo, idioma)</p>	<p>Idioma: inglés-español</p>

	Tiempo : hasta noviembre 2020
Bases de datos donde se realizó la búsqueda	EMBASE, Ovid, Medline, Prospero y Cochrane, junto con revisiones sistemáticas relacionadas en los artículos

Criterios de selección de los estudios	<p>INCLUIDOS</p> <p>Población: Pacientes adultos mayores con uso de antidepresivos</p> <p>Exposición: Tiempo, edad de inicio</p> <p>Comparación: Tiempo, edad de inicio</p> <p>Desenlaces: Respuesta Remisión</p> <p>Tipos de estudios a incluir Revisiones sistemáticas de intervención Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) Revisiones sistemáticas de estudios observacionales (en caso de no haber 1 ó 2) Estudios observacionales (en caso de no haber 1, 2 ó 3)</p> <p>Excluidos Estudios invitro o animales</p>
--	---

4.4.2. Grafica flujograma PRISMA

No se realizó un nuevo flujograma, ya que los resultados de la búsqueda fueron los mismos de la pregunta número uno, pero se seleccionaban los estudios donde se encontrarán que hubieran evaluado tiempos de respuesta antidepresiva.

4.4.3. Resultados de la búsqueda

En la búsqueda realizada fueron encontradas dos revisiones sistemáticas que abordaban el tema del tiempo de respuesta en relación con la edad (Grayson & Thomas, 2013; Mitchell & Subramaniam, 2005). Contenían solo dos estudios primarios que compararan los tiempos de respuesta al tratamiento antidepresivo entre los de inicio a edad temprana y depresión de inicio tardío, pero no entre jóvenes y adultos mayores.

El primero de ellos, era un estudio cuasi experimental no aleatorizado y sin grupo control (C. F. Reynolds et al., 1998), en el cual se administró nortriptilina y psicoterapia a adultos mayores con depresión mayor de inicio temprano e inicio tardío. Se encontró que la mediana de tiempo para remisión fue significativamente más prolongada en el grupo de depresión de inicio temprano (12,9 semanas IC 10.6–14.7) que en el grupo de inicio tardío (7,3 semanas IC 6.0–10.3).

En otro estudio (Driscoll et al., 2005), basado en la fase abierta inicial de un ensayo clínico sobre terapia de mantenimiento antidepressiva en adultos mayores con paroxetina más psicoterapia, donde no se encontró diferencia en la mediana de tiempo para respuesta en la fase aguda (9 semanas) entre aquellos de inicio tardío o temprano.

Tabla 45 Riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) tiempos de respuesta en pacientes adultos mayores con depresión temprana versus tardía

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) estudios de tiempo de respuesta en pacientes adultos mayores con depresión temprana versus tardía		
Atributo del estudio	(C. F. Reynolds et al., 1998)	(Driscoll et al., 2005)
Aleatorización de la secuencia de asignación	Alto	Alto
Ocultamiento de la secuencia de asignación	Alto	Alto
Ciego para intervención asignada	Incierto	Alto
Ciego para la evaluación de desenlaces	Incierto	Alto
Evaluación completa de desenlaces	Alto	Alto
Reporte selectivo de desenlaces	Alto	Alto
Control de otros sesgos potenciales	Alto	Alto
Riesgo de sesgo general	Alto	Alto

4.4.3.1.1. Discusión

El tiempo de respuesta antidepressivo en adultos mayores es un campo muy poco estudiado. Los resultados encontrados son procedentes de estudios con un alto riesgo de sesgo (Tabla 45). No eran aleatorizados ni ciegos, sin embargo, es el mejor nivel de evidencia encontrado, donde compara tiempos de respuesta. Los resultados son contradictorios y la mayoría de los estudios que comparan tasas de respuesta entre jóvenes y adultos mayores, se ven resultados a favor, en contra o sin diferencia estadística entre ellos (Mitchell & Subramaniam, 2005). Sin embargo, la mejor y más reciente evidencia en población general, es hacia la necesidad de esperar hasta no más de doce semanas para ver respuesta antidepressiva (Henssler et al., 2018). Esto hace que no se pueda dar una recomendación a

favor o en contra sobre el tiempo de espera para ver respuesta o remisión antidepresiva en adultos mayores en comparación con jóvenes, y deja un campo abierto de investigación muy importante.

4.4.3.1.2. Recomendación

Sin recomendación.

4.5. ¿En pacientes adultos mayores con depresión mayor usando antidepresivos, cuales son los factores que influyen en una recaída o recurrencia de la enfermedad?

Población	Intervención/Exposición	Comparador	Desenlaces
Adultos mayores con depresión mayor y uso de antidepresivos	Factores de riesgo	No tener factores de riesgo	Recaída Recurrencia

Intencionalidad: Analítica

Finalidad: Cuantitativa

Contexto clínico: Pronóstico

4.5.1. Metodología para la búsqueda de la literatura

Los términos usados para la búsqueda fueron los mismos de la primera pregunta, solo que se seleccionaban lo estudios donde se comparara factores asociados al riesgo de recaída o recurrencia de la enfermedad.

	<p>INCLUIDOS</p> <p>Población: Pacientes adultos mayores con uso de antidepresivos</p> <p>Exposición: Factores de riesgos/pronósticos</p> <p>Comparación:</p>
--	---

<p>Criterios de selección de los estudios</p>	<p>Ausencia de factores de riesgos/pronósticos</p> <p>Desenlaces:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Recurrencia 2. Recaída <p>Tipos de estudios a incluir</p> <p>Revisiones sistemáticas de intervención</p> <p>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)</p> <p>Revisiones sistemáticas de estudios observacionales (en caso de no haber 1 ó 2)</p> <p>Estudios observacionales (en caso de no haber 1, 2 ó 3)</p> <p>Excluidos</p> <p>Estudios invitro o animales</p>
--	---

4.5.2. Grafica flujograma PRISMA

No se realizó un nuevo flujograma, ya que los resultados de la búsqueda fueron los mismos de la pregunta número uno, pero se seleccionaban los estudios que evaluaron factores asociados al riesgo de recaída o recurrencia de la enfermedad.

4.5.3. Resultados de la búsqueda

La búsqueda de la literatura no permitió encontrar revisiones sistemáticas que evaluaran los factores que influyeran en la recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento farmacológico. Dos de los cuatro ensayos clínicos encontrados donde se evaluó la recurrencia de la enfermedad en adultos mayores (Gorwood et al., 2007; Klysner et al., 2002; Charles F. Reynolds et al., 2006; K. C. M. Wilson et al., 2003) si permitieron extraer información.

El primero de ellos (K. C. M. Wilson et al., 2003), fue el estudio que comparó sertralina contra placebo con seguimiento durante casi dos años, sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, la edad y depresiones más severas fueron predictivas de recurrencia. Cada aumento de 5 años en la edad demostró un riesgo 30 por ciento mayor (HR 1.30 IC 1.04–1.61), y el aumento de un punto en la escala MADRS (Montgomery-Asberg) antes de iniciar el tratamiento, adquiere un aumento de riesgo de recurrencia de un 11 por ciento (HR 1.11 IC 1.02-1.20).

El estudio de (Charles F. Reynolds et al., 2006) realizó primero una fase abierta en mayores de setenta años, donde administró paroxetina hasta lograr remisión, y posteriormente se aleatorizaron para continuar paroxetina mas psicoterapia versus placebo más psicoterapia

o manejo clínico con seguimiento a dos años para evaluar recurrencia. Al hacer un análisis de sensibilidad, se encontró que aquellos pacientes con puntajes de ansiedad más severa ($P = 0.04$), peor patrón de sueño, presencia de comorbilidades medicas más severas y numerosas ($P = 0.02$), predijeron un periodo de tiempo más corto libre de depresión después de la remisión inicial. El tener mayor número y severidad de enfermedades comórbidas aumentó el riesgo de recurrencia en un 17 por ciento (HR 1.17 IC 1.02-1.35).

También se encontró que aquellos pacientes que habían requerido dosis más altas para lograr la remisión de síntomas tenían mayor proporción de recurrencia durante el tratamiento de mantenimiento (74 por ciento) que aquellos que no requirieron aumento (29 por ciento). Sin embargo, los autores aclaran en una respuesta a una carta editorial (Bajbouj & Danker-Hopfe, 2006), que análisis adicionales revelaron como el efecto de la paroxetina en la prevención de la recurrencia fue independiente de la necesidad de aumento de dosis. Igualmente, la duración del episodio depresivo previo al inicio del tratamiento no tuvo un efecto significativo sobre el tiempo hasta la recurrencia ($P = 0,66$).

Tabla 46 Riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) pacientes adultos mayores con depresión, uso de antidepresivo y riesgo de recurrencia

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios RoB2 (Risk of Bias) pacientes adultos mayores con depresión, uso de antidepresivo y riesgo de recurrencia		
Atributo del estudio	(Charles F. Reynolds et al., 2006)	(K. C. M. Wilson et al., 2003)
Aleatorización de la secuencia de asignación	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la secuencia de asignación	Bajo	Bajo
Ciego para intervención asignada	Bajo	Bajo
Ciego para la evaluación de desenlaces	Bajo	Bajo
Evaluación completa de desenlaces	Incierto	Bajo
Reporte selectivo de desenlaces	Incierto	Incierto
Control de otros sesgos potenciales	Alto	Incierto
Riesgo de sesgo general	Alto Riesgo*	Bajo Riesgo

*En el ensayo clínico se permitió el uso de otros fármacos potenciadores para lograr remisión antidepresiva antes de llegar a evaluar la recurrencia.

4.5.3.1.1. Discusión

De los dos estudios encontrados, uno de ellos presenta una baja calidad (Tabla 46) por alto riesgo de sesgo de confusión (Charles F. Reynolds et al., 2006). En este estudio, de los 116 paciente que iniciaron la fase de mantenimiento, 38 habían recibido previamente terapia de potenciación con litio, nortriptilina o bupropion, y el tratamiento se mantuvo durante el

seguimiento. Por lo tanto, no podríamos confiar en que el efecto del tratamiento fue debido al uso de la paroxetina o la influencia de alguno de los otros fármacos usados.

Por lo tanto, si bien es escasa la información, sería apropiado tener en cuenta los resultados del estudio de (K. C. M. Wilson et al., 2003) por su bajo riesgo de sesgo. En este estudio, el aumento de la edad, junto a una mayor severidad del cuadro depresivo al inicio del tratamiento, se asociaron al riesgo de recaída durante el tratamiento farmacológico, lo cual es consistente con los hallazgos de otros estudios de tipo observacional (Jeuring et al., 2018; Licht-Strunk et al., 2007).

Teniendo en cuenta que las recaídas de un cuadro depresivo generan un alto costo, e implica nuevos riesgos, es apropiado aplicar recomendaciones a favor de hacer un seguimiento especial, en aquellos adultos mayores con depresiones severas y edad avanzada para evitar recurrencias. Sin embargo, faltan nuevos estudios que repliquen estos resultados, e impide tener mayor certeza sobre esta recomendación, ya que producto de un estudio con bajo riesgo de sesgo, del cual se extrae un resultado observacional. Se requieren más ensayos clínicos, que permitan identificar nuevos factores de mal pronósticos asociados a la recaída con el uso de antidepresivos en adultos mayores para poder prevenirlos.

4.5.3.1.2. Recomendación

En pacientes adultos mayores con antecedente depresión severa o edad avanzada al momento del diagnóstico inicial, que hayan remitido con el tratamiento antidepresivo, se recomienda hacer seguimiento mensual para detectar posibles recurrencias durante el primer año de tratamiento. (**Recomendación fuerte a favor, nivel bajo de certeza**).

Punto de buena práctica: Se recomienda al personal médico que se haga educación al paciente adulto mayor con depresión y su familiar, acerca de los síntomas de recaída durante el tratamiento antidepresivo.

5. LIMITACIONES

La técnica aplicada para la realización de este proyecto, se basa en la mitología GRADE, pero tiene algunas limitaciones que deben ser mencionadas. Fue llevado a cabo de manera individual y no se contó con un par para la búsqueda, selección y extracción de información, lo cual busca evitar sesgos. Igualmente, para la realización de las recomendaciones no se contó con un panel de expertos.

6. MODIFICACIONES AL PROTOCOLO

Junto con el asesor metodológico y temático, se decidió suprimir los desenlaces caídas y hospitalización dentro de las preguntas de investigación, considerando que se trata de un error en la pregunta, ya que el alto número de desenlaces dificulta la toma de decisiones. Por otro lado, ya que los demás desenlaces aquí revisados implican indirectamente un alto riesgo de hospitalización en un adulto mayor, este supondría un análisis redundante. En cuanto al desenlace caída, si bien es importante, se está evaluando también el riesgo de fractura, ambos están relacionados, es considerado crítico y más relevante por sus mismas consecuencias. La búsqueda se centró en fármacos ISRS y AD al tener presente que son los más usados para el tratamiento de la depresión, y no se evaluó otras posibilidades de antidepresivos.

7. APÉNDICE

Posterior a la sustentación de la tesis, fue realizados algunos ajustes al documento inicia:

- Se agregó un párrafo referente al mecanismo de acción de los antidepresivos. Página 14
- Se corrigieron los verbos hacia el pasado en relación con la metodología usada. Página 21-22
- Se agregó un párrafo donde se aclara el alcance de la guía. Página 20
- En cuanto al punto de la justificación para la resolución de los desenlaces caída y hospitalización, me permito aclarar que esto ya había sido comentado en el apartado modificaciones al protocolo. Página 94
- Fue agregada una nueva recomendación y redacción del estudio en relación al riesgo de fractura. Página 76 y 85
- Se añadió un párrafo donde se hace referencia a la sintomatología característica de las depresiones graves. Página 39

8. BIBLIOGRAFÍA

- Agüera-Ortiz, L., Claver-Martín, M. D., Franco-Fernández, M. D., López-Álvarez, J., Martín-Carrasco, M., Ramos-García, M. I., & Sánchez-Pérez, M. (2020). Depression in the Elderly. Consensus Statement of the Spanish Psychogeriatric Association. *Frontiers in Psychiatry, 11*.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00380>
- Alhawassi, T. M., Alatawi, W., & Alwhaibi, M. (2019). Prevalence of potentially inappropriate medications use among older adults and risk factors using the 2015 American Geriatrics Society Beers criteria. *BMC Geriatrics, 19*(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1168-1>
- Allard, P., Gram, L., Timdahl, K., Behnke, K., Hanson, M., & Sjøgaard, J. (2004). Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: A double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 19*(12), 1123-1130. <https://doi.org/10.1002/gps.1190>
- Almeida, O. P., Alfonso, H., Hankey, G. J., & Flicker, L. (2010). Depression, antidepressant use and mortality in later life: The Health In Men Study. *PloS One, 5*(6), e11266.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011266>
- American Psychological Association (APA). (2019). *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts American Psychological Association Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders*.
- Anglin, R., Yuan, Y., Moayyedi, P., Tse, F., Armstrong, D., & Leontiadis, G. I. (2014). Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: A systematic review and meta-analysis.

The American Journal of Gastroenterology, 109(6), 811-819.

<https://doi.org/10.1038/ajg.2014.82>

Artigas, F. (2013). Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology & Therapeutics*, 137(1), 119-131. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.09.006>

Avasthi, A., & Grover, S. (2018). Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(Suppl 3), S341-S362.

<https://doi.org/10.4103/0019-5545.224474>

Bains, J., Birks, J., & Denning, T. (2002). Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD003944.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944>

Bajbouj, M., & Danker-Hopfe, H. (2006). Maintenance treatment of depression in old age. *The New England Journal of Medicine*, 354(23), 2505-2506; author reply 2505-2506.

Bakken, M. S., Engeland, A., Engesæter, L. B., Ranhoff, A. H., Hunskaar, S., & Ruths, S. (2013).

Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: Data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. *Age and Ageing*, 42(4), 514-520. <https://doi.org/10.1093/ageing/aft009>

Banerjee, S., Hellier, J., Dewey, M., Romeo, R., Ballard, C., Baldwin, R., Bentham, P., Fox, C.,

Holmes, C., Katona, C., Knapp, M., Lawton, C., Lindsay, J., Livingston, G., McCrae, N.,

Moniz-Cook, E., Murray, J., Nurock, S., Orrell, M., ... Burns, A. (2011). Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 378(9789), 403-411.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60830-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60830-1)

Barbui, C., Esposito, E., & Cipriani, A. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of

suicide: A systematic review of observational studies. *CMAJ: Canadian Medical Association*

Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne, 180(3), 291-297.

<https://doi.org/10.1503/cmaj.081514>

Bobo, W. V., Grossardt, B. R., Lapid, M. I., Leung, J. G., Stoppel, C., Takahashi, P. Y., Hoel, R. W., Chang, Z., Lachner, C., Chauhan, M., Flowers, L., Brue, S. M., Frye, M. A., St Sauver, J., Rocca, W. A., & Sutor, B. (2019). Frequency and predictors of the potential overprescribing of antidepressants in elderly residents of a geographically defined U.S. population.

Pharmacology Research & Perspectives, 7(1), e00461. <https://doi.org/10.1002/prp2.461>

Boström, G., Hörnsten, C., Brännström, J., Conradsson, M., Nordström, P., Allard, P., Gustafson, Y., & Littbrand, H. (2016). Antidepressant use and mortality in very old people. *International Psychogeriatrics, 28(7), 1201-1210.*

<https://doi.org/10.1017/S104161021600048X>

Brännström, J., Lövheim, H., Gustafson, Y., & Nordström, P. (2019). Association Between Antidepressant Drug Use and Hip Fracture in Older People Before and After Treatment Initiation. *JAMA Psychiatry, 76(2), 172.* <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3679>

Brzezińska, A., Bourke, J., Rivera-Hernández, R., Tsolaki, M., Woźniak, J., & Kaźmierski, J. (2020). Depression in Dementia or Dementia in Depression? Systematic Review of Studies and Hypotheses. *Current Alzheimer Research, 17(1), 16-28.*

<https://doi.org/10.2174/1567205017666200217104114>

By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society, 67(4), 674-694.*

<https://doi.org/10.1111/jgs.15767>

Censo Nacional de Población y Vivienda 2018. (s. f.). Recuperado 5 de octubre de 2020, de

<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018>

- Cheng, Y.-L., Hu, H.-Y., Lin, X.-H., Luo, J.-C., Peng, Y.-L., Hou, M.-C., Lin, H.-C., & Lee, F.-Y. (2015). Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding. *Medicine*, *94*(46). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002022>
- Choi, J. W., Lee, K. S., & Han, E. (2021). Suicide risk within 1 year of dementia diagnosis in older adults: A nationwide retrospective cohort study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *46*(1), E119-E127. <https://doi.org/10.1503/jpn.190219>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *391*(10128), 1357-1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Corona, G., Giuliani, C., Parenti, G., Colombo, G. L., Sforza, A., Maggi, M., Forti, G., & Peri, A. (2016). The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*, *129*(8), 823-835.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.007>
- Corona, G., Norello, D., Parenti, G., Sforza, A., Maggi, M., & Peri, A. (2018). Hyponatremia, falls and bone fractures: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, *89*(4), 505-513. <https://doi.org/10.1111/cen.13790>
- Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., & Hippisley-Cox, J. (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: Population based cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *343*, d4551. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4551>
- Davies, L. E., Spiers, G., Kingston, A., Todd, A., Adamson, J., & Hanratty, B. (2020). Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *Journal of the*

American Medical Directors Association, 21(2), 181-187.

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.022>

- de Vasconcelos Cunha, U. G., Lopes Rocha, F., Avila de Melo, R., Alves Valle, E., de Souza Neto, J. J., Mendes Brega, R., Magalhães Scoralick, F., Araújo Silva, S., Martins de Oliveira, F., da Costa Júnior, A. L., Faria Alves, V. X., & Sakurai, E. (2007). A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(1), 36-41. <https://doi.org/10.1159/000102570>
- Diem, S. J., Blackwell, T. L., Stone, K. L., Cauley, J. A., Hillier, T. A., Haney, E. M., & Ensrud, K. E. (2011). Use of Antidepressant Medications and Risk of Fracture in Older Women. *Calcified tissue international*, 88(6), 476-484. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9481-5>
- Driscoll, H. C., Basinski, J., Mulsant, B. H., Butters, M. A., Dew, M. A., Houck, P. R., Mazumdar, S., Miller, M. D., Pollock, B. G., Stack, J. A., Schlernitzauer, M. A., & Reynolds, C. F. (2005). Late-onset major depression: Clinical and treatment-response variability. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 661-667. <https://doi.org/10.1002/gps.1334>
- Du, Y., Wolf, I.-K., Busch, M. A., & Knopf, H. (2019). Associations between the use of specific psychotropic drugs and all-cause mortality among older adults in Germany: Results of the mortality follow-up of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *PloS One*, 14(1), e0210695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210695>
- Dudas, R., Malouf, R., McCleery, J., & Dening, T. (2018). Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD003944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944.pub2>
- Emeny, R. T., Chang, C.-H., Skinner, J., O'Malley, A. J., Smith, J., Chakraborti, G., Rosen, C. J., & Morden, N. E. (2019). Association of Receiving Multiple, Concurrent Fracture-Associated

Drugs With Hip Fracture Risk. *JAMA Network Open*, 2(11), e1915348.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.15348>

Enache, D., Fereshtehnejad, S.-M., Kåreholt, I., Cermakova, P., Garcia-Ptacek, S., Johnell, K., Religa, D., Jelic, V., Winblad, B., Ballard, C., Aarsland, D., Fastbom, J., & Eriksdotter, M. (2016).

Antidepressants and mortality risk in a dementia cohort: Data from SveDem, the Swedish Dementia Registry. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(5), 430-440.

<https://doi.org/10.1111/acps.12630>

Eom, C.-S., Lee, H.-K., Ye, S., Park, S. M., & Cho, K.-H. (2012). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27(5), 1186-1195. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1554>

Fabian, T. J., Amico, J. A., Kroboth, P. D., Mulsant, B. H., Corey, S. E., Begley, A. E., Bensasi, S. G., Weber, E., Dew, M. A., Reynolds, C. F., & Pollock, B. G. (2004). Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: A 12-week prospective study. *Archives of Internal Medicine*, 164(3), 327-332. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.3.327>

Farmand, S., Lindh, J. D., Calissendorff, J., Skov, J., Falhammar, H., Nathanson, D., & Mannheimer, B. (2018). Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *The American Journal of Medicine*, 131(1), 56-63.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.025>

Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K. C., Shapiro, S., Healy, D., Hebert, P., & Hutton, B. (2005). Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ : British Medical Journal*, 330(7488), 396.

- Furukawa, T. A., Cipriani, A., Cowen, P. J., Leucht, S., Egger, M., & Salanti, G. (2019). Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: A systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 6(7), 601-609. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30217-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30217-2)
- Gandhi, S., Shariff, S. Z., Al-Jaishi, A., Reiss, J. P., Mamdani, M. M., Hackam, D. G., Li, L., McArthur, E., Weir, M. A., & Garg, A. X. (2017). Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 69(1), 87-96. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.020>
- González Quiñones, J. C. (2017). Resumen: «Sabe Colombia 2015: Estudio Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento». *Carta Comunitaria*, 25(144), 24.
- Gorwood, P., Weiller, E., Lemming, O., & Katona, C. (2007). Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(7), 581-593. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000240823.94522.4c>
- Gøtzsche, P. C., & Dinnage, O. (2020). What have antidepressants been tested for? A systematic review. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 31(3), 157-163. <https://doi.org/10.3233/JRS-200006>
- Grayson, L., & Thomas, A. (2013). A systematic review comparing clinical features in early age at onset and late age at onset late-life depression. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.021>
- Gutiérrez-Rojas, L., Porrás-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N., & Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: A systematic review. *Revista*

Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999). <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>

Hedna, K., Andersson Sundell, K., Hensing, G., Skoog, I., Gustavsson, S., & Waern, M. (2018). Late-life suicidal behaviours among new users of antidepressants: A prospective population-based study of sociodemographic and gender factors in those aged 75 and above. *BMJ Open*, *8*(10). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022703>

Hedna, K., Hensing, G., Skoog, I., Fastbom, J., & Waern, M. (2020). Sociodemographic and gender determinants of late-life suicide in users and non-users of antidepressants. *The European Journal of Public Health*, *30*(5), 958-964. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa114>

Hedrick, R., Korouri, S., Tadros, E., Darwish, T., Cortez, V., Triay, D., Pasini, M., Olanisa, L., Herrera, N., Hanna, S., Kimchi, A., Hamilton, M., Danovitch, I., & IsHak, W. W. (2020). The impact of antidepressants on depressive symptom severity, quality of life, morbidity, and mortality in heart failure: A systematic review. *Drugs in Context*, *9*. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-4>

Hegeman, J. M., Kok, R. M., Mast, R. C. van der, & Giltay, E. J. (2012). Phenomenology of depression in older compared with younger adults: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *200*(4), 275-281. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.095950>

Hengartner, M. P., Amendola, S., Kaminski, J. A., Kindler, S., Bschor, T., & Plöderl, M. (2020). Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and new-generation serotonergic-noradrenergic antidepressants in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *MedRxiv*, 2020.05.11.20098178. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20098178>

Henssler, J., Kurschus, M., Franklin, J., Bschor, T., & Baethge, C. (2018). Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11470>
- Jeuring, H. W., Stek, M. L., Huisman, M., Oude Voshaar, R. C., Naarding, P., Collard, R. M., van der Mast, R. C., Kok, R. M., Beekman, A. T. F., & Comijs, H. C. (2018). A Six-Year Prospective Study of the Prognosis and Predictors in Patients With Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 26(9), 985-997. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.05.005>
- Jiang, H.-Y., Chen, H.-Z., Hu, X.-J., Yu, Z.-H., Yang, W., Deng, M., Zhang, Y.-H., & Ruan, B. (2015). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13(1), 42-50.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.021>
- Kasper, S., de Swart, H., & Friis Andersen, H. (2005). Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 13(10), 884-891. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.10.884>
- Katona, C., Hansen, T., & Olsen, C. K. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder: *International Clinical Psychopharmacology*, 27(4), 215-223. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283542457>
- Khanassov, V., Hu, J., Reeves, D., & van Marwijk, H. (2018). Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(12), 1688-1708. <https://doi.org/10.1002/gps.4974>

- Klysner, R., Bent-Hansen, J., Hansen, H. L., Lunde, M., Pleidrup, E., Poulsen, D. L., Andersen, M., & Petersen, H. E. H. (2002). Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: Placebo-controlled study of maintenance therapy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *181*, 29-35.
<https://doi.org/10.1192/bjp.181.1.29>
- Kok, R. M., Nolen, W. A., & Heeren, T. J. (2012). Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, *141*(2-3), 103-115.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.036>
- KoKoAung, E., Cavenett, S., McArthur, A., & Aromataris, E. (2015). The association between suicidality and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in older people with major depression: A systematic review. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, *13*(3), 174-205. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-2272>
- Kollhorst, B., Jobski, K., Krappweis, J., Schink, T., Garbe, E., & Schmedt, N. (2019). Antidepressants and the risk of death in older patients with depression: A population-based cohort study. *PLOS ONE*, *14*(4), e0215289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215289>
- Krause, M., Gutsmedl, K., Bighelli, I., Schneider-Thoma, J., Chaimani, A., & Leucht, S. (2019). Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *29*(9), 1003-1022.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.07.130>
- Kumar, M., Bajpai, R., Shaik, A. R., Srivastava, S., & Vohora, D. (2020). Alliance between selective serotonin reuptake inhibitors and fracture risk: An updated systematic review and meta-

analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(10), 1373-1392.

<https://doi.org/10.1007/s00228-020-02893-1>

- Kuring, J. K., Mathias, J. L., & Ward, L. (2018). Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 28(4), 393-416. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9396-2>
- Lam, R. W., Kennedy, S. H., Grigoriadis, S., McIntyre, R. S., Milev, R., Ramasubbu, R., Parikh, S. V., Patten, S. B., & Ravindran, A. V. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults.: III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*, 117, S26-S43. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.041>
- Lanteigne, A., Sheu, Y., Stürmer, T., Pate, V., Azrael, D., Swanson, S. A., & Miller, M. (2015). Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Risk of Fractures: A new-user cohort study among US adults aged 50 and older. *CNS drugs*, 29(3), 245-252. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0231-5>
- Leach, M. J., Pratt, N. L., & Roughead, E. E. (2017). Risk of Hip Fracture in Older People Using Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Psychoactive Medicines Concurrently: A Matched Case-Control Study in Australia. *Drugs - Real World Outcomes*, 4(2), 87-96. <https://doi.org/10.1007/s40801-017-0107-8>
- Leipzig, R. M., Cumming, R. G., & Tinetti, M. E. (1999). Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(1), 30-39. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01898.x>
- Leth-Møller, K. B., Hansen, A. H., Torstensson, M., Andersen, S. E., Ødum, L., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., & Holm, E. A. (2016). Antidepressants and the risk of hyponatremia: A Danish

register-based population study. *BMJ Open*, 6(5), e011200.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011200>

Li, J.-Q., Tan, L., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Zhao, Q.-F., Wang, J., Jiang, T., & Yu, J.-T.

(2016). Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to

Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of*

Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 87(5), 476-484. [https://doi.org/10.1136/jnnp-](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310095)

2014-310095

Licht-Strunk, E., van der Windt, D. A., van Marwijk, H. W., de Haan, M., & Beekman, A. T. (2007).

The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A

systematic review. *Family Practice*, 24(2), 168-180.

<https://doi.org/10.1093/fampra/cml071>

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A.,

Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R.,

Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia

prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*,

396(10248), 413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

Loke, Y. K., Trivedi, A. N., & Singh, S. (2007). Meta-analysis: Gastrointestinal bleeding due to

interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-

inflammatory drugs: META-ANALYSIS: GASTROINTESTINAL BLEEDING WITH SSRIS AND

NSAID. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27(1), 31-40.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03541.x>

Lombardi, G., Ferraro, P. M., Calvaruso, L., Naticchia, A., D'Alonzo, S., & Gambaro, G. (2019).

Sodium Fluctuations and Mortality in a General Hospitalized Population. *Kidney & Blood*

Pressure Research, 44(4), 604-614. <https://doi.org/10.1159/000500916>

- Luppa, M., Sikorski, C., Luck, T., Ehreke, L., Konnopka, A., Wiese, B., Weyerer, S., König, H.-H., & Riedel-Heller, S. G. (2012). Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life—Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 136*(3), 212-221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.033>
- Luzecky, M. H., Burman, K. D., & Schultz, E. R. (1974). The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. *Southern Medical Journal, 67*(4), 495-497. <https://doi.org/10.1097/00007611-197404000-00027>
- Lyketsos, C. G., DelCampo, L., Steinberg, M., Miles, Q., Steele, C. D., Munro, C., Baker, A. S., Sheppard, J.-M. E., Frangakis, C., Brandt, J., & Rabins, P. V. (2003). Treating depression in Alzheimer disease: Efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Archives of General Psychiatry, 60*(7), 737-746. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.737>
- Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., & Nobrega, J. N. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 38*, 173-192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>
- Mallery, L., MacLeod, T., Allen, M., McLean-Veysey, P., Rodney-Cail, N., Bezanson, E., Steeves, B., LeBlanc, C., & Moorhouse, P. (2019). Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: Questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatrics, 19*(1), 306. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1327-4>
- Mannesse, C. K., Vondeling, A. M., van Marum, R. J., van Solinge, W. W., Egberts, T. C. G., & Jansen, P. A. F. (2013). Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other

settings over four decades: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 165-173.

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.006>

Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. (2013). *Guía de práctica clínica Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.*

https://medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias_2013/gpc_22prof_sal_depre.pdf

Mitchell, A. J., & Subramaniam, H. (2005). Prognosis of depression in old age compared to middle age: A systematic review of comparative studies. *The American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1588-1601. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1588>

Mottram, P., Wilson, K., & Strobl, J. (2006). Antidepressants for depressed elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD003491.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003491.pub2>

Movig, K. L. L., Leufkens, H. G. M., Lenderink, A. W., & Egberts, A. C. G. (2002). Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58(2), 143-148.

<https://doi.org/10.1007/s00228-002-0438-5>

Mukai, Y., & Tampi, R. R. (2009). Treatment of depression in the elderly: A review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clinical Therapeutics*, 31(5), 945-961. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.016>

Murthy, K., Ondrey, G. J., Malkani, N., Raman, G., Hodge, M. B., Marcantonio, A. J., & Verbalis, J. G. (2019). THE EFFECTS OF HYPONATREMIA ON BONE DENSITY AND FRACTURES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Endocrine Practice: Official Journal of the*

American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 25(4), 366-378. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0499>

Nelson, J. C., Delucchi, K., & Schneider, L. S. (2008a). Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: A meta-analysis of the evidence. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 16(7), 558-567. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181693288>

Nelson, J. C., Delucchi, K., & Schneider, L. S. (2008b). Efficacy of Second Generation Antidepressants in Late-Life Depression: A Meta-Analysis of the Evidence. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 558-567. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000308883.64832.ed>

Nelson, J. C., & Devanand, D. P. (2011). A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(4), 577-585. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03355.x>

Nervenheilkunde (DGPPN), D. G. F. P., Psychotherapie Und, & Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ). (2015). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression—Langfassung, 2. Auflage* [Text/pdf]. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>

Oderda, L. H., Young, J. R., Asche, C. V., & Pepper, G. A. (2012). Psychotropic-related hip fractures: Meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *The Annals of Pharmacotherapy*, 46(7-8), 917-928. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q589>

- Oka, Y., Okamoto, K., Kawashita, N., Shirakuni, Y., & Takagi, T. (2014). Meta-analysis of the Risk of Upper Gastrointestinal Hemorrhage with Combination Therapy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37(6), 947-953. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00885>
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age and Ageing*, 44(2), 213-218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
- Orgeta, V., Tabet, N., Nilforooshan, R., & Howard, R. (2017). Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 58(3), 725-733. <https://doi.org/10.3233/JAD-161247>
- Peeters, C. M. M., Visser, E., Van de Ree, C. L. P., Gosens, T., Den Oudsten, B. L., & De Vries, J. (2016). Quality of life after hip fracture in the elderly: A systematic literature review. *Injury*, 47(7), 1369-1382. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.04.018>
- Pohl, P., Nordin, E., Lundquist, A., Bergström, U., & Lundin-Olsson, L. (2014). Community-dwelling older people with an injurious fall are likely to sustain new injurious falls within 5 years—A prospective long-term follow-up study. *BMC Geriatrics*, 14, 120. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-120>
- Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition*
Clinical Practice Guidelines. (s. f.). Guideline Central. Recuperado 12 de octubre de 2020, de <https://www.guidelinecentral.com/summaries/practice-guideline-for-the-treatment-of-patients-with-major-depressive-disorder-third-edition/>
- Prieto-Alhambra, D., Petri, H., Goldenberg, J. S. B., Khong, T. P., Klungel, O. H., Robinson, N. J., & de Vries, F. (2014). Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. *Osteoporosis International: A Journal Established as*

Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 25(3), 847-855.

<https://doi.org/10.1007/s00198-013-2612-2>

Rabenda, V., Nicolet, D., Beaudart, C., Bruyère, O., & Reginster, J.-Y. (2013). Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: A meta-analysis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(1), 121-137.

<https://doi.org/10.1007/s00198-012-2015-9>

Rajeswaran, T., Plymen, C. M., & Doherty, A. M. (2018). The effect of antidepressant medications in the management of heart failure on outcomes: Mortality, cardiovascular function and depression - a systematic review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*,

22(3), 164-169. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1401085>

Raskin, J., Wiltse, C. G., Dinkel, J. J., Walker, D. J., Desai, D., & Katona, C. (2008). Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 32-38.

<https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318160738e>

Reynolds, C. F., Dew, M. A., Frank, E., Begley, A. E., Miller, M. D., Cornes, C., Mazumdar, S., Perel, J. M., & Kupfer, D. J. (1998). Effects of age at onset of first lifetime episode of recurrent major depression on treatment response and illness course in elderly patients. *The American Journal of Psychiatry*, 155(6), 795-799. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.6.795>

Reynolds, Charles F., Dew, M. A., Pollock, B. G., Mulsant, B. H., Frank, E., Miller, M. D., Houck, P. R.,

Mazumdar, S., Butters, M. A., Stack, J. A., Schlernitzauer, M. A., Whyte, E. M., Gildengers, A., Karp, J., Lenze, E., Szanto, K., Bensasi, S., & Kupfer, D. J. (2006). Maintenance treatment

of major depression in old age. *The New England Journal of Medicine*, 354(11), 1130-1138.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa052619>

Robinson, M., Oakes, T. M., Raskin, J., Liu, P., Shoemaker, S., & Nelson, J. C. (2014). Acute and Long-term Treatment of Late-Life Major Depressive Disorder: Duloxetine Versus Placebo. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(1), 34-45.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.019>

Rosenberg, P. B., Drye, L. T., Martin, B. K., Frangakis, C., Mintzer, J. E., Weintraub, D., Porsteinsson, A. P., Schneider, L. S., Rabins, P. V., Munro, C. A., Meinert, C. L., & Lyketsos, C. G. (2010). Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 18(2), 136-145. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181c796eb>

Ryan, J., Carriere, I., Ritchie, K., Stewart, R., Toulemonde, G., Dartigues, J.-F., Tzourio, C., & Ancelin, M.-L. (2008). Late-life depression and mortality: Influence of gender and antidepressant use. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(1), 12-18.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.039164>

Schatzberg, A., & Roose, S. (2006). A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 14(4), 361-370. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000194645.70869.3b>

Seitz, D. P., Adunuri, N., Gill, S. S., Gruneir, A., Herrmann, N., & Rochon, P. (2011). Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD008191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008191.pub2>

Seppala, L. J., Wermelink, A. M. A. T., de Vries, M., Ploegmakers, K. J., van de Glind, E. M. M., Daams, J. G., van der Velde, N., & EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing

- drugs. (2018). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *Journal of the American Medical Directors Association, 19*(4), 371.e11-371.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>
- Seyfried, L. S., Kales, H. C., Ignacio, R. V., Conwell, Y., & Valenstein, M. (2011). Predictors of suicide in patients with dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 7*(6), 567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.01.006>
- Sjöberg, L., Karlsson, B., Atti, A.-R., Skoog, I., Fratiglioni, L., & Wang, H.-X. (2017). Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *Journal of Affective Disorders, 221*, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.011>
- Smith, D., Dempster, C., Glanville, J., Freemantle, N., & Anderson, I. (2002). Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 180*, 396-404. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.5.396>
- Tedeschini, E., Levkovitz, Y., Iovieno, N., Ameral, V. E., Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2011). Efficacy of antidepressants for late-life depression: A meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *The Journal of Clinical Psychiatry, 72*(12), 1660-1668. <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06531>
- Tham, A., Jonsson, U., Andersson, G., Söderlund, A., Allard, P., & Bertilsson, G. (2016a). Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder—A systematic review and a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 205*, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.013>
- Tham, A., Jonsson, U., Andersson, G., Söderlund, A., Allard, P., & Bertilsson, G. (2016b). Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive

- disorder—A systematic review and a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 205, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.013>
- Thompson, S., Herrmann, N., Rapoport, M. J., & Lanctôt, K. L. (2007). Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: A metaanalysis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 52(4), 248-255. <https://doi.org/10.1177/070674370705200407>
- Thorlund, K., Druyts, E., Wu, P., Balijepalli, C., Keohane, D., & Mills, E. (2015). Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: A network meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(5), 1002-1009. <https://doi.org/10.1111/jgs.13395>
- Torvinen-Kiiskinen, S., Tolppanen, A.-M., Koponen, M., Tanskanen, A., Tiihonen, J., Hartikainen, S., & Taipale, H. (2017). Antidepressant use and risk of hip fractures among community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(12), e107-e115. <https://doi.org/10.1002/gps.4667>
- Upala, S., & Sanguankeo, A. (2016). Association Between Hyponatremia, Osteoporosis, and Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(4), 1880-1886. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4228>
- Vida, S., Des Rosiers, P., Carrier, L., & Gauthier, S. (1994). Prevalence of depression in Alzheimer's disease and validity of Research Diagnostic Criteria. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7(4), 238-244. <https://doi.org/10.1177/089198879400700409>
- Watt, J. A., Goodarzi, Z., Veroniki, A. A., Nincic, V., Khan, P. A., Ghassemi, M., Thompson, Y., Lai, Y., Treister, V., Tricco, A. C., & Straus, S. E. (2020). Safety of pharmacologic interventions for neuropsychiatric symptoms in dementia: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 20. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01607-7>

WHO | *The global burden of disease: 2004 update*. (s. f.). WHO; World Health Organization.

Recuperado 11 de octubre de 2020, de

https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/

Wilkinson, P., & Izmeth, Z. (2012). Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD006727.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006727.pub2>

Wilkinson, P., & Izmeth, Z. (2016). Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD006727.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006727.pub3>

Wilson, K. C. M., Mottram, P. G., Ashworth, L., & Abou-Saleh, M. T. (2003). Older community residents with depression: Long-term treatment with sertraline: Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The British Journal of Psychiatry*, 182(6), 492-497.

<https://doi.org/10.1192/bjp.182.6.492>

Wilson, K., Mottram, P. G., Sivananthan, A., & Nightingale, A. (2001). Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001(1).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000561>

World Population Prospects—Population Division—United Nations. (s. f.). Recuperado 5 de octubre de 2020, de <https://population.un.org/wpp/>

Zhou, C., Fang, L., Chen, Y., Zhong, J., Wang, H., & Xie, P. (2018). Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis.

Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 29(6), 1243-1251. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4413-0>

Ziere, G., Dieleman, J. P., van der Cammen, T. J. M., Hofman, A., Pols, H. A. P., & Stricker, B. H. C. (2008). Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(4), 411-417. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31817e0ecb>