

TRABAJO DE GRADO

Naltrexona como tratamiento antidepresivo coadyuvante en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol.

Revisión sistemática

Natalia- Juliana Cala-Cala¹, Marta-Catalina Miranda-Fernández¹, Mauricio Nava-Mesa¹, Miguel
Ochoa², Rodrigo Córdoba¹

1. Departamento de Psiquiatría, Universidad Nuestra Señora del Rosario Cl. 12c #6-25,
Bogotá
2. Grupo de Investigación Universidad Autónoma de Bucaramanga

Ficha técnica

Autores

-Natalia Juliana Cala Cala: Residente de Psiquiatría de la Universidad del Rosario

-Marta Catalina Miranda: Residente de psiquiatría de la Universidad del Rosario

Tutores

-Dr. Rodrigo Córdoba: tutor temático, psiquiatra y docente de la Universidad del Rosario

-Dr. Mauricio Nava: tutor temático, Doctorado Universidad De Salamanca, docente de la Universidad del Rosario

-Dr. Miguel Ochoa: tutor metodológico, UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER, Maestría en epidemiología, pregrado en medicina, UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

Resumen General

Introducción

La naltrexona es un antagonista opioide usado, no solo para el manejo de la desintoxicación y mantenimiento en pacientes con adicción a opioides, sino también para el tratamiento de la dependencia a alcohol. En estudios con pacientes con depresión y dependencia al alcohol, se ha planteado que la naltrexona podría tener un efecto antidepresivo.

Objetivos

Determinar si hay suficiente evidencia para argumentar que la naltrexona tiene un efecto antidepresivo, al darla como manejo coadyuvante en pacientes con dependencia al alcohol y trastorno depresivo mayor.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis para determinar el efecto antidepresivo de la naltrexona como manejo coadyuvante con ISRS en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y depresión.

Resultados

Se encontraron dos artículos que cumplían con los criterios seleccionados, frente a los cuales la evidencia no fue estadísticamente significativa para la disminución de los síntomas depresivos para el manejo de pacientes con trastorno depresivo y trastorno por consumo de alcohol en manejo con ISRS y manejo coadyuvante con naltrexona.

Palabras clave

Español (DECS)

Naltrexona, Trastorno Depresivo, Trastorno Depresivo Mayor, Trastornos Inducidos por Alcohol, ensayo clínico, meta-análisis, antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Abstract

Introduction

Naltrexone is an opioid antagonist, used not only for the management of opioid overdose, but also for the treatment of alcohol dependence. In studies with patients with depression and alcohol dependence, it has been suggested that naltrexone could have an antidepressant effect.

Objectives

Determine if there is enough evidence to argue that naltrexone has an antidepressant effect, by giving it as an adjunctive management in patients with alcohol dependence and major depressive disorder.

Methodology

A systematic review of the literature and meta-analysis was performed to determine the antidepressant effect of naltrexone as an adjunctive management with SSRIs in patients with alcohol use disorder and depression.

Results

Two articles were found that met the selected criteria, against which the evidence was not statistically significant for the reduction of depressive symptoms for the management of patients with depressive disorder and alcohol use disorder in SSRI management and adjuvant management with Naltrexone

Keywords

Naltrexone, Depressive Disorder, Major Depressive Disorder, Alcohol-induced Disorders, clinical trial, meta-analysis, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors

ÍNDICE

TRABAJO DE GRADO	1
<i>Naltrexona como tratamiento antidepresivo coadyuvante en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol. Revisión sistemática de la literatura</i>	1
Resumen General	3
ÍNDICE	5
Resumen General	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACIÓN	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
MARCO TEÓRICO	11
Neurobiología del Trastorno por consumo de alcohol	11
El uso de la Naltrexona en pacientes con Trastorno por consumo de alcohol	12
La naltrexona en el manejo del estrés	13
Correlación entre la dependencia a alcohol y el trastorno depresivo	15
El sistema opioide y de estrés en la neurobiología de la depresión	17
ESTADO DEL ARTE	21
La naltrexona en el manejo de la depresión	18
OBJETIVOS	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Resultados esperados	20
MÉTODOS	20
Tipo y diseño de estudio	20
Formulación de hipótesis	21
Población	22
Intervención	22
Comparación	22
Desenlace principal	22
Desenlaces secundarios	22
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	22
Fuentes de sintaxis y búsquedas	23

TABLA 3. Sintaxis de búsqueda	23
Proceso de selección y exclusión de artículos	25
TABLA. Motores de búsqueda	25
Figura 1. Proceso de selección y elegibilidad de las referencias	26
Definición y operacionalización de variables	26
Tabla 1. Definición de variables	27
Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	28
Instrumentos	29
Control de la calidad	29
Análisis estadístico	29
Alcances y límites de la investigación	30
Aspectos éticos	31
Resultados	31
Características de los estudios seleccionados	31
Meta análisis: Riesgo Relativo (RR) para remisión de la depresión tras seguimiento a largo plazo a 12 -14 semanas	35
Figura 2. Evaluación del sesgo de publicación mediante gráfico de embudo (Funnel Plot)	36
Figura 3. Diagrama de bosque (Forest Plot) del Riesgo Relativo de Remisión de la Depresión en pacientes con IRS, comparando manejo coadyuvante con Naltrexona versus placebo.	37
Evaluación del riesgo de sesgo	37
Figura 4. Evaluación desglosada del riesgo de sesgo por estudios según la Colaboración Cochrane	38
Figura 5. Resumen del porcentaje de riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane	39
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIÓN	41
REFERENCIAS	1
CURRÍCULO DE LOS INVESTIGADORES	5
Mauricio-Orlando Nava-Mesa	6
Natalia-Juliana Cala-Cala	6
Marta-Catalina Miranda-Fernández	7
CRONOGRAMA	8
PRESUPUESTO	9

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trastorno depresivo mayor es la segunda causa de carga mundial de morbilidad en el mundo después de las enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio o enfermedad coronaria. Además, se encuentra dentro del grupo de enfermedades más costosas afectando a más de trescientos millones de personas en el mundo, pudiendo llevar a resultados fatales como el suicidio, lo cual es de relevancia desde la perspectiva de salud pública, teniendo en cuenta que cada año se suicidan cerca de 800.000 personas, convirtiéndose en la segunda causa de muerte en el grupo etario de los 15 a 29 años (1). En Colombia se encontró en el 2003 una prevalencia de depresión de 13,9%. En la encuesta Nacional de Salud Mental de Colombia del 2015, 80,2% de los adultos manifiesta entre 1-3 síntomas depresivos, y en un 4,9% de las mujeres y 3,2% de los hombres se encuentran más de 7 síntomas depresivos. Bogotá D.C. tiene la prevalencia más alta de presencia de síntomas depresivos, pues se presentan más de 5 síntomas de depresión con una prevalencia de 11.5%, mientras que la menor prevalencia de síntomas depresivos se encuentra en Atlántico 6,1% (2).

Por otra parte, el trastorno por consumo de alcohol es responsable anualmente de 3,3 millones de muertes alrededor del mundo, correspondiendo a un 5,9% de todas las defunciones. Adicionalmente, genera el 5,1% de la carga mundial de morbilidad, ocasionando más de 200 diferentes enfermedades, en especial en edades entre 20-39 años (1). En Colombia 1 de cada 15 personas abusa del alcohol, con una proporción hombre-mujer de 5:1. En adolescentes, la prevalencia de consumo excesivo de alcohol es de 5,2%, siendo mayor en hombres 7,7% y correspondiendo a un patrón de riesgo-abuso de 2,8%. En personas de 18-44 años la prevalencia de consumo es de 21,8%, con una mayor proporción de hombres que de mujeres (36.3 % vs 11.4 %). En esta población el 12% tiene riesgo de abuso, con una proporción de hombres-mujeres (16% vs 9,1%). En personas de 45 años en adelante hay una menor prevalencia de consumo en comparación con personas más jóvenes, presentando un consumo excesivo en el 12.3% y siendo 7 veces más frecuente en hombres que en mujeres (25,5 vs 3,8%). Los bebedores en riesgo de esta población corresponden al 6%, encontrándose en un 10,3% de los hombres y 3,2% de las mujeres.

Adicionalmente, el consumo es más prevalente en personas en condiciones de pobreza, mostrando un consumo excesivo el 22,7% y consumo de riesgo el 12,4% en las personas en situación de pobreza, en comparación con un consumo excesivo en un 21,6% y un consumo de riesgo en un 11,9% de las que no están en situación de pobreza (2). En cuanto a las diferencias regionales en Colombia, la mayor prevalencia de consumo excesivo se da en Bogotá D.C, con un 31,2%, seguida por la región Oriental 26%, Atlántica 23,4%, Central 16,6% y en menor medida por la región del Pacífico 13,2%. Con respecto al consumo de riesgo-abuso, se encuentra de manera más prevalente en Bogotá D.C. con un 20,5%, seguida por la región Oriental 13,9%, Atlántica 10,5%, Central 10,4% y la Pacífica con un 7,1% (2).

Los pacientes con trastornos depresivos pueden tener problemas con el alcohol hasta en un 16% de manera concurrente y en un 30% a lo largo de la vida. Además, los pacientes con dependencia a alcohol tienen 3,7 veces más riesgo de haber presentado un episodio depresivo en el último año, y así mismo, los pacientes con un trastorno depresivo mayor tienen 13 veces más riesgo de tener un trastorno por consumo de alcohol. A parte de esto, la dependencia a alcohol se ve acentuada por el trastorno por consumo de alcohol y viceversa (3). En varios estudios se ha descrito que los pacientes suelen tener mejoría cuando se les da manejo con antidepresivos; sin embargo los pacientes que presentan trastorno por consumo de alcohol suelen tener asociado un peor curso de su depresión, un aumento de recaídas y una disminución de la probabilidad de recuperarse, así como un aumento en el riesgo de suicidio, empeoramiento de su funcionamiento social y un aumento en la utilización de los servicios de salud (4). Adicionalmente, se ha encontrado que hay una susceptibilidad genética importante que comparten los pacientes que tienen de manera comórbida depresión y trastorno por consumo de alcohol (3,5).

Para el manejo del trastorno por consumo de alcohol, la naltrexona ha mostrado buenos resultados para pacientes en el manejo de la abstinencia (6). La naltrexona es un antagonista inespecífico de los receptores opioides, con predilección por el miu (μ), aunque también bloquea en menor medida kappa y delta, de manera que bloquea los efectos placenteros del alcohol. Son estos receptores los que median la euforia y su bloqueo

aumenta la abstinencia. De esta manera la naltrexona disminuye el consumo pesado de alcohol (7). Se ha visto que el sistema opioide endógeno está alterado en pacientes con depresión (8) y en algunos estudios clínicos recientes se ha visto que hay una mejoría de los síntomas depresivos en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol que toman naltrexona, como se observa en el estudio realizado por Pettinati en el 2010(9). En dicho estudio se encontró que los pacientes en manejo con sertralina y naltrexona tenían menos recaídas, menos efectos adversos y tendían a no estar deprimidos al final del tratamiento, en comparación con los pacientes que se encontraban únicamente en manejo con sertralina. Sin embargo, la evidencia es contradictoria, por tanto, cabe preguntarse si el uso de naltrexona en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol es efectivo para el tratamiento de síntomas depresivos en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol, en comparación con pacientes que se encuentran únicamente en tratamiento antidepresivo con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Tampoco es claro si la naltrexona tiene como tal un efecto antidepresivo, o si los efectos antidepresivos encontrados (que tampoco está claro si existen) son secundarios a la mejoría en la abstinencia por consumo de alcohol, ya que en algunos estudios se plantea que reducir el consumo de alcohol, disminuye los síntomas depresivos (10). De esta manera, se hará una revisión sistemática de la literatura para poder tener una síntesis fiable de la evidencia basada en la investigación, para así facilitar las decisiones clínicas que se tomen respecto al tema mencionado (11).

JUSTIFICACIÓN

Recientemente se ha establecido la posibilidad de que la naltrexona tenga una acción sobre el estado afectivo de los pacientes que presentan un trastorno por consumo de alcohol y depresión, disminuyendo los síntomas depresivos al ser dada como manejo coadyuvante con tratamiento antidepresivo (9). Sin embargo, la información es contradictoria y no parece haber consenso al respecto. Por esta razón, se realizará una revisión sistemática de la literatura, para poder establecer si la naltrexona puede ser usada como manejo coadyuvante con ISRS para los síntomas depresivos.

Los resultados del estudio podrían favorecer a la población que tiene trastorno por consumo por alcohol y depresión, la cual es muy prevalente. Adicionalmente la naltrexona, a pesar de estar incluida en las guías colombianas para el manejo del trastorno por consumo de alcohol no se encuentra en Colombia, por lo cual, si se encuentra que la naltrexona adicionalmente ayuda a manejar la sintomatología depresiva en esta población, podría favorecer su importación al país.

Por otro lado, la Universidad del Rosario se favorecerá con la creación de nuevo conocimiento científico al publicar una tesis de posgrado y se fortalecerán la investigación y los conocimientos de medicina basada en la evidencia de dos residentes en formación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se empleó la estrategia PICO para la construcción de la pregunta de investigación:

- **POBLACIÓN:** Estudios que incluyan adultos (definidos como personas de ambos sexos mayores de 18 años) con Trastorno depresivo diagnosticado con criterios DSM 5 o CIE 10 y con trastorno por consumo de alcohol de manera comórbida.
- **INTERVENCIONES:** Naltrexona como coadyuvante con ISRS para el manejo de síntomas depresivos
- **COMPARACIONES:** Manejo con ISRS y placebo
- **OUTCOME:** Primario: Efectividad de la naltrexona en el tratamiento de los síntomas depresivos, en pacientes con comorbilidad alcohólica.
- Secundario: Frecuencias de efectos adversos

¿Cuál es la eficacia de la naltrexona para el manejo de síntomas depresivos al usarla como manejo coadyuvante en paciente con trastorno depresivo mayor y trastorno por consumo de alcohol?

MARCO TEÓRICO

Neurobiología del Trastorno por consumo de alcohol

En la fisiopatología del trastorno por consumo de alcohol están involucrado diversos factores genéticos, sociales y ambientales, así como diferentes sistemas neuronales como el dopaminérgico, gabaérgico, glutamatérgico, serotoninérgico, noradrenérgico y opioide (12). Los cambios neuro-adaptativos que llevan a la dependencia tienen que ver con la disminución en la regulación dopaminérgica y gabaérgica, el aumento del sistema glutamatérgico y los sistemas de estrés mediados por corticotropina y serotonina (12).

El aumento de la inhibición a nivel del sistema nervioso central se da por el bloqueo de los receptores GABA B y la estimulación de los receptores GABA -A, especialmente el subtipo delta (7). Adicionalmente, el alcohol reduce la excitación causada por glutamato por medio de los receptores pre-sinápticos metabotrópicos, los canales de calcio y los receptores NMDA (7).

Además, el alcohol influye sobre las sinapsis opiáceas, influyendo en el sistema mesolímbico de recompensa (7). Las neuronas opiáceas van del núcleo Arcuato al área tegmental ventral, llegando a sinapsis gabaérgicas y glutamatérgicas (7). Su acción sobre los receptores μ , causa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, lo cual también ocurre por medio de la liberación de encefalinas (7). Es decir, el alcohol interactúa con el sistema opioide, el cual refuerza los efectos del alcohol, por medio de la liberación de beta endorfinas, encefalinas y dinorfinas, que llegan a receptores μ y modulan la liberación de dopamina por medio de las inter-neuronas gabaérgicas (13). Las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral y sus proyecciones al núcleo accumbens en el estriado ventral ayudan a anticipar los efectos de recompensa (13). Algunos hallazgos en neuro-imágenes indican la presencia de una relación inversa entre la unión a receptores μ y la abstinencia a alcohol (13). En modelos animales, la administración de antagonistas de receptores opioides, se asocia con una disminución en el consumo de alcohol (13).

El uso de la Naltrexona en pacientes con Trastorno por consumo de alcohol

La Naltrexona es un antagonista inespecífico competitivo de receptores μ , κ y δ (14), cuyo objetivo es bloquear los opioides endógenos que se activan por el consumo de alcohol, por medio del bloqueo de los receptores μ (que median la euforia asociada al consumo de alcohol), de manera que bloquea los efectos placenteros del alcohol (7,15). De esta manera la naltrexona disminuye la actividad dopaminérgica, por tanto, reduce el deseo de tomar alcohol y ayuda a prevenir la recaída al consumo excesivo de alcohol, al reducir los efectos gratificantes del mismo (7,15).

La naltrexona se considera un medicamento que reduce el riesgo de recaída al consumo excesivo de alcohol y fue aprobada por la FDA en 1994 por reducir el riesgo de recaídas y reducir el deseo de consumo de alcohol, teniendo en cuenta revisiones sistemáticas en las cuales se ha encontrado una disminución en la cantidad y la frecuencia del consumo (15,16). Sin embargo, su efectividad se ve afectada por la falta de adherencia, razón por la cual se han desarrollado presentaciones de larga acción inyectables de aplicación mensual, las cuales han demostrado una disminución en un 25% en la tasa de abstinencia frente a placebo de manera estadísticamente significativa (17).

El papel del polimorfismo Asn40Asp del gen *OPRM1* (que codifica para el receptor μ), como posible determinante de la respuesta a naltrexona ha recibido el mayor interés de los investigadores como objetivo fármaco-genético(15). Se ha encontrado que los portadores del alelo G tienen un mayor riesgo de consumir más alcohol en un momento del día cuando la ansiedad es alta en comparación con los homocigotos del alelo A en una muestra de 158 bebedores problemáticos. No obstante, sin estos resultados han podido ser replicados en un laboratorio, lo cual sugiere que los mecanismos fisiopatológicos de la naltrexona pueden no estar limitados a los receptores μ -opioides (15).

La naltrexona en el manejo del estrés

Diferentes factores estresantes inducen la liberación de opioides endógenos en áreas del SNC involucradas en la respuesta emocional, el aprendizaje y la memoria, y las funciones fisiológicas sistémicas (18). El estrés aumenta los péptidos dynorphin, endorphin, enkephalin y N / FQ y luego estimula los receptores μ , k , δ y ORL en diferentes estructuras cerebrales. Este patrón de activación está determinado por la duración del factor estresante (agudo versus crónico) y el tipo de factor estresante. En general, la activación del sistema opioide puede iniciarse y posteriormente modular la magnitud del eje HPA y la respuesta simpática al estrés (18).

La relación existente entre el estrés y el sistema opioide se describió inicialmente en el fenómeno de analgesia producida por estrés (SIA) que implica una respuesta anti-nociceptiva observada después de la exposición al estrés (18).

La naltrexona, al ser un antagonista competitivo opioide, reduce los efectos anti-nociceptivos del estrés por exposición al agua fría y otros estímulos estresantes en las experimentaciones realizadas (18). En experimentos realizados en ratas se ha evaluado la administración sistémica de naltrexona durante una tarea de memoria de reconocimiento de objetos (18). Al someter a los roedores a estrés agudo las ratas tuvieron un deterioro del reconocimiento de objetos a corto plazo, efecto que desaparecía con la aplicación de naltrexona (18).

También se ha visto que el sistema opioide endógeno participa directamente en la fisiopatología del TEPT y otros trastornos psiquiátricos inducidos por el estrés (18). Por ejemplo, los estudios de imagen han demostrado que los pacientes con TEPT muestran un potencial de unión al receptor de opioides μ disminuido, en comparación con los controles sanos, mientras que la exposición al trauma, con o sin TEPT, se asoció con un potencial de unión al receptor de opioide μ reducido en el núcleo accumbens (18).

Del mismo modo, los altos niveles de β -endorfina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con TEPT se correlacionan con síntomas intrusivos y evitativos, lo que sugiere

que las alteraciones en el sistema opioide pueden detectarse fácilmente en fluidos periféricos y centrales en individuos vulnerables al estrés (18).

La relación entre SIA, el sistema opioide y el TEPT se ha estudiado previamente, en veteranos de guerra con TEPT expuestos a un estresante traumático, quienes muestran una sensibilidad al dolor reducida en comparación con los pacientes con TEPT tratados con naloxona o pacientes de control, lo que indica que los pacientes con TEPT pueden exhibir una mayor activación del sistema opioide endógeno durante la re-exposición a eventos traumáticos (18). Del mismo modo, el estrés repetido puede conducir al abuso de opioides en pacientes susceptibles de TEPT a través de mecanismos de tolerancia y dependencia de opioides. De hecho, existe una alta comorbilidad de abuso de opioides y TEPT (18).

Debido a que el sistema opioide modula la consolidación de la memoria inducida por el estrés, los agonistas y antagonistas de los receptores opioides pueden tener potencial terapéutico para el TEPT(18).

En este punto, la naltrexona se ha utilizado como fármaco coadyuvante en el tratamiento de pacientes con recuerdos traumáticos de larga duración y dependencia del alcohol comórbida, además de que su efecto disminuye la frecuencia de flashbacks y otros fenómenos disociativos observados en pacientes con TEPT (18).

Además del bloqueo del receptor de opioides μ , κ y δ , la modulación de los receptores de nociceptina (ORL-1) reduce la consolidación de los recuerdos relacionados con el miedo sin afectar otras etapas de la memoria y, por tanto, puede servir como un objetivo terapéutico para el ajuste de la memoria en pacientes con diagnóstico de TEPT (18).

Adicionalmente, la naltrexona también ha sido usada para el manejo del trastorno obsesivo compulsivo y en pacientes con conductas auto-lesivas, lo cual se explica por el hecho de que el sistema opioide interviene en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y es esperable que pueda ser de ayuda para modular los efectos cognitivos del estrés (16).

Correlación entre la dependencia al alcohol y el trastorno depresivo

Hace más de 100 años, Bleuler y Brill describieron inicialmente la “melancolía alcohólica” la cual se caracteriza por periodos depresivos breves después de atracones de alcohol, que en muchas ocasiones precipitaban intentos suicidas (3). Posteriormente se documentó el estado de ánimo depresivo asociado a consumo de alcohol y abstinencia (3).

Por otro lado, la depresión y el trastorno por consumo de alcohol pueden tener factores etiológicos en común, como lo son las adversidades en la vida, y es probable que sea una de las razones por las cuales la comorbilidad de estos dos trastornos es tan común (19). Por ejemplo, en la Encuesta Epidemiológica Nacional realizada en 2012-2013 sobre alcoholismo y condiciones relacionadas, los individuos con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor tuvieron 1.3 veces mayor riesgo de padecer trastornos por consumo de alcohol que el resto de la población (3).

También se han generado algunas otras hipótesis para explicar la alta comorbilidad, como por ejemplo, que la dependencia a alcohol cause depresión mayor a causa de efectos farmacológicos directos del alcohol en el cerebro o de manera indirecta por medio de las consecuencias sociales adversas que aumentan el riesgo de los trastornos depresivos (3). Otra hipótesis consiste en que la depresión mayor puede conducir a dependencia de alcohol como una manera de resolver o de mitigar la sintomatología depresiva, así como hay otras hipótesis que plantean que los factores genéticos compartidos predisponen a la dependencia al alcohol y la depresión mayor (3).

De hecho, varios estudios familiares han sugerido un vínculo genético entre ambas patologías. Un estudio de análisis por ligamiento elaborado por COGA (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) identificó una región en el cromosoma 1 asociada con depresión y alcoholismo e identificaron algunos genes candidatos para la génesis de estos dos trastornos: *CHRM2*, *SLC6A4*, *COMT* y *DRD2* (3). Otros estudios, sin embargo, han fallado en la replicación de estos estudios (3).

En un estudio que evalúa el sobre-lapamiento genético entre el Trastorno por consumo de alcohol y el Trastorno por consumo de alcohol, por medio de puntajes de riesgos

poligénicos, se encontró que un mayor puntaje de riesgo poligénico en pacientes con Trastorno depresivo mayor, se asociaba con un aumento del riesgo para padecer Trastorno por consumo de alcohol (3).

Por otro lado, varias investigaciones señalan que el consumo de etanol a largo plazo influye sobre el sistema endo-cannabinoide, el cual se encuentra vinculado a numerosas funciones fisiológicas, entre ellas el control de las emociones (20). Se ha demostrado que la exposición crónica al etanol disminuye la densidad y la funcionabilidad de receptores CB1 presuntamente como consecuencia de aumentos en la liberación de anandamida y 2-Araquinodil glicerol, también constatado tras la exposición crónica al etanol en ciertas áreas cerebrales de ratones de experimentación (20). Este sistema y sus alteraciones durante la adicción ha permitido el estudio de la depresión a partir del abuso del alcohol (20).

Adicionalmente, muchos estudios de adicción han mostrado que la activación de los complejos de transcripción CREB en el núcleo accumbens es una consecuencia de la exposición repetida al alcohol y otras sustancias, lo cual se vincula a los síntomas de estimulación durante la abstinencia, posiblemente a través de la inducción del péptido opioide dinorfina (20). También se ha observado una reducción en los niveles de glutamato y transformaciones de sus receptores en el núcleo accumbens tras la exposición a ciertas drogas, resultado tal vez de los cambios explicados en las vías de señalización como las MAPK. Su importancia radica en la utilidad de antibióticos como la ceftriaxona para el tratamiento de ciertas adicciones por su capacidad de restaurar las anomalías en la señalización glutamatérgica (20).

Dichas adaptaciones moleculares en el circuito de recompensa disminuyen la sensibilidad a los efectos de recompensa de subsecuentes exposiciones a las drogas (contribuyendo a la tolerancia) y deterioran las vías de recompensa de manera tal que luego de discontinuar el consumo de la sustancia, el individuo queda en un estado amotivacional, disfórico o con tendencia a la depresión (20).

El sistema opioide y de estrés en la neurobiología de la depresión

La mayoría de los modelos animales de comportamiento depresivo dependen de paradigmas de estrés crónico, y los cambios en el SNC que acompañan a estos procedimientos son similares a los observados en humanos durante los estudios de neuroimagen y *post mortem*, los cuales son consistentemente reversibles por múltiples clases de antidepresivos (21).

En investigaciones previas se ha descrito el sistema de estrés, el cual responde a estresores normales o severos de manera adaptativa, es esencial para la supervivencia, y es el sistema que se disregula en pacientes con depresión (21).

El estrés puede precipitar un trastorno depresivo e influir en su severidad, ya que comparten aspectos fenomenológicos, al igual que mediadores y circuitos neurobiológicos, así como desregulación en procesos fundamentales que regulan el sueño, el apetito, el crecimiento, la reproducción y función autonómica, al igual que alteraciones inflamatorias y metabólicas (21).

La respuesta aguda al peligro se compone de factores fisiológicos y comportamentales para hacer frente al peligro (21). Entre los factores fisiológicos encontramos el aumento en frecuencia cardíaca y presión arterial o cambios en el flujo sanguíneo a nivel cerebral o de la parte corporal requerida, al igual que supresión de procesos que, de llevarse a cabo, disminuirían la probabilidad de supervivencia, tales como dormir, comportamiento sexual o alimentario (21).

Durante la crisis aguda, el sistema de recompensa dopaminérgico meso-límbico es estimulado para ayudar a mantener el afecto (21). Durante estrés crónico o depresión, este sistema está regulado a la baja por mediadores de estrés, resultando en anhedonia (21).

El sistema de liberación de corticotropina contribuye a la traducción de muchos de los componentes de la respuesta al estrés (21). Cuando se realiza infusión intra-ventricular en

ratas, aparece hipervigilancia extrema, lo cual se relaciona con los afectos de miedo y ansiedad, inhibiendo funciones vegetativas como el sueño, alimentación o actividad reproductiva (21). El sistema de liberación de corticotropina amigdalino es responsable de la activación de la ansiedad y el miedo y contribuye a la activación del sistema hipotalámico, del locus cerúleus y sistema noradrenérgico (21).

La amígdala es responsable de adquirir y guardar respuestas condicionadas de miedo que pueden ser movilizadas de forma inmediata, así permanezcan fuera de la consciencia (21). La amígdala es clave para transformar experiencias en sentimientos y almacenar memorias de emociones negativas (21).

Por otro lado, la activación del sistema liberación de corticotropina es un signo importante de depresión mayor melancólica, asociada a hiper-cortisolismo, siendo éste de origen central y tiene su pico más alto en la mañana (21).

Aunque algunos tipos de depresión se caracterizan por deficiencia noradrenérgica en el SNC, la depresión melancólica es asociada con aumento de la función noradrenérgica del mismo (21). Es por esto que se presenta con síntomas como insomnio, hiperreactividad, ansiedad, hiporexia, lo cual es similar a los efectos de la adrenalina al inhibir la corteza prefrontal, activar la amígdala y activar el sistema de liberación de corticotropina (21). Los niveles aumentan durante la noche, durante el sueño, y alcanzan su punto máximo en la mañana cuando los pacientes con depresión melancólica experimentan la depresión más intensa (21).

La naltrexona en el manejo de la depresión

La naltrexona es un medicamento seguro y efectivo para el tratamiento de la abstinencia en los pacientes con dependencia a alcohol, con pocos efectos adversos asociados que usualmente se limitan a la presencia de náuseas y artritis (22,23).

Adicionalmente, se ha establecido de manera reciente, que es probable que la naltrexona también tenga una influencia en el estado de ánimo de estos pacientes. Según lo que se sugirió en el estudio de Pettinati y colaboradores (24) se encontró que los pacientes en manejo con sertralina y naltrexona tenían menos recaídas, menos efectos adversos y tendían

a no estar deprimidos al final del tratamiento, en comparación con los pacientes que se encontraban únicamente en manejo con sertralina.

Sin embargo, esta evidencia es contradictoria, ya que en el estudio *“A Randomized Trial of Combined Citalopram and Naltrexone for Nonabstinent Outpatients With Co-Occurring Alcohol Dependence and Major Depression”* (25) no se encontraron diferencias clínicamente significativas y en el estudio *“Depression outcome in alcohol dependent patients: An evaluation of the role of independent and substance-induced depression and other predictors”* (10) los pacientes dependientes a alcohol con depresión mejoraron más a corto plazo que los pacientes únicamente con depresión, aunque se cree que fue secundario a la reducción en el consumo de alcohol durante el tratamiento. De igual manera, en el estudio *“Treatment of Late-Life Depression Complicated by Alcohol Dependence”* (26) no se encontró ningún efecto benéfico en el manejo adjunto con naltrexona, pero hubo mejoría en los pacientes que tuvieron menos recaídas en el consumo de alcohol.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento coadyuvante para la depresión con naltrexona versus el tratamiento con ISRS en pacientes con Trastorno por consumo de alcohol y Trastorno depresivo mayor.

Objetivos específicos

- Revisar la literatura pertinente sobre el tema de forma sistemática, de modo que sea posible determinar la eficacia de la naltrexona como manejo coadyuvante con ISRS para el manejo de la sintomatología depresiva en pacientes con trastorno por consumo de alcohol.
- Evaluar la calidad de los estudios incluidos en esta revisión sistemática de la eficacia de la naltrexona como tratamiento coadyuvante con ISRS para el

tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con trastorno por consumo de alcohol.

- Comparar en los estudios revisados, la respuesta obtenida en pacientes adultos con depresión por medio de la escala de Hamilton o MADRS tratados con antidepresivos en monoterapia o con naltrexona como manejo coadyuvante.
- Analizar los posibles eventos adversos, evaluando la tolerancia frente al uso de naltrexona, como medicamento coadyuvante, en pacientes adultos con depresión y trastorno por consumo de alcohol.

Resultados esperados

- Relacionados con la generación de conocimiento científico:
 - Redacción de un artículo científico con los resultados de esta investigación apto para someter a publicación de una revista indexada.
 - Fortalecimiento de la capacidad científica nacional: Desarrollo de trabajo de grado de dos residentes de la especialización de Psiquiatría del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.
 - Dirigido a la apropiación social del conocimiento
 - Preparación de una ponencia para evento científico: Congreso Nacional de Residentes de Psiquiatría.
 - Creación de una base de datos de literatura científica actualizada a 10 años relacionada con el uso de naltrexona en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y depresión.

MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio

Revisión sistemática de la literatura y, según el número de estudios y la calidad de los mismos, se realizará un meta-análisis.

Formulación de hipótesis

El tratamiento con naltrexona como coadyuvante en pacientes manejados con ISRs es un manejo eficaz y seguro para la depresión en pacientes adultos con trastorno por consumo de alcohol y trastorno depresivo mayor.

Ho: La disminución absoluta en el puntaje de la escala Hamilton (basal vs. Pos-tratamiento) es igual independientemente del uso de naltrexona como manejo coadyuvante.

Ho:

$$\bar{x} \text{ Cambio puntaje con Naltrexona} \leq \bar{x} \text{ Cambio puntaje sin Naltrexona}$$

H1: La disminución absoluta en el puntaje de la escala Hamilton (basal vs. postratamiento) es mayor con el uso de naltrexona como manejo coadyuvante.

$$H1: \bar{x} \text{ Cambio puntaje con Naltrexona} > \bar{x} \text{ Cambio puntaje sin Naltrexona}$$

Ho: El porcentaje de efectos adversos en naltrexona es menor o igual en el grupo sin naltrexona

$$H1: \% \text{ incidencia con Naltrexona} \leq \% \text{ incidencia sin Naltrexona}$$

H1: El porcentaje de efectos adversos en naltrexona es menor o igual en el grupo sin naltrexona

$$H1: \% \text{ incidencia efectos adversos con Naltrexona} > \% \text{ incidencia sin Naltrexona}$$

Población

Estudios que incluyan adultos (definidos como personas de ambos sexos con edades entre los 18 y 59 años) con depresión diagnosticada con criterios DSM 5 o CIE 10 y con trastorno por consumo de alcohol de manera comórbida.

Intervención

Manejo con ISRS y naltrexona

Comparación

Manejo con ISRS

Desenlace principal

- Efecto de la naltrexona en el tratamiento de los síntomas depresivos:
 - Reducción absoluta de la severidad en la escala Hamilton

Desenlaces secundarios

- Frecuencias de efectos adversos

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos que incluyan a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y trastorno por consumo de alcohol diagnosticado por DSM5, en los que se compare la eficacia para mejorar la sintomatología depresiva en pacientes en manejo antidepresivo con ISRS y en pacientes en manejo con ISRS y manejo coadyuvante con naltrexona.

Criterios de exclusión

- Datos no publicados
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con enfermedades infecciosas

- Pacientes con cáncer
- Pacientes con enfermedades autoinmunes o alérgicas
- Pacientes con enfermedades crónicas graves
- Consumo de otras sustancias psicoactivas
- Pacientes con otro trastorno psiquiátrico

Fuentes de sintaxis y búsquedas

En el transcurso del segundo semestre de 2019 hasta el mes de octubre se probaron diferentes pilotajes de búsqueda para encontrar artículos relacionados con el tema de interés. Se combinaron los descriptores de bases de datos usando el operador booleano “AND”, determinando diferentes ecuaciones de búsqueda escalonadas según la base de datos a utilizar. Se describen a continuación aquellas búsquedas que obtuvieron resultados en la tabla 3.

TABLA 3. Sintaxis de búsqueda

FUENTES DE SINTAXIS DE BÚSQUEDA INFORMACIÓN	
PUBMED	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antidepressive Agents[MeSH Terms] AND naltrexone a[MeSH Terms] AND Depressive Disorder [MeSH Terms] 2. Sertraline [MeSH Terms] AND Naltrexone[MeSH Terms] AND depression [MeSH Terms] AND Alcohol dependence [MeSH Terms] 3. Combined Therapy [MeSH Terms] AND Excessive Alcohol Drinking [MeSH Terms] AND Naltrexone [MeSH Terms] 4. Alcohol Deterrents/therapeutic use [MeSH Terms] AND Diagnosis, Dual (Psychiatry) [MeSH Terms] AND Drug Therapy, Combination[MeSH Terms] AND Naltrexone/therapeutic use [MeSH Terms] 5. Antidepressant [MeSH Terms] AND naltrexone[MeSH Terms] AND alcohol dependence[MeSH Terms] AND depression [MeSH Terms] 6. Alcoholism/psychology[MeSH Terms] AND Naltrexone/administration & dosage [MeSH Terms] AND Treatment Outcome [MeSH Terms] 7. Naltrexone[MeSH Terms] AND Fluoxetine[MeSH Terms] AND alcohol dependence[MeSH Terms] AND depression [MeSH Terms] 8. Naltrexone[MeSH Terms] AND citalopram[MeSH Terms] AND alcohol dependence[MeSH Terms] AND depression [MeSH

EMBASE

- Terms]
9. Naltrexone [MeSH Terms] AND fluvoxamine [MeSH Terms] AND alcohol dependence[MeSH Terms] AND depression [MeSH Terms]
 10. Naltrexone [MeSH Terms] AND paroxetine[MeSH Terms] AND alcohol dependence AND depression [MeSH Terms]
 11. Naltrexone[Mesh Terms) AND Depression [Mesh Terms]
 12. Serotonin Uptake Inhibitors [Mesh Terms]AND Naltrexone [Mesh Terms]

1. 'Naltrexone'/exp AND 'Antidepressant'/exp
2. 'Naltrexone'/exp AND 'Antidepressant'/exp AND 'Alcohol Drinking'/exp
3. 'Naltrexone'/exp AND 'Antidepressant'/exp AND 'Depression'/exp
4. 'Naltrexone'/exp AND 'Antidepressant'/exp AND 'Mental Disorders'/exp
5. 'Naltrexone'/exp AND 'Antidepressant'/exp AND 'Alcohol Dependence'/exp
6. 'Naltrexone'/exp AND 'Antidepressive Agents'/exp AND 'Treatment'/exp
7. 'Alcoholism'/exp AND 'naltrexone'/exp AND 'serotonin uptake inhibitor'/exp AND 'depression'/exp AND 'randomized controlled trial'/exp
8. 'Naltrexone'/exp AND 'depression'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [2000-2019]

PSYCHINFO

1. MeSH: Naltrexone
2. MeSH: Naltrexone AND MeSH: Alcohol Abuse AND MeSH: Depression
3. MeSH: Naltrexone AND MeSH: Alcohol Abuse AND MeSH: Depressive Disorder
4. MeSH: Naltrexone AND MeSH: Antidepressive Agents AND MeSH: Depressive Disorder
5. MeSH: Naltrexone AND MeSH: Abstinence AND MeSH: Depression
6. MeSH: Naltrexone AND MeSH: Abstinence AND MeSH: Alcohol use
7. MeSH: Naltrexone AND MeSH: Abstinence AND MeSH: Depression AND MeSH: Therapy
8. MeSH: Naltrexone AND MeSH: Abstinence AND MeSH: Depression AND MeSH: Management
9. MeSH: Naltrexone AND Mesh: Depression

1. MeSH descriptor: [Alcohol Abuse] explode all trees and MeSH descriptor: [Depression] explode all trees and MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees and MeSH descriptor: [Antidepressant] explode all trees
2. MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees and MeSH descriptor: [Antidepressant] explode all trees and MeSH descriptor: [Alcohol dependence scale] explode all trees and MeSH descriptor: [treatment] explode all trees
3. MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees and MeSH descriptor: [Antidepressant] explode all trees and MeSH

COCHRANE

- descriptor: [Alcohol dependence scale] explode all trees and MeSH descriptor: [treatment outcome] explode all trees
4. MeSH descriptor: [Opioid Antagonist] explode all trees and MeSH descriptor: [Antidepressant] explode all trees and MeSH descriptor: [depression] explode all trees
 5. MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees and MeSH descriptor: [Antidepressant] explode all trees and MeSH descriptor: [Treatment dose] explode all trees
 6. MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees - with Publication Year from 2000 to 2019, in Trials (Word variations have been searched)

Proceso de selección y exclusión de artículos

A partir de la realización de búsqueda sistemática, fueron encontradas en total 3719 referencias que fueron evaluadas por los investigadores (CM y NC). A continuación, se describe la distribución de las referencias por base de datos examinada.

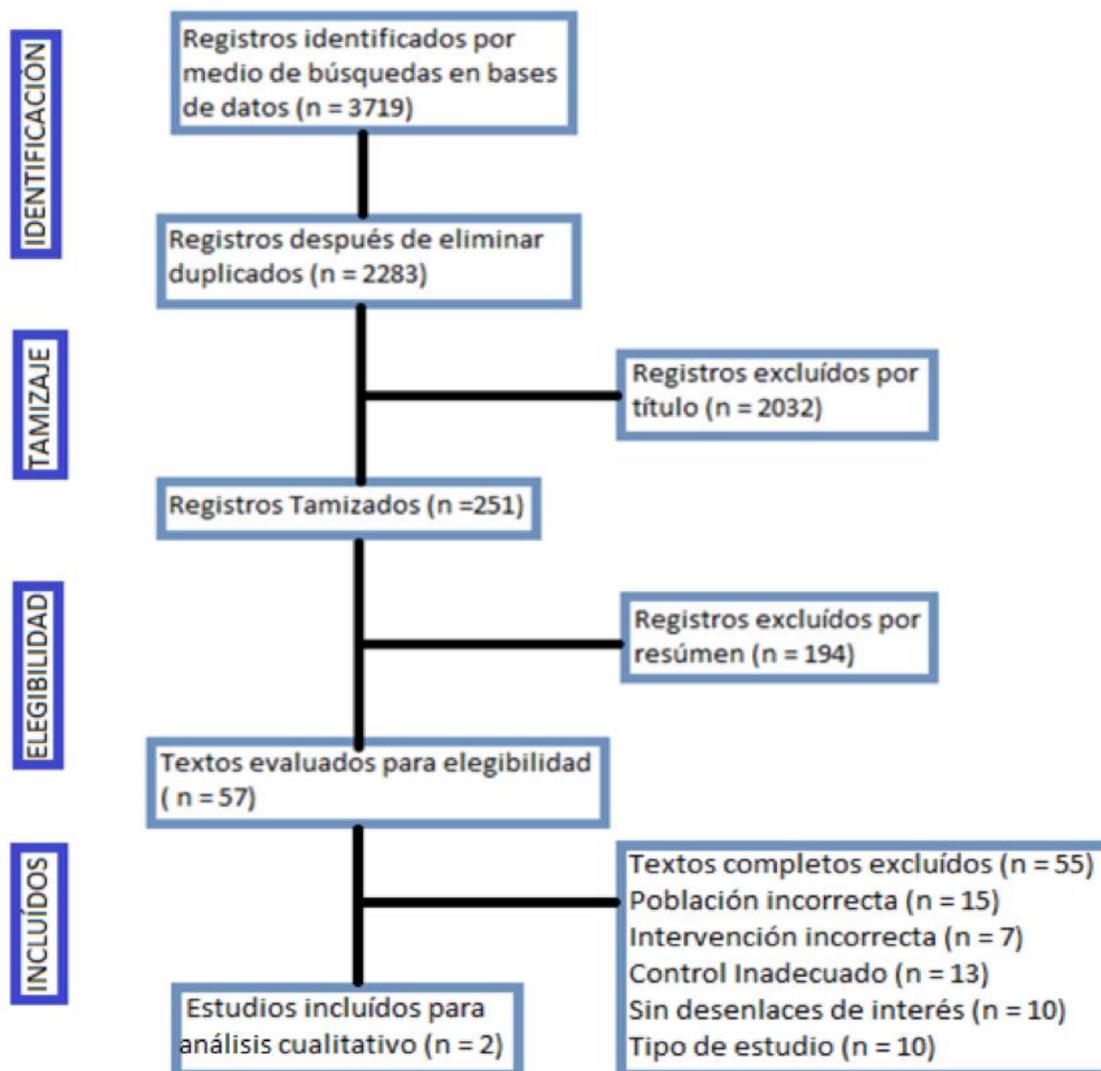
TABLA. Motores de búsqueda

MOTOR DE BÚSQUEDA	NÚMERO DE REFERENCIAS ENCONTRADAS
PUBMED	541
EMBASE	1129
PSYCHINFO	89
COCHRANE	1960

Se realizó eliminación de duplicados por título, identificador de objeto digital (DOI) y por Identificador PUBDMED (PMID), reduciendo la población de estudios a 2283 artículos. Siguiendo el proceso de selección y elegibilidad de referencias, se inició la eliminación por título obteniendo 251 artículos, excluyendo un total de 2032 artículos. Frente a la eliminación por resumen se excluyeron 194 artículos, quedando un total de 57 estudios que entraron al filtro de texto completo de los cuales se decide eliminar 55 referencias: 15 No elegibles por población incorrecta (pacientes sin problemas de abuso de alcohol o sin depresión); 10 No elegibles por tipo de estudio (No eran ensayos clínicos); 10 No elegibles por no pertinencia de los desenlaces; 7 No elegibles por intervención incorrecta (intervenciones no enfocadas a tratamiento con Naltrexona e ISRS) y 13 no elegibles por

control inadecuado (comparan Naltrexona con ISRS y Naltrexona con placebo). En total se realizó síntesis cualitativa de 2 artículos de ensayos clínicos.

Figura 1. Proceso de selección y elegibilidad de las referencias



Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Definición de variables

Grupo	Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades categorías	o
Características de la intervención	Seguimiento	El tiempo de tratamiento en el cual se aplican las escalas para revisar los efectos adversos y la respuesta al tratamiento	Cuantitativa	Continua	días	
	Antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina	Medicamentos psicotrópicos que se usan en el manejo de trastornos afectivos (14)	Cualitativa	Nominal	Escitalopram Sertralina Fluoxetina Paroxetina	
	Dosis de ISRS	Cantidad de mg/día que el paciente toma del medicamento	Cuantitativa	Continua	Mg	
Extracción de datos	Dosis de naltrexona	Cantidad de mg/día que el paciente toma del medicamento	Cuantitativa	Continua	Mg	
	# Total	Número total de participantes en el estudio	Cuantitativa	Discreta	#	
	# de pacientes en el brazo de tratamiento	# de pacientes tratados con antidepresivo y naltrexona	Cuantitativa	Discreta	#	
	# de pacientes en el brazo control	# de pacientes tratados con antidepresivo	Cuantitativa	Discreta	#	
	Puntaje de escala de Hamilton	La escala de Hamilton para depresión es una escala heteroaplicada, que sirve para medir la	Cualitativa	Ordinal	0-7 Items positivos: 8-13 Items No deprimido	

Prisma		severidad de los síntomas y es la más usada en la práctica clínica y en investigación para Trastorno depresivo mayor (27).			positivos: depresión leve 14-18 Items positivos: depresión moderada 19-22 Items positivos: depresión severa >23 Items depresión muy severa (27).
	Efectos adversos	Reporte de porcentaje de efectos adversos	Cuantitativa	De proporción	% de efectos adversos encontrados y cuáles fueron los más frecuentes
	Título	Determina si el estudio supera la fase de estudio	Cualitativa	Dicotómica	Sí/no
	Abstract	Determina si el estudio supera la fase de análisis del estudio	Cualitativa	Dicotómica	Sí/no
	Exclusión	Exclusión del estudio en la fase de análisis completo	Cualitativa	Dicotómica	Sí/no
	Análisis	Determina si el estudio es incluido	Cualitativa	Dicotómica	Sí/no
Momento de la exclusión	Tiempo de evaluación en el que se excluye el artículo	Cualitativa	Ordinal	Análisis del título, análisis del resumen, análisis del texto completo.	

Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos

Se recogieron los artículos encontrados en Medline, Cochrane, Scielo, Embase y Psych Info que fueron publicados desde el 2000 a la actualidad, por medio de las bases de datos que disponen los estudiantes en la Universidad del Rosario y aplicando los términos MESH.

Instrumentos

Se empleará un software STATA 14 para realizar el análisis estadístico cuantitativo, cálculo de heterogeneidad y meta-análisis.

Los estudios seleccionados serán obtenidos en texto completo mediante acceso directo a través de la base de datos de origen, o por acceso por medio de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario.

Control de la calidad

Cada investigador realizó una búsqueda de artículos y, posteriormente, se eliminaron duplicados de los estudios seleccionados. Luego, se construyó una base de datos, en la cual se registraron para cada estudio los motivos por los cuales fueron elegidos o rechazados. Para los estudios en los que no se llegó a un consenso en cuanto a elegibilidad se realizó un consenso entre los investigadores para decidir la pertinencia de su inclusión.

Se determinó la calidad de cada estudio mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en donde se agruparon los estudios dependiendo del riesgo.

Respecto al sesgo de publicación, se analizó gráficamente realizando una prueba de asimetría del gráfico en el que se intentó no rechazar la hipótesis nula de simetría, según las técnicas del Manual Cochrane.

Análisis estadístico

La unidad de análisis fue cada estudio incluido en la revisión sistemática y, posteriormente, en el meta-análisis. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características editoriales de los estudios para identificar la tendencia de publicación puesto que algunas publicaciones pueden estar sobrerrepresentadas, lo que induciría a un sesgo de publicación.

Para aquellos estudios que no reporten explícitamente una medida de asociación, esta será calculada a través de un procedimiento indicado en los resultados de acuerdo con la información disponible en el texto del estudio.

La heterogeneidad entre los resultados de los estudios fue evaluada por medio del estadístico I^2 y se realizó un meta-análisis de efectos fijos o efectos aleatorios según sea el caso, considerándose heterogeneidad significativa partir de un valor del 60%, con base en esto se decidió la pertinencia de la realización de un meta-análisis. Los resultados de este análisis se esquematizaron en un diagrama de bosque.

Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis) Se realizó un análisis descriptivo completo. Para las variables cualitativas se hizo un análisis de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables continuas se usaron las medidas de tendencia central y de dispersión.

Adicionalmente, se hizo un análisis estratificado por tipo de antidepresivo y la dosis del antidepresivo y la naltrexona. Se estimel efecto agrupado si hay una baja heterogeneidad de los estudios. El efecto se report mediante riesgo relativo para los efectos adversos e intervalos de confianza del 95% para la eficacia, medida como la diferencia en el puntaje para la escala de Hamilton en el tiempo.

Alcances y límites de la investigación

Este estudio está diseñado para orientar a los clínicos alrededor del mundo en cuanto al uso de la naltrexona como manejo coadyuvante para los síntomas depresivos en pacientes con trastorno por consumo de alcohol y trastorno depresivo mayor, la cual ha surgido como una nueva herramienta farmacológica que es aún en gran parte desconocida.

Una de las limitaciones de este estudio es que se revisaron artículos con información sobre pacientes de diferentes partes del mundo, por lo cual no es una investigación dirigida específicamente a la población colombiana y no tendrá un efecto directo en esta población.

Adicionalmente, es posible que los artículos sean muy heterogéneos y no se pueda hacer un adecuado análisis.

Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (28). Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia, Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” y se clasifica como una investigación sin riesgo bajo el mismo decreto de esta resolución (29).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría investigación sin riesgo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según el Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Fue responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y el cumplir con la normativa vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

Resultados

Características de los estudios seleccionados

Se obtuvo un total de 2 ensayos clínicos controlados, uno de ellos es un estudio doble ciego controlado por placebo y, el otro, aleatorizado controlado por placebo. El año de

publicación medio fue 2007, las revistas que publicaron dichos artículos fueron “*The American Journal of Psychiatry*” y “*The American Journal of Geriatric Psychiatry*”.

Todos los artículos fueron escritos en inglés y fueron realizados en centros especializados para el tratamiento de los trastornos depresivos comórbidos con abuso de alcohol.

A continuación, resumimos las principales características, medidas y desenlaces de estos estudios:

Doi	Nombre del artículo	Autores	Año	Tipo de estudio	# de pacientes en total	Intervención # pacientes	Tiempo de Seguimiento
10.1176/appi.ajp.2009.08060852.	A Double Blind, Placebo-Controlled Trial that Combines Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence	Helen M. Pettinati, Ph.D.1, David W. Oslin, M.D.1,2, Kyle M. Kampman, M.D.1, William D. Dundon, Ph.D.1, Hu Xie, M.S.1, Thea L. Gallis, B.A.1, Charles A. Dackis, M.D.1, and Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D.1,2	2010	Estudio doble ciego controlado por placebo	170	42	14 semanas
10.1176/appi.ajg.p.13.6.491.	Treatment of Late-Life Depression Complicated by Alcohol Dependence	David W. Oslin, M.D.	2005	Estudio randomizado, controlado por placebo	74	37	12 semanas

Doi	Nombre del artículo	Naltrexona/ISRS: dosis	Comparación	# pacientes (comparación)	Antidepresivo/placabo - Dosis	Tiempo de seguimiento	Escala de depresión	Cuándo se hace la escala
10.1176/appi.ajp.2009.08060852.	A Double Blind, Placebo-Controlled Trial that Combines Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence	naltrexona (100mg/día) y sertralina (200mg/día)	naltrexona (100mg/día) y placebo (n = 49); sertralina (200mg/día) y placebo (n = 40); o doble placebo (n = 39) mientras reciben terapia cognitivo conductual	40	sertralina (200mg/day) and placebo (n = 40)	14 semanas	Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD)	Basal y de ahí en adelante semanalmente
10.1176/appi.ajp.p.13.6.491.	Treatment of Late-Life Depression Complicated by Alcohol Dependence	naltrexona x 50 mg/día + sertralina 100mg/día	Placebo+sertralina x 100mg	37	Placebo+sertralina x 100mg	12 semanas	the Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D);42 2) the Mini-Mental State Exam (MMSE)	Basal, semanal por las primeras 8 semanas y luego cada 2 semanas

Doi	Nombre del artículo	Escala de alcoholismo	Escala de efectos adversos	% de eventos adversos	Efectos adversos reportados
10.1176/appi.ajp.2009.08060852.	A Double Blind, Placebo-Controlled Trial that Combines Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence	Timeline Followback method	Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects	Eventos adversos serios: 25.9% y fue estadísticamente más bajo para los pacientes con sertralina-naltrexona (11.9%), que para los demás grupos combinados. 6 pacientes más descontinuaron el tratamiento en comparación con el placebo por los efectos adversos.	Ansiedad e irritabilidad (29%), fatiga (25%), disminución del deseo sexual (18%), dolor de cabeza (14%), náuseas (8.2%), dificultades en el orgasmo (11%)
10.1176/appi.ajp.p.13.6.491.	Treatment of Late-Life Depression Complicated by Alcohol Dependence	Timeline Followback method, the Addiction Severity Index (ASI); the Medical Outcomes Study Short Form (SF-36).	Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (SAFTEE)		Eventos adversos: 58,1% cefalea, 51,4% ansiedad; 41,9% náuseas; 39,2% disfunción sexual. Ninguno de estos efectos fue más común en el brazo con naltrexona.

Doi	Nombre del artículo	Psicoterapia	Desenlace depresión	Desenlace de alcoholismo
10.1176/appi.ajp.2009.08060852.	A Double Blind, Placebo-Controlled Trial that Combines Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence	Todos los pacientes recibieron terapia cognitivo comportamental semanal individual	En el brazo Sertralina - Naltrexona 83% de los pacientes (n=30) no estaban deprimidos al final del estudio. En los pacientes tomando sertralina placebo 48,1% (n= 27) no estaban deprimidos al final del estudio. p=0,014 con OR 3,6 IC 1,2-10,2	Abstinencia total para sertralina-naltrexona 53,7% (n=41); sertralina-placebo 27,5% (n=40), p= 0,001; OR 3,7; IC del 95% (1,8-7,8)
10.1176/appi.ajp.p.13.6.491.	Treatment of Late-Life Depression Complicated by Alcohol Dependence	Soporte psicosocial	Remisión de la depresión: 54.1% de placebo y 51.4% de naltrexona para un X2 de 0.314 y un OR 1.43 (0.49-3.68) p 0.665	Porcentaje de recaídas: 32,4% placebo y 35.1% Naltrexona; X2 0,159; OR 1,25; (0,42-3,7) p 0,6. Para el porcentaje de abstinencia: placebo 54,1%; naltrexona 43,2%; x2 0,314; OR 1,34 (0,49-3,68) y p de 0,575

En ambos estudios se plantearon las diferencias en el tratamiento con naltrexona y un ISRS (en este caso sertralina) comparado con placebo y un ISRS en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol. En ambos casos el tratamiento fue reforzado con soporte psicosocial y terapia cognitivo comportamental, esto con el fin de optimizar el tratamiento y facilitar la adherencia al mismo.

Se observó que al final del estudio por Pettinati (10), muchos de los pacientes mostraron mejoría de los síntomas depresivos (medida evidenciada mediante las escalas *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D-17), especialmente, en aquellos tratados con naltrexona y sertralina, además de lograr mejoras significativas en las medidas de consumo de alcohol, como la recaída en el consumo, proporción de días de consumo excesivo de alcohol y bebidas por día de consumo de alcohol a los 12-14 semanas de seguimiento. Además, mantuvieron mejoras similares con respecto a la abstinencia completa, días totales de consumo de alcohol, número total de bebidas, proporción de días de bebida y bebidas totales por día en el seguimiento de 12-14 semanas. Estos resultados no fueron tan

evidentes en el estudio de Oslin, en el cual no hubo diferencias estadísticamente significativas para la reducción de los síntomas depresivos o la tasa de abstinencia a consumo de alcohol, medida en ambos estudios por la escala *Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects*.

Los principales efectos adversos mencionados por la medicación en ambos estudios fueron ansiedad, cefalea, náuseas y dificultades en el ámbito sexual.

Ninguno de los dos estudios reportó mortalidad, respaldando la seguridad de las medidas farmacológicas empleadas en dichos trabajos de investigación.

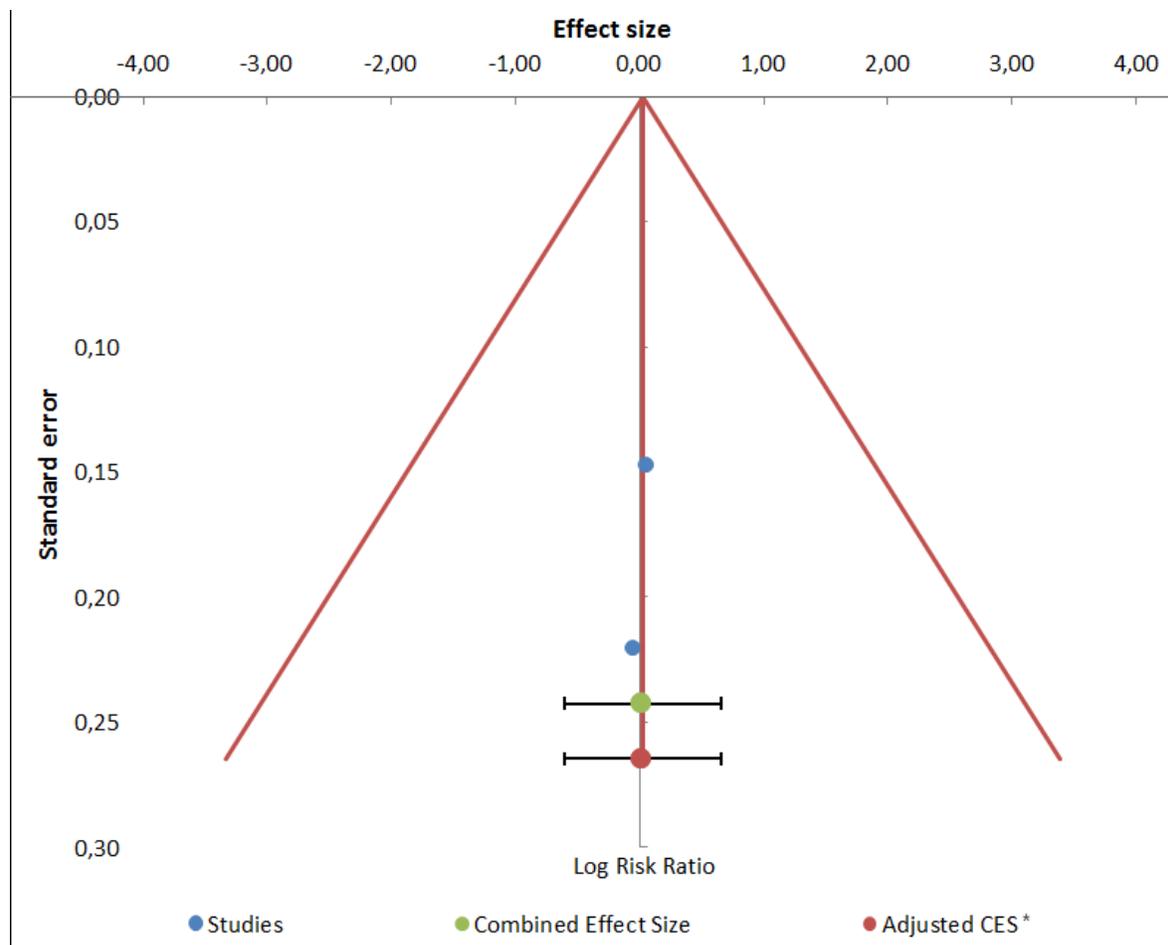
Meta análisis: Riesgo Relativo (RR) para remisión de la depresión tras seguimiento a largo plazo a 12 -14 semanas

Se eligió este valor debido a que es una medida relativa más consistente y estable que la diferencia de riesgo (Reducción absoluta de riesgo, Riesgo atribuible; RA).

Se evaluó la heterogeneidad de estudios que publicaron el desenlace de remisión de la depresión después de 12-14 semanas de tratamiento, encontrándose un I² de 0.00%, un estadístico Q de Cochrane de 0.17) con un valor p de 0.684, que no permite rechazar la hipótesis nula de homogeneidad (30).

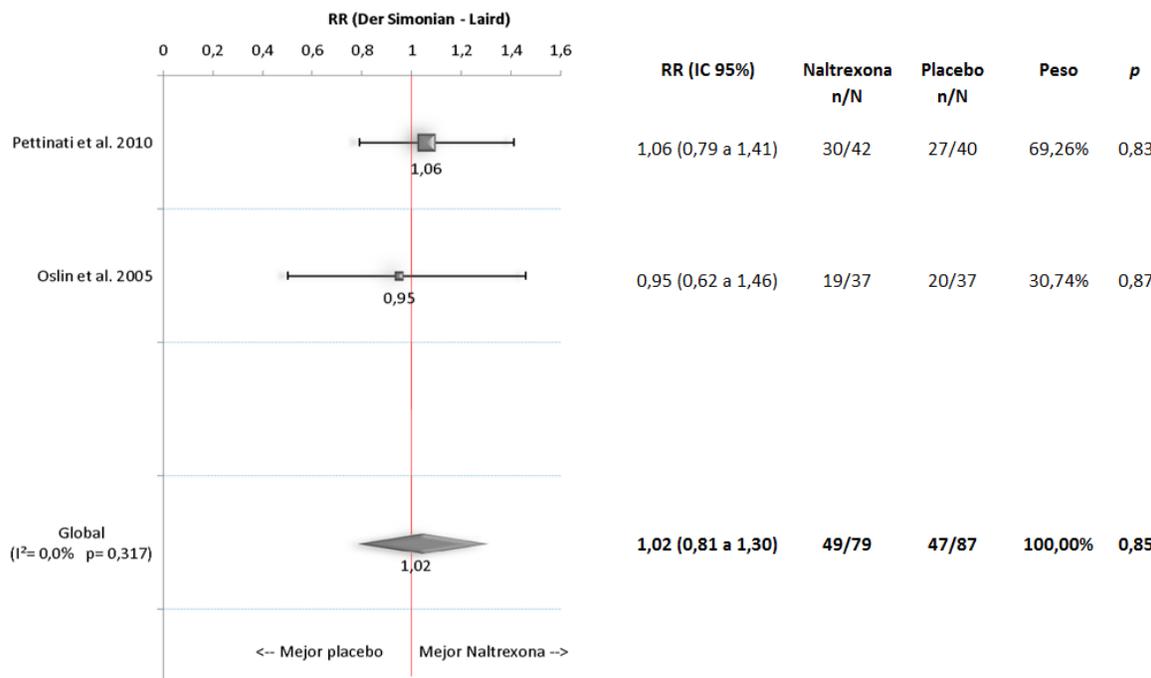
La inspección visual de la gráfica de embudo (Figura 2) muestra simetría y la prueba de asimetría gráfica de Begg y Mazumdar (30,31) no permitió descartar la hipótesis de simetría (Kendall's Tau $\tau = -1$, grados de libertad = 1, $p = 0,317$).

Figura 2. Evaluación del sesgo de publicación mediante gráfico de embudo (Funnel Plot)



El resultado del metaanálisis mediante el método de varianza inversa y un modelo de efectos aleatorios, obtuvo un RR de 1,02 (IC 95% 0,81 a 1,30; $p=0,83$). Considerando la posibilidad de heterogeneidad residual no explicada, debido a la reducida cantidad de estudios incluidos, se hizo un análisis de resultados combinados con el método de Dr. Simonian y Laird, obteniéndose resultados idénticos. Así pues, el resultado del análisis no muestra diferencias estadísticamente significativas a favor de la Naltrexona como manejo coadyuvante para pacientes con trastorno depresivo y por consumo de alcohol.

Figura 3. Diagrama de bosque (Forest Plot) del Riesgo Relativo de Remisión de la Depresión en pacientes con IRS, comparando manejo coadyuvante con Naltrexona versus placebo.



Evaluación del riesgo de sesgo

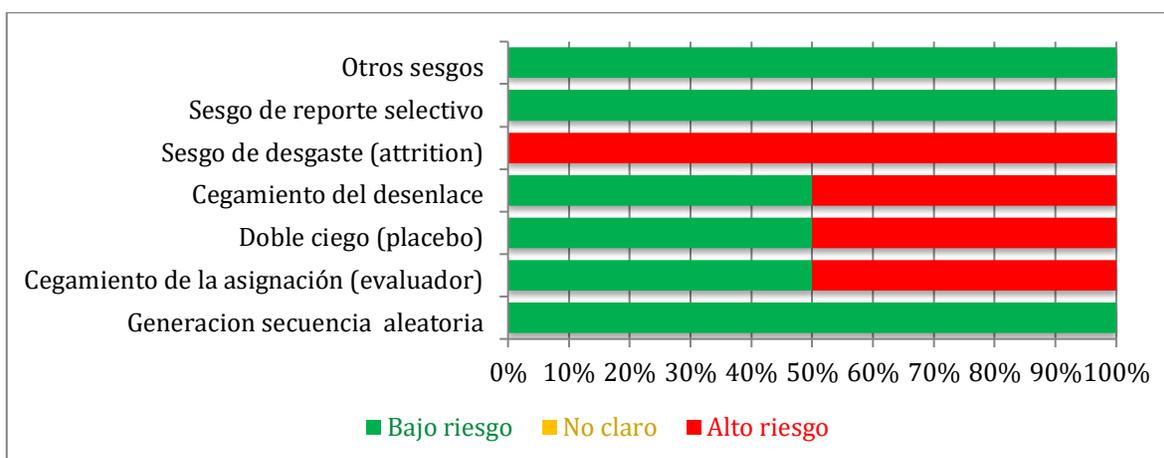
Se reportó cada ítem de la Herramienta para Evaluación del Riesgo de Sesgo de la Colaboración Cochrane y se discriminó un Riesgo de Sesgo para cada dominio. De los 2 ensayos clínicos seleccionados, uno de ellos fue clasificado como estudio con bajo riesgo de sesgo, mientras que el otro se calificó como de alto riesgo de sesgo.

Figura 4. Evaluación desglosada del riesgo de sesgo por estudios según la Colaboración Cochrane

	Generación secuencia aleatoria	cegamiento de la asignación	Doble ciego (placebo)	Cegamiento del desenlace	Sesgo de desgaste (attrition)	Sesgo de reporte selectivo	Otros
Pettinati et al. (2010)							
Oslin et al. (2005)							
 Bajo riesgo  No claro  Alto riesgo							

El sesgo de desgaste se presentó en todos los artículos. Los sesgos por enmascaramiento se presentaron en la mitad de los artículos.

Figura 5. Resumen del porcentaje de riesgo de sesgo según la Colaboración Cochrane



DISCUSIÓN

La revisión sistemática de la literatura realizada se enfocó en la evaluar la posible disminución de síntomas depresivos con naltrexona al usarla para el tratamiento con ISRS, de manera coadyuvante en pacientes con depresión comórbida con trastorno por consumo de alcohol. Pese a que el alcance de la búsqueda de la literatura fue vasto, la cantidad de artículos encontrados con un nivel de calidad admisible fue muy limitada. Muchos estudios no incluían en la comparación un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina, la población del estudio no era la más indicada (no eran personas con trastornos depresivos o trastorno por abuso de alcohol) o, simplemente, no presentaban desenlaces de interés relacionados con la temática de nuestra revisión.

No es claro si la naltrexona tiene como tal un efecto antidepresivo *per se*, o si los efectos antidepresivos encontrados (que tampoco está claro si existen) son secundarios a la mejoría en la abstinencia por consumo de alcohol, ya que en algunos estudios se plantea que reducir el consumo de alcohol, disminuye los síntomas depresivos (10).

Es notable que en uno de los estudios (en los que la población de estudio eran pacientes con depresión comórbida con trastorno por abuso de sustancias) evidenció que más del 80% de los pacientes manejados con sertralina y naltrexona presentaban remisión de los síntomas depresivos al final del estudio, mientras que de aquellos que recibieron sertralina con placebo solo el 48% mostraron remisión de los síntomas depresivos, aparte de que también se observó un mayor índice de abstinencia de consumir alcohol en pacientes que recibieron el manejo combinado.

Entre las limitaciones del estudio encontramos que los artículos revisados se desarrollaron en distintas partes del mundo, por lo cual es difícil extrapolar los resultados en la población colombiana debido a las diferencias culturales, sociales y étnicas.

Por otro lado, los artículos son muy heterogéneos por lo cual se complica la labor de realizar un adecuado análisis del mismo.

Finalmente, el análisis cualitativo de los resultados conseguidos en la búsqueda se redujo a un total de 2 artículos que cumplieron estrictamente los criterios de selección y los resultados finales muestran que la disminución de los síntomas depresivos no fue estadísticamente significativa. Ambos estudios mostraban variaciones en las dosis utilizadas tanto de naltrexona como de ISRS, y el que mostró dosis más altas de sertralina y naltrexona obtuvo mejores resultados al final del estudio, lo que implicaría que el efecto en este caso puede ser dosis dependiente. El principal sesgo presentado que se encontró presente en ambos estudios fue el de desgastes y pérdidas, debido a las diferencias sistemáticas entre los grupos de comparación en cuando a la cantidad de participantes que se perdieron durante la realización del estudio. Muchas de estas pérdidas no se dieron al azar, sino que se relacionaron con los tratamientos administrados.

Por lo anterior, la interpretación de los resultados debe realizarse de manera más precavida en este tipo de casos.

El segundo estudio elegido fue particularmente más susceptible de presentar distintos tipos de sesgo por fallas en el cegamiento de la asignación, cegamientos del desenlace y metodología doble ciego con placebo.

CONCLUSIÓN

Al momento de elegir estudios meta analíticos es importante no perder de vista que el objetivo con este tipo de estudios es sintetizar la evidencia procedente de estudios disponibles sobre un tema de interés.

El metaanálisis se ha consolidado durante las últimas décadas, junto con las revisiones sistemáticas, como una herramienta primordial para la práctica asistencial y la salud pública basada en la evidencia. Sin embargo, uno de sus principales inconvenientes es que generalmente no permite comparar más de 2 tratamientos alternativos a la vez, además de que este aspecto puede hacer que un estudio resulte muy heterogéneo para ser analizado, situación que se observó en el análisis de los dos estudios seleccionados.

Hay escasa literatura publicada sobre el manejo con ISRS y manejo coadyuvante con naltrexona para el manejo de síntomas depresivos en pacientes deprimidos y con trastorno por consumo de alcohol, a pesar de ser comorbilidades frecuentes y de muy difícil tratamiento. En nuestro estudio no fue estadísticamente significativa la reducción de los síntomas depresivos en estos pacientes con este tipo de tratamiento, lo cual podría ser secundario al bajo poder del estudio. Sin embargo, si bien aún no hay suficientes estudios que respalden el efecto de la naltrexona en manejo coadyuvante en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol tratados con ISRS, hay estudios promisorios sobre el uso de naltrexona como manejo antidepresivo en monoterapia en estos pacientes, por lo cual se necesitan nuevos estudios para evaluar el uso de la naltrexona para la disminución de síntomas depresivos. No obstante, consideramos que es posible y vale la pena aplicar la naltrexona en terapia combinada con ISRS en pacientes con trastorno depresivo y trastorno por consumo de alcohol en el contexto de nuestra población colombiana y obtener resultados satisfactorios, al igual que en las poblaciones objeto que fueron incluidas en los estudios presentados y en quienes se obtuvieron resultados satisfactorios.

REFERENCIAS

1. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> [Internet]. [cited 2019 Apr 15]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
2. Social M de S y P, Colciencias, Universidad Javeriana. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015 [Internet]. Vol. Tomo I, Ministerio de Salud y Protección Social. 2015. 344 p. Available from: https://www.javerianacali.edu.co/sites/ujc/files/node/field-documents/field_document_file/saludmental_final_tomoi_color.pdf
3. Andersen AM, Pietrzak RH, Kranzler HR, Ma L, Zhou H, Liu X, et al. Polygenic Scores for Major Depressive Disorder and Risk of Alcohol Dependence. *JAMA psychiatry*. 2017;74(11):1153–60.
4. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review. *Am J Med*. 2005;118(4):330–41.
5. Foo JC, Streit F, Treutlein J, Ripke S, Witt SH, Strohmaier J, et al. Shared genetic etiology between alcohol dependence and major depressive disorder. *Psychiatr Genet*. 2018;28(4):66–70.
6. HR K, J VK. Efficacy of Naltrexone and Acamprosate for Alcoholism Treatment: a Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(9):1335–41.
7. Sthal S. Stahl ' s Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Fourth edi. 2013.
8. SE K, RA K, EA Y, J-K Z. Dysregulation of Endogenous Opioid Emotion Regulation Circuitry in Major Depression in Women. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2006;63(11):1199–208. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/arslin/63.11.1199>
9. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Combining Sertraline and Naltrexone for Treating Co-Occurring Depression and Alcohol Dependence. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010 Jun;167(6):668–75. Available from:

<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2009.08060852>

10. Foulds JA, Sellman JD, Adamson SJ, Boden JM, Mulder RT, Joyce PR. Depression outcome in alcohol dependent patients: An evaluation of the role of independent and substance-induced depression and other predictors. *J Affect Disord* [Internet]. 2015;174:503–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.052>
11. Hulley SB, Newman TB, Cumming SR. Cómo empezar: anatomía y fisiología de las investigaciones clínicas. *Diseño Investig clínicas*. 2011;(March):6–17.
12. Eşel E, Dinç K. Neurobiology of alcohol dependence and implications on treatment. *Türk Psikiyat Derg*. 2017;28(1):1–10.
13. Soyka M, Müller CA. Pharmacotherapy of alcoholism—an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2017;18(12):1187–99. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1349098>
14. Nava-Mesa MO, Lamprea MR, Múnera A. Divergent short- and long-term effects of acute stress in object recognition memory are mediated by endogenous opioid system activation. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. 2013;106(September):185–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.002>
15. Thompson A, Owens L, Pushpakom SP, Faizal M, Pirmohamed M. Pharmacotherapy for alcohol dependence: A stratified approach. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;153:10–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.010>
16. Nava-Mesa MO, Téllez-Arévalo A, Rojas-Kozhakin D, Calderón-Ospina CA. Usos terapéuticos potenciales de los antagonistas opioides: Fisiopatología y evidencia preclínica. *Rev Colomb Ciencias Químico Farm*. 2015;44(3):322–58.
17. Manual S, Disorders M, Edition F. Pharmacological options for maintenance treatment of opioid dependence include opioid agonists and antagonists. *Drugs Ther Perspect*. 2012;28(8):11–4.
18. Torres-Berrio A, Nava-Mesa MO. The opioid system in stress-induced memory disorders: From basic mechanisms to clinical implications in post-traumatic stress disorder and Alzheimer’s disease. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2019;88(August 2018):327–38.
19. Duffy KA, McLaughlin KA, Green PA. Early life adversity and health-risk behaviors:

- Proposed psychological and neural mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1–19.
20. Hurtado AU, León ML, Gonzales L, León A, De Armas J, Rodriguez G. Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol *Neurobiological Basis of Alcohol Addiction.* *Rev Finlay* [Internet]. 2014;4:40–53. Available from: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/253%5CnResumen>
 21. Gold PW, Machado-vieira R, Pavlatou MG. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression : Relation to the Neurobiology of Stress. 2015;2015:7–9.
 22. Petrakis I, Ralevski E, Nich C, Levinson C, Carroll K, Poling J, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(2):160–5.
 23. Cooperative A, Program S, City U. The New England Journal of Medicine NALTREXONE IN THE TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE. 2001;345(24):1734–9.
 24. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry.* 2010 Jun;167(6):668–75.
 25. Adamson SJ, Sellman JD, Foulds JA, Frampton CMA, Deering D, Dunn A, et al. A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(2):143–9.
 26. Oslin DW. Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2005;13(6):491–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00019442-200506000-00008>
 27. Rohan KJ, Rough JN, Evans M, Ho SY, Meyerhoff J, Roberts LM, et al. A protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item scoring rules, Rater training, and outcome accuracy with data on its application in a clinical trial. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;200:111–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.051>
 28. World Medical Association (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios

éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. World Med Assoc Inc. 2013;1–8.

29. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Minist Salud y Protección Soc República Colomb. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
30. Pal BK, Sahedur Rahman M. Sensitive spectrofluorimetric determination of ruthenium at nanotrace levels using 2-(α -pyridyl) thioquinaldinamide [PTQA]. Talanta. 1999;48(5):1075–84.
31. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT RH. Publication bias. In: Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons; 2009. p. 77–94.

CURRÍCULO DE LOS INVESTIGADORES

Rodrigo-Nel Córdoba	
Country: Colombia	
Other IDs	
Scopus Author ID: 36948022500	
Employment (1)	
Universidad del Rosario. CISNE: Bogota, CO	
1990 to present Profesor Asociado de Carrera (Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Departamento de Psiquiatría)	
Employment	
Source: Rodrigo Cordoba	
Education and qualifications (2)	
Universidad Del Rosario: Bogota, CO	
1996 to 1997 Especialista en Docencia Universitaria (Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Departamento de Psiquiatría)	
Education	
Source: Rodrigo Cordoba	
Universidad Del Rosario: Bogotá, CO	
1984 to 1987 Especialista en Psiquiatría (Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Departamento de Psiquiatría)	
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9550-7124	

Miguel Ochoa	
Maestría/Magister UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER	
Maestría en epidemiología	
Febrerode2006 - Marzode 2010	
Estrés Postraumático y abuso sexual infantil: Factores asociados en víctimas que consultan al Instituto de Medicia Legal y Ciencia Forenses, Bucaramanga 2007 - 2009	

<p>Pregrado/Universitario UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER Medicina Febrero de 1994 - Agosto de 2001</p> <p>Secundario Fundación Colegio UIS Febrero de 1989 - Noviembre de 1993</p>
--

<p>Mauricio-Orlando Nava-Mesa</p>	
<p>Doctorado Universidad De Salamanca Neurociencias Septiembre de 2008 Enero de 2012</p>	
<p>Maestría/Magister UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA Magister en Fisiología Enero de 2006 - Noviembre de 2008 Efecto del bloqueo de receptores opiáceos sobre los cambios inducidos por el estrés agudo en la memoria de reconocimiento de objetos</p>	
<p>Pregrado/Universitario UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA Medicina Enero de 1999 - Diciembre de 2004 N/A</p>	

<p>Natalia-Juliana Cala-Cala</p>	
<p>Residente III de Psiquiatría del Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario Servicio Social Obligatorio prestado en municipio de Pinchote - Santander Pregrado en Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga Bachiller de Fundación Colegio UIS</p>	

Marta-Catalina Miranda-Fernández

Residente II de Psiquiatría del Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario
Rural en investigación Fundación Cardioinfantil
Pregrado en Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana
Bachiller colombiano y Matura de Colegio Helvetia

- **Web of Science ResearcherID B-8456-2018**
- **ORCID 0000-0002-6072-3863**

PRESUPUESTO

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Horas de trabajo de investigador 1 Catalina Miranda	Propia	\$ 8.800.000
Horas de trabajo de investigador 2 Natalia Cala	Propia	\$ 8.800.000
Horas de trabajo del asesor metodológico	Universidad del Rosario	\$ 1.000.000
Horas de trabajo de los dos asesores temáticos	Universidad del Rosario	\$ 1.000.000
Material Bibliográfico	Propia y Universidad del Rosario	\$ 2.940.000
Equipos y Software	Propia	\$ 4.000.000
TOTAL	\$ 0,00	\$ 26.540.000



ANEXO 1. FORMATO ÚNICO DE ENTREGA DE PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD –CICS UNIVERSIDAD DEL ROSARIO		
Residente: Marta Catalina Miranda Fernández Fecha: 28 de Noviembre de 2019 Especialidad: Psiquiatría Semestre: VI Celular: 3105700607 Mail: marta.miranda@urosario.edu.co Nombre en citas: Marta-Catalina Miranda-Fernández		
Título de la investigación: <i>“Naltrexona como tratamiento antidepresivo coadyuvante en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol. Revisión sistemática de la literatura”</i>		
<i>Como tutor de la presente investigación, declaro que he leído y acepto las normas de presentación de trabajos de grado de las especializaciones Médico-Quirúrgicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario</i>		
<i>Certifico que el documento adjunto a este formato contiene (el producto final) de investigación y que cumple con las características necesarias para su conducción.</i>		
Tutor temático: Dr. Rodrigo Córdoba y Dr. Mauricio Nava Filiación: Universidad el Rosario Firmas:		
Tutor metodológico: Miguel Ochoa Filiación: Universidad autónoma de Bucaramanga Firma:		
Institución de donde provienen los datos del estudio: Bases de datos de la Universidad del Rosario Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura-metánálisis		
RESUMEN DEL AVANCE		
<i>Trabajo final proyecto de Investigación.</i>		
DOCUMENTOS QUE ENTREGA		
Carta de aval Comité Técnico-Científico	Carta de aval de Comité de Ética	Copia magnética del trabajo
¿El trabajo fue sometido a revistas académicas para su publicación? Si No X		
¿El trabajo fue presentado en algún congreso? Si X No		
¿Cuál? Será presentado en el Congreso Nacional de Residentes el 30 de Octubre de 2019		
Firma residente:		





ANEXO 1. FORMATO ÚNICO DE ENTREGA DE PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD –CICS UNIVERSIDAD DEL ROSARIO		
Residente: Natalia Juliana Cala Cala	Fecha: 28 de Noviembre de 2019	
Especialidad: Psiquiatría	Semestre: VI	
Celular: 3166949974	Mail: natalia.cala@urosario.edu.co	
Nombre en citas: Natalia-Juliana Cala		
Título de la investigación: "Naltrexona como tratamiento antidepresivo coadyuvante en pacientes con depresión y trastorno por consumo de alcohol. Revisión sistemática de la literatura"		
Como tutor de la presente investigación, declaro que he leído y acepto las normas de presentación de trabajos de grado de las especializaciones Médico-Quirúrgicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario		
Certifico que el documento adjunto a este formato contiene (el producto final) de investigación y que cumple con las características necesarias para su conducción.		
Tutor temático: Dr. Rodrigo Córdoba y Dr. Mauricio Nava	Filiación: Universidad el Rosario	Firmas: 
Tutor metodológico: Miguel Ochoa	Filiación: Universidad autónoma de Bucaramanga	Firma: 
Institución de donde provienen los datos del estudio: Bases de datos de la Universidad del Rosario		
Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura-metánálisis		
RESUMEN DEL AVANCE		
Trabajo final proyecto de Investigación.		
DOCUMENTOS QUE ENTREGA		
Carta de aval Comité Técnico-Científico	Carta de aval de Comité de Ética	Copia magnética del trabajo
¿El trabajo fue sometido a revistas académicas para su publicación?	Si	No X
¿El trabajo fue presentado en algún congreso?	Si X	No
¿Cuál? Será presentado en el Congreso Nacional de Residentes el 30 de Octubre de 2019		
Firma residente:		