

ESTUDIOS ORIGINALES

Intervenciones para la prevención de la recaída y la recurrencia del trastorno depresivo en niños y adolescentes (revisión)

Interventions for preventing relapse and recurrence of a depressive disorder in children and adolescents (review)

Alba Márquez García

Graduada en Enfermería. Posgraduada en Emergencias Extrahospitalarias, Máster en Formación del Profesorado y en Investigación Sociosanitaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

FECHA DE RECEPCIÓN: 20/01/2025. FECHA DE ACEPTACIÓN: 21/04/2025. FECHA DE PUBLICACIÓN: 31/07/2025.

DOI: <https://doi.org/10.60108/ce.375>

Cómo citar este artículo: Márquez García, A., Intervenciones para la prevención de la recaída y la recurrencia del trastorno depresivo en niños y adolescentes (revisión). Conocimiento Enfermero 29 (2025): 59-79.

Disponible en: <http://www.conocimientoenfermero.es>

RESUMEN

Introducción. Según la OMS, la depresión es uno de los trastornos mentales más comunes en todo el mundo, afectando a más de 280 millones de personas a nivel mundial y al 20% de los adolescentes aproximadamente. Se ha observado un aumento en la prevalencia de la depresión en la adolescencia tardía, y se estima que el 40% sufre recaídas después del primer episodio de MDD.

Objetivo. Actualizar el metaanálisis realizado por Cox [1], para examinar nuevos ensayos publicados acerca de la eficacia de las intervenciones farmacológicas y psicológicas para reducir la recaída y recurrencia de MDD en niños y adolescentes.

Metodología. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, PsycINFO y CENTRAL. Se incluyeron los ECA que analizaban la eficacia de intervenciones farmacológicas o psicoterapia para la prevención de un episodio de MDD en niños y adolescentes. Los participantes tenían que haber sido diagnosticados de MDD y ser menores de 25 años.

Resultados. Tres ensayos fueron incluidos en el metaanálisis. Dos compararon el efecto de la medicación antidepresiva versus combinación de medicación antidepresiva y psicoterapia, evidenciando una mayor efectividad del tratamiento combinado. Uno confrontó la medicación antidepresiva versus placebo, demostrando una mayor eficacia del tratamiento farmacológico.

Discusión. La depresión adolescente es un problema de salud mental importante a nivel mundial. Se objetiva la necesidad de realizar ensayos más rigurosos, buscando coherencia en los resultados obtenidos, para ayudar a instaurar el mejor tratamiento antidepresivo en función de las características de cada adolescente.

Palabras clave: adolescente; depresión; niño; prevención; recurrencia.

ABSTRACT

Introduction. According to the WHO, depression is one of the most common mental disorders worldwide, affecting over 280 million people globally and approximately 20% of adolescents. An increase in the prevalence of depression in late adolescence has been observed, with an estimated 40% experiencing relapses after the first episode of MDD.

Objective. Updated meta-analysis based on the study conducted by Cox [1], to examine new trials published regarding the effectiveness of pharmacological and psychological interventions in reducing relapse and recurrence of MDD in children and adolescents.

Methodology. A search was conducted in the databases of MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, and CENTRAL. We included RCTs examining the effectiveness of pharmacological interventions or psychotherapy for the prevention of an episode of MDD in children and adolescents. Participants had to have been diagnosed with MDD and be under 25 years of age.

Results. Three trials were included in the meta-analysis. Two compared the effect of antidepressant medication versus a combination of antidepressant medication and psychotherapy, demonstrating greater effectiveness of the combined treatment. One compared antidepressant medication versus placebo, showing greater efficacy of pharmacological treatment.

Discussion. Teenage depression is a significant mental health issue globally. There is an observed need for conducting more rigorous trials, aiming for consistency in the results obtained, to help establish the best antidepressant treatment based on the characteristics of each teenager.

Keywords: adolescent; depression; child; prevention; recurrence.

ABREVIATURAS

AABFT: Terapia Familiar Basada en el Apego

AO: Sólo Evaluación

BDI-I: Escala de Depresión de Beck

CBP: Psicoterapia Cognitiva Conductual

CCT: Terapia Centrada en el Niño

CDRS-R: Escala de Depresión para Niños Revisada

CES-D: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos

CGAS: Escala de Evaluación Global para Menores

CGI-I: Escala de impresión Clínica Global

C-SSRS: Escala de Clasificación de la Gravedad del Suicidio de Columbia

DD: Distimia

DFD: Días Libres de Depresión

DSR: Escala de Días Libres de Depresión

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EEUU: Estados Unidos

FB-IPT: Psicoterapia Interpersonal Basada en la Familia

FFT-CD: Psicoterapia Centrada en la Familia

GRID-HAMD: Escala de Clasificación de Depresión de Hamilton

HTA: Hipertensión Arterial

ICBT: Terapia Cognitiva Conductual Basada en Internet

IMAO: Inhibidores de la Monoaminoxidasa

IPDT: Terapia Psicodinámica Basada en Internet

K-SADS: Escala para la Evaluación de la Depresión y la Esquizofrenia en Niños

K-SADS-P/L: Escala para la Evaluación de la Depresión y la Esquizofrenia en Niños (Versión Actual y de por Vida)

MDD: Diagnóstico de Depresión Mayor

MFQ-C/P: Cuestionario sobre el Estado de Ánimo y los Sentimientos

MYM: Domina tu Estado de Ánimo

PI: Psicoterapia Individual

RADS: Escala de Depresión de Reynolds

RFCBT: Terapia Cognitiva Conductual Basada en la Rumia

RRS: Escala de Respuestas Rumiativas

SCID-I/P: Entrevista clínica semiestructurada basada en el eje I del DSM-V

SIQ-Jr: Cuestionario Ideación Suicida

SOFTAD: Substance use Outcomes Following Treatment for Adolescent Depression

TADS: Treatment for Adolescents with Depression Study

TAU: Tratamiento Habitual

TCC: Terapia Cognitivo Conductual

TEA: Trastorno del Espectro Autista

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo

TORDIA: Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents

UC: Terapia Habitual

1. Introducción

Los trastornos depresivos son un problema de salud mental que afectan a personas de todas las edades y de todas las regiones del mundo. Dentro de estos, se encuentra el Trastorno Depresivo Mayor (MDD, por sus siglas en inglés), que engloba una serie de síntomas con presencia diaria, como “un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades, pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, pensamientos de muerte recurrentes o comportamientos relacionados con el suicidio” [2]. Por otro lado, también se engloba dentro de los trastornos depresivos la distimia (DD, por sus siglas en inglés), similar al MDD, pero con síntomas que no están presentes todos los días, sino que aparecen más días de los que están ausentes [2]. A nivel global, los trastornos depresivos representan una carga significativa para la salud pública y la calidad de vida de las personas [3].

Según la OMS, la depresión es uno de los trastornos mentales más comunes en todo el mundo. Se estima que más de 280 millones de personas padecen depresión en la actualidad, lo que representa aproximadamente el 3.8% de la población global. Además, la MDD y DD son etiologías conocidas de otros problemas de salud mental, como el suicidio. Los últimos datos apuntan a que, anualmente, se suicidan alrededor de 700.000 personas, y es la cuarta causa de muerte en el grupo de 15 a 29 años [4,5]. Esta ci-

fra tan alarmante refleja la magnitud del problema y su impacto en la salud y el bienestar de las personas.

La MDD es una afección multifactorial, y su origen puede variar de una persona a otra. Factores como la predisposición genética, desequilibrios químicos en el cerebro, experiencias traumáticas, estrés crónico, enfermedades médicas y factores socioeconómicos pueden contribuir al desarrollo de la depresión [6]. Además, los cambios en el estilo de vida y los desafíos relacionados con la pandemia de COVID-19 han agravado la carga de la depresión en todo el mundo [7].

La MDD no solo afecta la salud mental de las personas, sino que también genera una carga económica sustancial en términos de costos de atención médica, disminución de la productividad laboral y aumento de la mortalidad por suicidio. Además, la MDD puede tener efectos negativos en las relaciones personales, familiares y sociales, lo que subraya la importancia de su abordaje integral [8,9].

Actualmente, las estrategias en salud mental mundiales continúan enfocadas al tratamiento farmacológico y al ingreso de las personas que sufren estos problemas en centros psiquiátricos, es decir, continúan ancladas en el modelo médico psiquiátrico, en el que se realiza un diagnóstico diferencial de la enfermedad con un enfoque orgánico o biológico de la misma [8,10]. Esto se ve confirmado en los datos aportados por la OMS en el Informe Mundial de Salud Mental [8], en el que hace hincapié en que, en los países de ingresos medianos, más del 70% del gasto invertido en salud mental, va destinado a los hospitales psiquiátricos, mientras que la mitad de la población mundial tiene un ratio psiquiatra-habitante de 1:200.000, lo que imposi-

bilita a la sociedad avanzar hasta un modelo psiquiátrico más holístico, que tenga en cuenta al paciente como un ser biopsicosocial.

1.1. Depresión adolescente

La MDD en adolescentes es una afección ampliamente reconocida que afecta a millones de jóvenes en todo el mundo. Según la OMS, se estima que la depresión es la principal causa de discapacidad entre los adolescentes, y se calcula que el 1,1% de los adolescentes de 10 a 14 años y el 2,8% de los de 15 a 19 años experimentan síntomas significativos de depresión. La depresión en la adolescencia puede tener consecuencias graves, como el aumento del riesgo de suicidio, el deterioro académico y la disfunción social [4]. Los síntomas evaluados para diagnosticar este problema de salud mental son similares a los adultos, aunque incluye la aparición de irritabilidad en el apartado del estado de ánimo deprimido, y la no consecución del peso deseado en el apartado de la pérdida/ganancia de peso [2].

La evolución de los tratamientos farmacológicos para la MDD adolescente ha reflejado en gran medida el desarrollo de los tratamientos para la depresión en adultos. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) se utilizaron en el pasado, pero debido a sus efectos secundarios y restricciones en el uso, se volvieron menos comunes en la población adolescente. En la actualidad, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, sertralina y escitalopram son el tratamiento farmacológico más común para adolescentes con esta patología. Estos medicamentos han demostrado ser eficaces y tienen menos efectos secundarios graves en comparación con sus predecesores [11].

Por otro lado, la psicoterapia desempeña un papel crucial en el tratamiento de la MDD adolescente. El enfoque terapéutico más ampliamente utilizado y estudiado es la Terapia Cognitivo Conductual (TCC). Esta psicoterapia se centra en identificar y cambiar patrones de pensamiento negativos y comportamientos da-

ñinos. La TCC ha demostrado ser eficaz en la reducción de los síntomas de la MDD en adolescentes [12].

1.2. Descripción de la condición

Según la OMS, se estima que la MDD afecta a aproximadamente el 20% de los adolescentes en todo el mundo en algún momento de sus vidas [4]. Las tasas de MDD suelen ser más altas en las adolescentes mujeres en comparación con los adolescentes varones. Esto puede deberse a factores biológicos, sociales y culturales que influyen en la expresión de los síntomas depresivos [13].

Los trastornos depresivos pueden comenzar en cualquier momento durante la adolescencia, que generalmente abarca desde los 10 hasta los 19 años. Sin embargo, la edad de inicio puede variar ampliamente. Algunos adolescentes pueden experimentar síntomas depresivos desde una edad temprana, mientras que otros pueden desarrollar depresión más tarde en la adolescencia [14,15]. Algunos estudios han encontrado un aumento en la prevalencia de la depresión en la adolescencia tardía, generalmente en torno a los 16 a 18 años [15,16]. Esto puede estar relacionado con los desafíos de transición a la edad adulta, como las presiones académicas y sociales.

La edad de inicio de la MDD en la adolescencia puede estar influenciada por varios factores, como antecedentes familiares de depresión, exposición a eventos traumáticos, factores genéticos y factores socioeconómicos. La presencia de factores de riesgo puede aumentar la probabilidad de que un adolescente desarrolle MDD a una edad más temprana [17].

La recurrencia de la MDD en adolescentes es un aspecto significativo de esta afección. Aunque algunos adolescentes pueden experimentar un episodio de MDD y recuperarse por completo, otros enfrentan recaídas. Los estudios han demostrado que los adolescentes que han experimentado un episodio de MDD tienen un mayor riesgo de enfrentar episodios recurrentes en el futuro [18]. La tasa de recurrencia puede variar, pero se estima que alrededor del 40% de

los adolescentes experimentan una recurrencia dentro de los dos años posteriores a un episodio inicial [19]. Varios factores pueden aumentar el riesgo de recurrencia en adolescentes, como antecedentes familiares de depresión, la gravedad del episodio inicial y la falta de tratamiento adecuado [19,20]. La recurrencia de la MDD en adolescentes es una preocupación adicional, y se necesita una atención específica en el seguimiento y la prevención de recaídas. La promoción de la salud mental, la educación sobre la MDD y el acceso a tratamientos efectivos son pasos cruciales para abordar este desafío en la salud de los adolescentes.

Para este análisis, cuyo objetivo principal es hacer una revisión de las intervenciones para la prevención de la recaída y recurrencia de un MDD en niños y adolescentes, y en concordancia con la revisión sistemática original, se tendrá en cuenta la terminología empleada por Cox (1), estableciendo la definición de un futuro episodio depresivo como recaída-recurrencia.

Los adolescentes que han experimentado dos o más episodios de MDD tienen un mayor riesgo de recaída en comparación con aquellos que han tenido un solo episodio. La recurrencia de la depresión en este grupo puede ser más frecuente y persistente, como demuestra el estudio de Solomon [21], que estima que el riesgo de recurrencia de la depresión se incrementa un 16% con cada episodio sucesivo.

La efectividad de la prevención de recaídas y el tratamiento continuo son aspectos críticos para reducir las tasas de recaída en adolescentes con un historial de múltiples episodios de depresión [22]. Esto puede incluir terapias de mantenimiento, medicamentos antidepresivos y la promoción de estrategias de afrontamiento saludables [23].

2. Objetivos

El objetivo de esta revisión fue actualizar la revisión sistemática realizada por Cox [1], para examinar nuevos ensayos publicados acerca de la eficacia de las intervenciones farmacológicas y psicológicas para reducir la recaída y recurrencia de MDD en niños y adolescentes.

En este análisis, al igual que en el original, se han incluido sólo participantes menores de 25 años, ya que el primer episodio de depresión suele aparecer antes de esta edad [15].

3. Metodología

Los criterios para considerar los estudios para esta revisión están desarrollados y especificados en la revisión sistemática publicada por Cox [1].

3.1. Diseño de estudio

Se han incluido dos tipos de diseño en la búsqueda de estudios. Por un lado, los sujetos que habían experimentado un episodio de MDD durante la fase aguda del tratamiento son seleccionados para participar en un ensayo clínico, y posteriormente asignados de manera aleatoria a una intervención destinada a prevenir la recaída o la recurrencia en una fase denominada mantenimiento o continuación, según el autor del ensayo [1]. Por otro lado, los participantes que han sido tratados durante la fase aguda de un episodio depresivo y que, sin reasignación al azar, tienen la opción de recibir intervenciones controladas a largo plazo o entrar en una fase en la que son libres de buscar cualquier tipo de intervención, incluso la opción de no recibir ninguna intervención. Durante esta etapa, se realiza un seguimiento a largo plazo en lo que se denomina observación naturalista, y se recopilan datos sobre recaídas y recurrencias en ambos grupos [1].

En el primer tipo de diseño, las fases de mantenimiento y continuación varían según el autor del ensayo, al igual que los criterios que necesitan los participantes para considerarse respondedores al tratamiento y poder ser aleatorizados. Por este motivo, se han tenido en cuenta las características informadas por cada uno de los autores.

El segundo tipo de ensayos no está incluido en el metaanálisis, aunque debido a la escasez de estudios obtenidos en la revisión sistemática, se han tenido en cuenta en los resultados para tener mayor cantidad de datos disponibles.

3.1.1. Participantes

Todos los participantes han sido niños y adolescentes de hasta 25 años de edad que han respondido o remitido de un episodio de MDD o DD.

El diagnóstico de MDD o DD debe ser realizado por un médico utilizando un método diagnóstico validado, como el manual DSM-V o el ICD-10.

Los criterios por los cuales se considera que un participante ha respondido o remitido de un episodio de MDD o DD varían entre los autores. Generalmente, “los criterios de respuesta o remisión deben haberse basado en una entrevista clínica que confirme la ausencia de síntomas depresivos durante un período de tiempo específico o en una puntuación por debajo de un punto de corte específico en una herramienta de evaluación validada y estandarizada” [1].

Esta revisión, al igual que la original, permitió que los participantes tuviesen comorbilidades con otros con otras patologías, a excepción del trastorno bipolar, la psicosis, una lesión cerebral orgánica, una afección médica grave o un coeficiente intelectual inferior a 70 [1].

3.1.2. Tipos de intervenciones

Al igual que en la revisión sistemática de Cox [1], se incluyó cualquier tipo de terapia farmacológica y de psicoterapia.

Se compararon los siguientes brazos de intervención: medicación vs placebo, medicación vs combinación de medicación con psicoterapia, medicación vs psicoterapia vs combinación de ambas vs placebo, psicoterapia vs psicoterapia, y psicoterapia vs tratamiento habitual.

3.1.3. Tipos de medidas de resultado

- **Resultados primarios**

Como resultado primario se incluyó únicamente la prevención de un segundo episodio de MDD, definido como los participantes que cumplieron los criterios de recaída según los hubiesen especificado los autores de los ensayos [1].

- **Resultados secundarios**

Los resultados secundarios incluyen el tiempo hasta la recaída, el funcionamiento en los ámbitos social, académico y calidad de vida, medido mediante la escala C-GAS u otra escala estandarizada y validada; los síntomas depresivos, medidos también en cualquier escala estandarizada y validada como la BDI, CDRS-R o HAM-D; el número de abandonos y los motivos de estos, la aparición de morbilidad secundaria, y las conductas relacionadas con el suicidio, tanto ideación como intento [1].

3.2. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

No se pudo realizar la búsqueda en la web del grupo CCDAN, ya que se encuentra inactiva actualmente. Sin embargo, sí que se mantuvieron las búsquedas en las otras bases de datos utilizadas en el estudio de Cox [1]: MEDLINE, EMBASE, psycINFO y CENTRAL. Esta búsqueda se realizó hasta mayo de 2023. La estrategia de búsqueda se puede consultar en Cox [1].

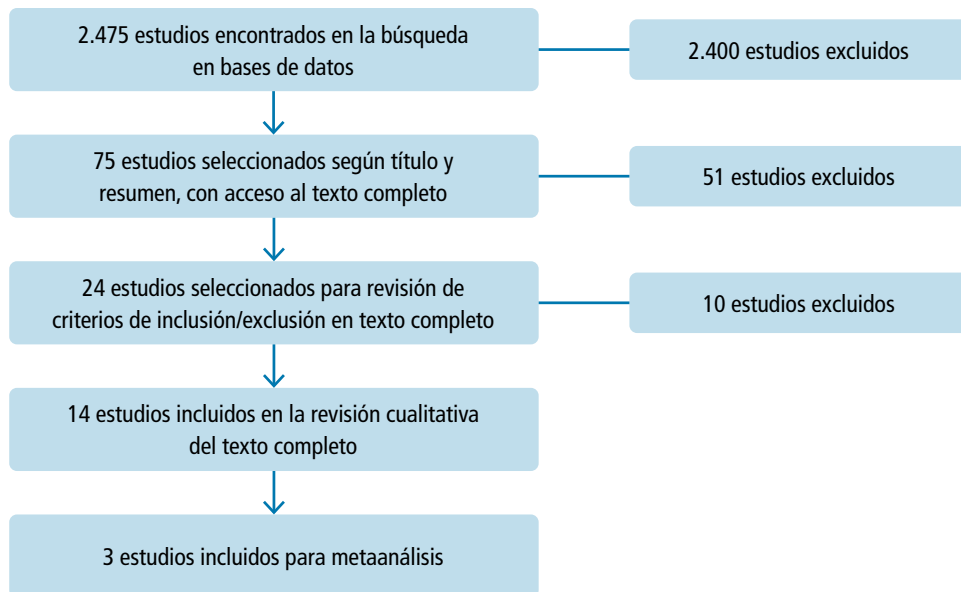
3.3. Recogida y análisis de datos

Toda la revisión se realizó de manera autónoma por la autora del estudio. A partir de la búsqueda inicial en las bases de datos, se revisaron los títulos y resúmenes de los ensayos encontrados. Después de esto, se examinó el texto completo de todos los estudios considerados de cierta relevancia para incluir en la revisión.

Por último, se seleccionaron los ensayos que podían ser incluidos en el metaanálisis.

3.3.1. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó según el “Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones” [24]. Este manual también se utilizó para la evaluación del riesgo de sesgo en la revisión sistemática original de Cox [1].

FIGURA 1. Diagrama de flujo de los resultados obtenidos.

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda realizada hasta junio de 2023 arrojó 2.475 resultados, de los cuales 2.400 se excluyeron según título y resumen. De los 75 estudios seleccionados, 51 fueron excluidos al analizar el texto completo por no cumplir los criterios de inclusión establecidos en el apartado metodología (figura 1).

Se analizaron los 24 estudios restantes y, de estos, 14 artículos fueron elegibles para su inclusión en la revisión cualitativa (figura 1).

Once ensayos se realizaron en EEUU, uno en Noruega [25], uno en Suecia [26] y uno en Países Bajos [27].

Tan sólo tres estudios, Emslie [28] y Kenard [29,30], aportaron datos suficientes en sus resultados para la inclusión en el análisis.

4.2. Estudios incluidos

4.2.1. Diseño

Todos los ensayos fueron ECA, y se incluyeron dentro de los diseños descritos en el apartado metodología de esta revisión.

En el primer tipo de diseño aceptado se incluyeron 4 estudios. En éstos, los participantes que responden o remiten de un episodio de MDD o DD durante la fase aguda, pasan a una fase de continuación o mantenimiento. Durante esta segunda fase, los sujetos son reasignados al azar para recibir una intervención para prevenir la recaída/recurrencia [28-31].

El segundo tipo de diseño estuvo compuesto por 10 estudios. En estos ensayos los sujetos reciben un tratamiento agudo para un episodio de MDD o DD, y luego pasaron a una fase de seguimiento naturalista a medio/largo plazo, o a una fase de continuación/mantenimiento, o a ambas, con evaluaciones de recaída/recurrencia durante el seguimiento. Por tanto, el paso de los participantes a la segunda fase del ensayo no dependió de la respuesta/remisión del episodio depresivo durante la fase aguda [25-27,32-38].

- **Prevención de la recaída/recurrencia después de la respuesta o remisión durante el tratamiento en fase aguda**

Cuatro estudios incluían en su diseño fases de continuación o mantenimiento, o ambas, con el objetivo de prevenir la recurrencia después de la respuesta inicial. Estos estudios incluyeron sólo a los participantes que

habían mostrado mejoría o remisión tras la fase inicial del tratamiento agudo [28-31].

Todos estos ensayos reasignaron al azar a los participantes al pasar a la fase de continuación o mantenimiento. En dos ensayos, el tratamiento de la fase aguda duró 6 semanas [28,29], tras lo cual los participantes ingresaron en una fase de mantenimiento de 6 meses, y fueron reasignados al azar a uno de los dos brazos de tratamiento. En otro de los ensayos, la fase aguda duró 12 semanas [30], seguida de una fase de mantenimiento de 6 meses en la que se aleatorizó la asignación de los sujetos a uno de los dos brazos de tratamiento. En el último ensayo no se especifica la duración de la fase aguda de tratamiento, ya que se trata de un estudio post-hoc, aunque sí se detalla la fase de mantenimiento de 12 semanas, con aleatorización de los participantes respondedores al tratamiento agudo [31]. De estos cuatro ensayos sólo uno añadió una fase de seguimiento naturalista posterior que duró 78 semanas [28].

Durante la fase aguda del tratamiento, tres ensayos trataron a los participantes con fluoxetina [28-30] y uno con selegilina [31]. Sólo los sujetos que respondieron parcial o totalmente al tratamiento durante esta fase aguda entraron en la fase de prevención de recaídas, descrita como “el periodo de mantenimiento después del cual los participantes han sido reasignados al azar a un brazo de tratamiento” [1].

Durante la fase de prevención de recaídas, dos ensayos compararon la medicación con una combinación de medicación y psicoterapia [28,29] y otros dos compararon la medicación con placebo [30,31]. Tres ensayos incluyeron ISRS, concretamente administraron fluoxetina [28-30], y uno IMAO, mediante parches de selegilina [31]. En los ensayos que contenían fluoxetina, la dosis de medicación varió entre los 10 y 40 mg/día, según la respuesta de cada sujeto al tratamiento en la fase aguda o en la fase de mantenimiento del tratamiento, y fueron administradas durante las visitas de seguimiento y evaluación al psiquiatra infantil.

El ensayo que administró los parches de

selegilina no realizó un seguimiento activo de estos sujetos, sino que se centró en describir el seguimiento a los participantes con placebo como brazo de tratamiento [31].

Los estudios que incluyeron una combinación de medicación y psicoterapia basaron esta última en la TCC [28,29]. Los sujetos recibieron entre 8 y 11 sesiones durante la fase de prevención de recaídas. En ambos casos, los terapeutas que impartían estas psicoterapias eran psicólogos expertos formados específicamente para esta materia [28,29].

Los tamaños de la muestra en la fase aguda del tratamiento variaron de 144 [28] a 200 participantes [29], sin tener en cuenta que no se encuentra disponible el número de participantes en la fase aguda del ensayo de Nakonezny [31]. En la fase de prevención de recaídas, este número osciló entre 102 [30] y 156 participantes [31]. Tres estudios incluyeron tanto niños como adolescentes entre 7 y 18 años [28-30], y uno incluyó sólo adolescentes de entre 12 y 17 años [31].

• Tratamiento agudo con seguimiento a medio/largo plazo de recaída-recurrencia

Diez ensayos incluyeron el tratamiento agudo de la depresión con un seguimiento a medio/largo plazo de la recaída/recurrencia o una fase de continuación o mantenimiento, o ambas.

Dentro de este diseño, cinco estudios realizaron un seguimiento naturalista de la recaída en los participantes que habían experimentado mejoría durante el tratamiento inicial, y no volvieron a reasignar al azar a los participantes a un tratamiento en la fase de prevención de recaídas [27,32,36-38].

El ensayo de Bessette [32] incluyó una fase aguda de 8 semanas en la que los participantes se asignaron al grupo tratamiento con psicoterapia o al grupo de sólo evaluación. Durante el periodo de seguimiento de dos años, no se especifica si los participantes de ambos grupos recibieron alguna terapia de prevención de recaídas. Los datos de las evaluaciones trimestrales durante la fase de seguimiento estuvieron comparados según grupo de tratamiento, y mostraron el nú-

mero de participantes que habían recaído o que habían experimentado síntomas depresivos a lo largo dicha fase.

Otros dos estudios describieron el seguimiento naturalista a largo plazo de dos ensayos publicados con anterioridad, como son el estudio TADS [36] y el estudio TORDIA [38]. En el ensayo SOFTAD [36], la fase de seguimiento se alargó hasta los 42 meses. Los participantes fueron reclutados del estudio TADS, aunque no fueron reasignados al azar a un brazo de tratamiento, sino que ellos mismos indicaron si estaban recibiendo medicación antidepresiva o psicoterapia, sin tener que coincidir con el tratamiento recibido durante el ensayo original. Las evaluaciones durante la fase de seguimiento fueron semestrales, y describieron el número de sujetos que se habían recuperado y que habían recaído, clasificados según la tasa de recuperación parcial o completa durante el ensayo TADS. Por otro lado, en el estudio de Vitiello [38], la fase de seguimiento tuvo una duración de 72 semanas tras finalizar el ensayo TORDIA. Durante esta fase, la mayor parte de los participantes continuaron en tratamiento con medicación antidepresiva, con tendencia a permanecer con la medicación asignada de forma aleatoria durante el estudio original. Aproximadamente la mitad de la muestra afirmó estar recibiendo psicoterapia, aunque las terapias informadas fueron heterogéneas. Sólo se efectuaron dos evaluaciones durante la fase de seguimiento, una en la semana 48 y otra en la semana 72, si bien la tasa de remisión no se comparó en función de los brazos de tratamiento asignados durante TORDIA, si lo hizo la tasa de recaída.

El ensayo de Tompson [37] se compuso de una fase aguda de 16 semanas en las que se asignó al azar a los participantes al grupo tratamiento con psicoterapia familiar o al grupo PI. La fase de seguimiento tuvo una duración de 52 semanas, y no se especifica si, durante la misma, los participantes continuaron recibiendo alguna terapia antidepresiva. Se realizaron dos evaluaciones, una en la semana 32 y otra en la 52, y en ambas se describen los resultados en función del grupo de trata-

miento asignado en la fase aguda. Cabe destacar que, en el ensayo, sólo se describe la intervención de psicoterapia familiar, mientras que la terapia PI queda superficialmente mencionada, y se presupone heterogénea.

En el ensayo Zanden [27] se administró psicoterapia en la fase aguda a un grupo de participantes aleatorizados para recibir esta intervención o sólo participar al grupo control. La fase aguda tuvo una duración de 6 semanas, seguida de una fase de seguimiento de 24 semanas. Durante esta fase, no se detalla si los participantes han continuado recibiendo psicoterapia. Las evaluaciones se realizaron en la semana 12 y 24, comparando los dos brazos de tratamiento según los resultados obtenidos en función de la intervención asignada.

En este diseño, otros dos estudios trataron a los participantes durante una fase aguda, seguida de una fase de continuación en la que se adaptó el tratamiento inicial [33,35]. En ambos ensayos, los participantes fueron aleatorizados para recibir 8 sesiones semanales de psicoterapia o continuar con su tratamiento habitual. Los participantes asignados al grupo de psicoterapia entraron posteriormente a una fase de prevención de recaídas en la que recibieron otras 6 sesiones mensuales. A ambos grupos de participantes se les permitió buscar tratamiento externo. En cuanto a la fase de seguimiento posterior, Brent [33] propuso un periodo de 75 meses, con evaluaciones en el mes 21, 33, y 75; mientras que el periodo de seguimiento de Garber [35] tuvo una duración de 33 meses, con evaluaciones en el mes 9 y 33.

Por último, este diseño también abarca tres estudios que trataron a los participantes durante una fase aguda, y posteriormente al tratamiento, realizaron una evaluación comparativa de los dos brazos de tratamiento analizados [25,26,34]. Dos de ellos aleatorizaron a los participantes a dos grupos diferentes de psicoterapia [26,34], mientras que el otro comparó la psicoterapia contra el tratamiento habitual recibido por los sujetos [25]. La duración de la fase aguda osciló entre las 10 semanas [26] y las 16 semanas [25]. Los tres ensayos realizaron una evaluación final

al término de la fase aguda, comparando los brazos de tratamiento en función de la tasa de remisión y recaída, especificada en términos de aparición de síntomas depresivos.

Los diez ensayos emplearon psicoterapia. Ocho ensayos utilizaron TCC o alguna de sus variantes [26,27,32-36,38]. Tanto en el ensayo SOFTAD [36] como en el ensayo TORDIA [38], la TCC se ofreció como brazo de tratamiento en la fase aguda, pudiendo seguir con el tratamiento de forma opcional durante la fase de seguimiento incluida en este análisis. Dos estudios [26,34], también la describieron sólo en la fase aguda, ya que no existió fase de continuación tras esta fase inicial. Dos estudios emplearon la TCC tanto en la fase aguda como en la fase de continuación [33,35]. En ambos ensayos se impartieron 8 sesiones semanales de TCC durante la fase aguda, seguidas de 6 sesiones mensuales durante la fase de continuación. Por último, dos ensayos emplearon la TCC durante la fase aguda, durante 6-8 sesiones semanales, pero no indicaron si los participantes pudieron seguir beneficiándose de esta terapia en las fases consecutivas [27,32]. Las sesiones de TCC administradas en estos ensayos enfatizaron en la activación conductual, la reestructuración cognitiva y la resolución de problemas. Tres ensayos emplearon psicoterapia basada en la familia [25,34,37]. Dos estudios emplearon psicoterapia familiar únicamente en la fase aguda, ya que no existe fase posterior [25,34]. Otro ensayo administró la psicoterapia familiar durante la fase aguda, y no se especifica si durante la fase de seguimiento de este, los participantes asistieron a más sesiones de tratamiento [37]. El número de sesiones semanales impartidas en estos estudios oscilaron entre las 14 [34] y las 16 [25,37]. Un ensayo administró una psicoterapia dinámica basada en internet [26]. Durante esta terapia, los participantes "logran una mayor comprensión de la dinámica emocional de la depresión y adquieren competencias para disminuir la evitación emocional" [26]. Los sujetos recibieron un total de 10 sesiones semanales durante la fase aguda, antes de realizar la evaluación final del ensayo.

Tres ensayos indicaron que los terapeutas que impartieron la psicoterapia fueron capacitados mediante cursos específicos y supervisados semanalmente por terapeutas expertos en la materia a través del visionado de las sesiones grabadas en video o de las transcripciones de las estas [25,26,37]. En cuatro ensayos la psicoterapia fue administrada por terapeutas con experiencia en psicología clínica, con alto nivel de maestría y supervisados por médicos doctorados [27,33-35]. Por último, tres ensayos no detallan quién administró la intervención [32,36,38], aunque uno sí que especifica que las personas encargadas de evaluar tienen una capacitación adquirida en la materia [36], y otro que los evaluadores son independientes [38].

Dos ensayos incluyeron medicación en sus fases agudas, aunque los estudios incluidos en esta revisión corresponden al seguimiento naturalista de los mismos [36,38]. En la fase aguda del ensayo SOFTAD [36], denominado ensayo TADS, se empleó fluoxetina en dosis que oscilan entre los 10 y los 60 mg/día en función de la respuesta del sujeto. Durante la fase aguda del ensayo de Vitiello [38], correspondiente al estudio TORDIA, se administró venlafaxina o un ISRS (paroxetina o citalopram), con unas dosis entre 150 y 225 mg/día y 10 y 40 mg/día respectivamente, según el grado de respuesta de los participantes.

Los tamaños de la muestra en la fase aguda de estos ensayos oscilaron entre los 33 [32] y los 439 participantes [36]. Para los ensayos que incluyeron un seguimiento a medio/largo plazo, el número de participantes al inicio de esta fase estuvo entre los 23 [32] y los 282 participantes [35]. Dos ensayos incluyeron niños y adolescentes [34,37], siete ensayos incluyeron sólo adolescentes [25,26,32,33,35,36,38], y un ensayo incluyó adolescentes y adultos jóvenes [27].

4.2.2. Resultados

"Los ensayos definieron la prevención de un segundo o próximo episodio de depresión mediante el uso de herramientas de evaluación es-

tandarizadas y juicios clínicos” [1]. Dos ensayos definieron el criterio de recaída como una puntuación en la escala DSR mayor de 4 durante al menos dos semanas [33,35].

Dos ensayos midieron el estado de recaída de forma estandarizada mediante la escala K-SADS-P/L [32,36]. El número de síntomas depresivos a partir del cual se consideró recaída varió entre 3 [32] y 5 [36]. Esto difiere del criterio planteado en el ensayo TADS, perteneciente a su fase aguda y de continuación, en el que no existían criterios de recaída, sino que se consideraban aquellos participantes que no habían mantenido el estado de respuesta, definido como “una puntuación de 1 o 2 en el ítem de mejora de la escala CGI” [39].

Tres ensayos establecieron el criterio de recaída mediante la escala como una puntuación mayor de 40 durante al menos dos semanas o menor de 40 pero con un deterioro clínico significativo en la escala CDRS-R [28-30]. Emslie [28] utilizó este criterio para su fase de continuación, mientras que durante la fase de seguimiento se utilizó la escala A-LIFE, necesitando una puntuación mayor de 4 durante al menos dos semanas, con clara evidencia de empeoramiento de los síntomas depresivos, para considerar que el sujeto estaba recayendo. En esta misma línea se establece el ensayo de Vitiello [38], que también emplea la escala A-LIFE, exigiendo una puntuación de 3 o 4 para confirmar la recaída.

El ensayo de Nakonezny [31] usó la escala CGI-I para establecer la recaída siempre que los participantes tuviesen una puntuación de 1 o 2.

Waraan [25] midió formalmente la recaída mediante la escala BDI-II, y la consideró activa cuando la puntuación obtenida por el sujeto en esta era mayor de 17.

Cuatro ensayos no especificaron los criterios de recaída [26,27,34,37], aunque sí que describieron los criterios de remisión/respuesta, sin declarar explícitamente si la recaída se basa en esos datos. En cuanto a los criterios de remisión, dos ensayos la midieron según la escala CDRS-R [34,37], uno la escala QIDS-A17-SR [26], y otro la escala CES-D [27].

Seis ensayos informaron del tiempo medio en el que los participantes recayeron [28,29,32,33,37,38], y uno lo describió con tasas acumulati-

vas expresadas en meses [36]. Garber [35] detalló la probabilidad de recaída en la semana 141 del ensayo.

Los resultados de funcionamiento de los participantes se informaron en cinco ensayos, cuatro de los cuales emplearon la escala C-GAS [33,35,36,38] y uno la escala CGI [29].

Los catorce ensayos incluyeron síntomas depresivos calificados por un médico mediante escalas estandarizadas. Nueve estudios emplearon la escala CDRS-R [28-34,36,38], tres usaron la escala CGI-I [28,29,31], dos utilizaron la escala K-SADS-P/L [32,36] y otros dos emplearon la escala CES-D [27,33]. Por su parte, Waraan [25] utilizó las escalas BDI y GRID-HAMD, Dietz [34] la escala MFQ-C/P, Garber [35] la escala A-LIFE, y Mercher [26] las escalas ERS-Q27, QIDS-A17-SR y SCS-SF. Un ensayo empleó la escala SIQ-Jr para evaluar los síntomas depresivos, si bien esta escala de medición está destinada a objetivar el riesgo de suicidio [38]. Un solo ensayo incluyó síntomas depresivos en una escala autoevaluada por los participantes [36].

Las medidas de ideación o intento de suicidio fueron resultados medidos en cuatro estudios [26,29,32,38], dos de los cuales mediante la escala C-SSRS [26,29], uno con la escala SIQ-Jr [38] y otro con la escala RADS [32]. En cuatro ensayos, la ideación y el intento suicida se han incluido no como resultado, si no como predictores de recaída utilizando la escala SIQ-Jr [25,36], análisis de supervivencia [37], o como comorbilidad de base [28]. Además, un ensayo ha incluido este factor como resultado y como evento adverso [32], y otro sólo como evento adverso [29].

4.3. Estudios excluidos

Se excluyeron diez estudios de la revisión. Cinco ensayos incluían sujetos con comorbilidades basales incluidas en los criterios de exclusión, como el trastorno bipolar [40-43] y la psicosis [44]; tres eran previos a 2011 y ya habían sido analizados en la revisión original [45-47], uno no se especificaba como un estudio de prevención de recaídas [48] y otro ensayo contenía datos incompletos [49].

4.4. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

4.4.1. Asignación

La mayoría de los ensayos no especificaron el método de generación de secuencias aleatorias para asignar a los participantes a un grupo de tratamiento [28-31,34,37].

Dos de los estudios incluidos fueron seguimientos naturalistas de otros ensayos previos, por lo que los participantes no se reasignaron al inicio de esta fase de seguimiento [36,38].

Del resto de estudios que sí que informaron del método de aleatorización, tres lo hicieron a través de una secuencia de números aleatorios generados por programas de ordenador [26,27,32], uno utilizó la modificación de Begg e Iglewicz del lanzamiento de moneda sesgado de Efron para equilibrar los dos brazos de tratamiento en cuanto a edad, sexo, raza, grupo étnico y criterios de inclusión [35], uno combinó estos dos métodos (Brent 2016), y otro aleatorizó empleando sobres sellados en los que se encontraban los brazos de tratamiento [25].

4.4.2. Cegador

Tan sólo tres estudios indicaron que los evaluadores de resultado estaban cegados al grupo de tratamiento de cada participante [25,28,29]. Un ensayo señaló que los evaluadores no estaban cegados a la condición de tratamiento [34]. En el resto de los estudios incluidos en la revisión, no hubo información suficiente para emitir un juicio.

En cuanto a los participantes, muchos de los ensayos basaban uno de sus brazos de tratamiento en psicoterapia, por lo que la ocultación de la asignación a este brazo de tratamiento era improbable, y en otros no estaba especificado si se logró este ocultamiento.

4.4.3. Datos de resultado incompletos

La mayoría de los ensayos señalaron que utilizaron un análisis de los datos por intención de tra-

tar para analizar los datos faltantes [25-29,32,35,37]. Dos estudios emplearon la imputación múltiple para tratar estos datos [34, 38]. En los cuatro ensayos faltantes no se indicó el tratamiento que recibieron los datos faltantes y si estos se incluyeron en los resultados.

4.4.4. Informes selectivos

Hubo dos sesgos de informe principales. Por un lado, seis estudios no informaron del tiempo medio hasta la recaída o lo informó en forma de gráfico, imposibilitando la extracción de datos [25-27,30,31,34]. Por otro lado, siete ensayos no especificaron el motivo de abandono de los participantes incluidos en cada uno de los grupos de tratamiento [25,27,30,33,36-38].

4.4.5. Otras fuentes de sesgo

Existen otras fuentes de sesgo que variaron entre los diferentes estudios. En varios de ellos, se ofreció un tratamiento activo a partir de la fase aguda que no se controló durante el resto del ensayo [27-29,36,38]. Dos ensayos asumieron que las sesiones de psicoterapia recibidas durante el ensayo podrían ser insuficientes para mostrar el resultado esperado [35,38].

En cinco ensayos, la muestra fue muy específica o fue secundaria a otro estudio, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables al resto de la población [27,30,31,35].

Dos estudios estaban inacabados; un ensayo estaba pendiente de publicar los datos del resto de la fase de seguimiento [29] y en el otro no había podido completarse la evaluación final debido a la falta de recursos [26]. Un ensayo considera insuficiente el tiempo de la fase de seguimiento para determinar si las intervenciones propuestas han sido efectivas [37].

Varios estudios tuvieron un tamaño muestral pequeño. Seis ensayos señalan un tamaño muestral insuficiente, que no proporcionó la potencia estadística adecuada para detectar pequeñas diferencias en el tamaño del efecto entre los dos tratamientos activos [25,30-32,34,35]. En SOFTAD [36], el número de

participantes fue aproximadamente la mitad del total que inició la fase aguda TADS, y los que permanecieron durante el seguimiento tenían menos trastornos de ansiedad, por lo que se estima que la tasa de recaída podría haber sido mayor si el tamaño muestral hubiese sido similar.

En el ensayo de Brent [33], el funcionamiento sólo fue analizado en la evaluación final, pero no en las evaluaciones periódicas, por lo que no se puede conocer si el tiempo empleado en la fase de seguimiento es adecuado para obtener una respuesta tras el tratamiento.

En cuanto a los terapeutas, un estudio asumió problemas en la formación de los especialistas encargados de impartir uno de los brazos del tratamiento, al ser una terapia de nueva implementación desconocida por los terapeutas, lo que pudo ocasionar barreras [25], y otro fue realizado por terapeutas en prácticas, por lo que los resultados obtenidos podrían haber diferido si hubiese sido realizado por profesionales expertos [26]. Otro estudio indica un posible sesgo de confiabilidad con los terapeutas que realizaron el diagnóstico basal de MDD, ya que eran profesionales que no se encontraban dentro del estudio, y con la contaminación de los resultados obtenidos de las psicoterapias, ya que fueron administradas por los mismos terapeutas [34].

4.5. Efecto de las intervenciones

Dada la escasez de ensayos incluidos en este análisis que reclutaron a participantes y los asignaron al azar, habiendo conseguido previamente cierto nivel de remisión durante el tratamiento para la depresión aplicado en la fase aguda, solamente se pudieron realizar dos comparaciones: 1) medicación antidepresiva versus combinación de medicación antidepresiva y psicoterapia; 2) medicación antidepresiva versus placebo. En esta última, se excluye el estudio de Nakonezny [31] al no poderse acceder al estudio previo que describe la fase aguda, y no poder determinar claramente si se aleatoriza a los participantes en función de la respuesta al tratamiento durante esta fase,

condición que se presupone según lo descrito en el estudio.

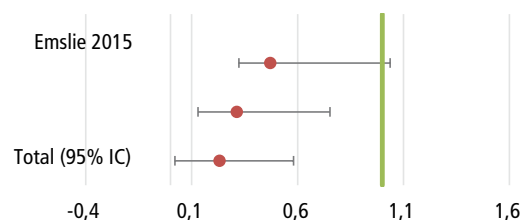
Los cálculos de medidas estadísticas de HR y OR, y sus correspondientes intervalos de confianza, se han obtenido con la ayuda del software Octave.

4.5.1. Medicación antidepresiva versus combinación de medicación antidepresiva y psicoterapia

• Prevención de un segundo o siguiente episodio depresivo.

Todos los ensayos de esta comparación incluyeron sólo participantes que habían respondido o remitido después de una fase aguda del tratamiento. Dos estudios [28,29], con un total de 258 participantes compararon la medicación con una combinación de medicación y psicoterapia durante la fase de prevención de recaídas. Ambos estudios realizaron una reasignación temprana al azar a los participantes después de seis semanas de tratamiento en fase aguda.

FIGURA 2. Análisis de recaídas.



Tanto el ensayo de Emslie [28] como el de Kennard [29] muestran un menor riesgo de recaída en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo de sólo medicación (HR 0,47; IC 95%: 0,26 - 0,82 y HR 0,313; IC 95%: 0,130 - 0,753 respectivamente). Al considerar estos dos ensayos de forma conjunta, se objetiva cómo el tratamiento combinado de medicación con psicoterapia estima un menor número de tasa de recaídas que administrando sólo medicación (HR 0,391; IC 95% 0,084 - 0,798). Los dos estudios informan de la tasa de recaída a los seis meses de lograr la respuesta o remisión del episodio de MDD.

- **Comportamientos relacionados con el suicidio.**

En los resultados de su estudio, Emslie [28] refleja los comportamientos relacionados con el suicidio sólo como comorbilidad de base, sin aportar datos sobre estos comportamientos a lo largo del estudio ni en los resultados finales. Kennard [29] informa de los comportamientos suicidas como eventos adversos durante la fase de continuación. En el brazo de tratamiento combinado se describen cinco hospitalizaciones por ideación suicida y un comportamiento suicida que no precisó hospitalización, mientras que en el brazo de tratamiento de sólo medicación se muestran tres hospitalizaciones por ideación suicida y una por intento suicida. Ninguno de los dos ensayos realiza un análisis estadístico de los datos referidos al comportamiento suicida.

- **Tiempo hasta la recaída-recurrencia.**

Emslie [28] informa el tiempo medio (DE) hasta la recaída como 50,93 (3,61) semanas para los participantes en el grupo de medicación y 64,40 (2,68) semanas el grupo de tratamiento combinado. Kennard [29] informa el tiempo medio (DE) hasta la recaída 27,13 (0,68) semanas en el grupo de medicación y 28,77 (0,48) semanas en el grupo de tratamiento combinado.

- **Funcionamiento.**

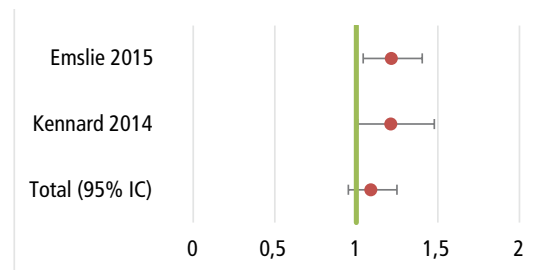
El ensayo de Emslie [28] no incluye el funcionamiento de los participantes como resultado del estudio, por lo que no aportó ningún dato al respecto.

Kennard [29] empleó la escala CGI para evaluar el funcionamiento de los sujetos al inicio de la fase aguda, al inicio de la fase de continuación y, posteriormente, cada seis semanas, aunque en los datos publicados solamente encontramos los dos primeros. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, estableciéndose una puntuación media (DE) de 2,8 (0,7) en el grupo de sólo medicación y una puntuación media (DE) de 2,7 (0,7) en el grupo de tratamiento combinado.

- **Síntomas depresivos calificados por un médico.**

Ambos estudios utilizaron el *tiempo bien empleado*, definido como “el tiempo que cada sujeto es calificado como sin trastorno depresivo o con trastorno mínimo en la escala A-LIFE” [28], para medir los resultados en cuanto a síntomas depresivos. Esta medida fue expresada en porcentaje de participantes que cumplían esta condición. En los dos ensayos, la tasa de *tiempo bien empleado* fue superior en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo sólo medicación, siendo de 59,3% frente a 48,8% (OR 1,215; IC 95%: 1,042 – 1,404) en Emslie (28), y de 55,9% contra 46,2% (OR 1,211; IC 95%: 1,008 – 1,478) en Kennard [29].

FIGURA 3. Análisis de síntomas.



El resultado general del análisis de estos dos estudios (OR 1,090; IC 95%: 0,951 – 1,249), que combinó la información de ambos, muestra que, aunque hay una tendencia hacia un mayor *tiempo bien empleado* en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo solo medicación, la diferencia no es lo suficientemente grande como para ser considerada estadísticamente significativa a nivel del 95% de confianza. Es decir, no se puede afirmar con certeza que uno de los tratamientos sea superior al otro en términos de mejorar el tiempo sin síntomas depresivos.

- **Síntomas depresivos autoevaluados.**

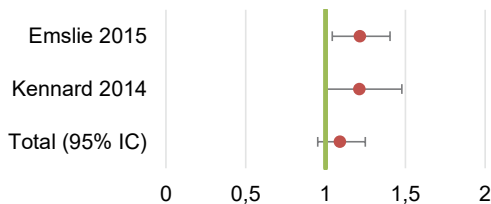
No se informaron datos para este resultado.

- **Abandonos.**

En el estudio de Emslie [28], las tasas de abandonos al término de la fase de segui-

miento fueron similares en ambos grupos de tratamiento. En los resultados, esta medida fue expresada en porcentajes (58,7% en el grupo de tratamiento combinado frente al 55,1% en el grupo de sólo medicación), y se corresponde con la evaluación final en la semana 78 (OR 1,065; IC 95%: 0,926 – 1,214).

FIGURA 4. Análisis de abandonos.



El porcentaje de abandonos también fue similar en el ensayo de Kennard [29], con una tasa del 17,3% en el grupo de tratamiento combinado y del 24,6% en el grupo de sólo medicación. Esta medición se realizó en la evaluación final del estudio en la semana 30 (OR 0,702; IC 95%: 0,499 – 0,917). Considerando ambos estudios en conjunto, no hay una diferencia significativa en las tasas de abandono entre los grupos de tratamiento combinado y solo medicación (OR 1,063; IC 95%: 0,952 – 1,184). Las medidas de asociación no han sido proporcionadas por los ensayos, y han tenido que ser calculadas al realizar este análisis.

- Aparición de comorbilidad o cambio a trastorno bipolar y eventos adversos.**

Emslie [28] no especifica si aparecieron eventos adversos en los participantes del estudio. Sin embargo, Kennard [29] informó de dos eventos adversos durante la fase aguda y dieciocho durante la fase de continuación. Los eventos relacionados con el posible cambio a trastorno bipolar sucedieron durante la fase aguda, con la aparición de hipomanía en

un sujeto y de agitación en otro. Durante la fase de continuación hubo diez eventos relacionados con conductas suicidas, uno por agitación y siete por reagudización de antecedentes médicos.

4.5.2. Medicación antidepresiva versus placebo

- Prevención de un segundo o siguiente episodio depresivo.**

El ensayo de Kennard [30], incluyó sólo participantes (N = 102) que habían respondido o remitido después de una fase aguda del tratamiento. Este estudio comparó la medicación antidepresiva con una pastilla de placebo durante la fase de prevención de recaídas, realizándose una reasignación temprana al azar después del tratamiento en fase aguda. La duración de la fase aguda, antes de la reatorización, fue de doce semanas.

La recaída informada dentro del grupo medicación afectó al 22% de los participantes, mientras que en el grupo placebo aumentó al 48,1% (p = 0,007). Estos resultados, junto con el cálculo de la medida de asociación (OR 0,408; IC 95%: 0,220 – 0,747), sugieren que aquellos que continuaron tomando medicación tenían un riesgo significativamente menor de experimentar una recaída en comparación con aquellos que recibieron placebo. Por último, el valor ínfimo de p indica que la probabilidad de que los resultados sean el resultado del azar es muy baja. La medida de asociación no ha sido proporcionada por los autores del estudio, sino que ha sido calculada al realizar este análisis.

- Comportamientos relacionados con el suicidio.**

No se incluyeron como parte de los resultados del ensayo.

FIGURA 5. Análisis de recaídas.

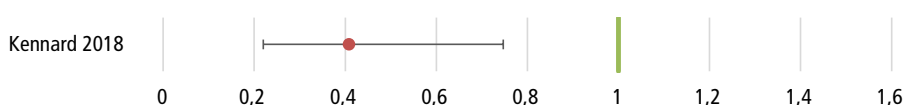
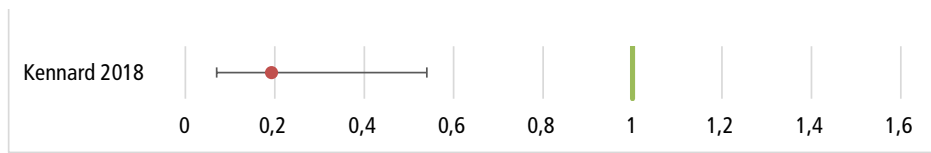


FIGURA 6. Análisis de síntomas.

- **Tiempo hasta la recaída-recurrencia.**

No se incluyeron datos adecuados para este resultado.

- **Funcionamiento.**

No se incluyeron como parte de los resultados del ensayo.

- **Síntomas depresivos calificados por un médico.**

El ensayo de Kennard [30] contenía datos adecuados para este resultado, y los basaba en la herramienta de evaluación CDRS-R. El efecto de la medicación recibida por el grupo de tratamiento activo sobre la puntuación inicial de CDRS-R, sugirió que las personas participantes que tomaron medicación tenían un riesgo significativamente menor de experimentar síntomas depresivos en comparación con aquellas que sólo recibieron placebo (OR 0,193; IC 95%: 0,07 - 0,54; $p = 0,02$).

La puntuación inicial en la escala CDRS-R influyó en la probabilidad de recaída en el grupo que tomó medicación. Un aumento de 1 punto en la puntuación inicial de CDRS-R se asoció con un aumento del 14% en las probabilidades de recaída en este grupo (OR 1.14). Sin embargo, no se observó ningún efecto significativo en el grupo que recibió placebo.

- **Síntomas depresivos autoevaluados.**

No se informaron datos para este resultado.

- **Abandonos.**

No se informa del número de abandonos ni del motivo de estos.

- **Aparición de comorbilidad o cambio a trastorno bipolar y eventos adversos.**

No se informaron datos para este resultado.

5. Discusión

En esta revisión se han analizado los resultados de catorce estudios, previamente publicados, que describieron la efectividad del tratamiento, tanto farmacológico como psicológico, en la prevención de recaídas después del primer episodio de trastorno depresivo en niños y adolescentes. Es relevante señalar que hubo una cantidad limitada de estudios específicamente dirigidos a la prevención de recaídas en este grupo de edad y que, dentro de estos estudios, la disponibilidad de datos para llevar a cabo un análisis conjunto fue escasa. En este momento, al igual que se concluyó en la revisión sistemática previa, resulta complicado determinar cuál es el enfoque de tratamiento más eficaz al tratar de prevenir un segundo o subsiguiente episodio de depresión en este grupo de personas.

Los resultados de esta revisión mostraron que una terapia combinada de medicación antidepressiva y psicoterapia era más eficaz para prevenir la recurrencia de la depresión en niños y adolescentes que la farmacoterapia [28, 29].

Sólo se pudo analizar un estudio para evaluar los resultados que comparaban el uso de medicación antidepressiva en comparación con el placebo (30). En este caso, los resultados obtenidos en cuanto a la prevención de recaídas sí que demuestran mayor eficacia del tratamiento farmacológico.

Por otro lado, la revisión sistemática original ponía en evidencia la falta de seguimiento a largo plazo de los grandes ensayos analizados en ese estudio (TADS y TORDIA). En este nuevo análisis se han incluido dos ensayos cuyo objetivo era realizar el seguimiento naturalista a largo plazo de TADS [36] y de TORDIA [38]. Estos estudios, si bien no se han podido incluir en el análisis para estudiar el efecto de sus intervenciones al no cumplir los criterios de inclusión para el mismo, sí que ofrecen resultados interesan-

tes de valorar a pesar no haber controlado el tratamiento recibido por los participantes durante esta fase. En contradicción con los resultados obtenidos por Emslie [28] y Kennard [29], Vitiello [38] no informa de diferencias significativas entre el grupo de tratamiento combinado con farmacoterapia y psicoterapia y el grupo de únicamente farmacoterapia en cuanto a la prevención de recaídas. Por su parte, el estudio SOFTAD [36] tampoco muestra diferencias significativas en las tasas de recaída en los diferentes brazos de tratamiento activo del ensayo (farmacoterapia, psicoterapia, terapia combinada con farmacoterapia y psicoterapia).

5.1. Aplicabilidad y calidad de la evidencia

Hubo pocos ensayos adecuados para incluir en esta revisión. No se pudo determinar si los diferentes brazos de tratamiento para prevenir recaídas eran más efectivos en niños en comparación con adolescentes, ya que no se encontraron ensayos que proporcionaran datos específicos para cada grupo de edad. Además, los momentos en que se recopilaban los datos de recaída variaron, aunque en esta revisión, se han combinado todos ellos en un solo análisis en un punto específico del tiempo, lo que también podría haber afectado a los resultados generales.

Si bien es cierto que tanto la gravedad basal de la depresión como la duración del episodio inicial fueron similares en Emslie [28] y Kennard [29], no se informó correctamente en Kennard [30]. Además, el porcentaje de sujetos que habían sufrido un episodio previo de depresión fue significativamente superior en Kennard [30] que en los otros dos ensayos. Esto dificulta el análisis de los resultados obtenidos a raíz de las dos comparativas realizadas en la revisión, ya que las características de los participantes son heterogéneas en cuanto a criterios depresivos, imposibilitando la conclusión acerca de qué tratamiento es más efectivo según la gravedad de la depresión inicial.

Al igual que en la revisión sistemática previa, se consideró importante conocer el tiempo hasta la recaída en la fase de prevención de recaídas, lo que no siempre se informó correc-

tamente o de forma homogénea. El poder estimar cuándo se prevé que un niño o adolescente vaya a recaer en función del tratamiento que esté recibiendo, es importante de cara a poner en marcha mecanismos de prevención de esas recaídas en los picos de tiempo aproximados en los que se presuponga que estas vayan a suceder. Además, tal como describía Cox [1], “obtener datos de este tipo es importante y deben incluirse en la revisión debido a la posibilidad de que los síntomas de abstinencia por la interrupción de la medicación en el grupo de placebo se confundan con una recaída, lo que podría sobreestimar el efecto de la medicación en la prevención de recaídas”.

A lo largo de esta revisión se han analizado multitud de estudios, encontrándose dos problemas principales. Por un lado, los estudios que han podido ser incluidos en el análisis se centraban en la farmacoterapia como principal tratamiento para la prevención de recaídas, dejando de lado la psicoterapia, cuando actualmente numerosos estudios la sitúan como el tratamiento más eficiente para tratar la depresión y sus recaídas [30]. Por otro lado, los estudios que no han podido ser incluidos en la revisión, sí que estaban focalizados en su mayoría en la psicoterapia, pero la metodología que seguían no ha sido rigurosa, los participantes no habían sido aleatorizados o no tenían fase de prevención de recaídas.

5.2. Posibles sesgos y limitaciones

Ha podido surgir un sesgo al analizar conjuntamente los resultados incluidos en el estudio, ya que los datos analizados estaban descritos en los ensayos de forma heterogénea, lo que ha dificultado la interpretación de estos.

Además, las conclusiones obtenidas de estos ensayos pueden no ser extrapolables a la población general, ya que el pequeño tamaño muestral encontrado en estos, junto con el número de abandonos que redujo significativamente la muestra, la falta de seguimiento de tratamiento tras la fase de prevención de recaídas y la falta de seguimiento a largo plazo, ha generado incertidumbre en cuanto a los resultados obtenidos.

Por último, la recogida y el análisis de los datos ha sido realizado por una sola persona, por lo que la revisión de los ensayos obtenidos durante la búsqueda en bases de datos y su posterior cribado no está contrastada, pudiéndose haber excluido estudios que sí cumplían los criterios de inclusión para otro revisor. Tampoco se ha contrastado la extracción de los datos de los estudios, por lo que la precisión de los mismos puede verse limitada.

5.3. Implicaciones clínicas

En coherencia con los resultados obtenidos en la revisión sistemática previa, este análisis vuelve a poner en evidencia la necesidad de profundizar en la salud mental infantil y adolescente, realizando más ensayos que comparen los diferentes tratamientos disponibles para la depresión, para prevenir las recaídas en un mundo en el que las tasas de MDD adolescente han aumentado notablemente en los últimos años (5). También se pone de manifiesto la necesidad de incluir como resultado los comportamientos relacionados con el suicidio, ya que el número de adoles-

centes con intentos o pensamientos suicidas y con suicidios consumados, también ha aumentado considerablemente en la última década [51].

Se objetiva la necesidad de realizar ensayos más rigurosos en lo que a cuestiones metodológicas se refiere, y con un mayor seguimiento a largo plazo, para intentar buscar coherencia en los resultados obtenidos en todos ellos, llegando a una conclusión conjunta que ayude a instaurar el mejor tratamiento antidepresivo en función de las características de cada adolescente.

En conclusión, a medida que avanzamos en el siglo XXI, la depresión sigue siendo un desafío crítico para la salud pública a nivel mundial. Por su parte, la depresión adolescente es un problema de salud mental importante a nivel mundial, con consecuencias graves para la salud y el bienestar de los jóvenes. La sensibilización, la reducción del estigma, el acceso a la atención médica y la investigación continua son aspectos clave para abordar este problema de salud mental. Es fundamental que los gobiernos, las organizaciones de salud y la sociedad trabajen en conjunto para abordar este importante problema de salud mental y mejorar la vida de las personas afectadas por la depresión en todo el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox, G. R., Fisher, C. A., De Silva, S., et al. Interventions for preventing relapse and recurrence of a depressive disorder in children and adolescents, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; 11(11), CD007504. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007504.pub2>
2. American Psychiatric Association (APA). Trastornos depresivos. En APA, DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric Association. 2014. p.103-128.
3. Corea, M. T. La depresión y su impacto en la salud pública, Revista Médica Hondureña. 2021; 89(1), p.46-52. <https://doi.org/10.5377/rmh.v89iSupl.1.12047>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud mental del adolescente. [Internet]. Noviembre, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Depresión. [Internet]. Marzo, 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
6. Jimeno, M. V. Experiencias traumáticas en la infancia y su influencia sobre el desarrollo afectivo-social y la memoria autobiográfica en adolescentes institucionalizados comparación con un grupo de control. Universidad de Castilla La Mancha. 2016.
7. Nicolini, H. Depresión y ansiedad en los tiempos de la pandemia de COVID-19, Cirugía y cirujanos. 2020; 88(5), p.542-547. <https://doi.org/10.24875/ciru.m20000067>
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre salud mental: transformar la salud mental para todos. Panorama general. 2022.
9. Trenado, R., Pons-Salvador, G., y Cerezo, M. A. Proteger a la infancia: apoyando y asistiendo a las familias, Papeles del psicólogo. 2009; 30(1), p.24-32. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=77811388004>

10. Centro de Acción Crítica en Salud Mental (CAC). De la enfermedad a la diferencia, *Revista Chilena De Salud Pública*. 2013; 17(3), p.213–217. <https://doi.org/10.5354/0719-5281.2013.28628>
11. Brent, D. A., Emslie, G. J., Clarke, G. N., et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study, *American Journal of Psychiatry*. 2008; 165(4), p.457–465. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08070976>
12. Weersing, V. R., Jeffreys, M., Do, M. T., et al. Evidence base update of psychosocial treatments for child and adolescent depression, *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2017; 46(1), p.11–43. <https://doi.org/10.1080/15374416.2016.1220310>
13. Cyranowski, J. M., Frank, E., Young, E., et al. Adolescent on set of the gender difference in life time rates of major depression: A theoretical model, *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57(1), p.21–27. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.21>
14. Hankin, B. L., Abramson, L. Y., Moffitt, T. E., et al. Development of depression from preadolescence to Young adulthood: Emerging gender differences in a 10-year longitudinal study, *Journal of Abnormal Psychology*. 1998; 107(1), p.128–140. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.107.1.128>
15. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., et al. Life time prevalence and age-of-on set distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication, *Archives of general psychiatry*. 2005; 62(6), p.593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
16. Lewinsohn, P. M., Hops, H., Roberts, R. E., et al. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III–R disorders in highschool students, *Journal of Abnormal Psychology*. 1993; 102(1), p.133–144. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.102.1.133>
17. Rice, F., Riglin, L., y Thapar, A. K. The genetic and environment alarchitecture of depression in Young people: Analysis of data from the UK Biobank, *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(8), p.818–826. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3338>
18. Pardo, G., Sandoval, A., & Umbarila, D. Adolescencia y depresión, *Revista colombiana de psicología*. 2004; (13), p.17–32. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80401303>
19. Rey, J., Bella-Awusah, T. T., y Liu, J. Depresión en niños y adolescentes. *Manual de salud mental infantil y adolescente de la IACAPAP*. 2017.
20. Birmaher, B., Ryan, N. D., Williamson, D. E., et al. Childhood and adolescent depression: A review of the past 10 years. Part I, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996; 35(11), p.1427–1439. <https://doi.org/10.1097/00004583-199611000-00011>
21. Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., et al. Multiple recurrences of major depressive disorder, *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157 (2), p.229–233. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229>
22. Segal, Z. V., Williams, J. M. G., y Teasdale, J. D. MBCT. *Mindfulness-based Cognitive Therapy for Depression*. Editorial Kairós. 2017.
23. Chueca, B. V. La depresión y los estilos de vida saludable. *NPunto*. 2020; 5(94), p.54–79.
24. Higgins, J. P. T. y Green, S. Análisis del sesgo de informe. Higgins, J. P. T. y Green, S. En *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*. The Cochrane Collaboration. (Versión 5.1.0). 2011; p.305–344.
25. Waraan, L., Rognli, E.W., Czajkowski, N.O. et al. Effectiveness of attachment-based family therapy compared to treatment as usual for depressed adolescents in community mental health clinics, *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2021; 15(8). <https://doi.org/10.1186/s13034-021-00361-x>
26. Mechler, J., Lindqvist, K., Carlbring, P., et al. Therapist-guided internet-based psychodynamic therapy versus cognitive behavioural therapy for adolescent depression in Sweden: a randomised, clinical, non-inferiority trial, *The Lancet. Digital health*. 2022; 4(8), e594–e603. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00095-4)
27. Zanden, R., Kramer, J., Gerrits, R., et al. Effectiveness of an online group course for depression in adolescents and Young adults: a randomized trial, *Journal of medical Internet research*. 2012; 14(3), e2033. <https://doi.org/10.2196/jmir.2033>

28. Emslie, G. J., Kennard, B. D., Mayes, T. L., et al. Continued Effectiveness of Relapse Prevention Cognitive-Behavioral Therapy Following Fluoxetine Treatment in Youth With Major Depressive Disorder, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015; 54(12), p.991–998. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.09.014>
29. Kennard, B. D., Emslie, G. J., Mayes, T. L., et al. Sequential treatment with fluoxetine and relapse-prevention CBT to improve outcomes in pediatric depression, *The American Journal of Psychiatry*. 2014; 171(10), p.1083–1090. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111460>
30. Kennard, B. D., Mayes, T. L., Chahal, Z., et al. Predictors and Moderators of Relapse in Children and Adolescents With Major Depressive Disorder, *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018; 79(2), 15m10330. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10330>
31. Nakonezny, P. A., Mayes, T. L., Byerly, M. J., et al. Predicting placebo response in adolescents with major depressive disorder: The Adolescent Placebo Impact Composite Score (APICS), *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 68, p.346–353. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.05.003>
32. Bessette, K. L., Jacobs, R. H., Heleniak, C., et al. Malleability of rumination: An exploratory model of CBT-based plasticity and long-term reduced risk for depressive relapse among youth from a pilot randomized clinical trial, *PLoSOne*. 2020; 15(6), e0233539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233539>
33. Brent, D. A., Brunwasser, S. M., Hollon, S. D., et al. Effect of a Cognitive-Behavioral Prevention Program on Depression 6 Years After Implementation Among At-Risk Adolescents: A Randomized Clinical Trial, *JAMA psychiatry*. 2015; 72(11), p.1110–1118. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1559>
34. Dietz, L. J., Weinberg, R. J., Brent, D. A., et al. Family-based interpersonal psychotherapy for depressed preadolescents: examining efficacy and potential treatment mechanisms, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015; 54(3), p.191–199. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.011>
35. Garber, J., Weersing, V. R., Hollon, S. D., et al. Prevention of Depression in At-Risk Adolescents: Moderators of Long-term Response, *Prevention Science: the official journal of the Society for Prevention Research*. 2018; 19(1), p.6–15. <https://doi.org/10.1007/s11121-015-0626-z>
36. Curry, J., Silva, S., Rohde, P., et al. (SOFTAD). Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression, *Archives of general psychiatry*. 2011; 68(3), p.263–269. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.150>
37. Tompson, M. C., Langer, D. A., y Asarnow, J. R. Development and efficacy of a family-focused treatment for depression in childhood, *Journal of affective disorders*. 2020; 276, p.686–695. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.057>
38. Vitiello, B., Emslie, G., Clarke, G., et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a follow-up study of the TORDIA simple, *The Journal of clinical psychiatry*. 2011; 72(3), p.388–396. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05885blu>
39. Kennard, B. D., Silva, S. G., Mayes, T. L., et al. (TADS). Assessment of safety and long-term outcomes of initial treatment with placebo in TADS, *The American Journal of Psychiatry*. 2009; 166(3), p.337–344. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08040487>
40. Soh, J. F., Almadani, A., Beaulieu, S., Rajji, T., Mulsant, B. H., Su, C. L. y Rej, S. The effect of atorvastatin on cognition and mood in bipolar disorder and unipolar depression patients: A secondary analysis of a randomized controlled trial, *Journal of affective disorders*. 2020; 262, pp. 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.013>
41. Fristad, M. A., Roley-Roberts, M. E., Black, S. R., y Arnold, L. E. Moody kids years later: Long-term outcomes of youth from the Omega-3 and therapy (OATS) studies, *Journal of affective disorders*. 2021; 281, p.24–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.115>
42. Luby, J. L., Barch, D. M., Whalen, D., Tillman, R., y Freedland, K. E. A randomized controlled trial of parent-child psychotherapy targeting emotion development for early childhood depression, *American Journal of Psychiatry*. 2018; 175(11), p.1102–1110. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18030321>

43. Luby, J., Donohue, M. R., Gilbert, K., Tillman, R., y Barch, D. M. Sustained remission of child depression despite drift in parent emotion management skills 18 weeks following Parent Child Interaction Therapy: emotion developmen, *European child & adolescent psychiatry*. 2021; 30(3), p.369-379. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01522-7>
44. Gladstone, T., Buchholz, K. R., Fitzgibbon, M., Schiffer, L., Lee, M., y Voorhees, B. W. V. Randomized clinical trial of an internet-based adolescent depression prevention intervention in primary care: internalizing symptom outcomes, *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(21), p.7736. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217736>
45. Isa, A., Bernstein, I., Trivedi, M., Mayes, T., Kennard, B., y Emslie, G. Understanding the impact of treatment on the dimensions of childhood depression, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017; 27(2), p.160-166. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0023>
46. Le Noury, J., Nardo, J. M., Healy, D., Jureidini, J., Raven, M., Tufanaru, C., y Abi-Jaoude, E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence, *Bmj*, 2015; 351. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4320>
47. Peters, A. T., Burkhouse, K., Feldhaus, C. C., Langenecker, S. A., & Jacobs, R. H. Aberrant resting-state functional connectivity in limbic and cognitive control networks relates to depressive rumination and mindfulness: A pilot study among adolescents with a history of depression, *Journal of Affective Disorders*. 2016; 200, 178-181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.059>
48. Brown, C. L., Grimm, K. J., Wells, J. L., Hua, A. Y., y Levenson, R. W. Empathic accuracy and shared depressive symptoms in close relationships, *Clinical Psychological Science*. 2023; 11(3), 509-525. <https://doi.org/10.1177/2167702622114185>
49. Hoek, W., Marko, M., Fogel, J., Schuurmans, J., Gladstone, T., Bradford, N. y Van Voorhees, B. W. Randomized controlled trial of primary care physician motivational interviewing versus brief advice to engage adolescents with an Internet-based depression prevention intervention: 6-month outcomes and predictors of improvement, *Translational Research*. 2011; 158(6), 315-325. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.07.006>
50. Mardomingo, M. J., y Soutullo, C. Manual de psiquiatría del niño y del adolescente. Ed. Médica Panamericana. 2009.
51. Organización Mundial de la Salud (OMS). Suicidio. [Internet] Junio, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>