

Guías Clínicas

Depresión

Coordinador:

Vicente Gasull Molinera

Autores:

José Ángel Alcalá Partera

Antonio Alonso Verdugo

Guadalupe del Pilar Arilla Herrera

Begoña Vanessa Déniz Saavedra

Ángel González Pérez

Adrián Herrería Lambert

Manuel José Mejías Estévez

Verónica Olmo Dorado

Paula Sofía Pérez Martín

Título original

Guías Clínicas de Depresión.

Depósito legal

B 14983-2023

© 2023. SEMERGEN

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o por cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.



Carrer Dos de Maig, 25, 2-2
08912 Badalona
hello@akirahealthcare.net
www.akirahealthcare.net/

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es la depresión?.....	3
2. ¿Qué tan común es la depresión?	3
3. ¿Cómo afecta la depresión a la vida social y familiar?.....	4
4. ¿Cómo se diagnostica la depresión?	4
5. ¿Cuál es la importancia de realizar un diagnóstico precoz? Importancia de la Atención Primaria	5
6. ¿Qué nos debe hacer sospechar la presencia de una depresión?.....	6
7. ¿Cuáles son los síntomas de la depresión?.....	7
8. ¿Cuál es el curso evolutivo de la depresión?.....	8
9. ¿Cómo se evalúa el riesgo de suicidio?	8
10. ¿Cuáles son los criterios de derivación/atención compartida con Salud Mental?.....	10

TRATAMIENTO

11. Objetivos del tratamiento antidepresivo	11
12. Fases en el tratamiento de la depresión y duración del tratamiento	12
13. ¿Cuáles son las posibles herramientas terapéuticas?.....	13
14. ¿Cómo decidir qué tratamiento es el adecuado?.....	14
15. ¿Qué importancia tienen los síntomas residuales?.....	16
16. ¿Cómo se puede utilizar la tecnología para tratar la depresión?.....	16

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

17. ¿Qué es el tratamiento psicológico?.....	17
18. Técnicas psicoterápicas	18
19. ¿Tratamiento psicoterápico individual o grupal?.....	20
20. ¿Es inteligente comenzar con medicamentos y agregar psicoterapia más adelante? ¿Es mejor usar medicación con psicoterapia?	20

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

21. ¿Cuáles son las indicaciones de la medicación antidepresiva?.....	21
22. ¿Qué criterios hay que seguir para la selección de un antidepresivo? Primer episodio vs. episodios recurrentes. Importancia de las comorbilidades	23
23. ¿Cuáles son los efectos adversos de los antidepresivos?	28
24. ¿Los medicamentos antidepresivos harán pensar más en el suicidio?	30
25. ¿Qué hacer si no se consiguen los objetivos terapéuticos?	30
26. ¿Cómo realizar el cambio de un medicamento antidepresivo a otro?	32
27. ¿Cuáles son las principales causas de la mala adherencia al tratamiento?	34

TRATAMIENTOS DE NEUROESTIMULACIÓN

28. ¿Qué es la neuroestimulación?	35
29. ¿Qué es la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)?.....	36
30. ¿Qué es la terapia electroconvulsiva (TEC)?	36

TRATAMIENTOS DE MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA (CAM)

31. ¿Qué son los tratamientos físicos y meditativos?	37
32. ¿Qué son los productos naturales para la salud?.....	37
Anexo.....	39
Abreviaturas	45
Bibliografía	46

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es la depresión?

La depresión es una enfermedad del cerebro que tradicionalmente ha sido considerada como un trastorno del humor y la afectividad, pero que afecta a otras funciones cerebrales como la cognición, con repercusiones en toda la economía, siendo frecuentes las manifestaciones somáticas.

La depresión **se manifiesta de un modo muy heterogéneo**. En unas ocasiones el trastorno depresivo es evidente por la presencia predominante de síntomas afectivos; otras, puede estar enmascarado, sobre todo cuando los síntomas predominantes son físicos o cognitivos.

Puede ocurrir en cualquier edad, pero es **más común en la adolescencia o entre los 30 y los 50 años**¹.

La etiología es multifactorial. Sobre una base genética influirán factores ambientales, y eventos adversos que determinarán la aparición del episodio depresivo¹.

En la etiopatogenia de la depresión se involucran alteraciones de la función neuroendocrina y de la concentración de los neurotransmisores¹.

El trastorno depresivo se debe considerar como una **enfermedad crónica** en la que son frecuentes las recaídas y recurrencias. Puede cursar con un único episodio depresivo, un episodio depresivo simple o presentar episodios depresivos recurrentes.

También se puede presentar un episodio depresivo en el contexto de un trastorno bipolar o un trastorno ciclotímico.

Los episodios depresivos varían en su duración, intensidad, y según el tipo de síntomas, presentación temporal y causa. Estas características o especificadores permiten establecer distintas formas de presentación, como por ejemplo un episodio depresivo con predominio de ansiedad (ansioso-depresivo), una depresión periparto, un trastorno depresivo afectivo estacional, etc.^{1,2,3,4}

El nivel cultural y el origen étnico o geográfico del paciente dan lugar a diferencias en la expresión de los síntomas y son factores a tener en cuenta para poder calificar la depresión^{1,2,3,4}.

En el trastorno depresivo **son frecuentes las comorbilidades**. La presencia de un trastorno depresivo con otra enfermedad (ya sea física o psíquica) es una situación más compleja que la simple asociación de enfermedades, ya que guardan una relación bidireccional con una influencia negativa entre ellas que empeora la evolución y el pronóstico de ambas⁴.

La depresión es un factor de riesgo independiente para la diabetes, el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular o la hipertensión arterial⁴.

2. ¿Qué tan común es la depresión?

Según la Organización Mundial de la Salud, la depresión afecta al 3,8 % de la población mundial; en personas adultas, representa un 5 %, y en mayores de 60 años, un 5,7 %⁵. Esto supone unos 280 millones de personas afectas en el mundo⁵.

Las tasas de prevalencia en Europa se sitúan alrededor de un 6,4 %; en España, concretamente, se cifra en un 5,4 % de la población⁶.

El trastorno depresivo está infradiagnosticado. Tan solo el 58 % de las personas que sufren depresión acuden a la consulta de Atención Primaria (AP) o especializada, y un 55 % de los pacientes con depresión mayor leve no son diagnosticados en AP, siendo mucho menor este porcentaje en las formas más graves. Por tanto, las cifras de prevalencia indicadas representan solo una parte del problema^{4,7}.

La prevalencia de la depresión en mujeres duplica la de hombres y, en los casos con intensidad grave, la triplica⁶. En España las tasas de prevalencia son del 7,2 % en mujeres frente al 3,2 % en varones⁸. Esta diferencia aumenta con la edad⁹.

Antes de la pubertad la prevalencia de depresión mayor es parecida en ambos sexos, e incluso es ligeramente superior en los varones; sin embargo, en la adolescencia ya representa el doble en el sexo femenino. Es posible que influyan los cambios hormonales y factores de estrés^{10,11}.

La prevalencia de depresión aumenta con la edad. Más del 10 % de las personas mayores de 75 años están afectadas¹⁰; las tasas más altas se dan a partir de los 85 años, con un 16 %⁶, disminuyendo ligeramente en los últimos años de la vida⁹.

En Europa, estudios del año 2014 mostraron una prevalencia de depresión en adolescentes de entre un 7,1 % y un 19,4 %, estimándose en España una prevalencia del 8,6 %¹². La prevalencia está infravalorada en este rango de edad¹¹.

En España, la prevalencia de depresión es más frecuente entre quienes están en situación de desempleo (7,62 %) en comparación con la población activa (2,47 %)⁹. La incidencia es también mayor entre personas incapacitadas para trabajar⁶.

Los cuadros depresivos son 2,4 veces más frecuentes en personas con un nivel de educación básica e inferior que en personas con una educación superior, una diferencia que es casi tres veces mayor en las mujeres¹⁰. Estar estudiando también se asocia con una incidencia menor⁶.

En relación con la renta de las personas, el gradiente social en la depresión es muy elevado, con unas diferencias de 2,5 veces⁹ entre las rentas más bajas y las altas.

Existe una alta prevalencia de problemas depresivos en población migrante, asociados habitualmente a síntomas de somatización⁴.

3. ¿Cómo afecta la depresión a la vida social y familiar?

La OMS estima que, en el año 2030, la depresión se encontrará entre las tres primeras causas de enfermedad, discapacidad y costes sanitarios a nivel mundial. En el año 2050, será el principal problema de salud de la población, por lo que afectará a más de 300 millones de personas en el mundo⁵.

La depresión es la principal causa mundial de discapacidad⁵. Afecta de forma significativa al funcionamiento social, laboral y familiar de los y las pacientes.

En España, en el año 2017, generó unos costes estimados entre 5055 y 6200 millones de euros, con un 83 % de costes indirectos asociados a incapacidad laboral^{12,13}.

La depresión representa una de las primeras causas de pérdida de productividad, absentismo laboral, utilización de recursos sanitarios y jubilación anticipada¹⁴. Según el INE, solo el 21 % de pacientes con depresión está trabajando¹⁵.

La depresión es el motivo más frecuente de incapacidad temporal de más de 15 días de duración, con una duración media de 167,9 días¹⁶.

Existe una fuerte asociación de depresión y aislamiento social, así como presentar pobres relaciones afectivas y una menor satisfacción en las relaciones interpersonales^{17,18}.

La depresión provoca incapacidad para participar plenamente en la vida familiar. El estigma social y la incompreensión de la enfermedad producirán un impacto negativo en la dinámica familiar. La depresión en uno de los conyugues tiene relación directa en la salud de los hijos^{19,20}.

La depresión perinatal está asociada a múltiples trastornos emocionales, además de la hiperactividad, reducción de las competencias sociales, depresión en la adolescencia y efectos negativos en el desarrollo cognitivo¹⁴. Un correcto diagnóstico y tratamiento estará asociado a una reducción de síntomas psiquiátricos en los descendientes.

4. ¿Cómo se diagnostica la depresión?

El diagnóstico de la depresión es esencialmente clínico, fundamentado en la entrevista clínica/anamnesis obtenida del paciente y de sus familiares y posibles amistades/acompañantes^{2,3}.

La buena relación médico-paciente, la empatía y el interés del profesional por la situación de la persona tratada permitirán que este exprese sus sentimientos, sensaciones, quejas somáticas, miedos e inquietudes.

La sospecha diagnóstica puede establecerse mediante dos preguntas clave, referidas a su estado de ánimo y posible anhedonia^{4,21}:

- ¿En las dos últimas semanas se ha sentido triste, infeliz, deprimido?
- ¿En las dos últimas semanas siente que ha perdido el interés, la ilusión, el placer por las cosas con las que antes disfrutaba?

Una respuesta positiva nos debe hacer sospechar un posible episodio depresivo y deberemos realizar una exploración psicopatológica, profundizando en la valoración psíquica, los antecedentes personales y familiares, los posibles factores predisponentes y precipitantes, el curso evolutivo y cambios de hábitos y de conducta.

Se debe realizar una exploración física a la persona con el fin de descartar otras posibles patologías orgánicas que puedan justificar la sintomatología que refiere. Deberemos tener en cuenta la posible influencia de sustancias tóxicas u otros tratamientos farmacológicos en la generación de los síntomas.

Es importante indagar sobre los posibles recursos de apoyo social y familiar.

El diagnóstico de episodio depresivo exige que se cumplan los criterios diagnósticos CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades)² o DSM-5 (5ª edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales*)³. Con ellos se pueden valorar de manera estructurada las características del episodio depresivo (forma de presentación, duración, gravedad del trastorno depresivo, riesgo de suicidio).

Hay poblaciones específicas, como son adolescentes y personas mayores, que presentan síntomas y conductas distintos a los habituales en la población adulta²².

Se debe mantener una actitud proactiva de sospecha de una posible depresión en pacientes que presentan factores de riesgo de depresión, como son:

- antecedentes de episodios depresivos previos;
- otras enfermedades mentales;
- síntomas físicos múltiples sin una base orgánica que los justifique;
- presencia de enfermedades crónicas, sobre todo si cursan con dolor o discapacidad;
- personas con personalidad rígida, neurótica, ansiosa;
- personas mayores, sexo femenino.

Se aconseja realizar exámenes de laboratorio, aunque no haya ningún hallazgo patognomónico específico¹, para descartar patologías orgánicas subyacentes que puedan ocasionar o contribuir a la presencia de un trastorno depresivo.

Se incluirán hemograma completo, ionograma, glucemia, perfil hepático y renal, hormonas tiroideas y paratiroides, vitamina B12 y ácido fólico, cortisol, testosterona (en hombres mayores) y serología.

Se aconseja también realizar un análisis de tóxicos. La realización de otras pruebas como un electrocardiograma, una ecografía o pruebas radiológicas dependerá de la sospecha diagnóstica sobre la base de los síntomas que aqueja la persona.

Se aconseja la utilización de escalas diagnósticas/test psicométricos para el diagnóstico de la depresión; estas ayudan al diagnóstico, y permiten valorar la gravedad del episodio depresivo y objetivar la respuesta al tratamiento^{1,4,21,22}.

Entre otras escalas diagnósticas, destacamos la Escala de Hamilton²³, la escala de Montgomery-Asberg (MADRS)²⁴, el cuestionario de Beck²⁵, la subescala de depresión en la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS-D)²⁶, el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)²⁷, el test de Yesavage o la Escala de Depresión Geriátrica (GDS)²⁸, y la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg²⁹.

Se debe establecer una colaboración entre el equipo de AP y el de Salud Mental, el de trabajo social, y la familia y amistades del paciente²⁴.

5. ¿Cuál es la importancia de realizar un diagnóstico precoz? Importancia de la Atención Primaria.

El diagnóstico precoz es clave para poder realizar un tratamiento precoz. El tratamiento precoz permite:

- mejorar la respuesta terapéutica y aumentar la probabilidad de lograr la remisión del episodio depresivo;
- reducir la posibilidad de recaídas y recurrencias y, con ello, dificultar la cronicación del proceso y reducir la morbimortalidad asociada;
- disminuir la discapacidad y mejorar la calidad de vida de la persona⁴.

El comienzo insidioso, la presencia de comorbilidades o el predominio de manifestaciones físicas dificultan y retrasan el diagnóstico precoz³⁰.

Tener una actitud proactiva y estar atentos a cambios en la conducta y el comportamiento de la persona son la base para establecer la sospecha y el diagnóstico precoz de una depresión oculta.

La persona puede presentar síntomas claramente depresivos (disminución del estado de ánimo y de la atención, ansiedad, llanto fácil o espontáneo), pero también puede mostrar alteraciones del comportamiento, cambios en su apariencia, descuido de su higiene personal o de sus hijos, ideas pesimistas, hipcondría, alteraciones del sueño y quejas somáticas inespecíficas^{1,21}.

El personal médico de AP es clave en el diagnóstico temprano del episodio depresivo: el personal de

Medicina Familiar, por las características de la AP, tiene una posición excepcional en el sistema sanitario para conocer a los y las pacientes, y para darles una atención integral (**biopsicosocial**) e integrada de salud (a lo largo de su vida). Asimismo, tiene la responsabilidad de ofrecerles cuidados de salud global.

Una formación continuada, la mejora de habilidades clínicas y romper el estigma de esta enfermedad son fundamentales para evitar su infradiagnóstico.

6. ¿Qué nos debe hacer sospechar la presencia de una depresión?

Los criterios de sospecha de la existencia de un episodio depresivo son los que se muestran en la tabla 1.

El paciente con un episodio depresivo no siempre consulta por síntomas afectivos. En AP es frecuente que la queja predominante sean síntomas físicos, cognitivos o de ansiedad, hecho que dificulta y retrasa el diagnóstico. La depresión tiene una presentación psicológica en un 45 % de los casos; somatizada, en un 36 %; y como trastornos orgánicos comórbidos con depresión, en un 19 %⁴.

Se deben valorar tanto los síntomas emocionales como los conductuales, cognitivos y somáticos³⁰.

Hay que prestar especial atención a los grupos vulnerables o de alto riesgo como son la población adolescente

y personas mayores, mujeres en el embarazo y posparto, además de los niveles socioeconómicos bajos, pacientes con enfermedades crónicas, así como pacientes con antecedentes personales y familiares de depresión²¹.

La depresión puede estar vinculada al abuso de drogas, alcohol, tabaco^{3,21}.

Existe una estrecha relación entre depresión y conducta suicida²¹. Es obligado valorar el riesgo suicida en todo paciente afecto de un episodio depresivo.

Prestar siempre atención a situaciones en las que el paciente comenta aspectos negativos de su vida o sobre el futuro, y cuando habla directamente del suicidio o de la muerte o nos transmite frases de despedida.

Criterios de sospecha de existencia de un episodio depresivo

- Episodios previos de depresión
- Ansiedad o abuso de sustancias
- Presencia de enfermedades crónicas, sobre todo si cursan con dolor e incapacidad
- Pacientes con múltiples síntomas somáticos inespecíficos (mareos, síntomas digestivos, disnea), en múltiples localizaciones, sin poder demostrar una causa orgánica que los justifique, así como mala evolución de una enfermedad somática
- Personas en situaciones de transición psicosocial (ej., jubilación)
- Pacientes con hiperfrecuentación
- Trastornos del sueño o de fatiga crónica
- Dificultad para la expresión verbal de las emociones
- Alteraciones cognitivas: problemas de memoria, dificultades de concentración
- Problemas de pareja
- Problemas en la relación médico-paciente

Tabla 1. Criterios de sospecha depresión. US Preventive Services Task Force. (2002). Screening for depression: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*;136:760-4.

7. ¿Cuáles son los síntomas de la depresión?

Los síntomas que se pueden presentar en un episodio depresivo se pueden agrupar en síntomas afectivos, cognitivo-conductuales y neurovegetativos (tabla 2)³¹.

El **trastorno depresivo mayor**² se caracteriza por:

- presencia de cinco o más síntomas, siendo uno de ellos un estado de ánimo triste o anhedonia;
- presencia de síntomas durante un período mínimo de dos semanas;
- los síntomas deben estar presentes la mayor parte del día y casi todos los días;
- han de representar un cambio respecto a la situación previa a la aparición del episodio depresivo; y
- han de ocasionar un malestar clínico evidente, con

un deterioro en todos los ámbitos de la vida (familiar, laboral, social).

Los síntomas suelen presentar un empeoramiento por las mañanas y mejoría con el transcurso del día^{2,3}.

La depresión mayor y el trastorno depresivo persistente pueden tener uno o más **especificadores**¹² (con ansiedad, características mixtas, melancólicas, atípicas, psicóticas congruentes y no congruentes con el estado de ánimo, con catatonía). Los especificadores describen manifestaciones adicionales durante un episodio depresivo que influirán en la elección del tratamiento.

Según la sintomatología predominante o su forma de presentación se pueden considerar diferentes tipos de trastorno depresivo.

GRUPO AFECTIVO	GRUPO COGNITIVO-CONDUCTUAL	GRUPO NEUROVEGETATIVO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Estado de ánimo depresivo. En niños y adolescentes puede manifestarse como irritabilidad. ■ Marcada disminución del interés o placer por actividades. Pueden incluir una reducción en el deseo sexual. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reducción en la capacidad para concentrarse, mantener la atención o una marcada indecisión. ■ Creencias de baja autoestima o culpa excesiva o inapropiada. ■ Desesperanza acerca del futuro. ■ Pensamientos recurrentes de muerte. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alteración significativa del sueño. ■ Cambios significativos en el apetito o en el peso. ■ Signos de agitación o retardo psicomotor. ■ Reducción de la energía, fatiga, o marcado cansancio tras el desgaste producido por un mínimo esfuerzo.

Tabla 2. Síntomas del trastorno depresivo³³.

Adaptado de: Red Global de Práctica Clínica – GPC Network. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.globalclinicalpractice.net/es/>

Trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo ³	Es propio de la infancia. El estado de ánimo del niño se mantiene negativo entre explosiones temperamentales frecuentes e intensas.
Trastorno depresivo persistente, distimia ¹	Estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, la mayoría de los días, durante un mínimo de 2 años. Los síntomas generalmente comienzan de forma insidiosa durante la adolescencia y pueden perdurar muchos años o décadas.
Otros trastornos depresivos especificados o no especificados ²	Presentan los síntomas característicos de un trastorno depresivo, pero no se cumplen los criterios diagnósticos CIE-11 o DSM-5. También se incluyen en este apartado otros procesos en los que la depresión sea un componente más de los mismos ² .

Trastornos adaptativos⁴	Son reacciones a estímulos de tipo psicosocial. Su duración es entre uno y tres meses; una vez desaparecido el desencadenante, los síntomas no superarán los seis meses.
Trastorno mixto ansioso-depresivo⁴	En él se presentan de forma conjunta ansiedad y depresión. Confiere mayor dificultad para realizar el diagnóstico y el tratamiento.
Trastorno depresivo debido a otra afección médica²	Trastornos tiroideos y suprarrenales, tumores encefálicos, accidente cerebrovascular, SIDA, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple.
Trastorno depresivo inducido por sustancia o medicamentos^{1,2}	El alcohol y otras sustancias (intoxicación o abstinencia). Incluye algunos fármacos como los corticoides, algunos betabloqueantes, el interferón o la reserpina.
Episodio depresivo con inicio en el periparto¹	Los síntomas aparecen durante el embarazo o en las cuatro semanas siguientes.
Trastorno depresivo con patrón estacional¹	Los síntomas siguen un patrón estacional; es más común en otoño o invierno.
Trastorno disfórico premenstrual²	La sintomatología aparece algunos días antes de la menstruación y hay un intervalo libre de síntomas después de ella.

8. ¿Cuál es el curso evolutivo de la depresión?

La depresión es un trastorno crónico y, aunque puede presentarse como un episodio único y limitado, son frecuentes la recuperación incompleta, las recaídas y las recurrencias⁴.

Se han descrito elevadas tasas de recurrencia. Un 50 % de los pacientes, después del primer episodio depresivo, tendrá al menos un episodio más. Tras el segundo y tercer episodio depresivo, el riesgo de recurrencia se eleva al 70 y 90 %, respectivamente. Se considera la cronificación del proceso tras el tercer episodio de recurrencia^{4,21}.

La probabilidad de remisión en los seis primeros meses es de un 50 %, y del 80 %, a los 2 años^{4,21}.

En estudios prospectivos se ha comprobado que entre el 12 y el 25 % de los casos presentan síntomas durante un año y alrededor del 20 % de pacientes presentarán síntomas crónicos residuales³².

A pesar de la eficacia de los tratamientos farmacológicos y la psicoterapia, aproximadamente un 30 % de los pacientes con depresión no remite, incluso después de varios tratamientos adecuados³³.

9. ¿Cómo se evalúa el riesgo de suicidio?

La depresión es uno de los principales factores asociados a la conducta suicida.

Se estima que el riesgo de suicidio es cuatro veces mayor respecto a la población general y 20 veces mayor en el caso de la depresión grave³². Debido a esto, es de vital importancia la evaluación del riesgo de suicidio en cualquier paciente con depresión.

El suicidio es un problema de salud pública de primer orden con una clara tendencia al alza.

En España, el suicidio es la primera causa de muerte externa.

Según datos del INE, en 2021 se registraron 4003 suicidios, de los cuales 2982 eran hombres y 1021

eran mujeres, un 1,6 % más respecto al 2020. De enero a junio de 2022 se registraron 2015 casos, un 5,1 % más que en el mismo periodo del año anterior¹⁶.

Según la OMS, se estima que cada año se quitan la vida unas 700 000 personas en el mundo⁷. En Europa, de las 60 000 personas que mueren por suicidio, más de la mitad estaban deprimidas⁷.

Por cada persona que muere de suicidio en España, 10 personas lo intentan; asimismo, por cada persona que lo intenta, 14 lo piensan⁷.

La estigmatización de las enfermedades mentales dificulta la búsqueda de ayuda por parte de la población y poner así los medios para prevenir el suicidio³⁴.

Los factores de riesgo de suicidio son:

- haber realizado intentos previos;
- sexo masculino;
- abuso de tóxicos (alcohol u otras drogas);
- enfermedad mental grave;
- colectivos vulnerables (LGTB, víctimas de violencia de género, población reclusa, migrantes, población con recursos económicos bajos);
- soledad o escaso apoyo social;
- ideas de desesperanza;
- niveles altos de impulsividad y agresividad;
- jóvenes y personas en edad avanzada;
- enfermedades crónicas, dolor crónico y discapacidad; y
- antecedente familiar de trastorno mental y/o suicidio.

Los factores de riesgo, como se puede observar, son diversos y cada uno de ellos tiene un peso específico diferente. El factor de riesgo con un mayor valor pronóstico es el haber tenido intentos previos de suicidio.

El primer paso (fundamental) para la evaluación del riesgo de suicidio es la entrevista clínica. Hay que establecer un clima de confianza con la persona, mostrar respeto y aceptación, no juzgar, y reducir el nivel de ansiedad y angustia para posteriormente profundizar y preguntar abiertamente, de forma progresiva, sobre la ideación suicida.

Hay que prestar atención a las señales de alerta. Estas pueden ser⁷:

- **Verbales:** frases como “Esta vida es un asco”, “Mi vida no tiene sentido”, “Quiero terminar con todo”, “Estoy cansado/a de luchar”.
- **No verbales:** aumento de la irritabilidad, aumento de la ingesta de alcohol, periodo de calma tras haber presentado previamente gran agitación, regalar objetos muy personales o queridos, preparar de documentos como testamento, seguro de vida, etc.

Nunca hay que subestimar la ideación o la amenaza de una tentativa de suicidio. Es un error pensar que el que manifiesta una intención suicida no llega a cumplirla, o que “únicamente cuadros graves de depresión llegan a la culminación del suicidio”.

Es un mito la idea de que “preguntar sobre la ideación suicida puede incentivar o desencadenar que se pase a la acción”. Al contrario: preguntar por la ideación suicida puede permitir que el paciente libere su ansiedad, comunique aquello que le angustia y de este modo propiciar un cambio de conducta.

Existen diferentes escalas para evaluar el riesgo de suicidio, como son la Escala de intencionalidad suicida de Beck³⁵, la escala MINI o SAD PERSONS³⁶ (tabla 3).

Una vez establecido el nivel riesgo, adoptaremos la respuesta y medidas oportunas:

- Riesgo leve 1-5: seguimiento en AP o Unidad de Salud Mental.
- Riesgo moderado 6-9: cita preferente con Unidad Salud Mental (<10 días).
- Riesgo alto ≥ 10 : derivación urgente a centro hospitalario.

Escala Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)

Durante este último mes:	Puntos
¿Ha pensado que estaría mejor muerto, o ha deseado estar muerto? NO / SÍ	1
¿Ha querido hacerse daño? NO / SÍ	2
¿Ha pensado en el suicidio? NO / SÍ	6
¿Ha planeado cómo suicidarse? NO / SÍ	10
¿Ha intentado suicidarse? NO / SÍ	10
A lo largo de su vida:	
¿Alguna vez ha intentado suicidarse? NO / SÍ	4
Suma de puntuaciones para valorar RIESGO DE SUICIDIO	
LEVE 1-5	
MODERADO 6-9	
ALTO ≥ 10	

Tabla 3. Cuestionario MINI (Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional). Versión en español: L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert Instituto IAP – Madrid – España M. Soto, O. Soto University of South Florida, Tampa Asesores de traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco. Copyright 1992, 1994, 1998, 1999 Sheehan DV & Y. Lecrubier.

10. ¿Cuáles son los criterios de derivación/atención compartida con Salud Mental?

El personal de Medicina Familiar juega un papel protagonista en el abordaje integral de pacientes con depresión desde el diagnóstico al tratamiento y posterior seguimiento.

La atención compartida y la colaboración con los diferentes niveles asistenciales (unidades de Salud Mental, Enfermería, Trabajo Social, etc.) debe ser la piedra angular en el manejo de pacientes con depresión⁴.

Los criterios de derivación a un servicio de salud mental/psiquiatría²¹ son los que se indican en la tabla 4.

La derivación será urgente en los siguientes casos:

- en caso de intento de suicidio o ideación suicida grave;
- paciente que supone grave riesgo para sí o para otras personas;
- presencia de agitación intensa acompañada de síntomas graves;
- presencia de síntomas psicóticos (alucinaciones, ideas delirantes); y
- abandono personal grave (ej. negarse a comer).

Criterios de abordaje compartido o derivación ante la respuesta insuficiente	
Enfermedades médicas comórbidas que requieren un manejo coordinado	Interconsulta para discusión conjunta del caso
Dudas diagnósticas ante una presentación clínica complicada	
Posibles conflictos en las indicaciones de psicofármacos con otros medicamentos	
Riesgo para el propio paciente o para terceros (por ejemplo, ideas autolíticas estructuradas o heteroagresividad)	Derivación a urgencias psiquiátricas
Repercusión funcional muy marcada	
Síntomas melancólicos acusados (agitación/inhibición psicomotriz)	
Síntomas psicóticos	Se debe valorar en cada caso el abordaje compartido mediante interconsulta, derivación al centro de salud mental o a urgencias (si es grave)
Efectos adversos de difícil manejo	
Síntomas maniformes inducidos por el tratamiento antidepresivo	
Múltiples fracasos o clínica residual persistente tras al menos dos ensayos antidepresivos con dosis y tiempo adecuados	
Depresión activa y rechazo del paciente a tomar o seguir tomando el tratamiento propuesto	
Posible indicación de psicofármacos especiales o terapias más complejas (por ejemplo, litio, terapia electroconvulsiva, etc.)	
Otros criterios clínicos asociados	
Historia de posibles episodios maníacos o hipomaníacos previos	Mayoritariamente, los pacientes precisarán atención en servicios de salud mental específicos en coordinación con Atención Primaria
Trastorno por consumo de sustancias comórbido	
Historia de elevada recurrencia	

Tabla 4. Arbesú Prieto, J. A., Lopez Chamón, S., Gasull Molinera, V., Alcalá Partera, J. A. (actualización 2016). *Depresión Mayor*. Recomendaciones Semergen

TRATAMIENTO

11. Objetivos del tratamiento antidepresivo

El origen de la depresión, al igual que sucede con la mayoría de las enfermedades, es multifactorial y consecuencia de la interacción entre las áreas psicológica, social y biológica. Por ello, el abordaje de esta enfermedad se debe realizar desde un punto de vista biopsicosocial, basándonos en una buena coordinación entre AP y Salud Mental, Trabajo social y los recursos socio-sanitarios de la comunidad.

El objetivo del tratamiento de la depresión ha ido evolucionando a lo largo de la historia. Inicialmente era lograr la reducción o remisión de la sintomatología, sin tener en cuenta la función psicosocial y la calidad de vida.

En los años 70, el objetivo era alcanzar la **reducción** de los síntomas, una reducción >50 % medido por la Escala Montgomery Asberg de Evaluación de la Depresión (MADRS)²⁴ o el Test de Hamilton para la Depresión (HAM-D)²³. En los años 90, sin embargo, el objetivo se centraba en la **remisión** sintomática (desaparición de los síntomas depresivos, que se mide mediante escalas con una puntuación en la MADRS de <10 o en el HAM-D <7).

En la actualidad, el objetivo del tratamiento de la depresión es mucho más ambicioso y se centra en la **recuperación funcional**, que consiste en que el paciente sea capaz de llevar a cabo de forma efectiva sus actividades de la vida diaria (trabajo, estudios, actividades domésticas, mantener su autocuidado, recuperar relaciones sociales sanas y una vida familiar satisfactoria). En la recuperación de la funcionalidad es fundamental el restablecimiento de las funciones cognitivas^{37,38}.

Con el paso del tiempo y con cada nuevo episodio depresivo se reducen las posibilidades de lograr la remisión completa, aumentando el riesgo de recurrencias y de cronificación del proceso (figura 1)^{39,40}.

El **objetivo del tratamiento** de la depresión es alcanzar la remisión de los síntomas y la recuperación funcional de la persona, evitar las recaídas y recurrencias y, con ello, la

cronificación del proceso, así como evitar el suicidio. Con ello se logra:

- mejorar el pronóstico;
- restablecer el funcionamiento laboral y psicosocial;
- mejorar la calidad de vida de la persona;
- reducir el sufrimiento familiar;
- disminuir la morbilidad; y
- evitar el desarrollo de un trastorno por consumo de sustancias.

Los pacientes que no consiguen la remisión completa tienen un mayor riesgo de:

- recaída;
- tendencia a la cronicidad;
- mayor probabilidad de persistencia de síntomas interepisódicos;
- mayor deterioro de relaciones familiares, laborales y personales;
- mayor dificultad en el control de enfermedades médicas (diabetes, hipertensión arterial, etc.); y
- riesgo de suicidio.

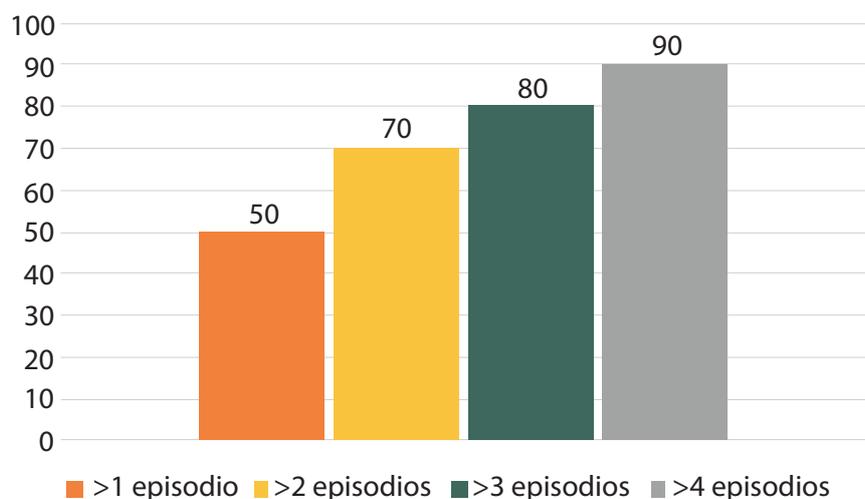


Figura 1. Porcentaje de recurrencia con cada nuevo episodio depresivo. Elaborada a partir de la referencia (39)

12. Fases en el tratamiento de la depresión y duración del tratamiento

Antes de abordar las diferentes fases del tratamiento de la depresión, es necesario definir una serie de conceptos que, siguiendo **criterios del DSM-5**³, nos permite clasificar la respuesta al tratamiento del episodio depresivo mayor (EDM). Estos son:

- **Remisión parcial:** desaparición de criterios para el episodio depresivo o sin síntomas significativos durante al menos dos meses, pero persistencia de síntomas residuales.
- **Remisión total o completa:** reducción de los síntomas hasta niveles considerados como normales (por ejemplo, una puntuación ≤ 7 en la HDRS o ≤ 10 en la MADRS, o un PHQ-9 ≤ 4) durante los últimos 2 meses.
- **No respuesta:** mejoría inferior al 25 % de los síntomas.
- **Respuesta parcial:** mejoría entre el 25 y 50 % de los síntomas.
- **Respuesta:** nivel significativo de mejoría o una reducción clínica de al menos el 50 % de los síntomas o en una escala de gravedad para la depresión (escala de Hamilton, MADRS o PHQ-9).

Desde el punto de vista del curso evolutivo hemos de considerar:

- **Recaída o recidiva:** reaparición de los síntomas después de la remisión de un episodio antes de seis meses de haber logrado la recuperación.
- **Recurrencia:** reaparición de los síntomas tras un período de más de seis meses desde la recuperación.
- **Recuperación:** ausencia de síntomas junto con la restauración del ajuste funcional durante un período de tiempo sostenido. La remisión se mantiene durante 4-6 meses con retorno al funcionamiento normal y recuperación de la calidad de vida. Se considera que el episodio depresivo ha finalizado.
- **Depresión resistente:** definida como la ausencia de respuesta tras al menos dos tratamientos anti-depresivos a dosis adecuadas y tras un tiempo de ocho semanas cada uno, como mínimo.

En la clásica **gráfica de Kupfer** (1991) se puede observar la evolución esperada de la depresión, que se divide en tres fases (figura 2)⁴:

- **Fase aguda:** de 8-12 semanas de duración en la que el objetivo es conseguir la remisión de la sintomatología y la restauración de la funcionalidad inicial, mediante el establecimiento de una alianza terapéutica, educando y apoyando la autogestión, la

selección del tratamiento adecuado y evaluando la respuesta^{17,41}.

- **Fase de continuación:** durante esta fase se debe realizar un seguimiento del paciente con el objetivo de¹⁷:
 - detectar signos de una posible recaída;
 - evaluar de forma sistemática la sintomatología, haciendo hincapié en la presencia de síntomas residuales y el estado funcional de la persona;
 - valorar los posibles efectos adversos del tratamiento farmacológico prescrito;
 - confirmar la adherencia al tratamiento;
 - tratar las comorbilidades; y
 - educar y apoyar en la autogestión.

Con el objetivo de reducir el riesgo de recaída, se recomienda para las personas que han sido tratadas con éxito con medicamentos antidepresivos en la fase aguda la continuidad del tratamiento con la misma dosis con la que se obtuvo la remisión^{17,21,42-44}.

La duración del tratamiento dependerá de la gravedad, del número de episodios depresivos previos (recurrencia) y de otros factores de riesgo que a continuación se detallan^{17,21,42-44}:

- **Primer episodio no grave:** duración variable aproximadamente entre 6-12 meses.
- **Primer episodio grave:** duración recomendada 2-3 años.
- **Dos episodios:** mantener entre 3-5 años.
- **Tres o más episodios o primer episodio en paciente anciano:** mantener cinco años o considerar tratamiento indefinido.

Los **factores de riesgo** que debemos tener en cuenta para evaluar la posible **cronificación y recurrencia** de la depresión (nivel de evidencia 3) son^{17,45}:

- edad de inicio más temprana o personas mayores;
- mayor número de episodios anteriores;
- gravedad del episodio inicial (definido por la presencia de un mayor número de síntomas, ideación suicida o agitación psicomotora);
- alteraciones del ciclo sueño-vigilia;
- presencia de psicopatología comórbida (particularmente trastorno depresivo persistente/distimia) y comorbilidad física;
- antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica;
- presencia de cogniciones negativas;

- alto neuroticismo;
- poco apoyo social;
- acontecimientos vitales estresantes;
- tratamiento insuficiente en tiempo, dosis y tipo;
- factores psicosociales con una mala adaptación socioambiental; y
- síntomas residuales.

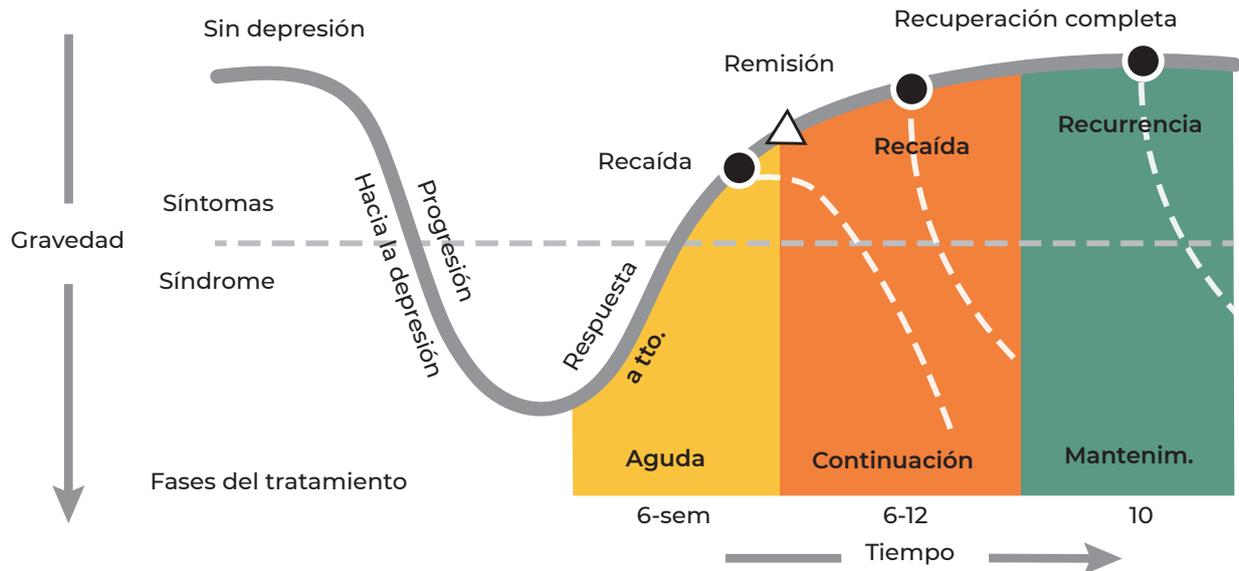


Figura 2. Fases del tratamiento de la depresión⁴¹

13. ¿Cuáles son las posibles herramientas terapéuticas?

A la hora de decidir cuál sería el tratamiento más efectivo, se deben tener en cuenta: las recomendaciones de las guías de práctica clínica, la opinión y la decisión informada de la persona afectada, así como la experiencia de su terapeuta.

La estrategia de tratamiento más utilizada se basa en el modelo escalonado, donde se decide el tratamiento en función de la gravedad del episodio depresivo en el momento de la prescripción²¹.

La figura 3 muestra una propuesta de tratamiento dependiendo de la intensidad del cuadro depresivo.

En los episodios leves-moderados la intervención es menos agresiva y se puede implementar en AP. Si no se obtiene una respuesta adecuada (o en los casos moderados-graves), se realizará su abordaje en el siguiente nivel asistencial y los centros de salud mental⁴⁷.

Existen diferentes opciones terapéuticas, adaptadas a los diferentes grados de intensidad de la enfermedad. Son:

1. **Hábitos higiénico-dietéticos:**

Se ha comprobado que medidas como la realización de actividad física regular, la exposición solar como

mínimo de dos horas diarias, los hábitos de sueño adecuados, la eliminación o disminución de hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco, y la mejora dietética (basada en la dieta mediterránea, suprimiendo los azúcares refinados y grasas saturadas) reducen la sintomatología depresiva disminuyendo la prescripción de fármacos⁴⁸⁻⁵⁰.

Esta combinación de medidas se debe indicar en cualquier paciente, independientemente de la gravedad del episodio depresivo.

2. **Tratamiento farmacológico:**

Está indicado en episodios moderados o graves.

Existen diferentes tipos de antidepresivos como son: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), los inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina (ISRN), los agonistas de melatonina, los antagonistas alfa-2, los inhibidores de la recaptación de serotonina y los antagonistas serotoninérgicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los



Figura 3. Creada a partir del *Protocolo diagnóstico y terapéutico de la depresión*, elaborado por V. Pereira Sánchez y P. Molero Santos⁴⁶.

antidepresivos tricíclicos (ATC) y los antidepresivos multimodales⁵¹.

Los antidepresivos mencionados se pueden combinar con otro tipo de fármacos como son: ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo, para potenciar su eficacia y tratar síntomas concomitantes⁴⁶.

3. Terapias de neuromodulación-estimulación cerebral:

Se reservan para depresiones graves y resistentes al tratamiento. Estas buscan la modulación duradera, de forma artificial, de la actividad de las neuronas a través de la estimulación eléctrica o electromagnética.

Forman parte de este grupo las siguientes: estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda y terapia electroconvulsiva⁵².

4. Psicoterapia:

Se utiliza en todos los grados de depresión y, en la mayoría de los casos, combinada con tratamiento farmacológico.

Está indicada en el tratamiento de los trastornos depresivos leves sin comorbilidad psiquiátrica asociada. Se basa en el apoyo psicológico, psicoeducación y la adquisición de estrategias de afrontamiento⁵².

Además, la psicoterapia se recomienda cuando el tratamiento farmacológico está contraindicado, como en el caso de interacciones medicamentosas, embarazo, lactancia, intolerancias o alergias, y en pacientes con antecedentes de buena respuesta a la psicoterapia en episodios previos o antecedentes de mala respuesta al tratamiento farmacológico⁵⁰.

14. ¿Cómo decidir qué tratamiento es el adecuado?

El tratamiento de la depresión debe ser individualizado y para decidir qué tratamiento es el adecuado hay que tener en cuenta una serie de factores como son^{43,53}:

- La intensidad de los síntomas y su impacto en la funcionalidad, es decir, la gravedad del cuadro.

En el caso de las depresiones leves, se priorizan las intervenciones relacionadas con el apoyo, la psicoeducación y técnicas psicoterapéuticas, siendo el tratamiento farmacológico opcional.

En los casos moderados y graves, se requieren terapia farmacológica o tratamientos combinados

de fármacos y psicoterapia, incluso plantear otros tratamientos como la terapia electroconvulsiva (TEC).

- La edad y el sexo.
- La existencia de episodios depresivos previos y la respuesta a los tratamientos realizados durante los mismos.
- Evaluar la ideación suicida, sobre todo al inicio y en las primeras semanas de tratamiento.
- Las circunstancias predisponentes, precipitantes o perpetuadoras del episodio depresivo. Es posible que estos factores requieran un abordaje específico.

- El soporte familiar y social. Un buen soporte influye en la adherencia al tratamiento, en su seguimiento clínico y en el acceso a otros recursos psicosociales que complementen el tratamiento, obteniendo mayores posibilidades de éxito.
- Hábitos de vida perjudiciales y condicionantes sociales.
- Las personas con rasgos de personalidad premórbidos, que ya presentaban anteriormente niveles de funcionamiento desadaptados, pueden precisar abordajes psicoterapéuticos específicos y adaptados a su nivel de ajuste previo.
- La presencia de comorbilidades psiquiátricas puede hacer necesaria la intervención específica en el trastorno acompañante.
- Las comorbilidades médicas empeoran el pronóstico de la depresión y, además, determinan la elección de los fármacos antidepresivos sobre la base de sus posibles efectos adversos sobre la patología subyacente comórbida.
- La polifarmacia, tanto como factor causal o precipitante de cuadros depresivos (p. ej., corticoides,

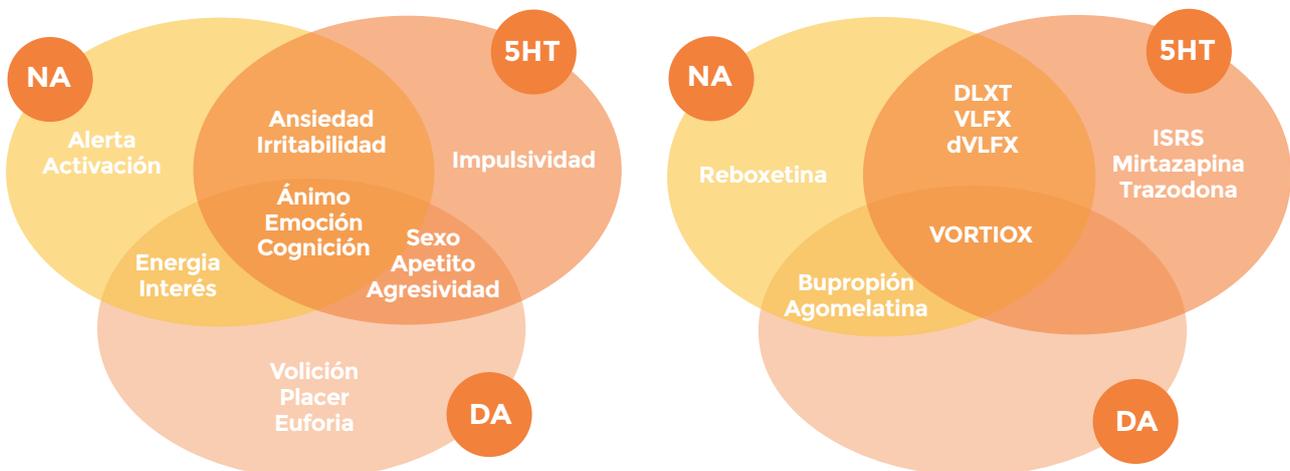
betabloqueantes, inhibidores de la bomba de protones, etc.) como por las posibles interacciones que se pueden presentar con la toma de un fármaco antidepresivo.

- Máxima eficacia y buena tolerabilidad.

Según la teoría monoaminérgica sobre el origen de la depresión, los síntomas guardan relación con el sistema de neurotransmisión deficitario; por ello, a la hora de elegir el fármaco antidepresivo, se tendrán en cuenta los síntomas predominantes (figura 4)⁵⁴.

Si se han realizado tratamientos farmacológicos previos, con buena respuesta y buena tolerancia, se deberá iniciar el tratamiento con el mismo fármaco que resultó eficaz en el episodio anterior.

Tener en cuenta todos estos factores asociados a un episodio depresivo en la selección del tratamiento aumentará las probabilidades de éxito en el abordaje de esta patología.



5HT: serotonina; DA: dopamina; DLXT: duloxetina; dVLFX: desvenlafaxina; NA: noradrenalina; VLFX: venlafaxina; VORTIOX: vortioxetina

Figura 4. Basada en: Stahl, S. M. (2008). *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3rd ed. Cambridge University Press⁵⁴.

15. ¿Qué importancia tienen los síntomas residuales?

Los síntomas residuales son aquellos síntomas que perduran a pesar de existir una respuesta clínica significativa con un tratamiento adecuado^{55,56}. Son muy frecuentes, llegando a presentarse en más del 80 % de los pacientes en fase de remisión⁵⁷⁻⁵⁹.

La presencia de síntomas residuales, incluso en episodios depresivos leves, constituye un factor de riesgo para que se produzcan recaídas y recurrencias^{37,60}. Por ello, es fundamental la detección precoz de los síntomas residuales.

Las tasas de recaída es entre tres y seis veces más altas en pacientes que no logran la remisión completa³⁹.

Los síntomas residuales más habituales son los síntomas cognitivos, las alteraciones del sueño y la falta de energía, que afectan al 44, al 39 y al 35 % de los pacientes, respectivamente^{61,62}.

Otros síntomas residuales frecuentes son el estado de ánimo triste, pérdida de energía, astenia y molestias físicas y/o dolores crónicos^{61,63,64}.

Estos síntomas están presentes durante el episodio depresivo mayor en el 85-94 % de los casos⁶¹. Los síntomas residuales cognitivos se mantienen en el 71 % de los casos a pesar de haber respuesta a las intervenciones farmacológicas, y hasta en un 39-44 % se mantienen síntomas cognitivos en los casos en remisión⁶¹.

Cuanto más grave es el episodio depresivo, y con existencia de una personalidad premórbida (como son los trastornos de personalidad), mayor es la prevalencia de síntomas residuales^{65,66}. No se ha evidenciado la asociación de los síntomas residuales a una mayor duración de la enfermedad, prescripción de menores dosis farmacológicas de antidepresivos ni a la distimia previa^{65,66}.

Los síntomas residuales, en unos casos, son transitorios; sin embargo, en otros pueden prolongarse en el tiempo, persistiendo hasta pasado el año, pese a un correcto tratamiento⁶⁷.

El objetivo del tratamiento es que la persona tratada esté bien y no solo que se encuentre mejor. Para ello hay que evitar la persistencia de síntomas residuales mediante diferentes estrategias, con la consiguiente modificación o intensificación del tratamiento.

Los síntomas residuales generan un aumento de los costes indirectos de la enfermedad derivados de un mayor absentismo laboral, una menor productividad laboral, un aumento de las consultas en los servicios médicos tanto de atención primaria como psiquiátricos, mayor utilización de Servicios de Urgencias y un mayor número de ingresos hospitalarios^{30,67,68}.

16. ¿Cómo se puede utilizar la tecnología para tratar la depresión?

El uso de las nuevas tecnologías ha pasado a formar parte de la vida cotidiana, ayudando al autocuidado y mejorando el bienestar tanto físico como emocional.

Existe una amplia variedad de aplicaciones disponibles cuyo objetivo es proporcionar información y ayudar al diagnóstico, así como facilitar el seguimiento y la auto-gestión de forma interactiva. Entre ellos podemos citar los recursos en línea, las redes sociales y las aplicaciones para teléfonos inteligentes⁶⁹.

Los beneficios que ofrecen estos recursos electrónicos son su accesibilidad para un gran número de personas, además de facilitar la comunicación a pesar de existir grandes distancias entre participantes. Además, pueden acceder a estos en cualquier momento y desde varios dispositivos electrónicos a la vez⁷⁰.

No todos los pacientes son aptos para este tipo de terapia. Su aplicación va a depender de las posibilidades de acceso y de la capacidad de manejo que tengan de las

aplicaciones digitales, así como de su situación personal y el grado de depresión⁷⁰.

Estas herramientas facilitan la labor del profesional clínico, pero resulta fundamental que el profesional sanitario conozca los riesgos y beneficios que entrañan el uso de estas aplicaciones virtuales, teniendo en cuenta que pocas de ellas tienen evidencia científica que respalde su efectividad⁷¹.

Existen varios tipos de aplicaciones para móviles para el tratamiento de la depresión y la ansiedad:

- **Intervenciones autoaplicadas:** son programas que se aplica la persona a sí misma. La mayoría siguen una orientación de terapia cognitiva comportamental (TCC)⁷². Estas intervenciones mejoran la sintomatología⁷³, estando algunas especialmente orientadas a la prevención del suicidio⁷⁴.
- **Serious games:** son juegos diseñados para educar, entrenar o cambiar el comportamiento de

los pacientes⁷⁵. Se utilizan para el tratamiento y prevención de la depresión y la ansiedad, tanto en adultos como en niños y adolescentes^{76,77}.

- **Realidad virtual (RV):** esta tecnología se basa en la creación de mundos interactivos generados por ordenador y que producen la sensación de estar en

entornos reales⁷⁸. La RV mejora los síntomas depresivos, la autocompasión y el estrés^{79,80}.

- **Intervenciones guiadas:** establecen contacto a distancia con el terapeuta. Son las más utilizadas y las más eficaces, pese a ser más costosas que otras, como las autoaplicadas⁸¹.

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

17. ¿Qué es el tratamiento psicológico?

Aunque de manera clásica se ha establecido una diferenciación entre enfermedad médica y psiquiátrica, tanto la salud como la enfermedad se ven influenciadas y relacionadas entre sí por factores que repercuten en la esfera física, emocional, social y espiritual de la persona. La psicología es la ciencia de la conducta y de los procesos mentales.

El tratamiento psicológico o psicoterapia es un procedimiento de ayuda centrado en la relación médico-paciente. Es la base de cualquier intervención asistencial relacionada con cualquier demanda asistencial en la que se identifica un problema —no necesariamente patología o enfermedad— en cuya naturaleza interviene fundamentalmente (que no exclusivamente) la esfera mental, que siempre se relaciona con la física, social y espiritual⁸². Abarca un espectro tan amplio que va desde una escucha activa y empática hasta una intervención psicoterapéutica compleja.

La psicoterapia es uno de los pilares terapéuticos del trastorno depresivo y se asociará o complementará a la psicofarmacología en los casos necesarios.

Para que se lleve a cabo cualquier terapia psicológica, es precisa la **relación terapéutica**. La relación terapéutica se produce en cualquier contexto y no difiere en realidad de lo que ocurre en las relaciones ordinarias, pero sí se caracteriza por intentar producirse en un contexto clínico, “para conseguir que el paciente llegue a ser él mismo y capaz de dar sentido a su destino”⁸³.

Al inicio de la relación terapéutica, es fundamental establecer un **acuerdo o contrato terapéutico** (acordar entre ambas partes los objetivos realizables que se desean alcanzar según las expectativas, sobre todo de la persona enferma).

El ámbito de actuación de la Medicina Familiar es tanto sobre el mundo sanitario (adicciones, psicopatologías, trastornos...) como social (entorno escolar, publicidad y creación de contenidos...).

En Medicina Familiar no solo se debe ser capaz de hacer una psicoterapia individualizada, sino también tener la perspectiva del valor de la familia y su repercusión en la vida de la persona a la que se trata⁸⁴. Por ello es importante la psicoeducación no solo desde el punto de vista de su paciente sino también a nivel familiar.

El tratamiento psicológico se realiza a través de los siguientes procesos⁸²:

1. **Trabajar la relación médico-paciente desde un prisma que resulte positivo y no sea yatrogénico.** Hay que evitar la dependencia excesiva de la persona y que se produzcan procesos de transferencia y contratransferencia.
2. **Escucha activa y empática.**
3. **Facilitar la expresión de las emociones** para aliviar el malestar.
4. **Informar de forma clara, adecuada y adaptada** sobre el proceso psicológico, la evolución, posibilidades terapéuticas, etc. Los malentendidos y los tecnicismos son muy frecuentes y pueden causar yatrogenia.
5. **Favorecer la esperanza con expectativas reales.** Tanto el pesimismo como el optimismo exagerados pueden dificultar la mejoría del proceso.
6. **Potenciar la responsabilidad de la persona sobre su propia salud.** Capacitar a la persona tratada para que maneje a diario sus recursos de forma positiva según las circunstancias que puedan ir aconteciendo.
7. **Reforzar la autoayuda** para conseguir un equilibrio adecuado entre autosuficiencia y el cumplimiento terapéutico, especialmente el farmacológico en pacientes con patología mental.

La **terapia de apoyo** es una forma de psicoterapia que tiene como finalidad aliviar el malestar de la enfermedad

mental. Se utiliza además como sostén de aquellas personas con enfermedades médicas o psiquiátricas que no tienen tratamiento, o bien cuando existen situaciones vitales estresantes que no tienen una solución completa, como pueden ser los cuidados para una persona que cuidada de otra con una enfermedad grave e incapacitante.

Otra forma de psicoterapia son las **técnicas de resolución de problemas**, que requieren una formación específica. Tienen como objetivo ayudar a las y los pacientes a resolver sus problemas estresantes a través de cambios claves en sus vidas para vivir de modo satisfactorio.

Se emplean en conflictos que requieren tomar una decisión como, por ejemplo, abortar o continuar un embarazo, o también en situaciones que requieren adaptarse a nuevas circunstancias como el duelo.

También se utilizan para afrontar reacciones agudas al estrés, trastornos adaptativos y problemas vitales en trastornos psiquiátricos.

En Medicina de Familia también se pueden utilizar técnicas de asesoramiento (*counselling*), que son métodos psicológicos menos sofisticados para aconsejar y dar recomendaciones que van desde una escucha activa y empática hasta técnicas estructuradas de resolución de problemas.

En mayor o menor medida, la Medicina de Familia aplica estas técnicas en su actividad diaria, incluso en situaciones no necesariamente relacionadas con la enfermedad.

Con el tratamiento psicológico se persigue que el paciente se sienta mejor o que, desde el punto de vista médico, obtenga alguna mejoría a las 3-4 semanas de tratamiento. Lógicamente los efectos dependen del número de sesiones, del tiempo y de la intensidad de estas.

18. Técnicas psicoterápicas

18.1 ¿QUÉ ES LA TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL (TCC)?

Es la técnica predominante y más consolidada en las guías de práctica clínica actuales.

Nace de la asociación de dos terapias que suelen combinarse por la dificultad de separar pensamiento y acción^{44,76, 85-90}:

- A. Terapia conductual, para tratar síntomas y conductas anormales (no necesariamente patológicas) que persisten en el tiempo y producen malestar psíquico de manera inmediata.
- B. Terapia cognitiva, para tratar síntomas y conductas anormales (no necesariamente patológicas) debidas a lo que piensan las personas de sí mismas de manera persistente. El paciente debe identificar los pensamientos desadaptativos para poder enfrentarse a ellos (corregir ideas erróneas o razonamientos ilógicos), elaborando maneras alternativas de pensar que lleven a otras conductas.

La mayoría de las terapias cognitivo-conductuales suelen aplicarse por especialistas de Salud Mental dado que requieren una formación y un entrenamiento específicos.

Para la Medicina Familiar sí pueden ser útiles los siguientes procedimientos, más fáciles y asequibles en AP, aunque también precisan de entrenamiento:

- A. **Técnicas de relajación.** Ayudan a disminuir la ansiedad ante determinadas situaciones, como pueden ser trastornos físicos que empeoran con el estrés (HTA leve, dolor crónico, etc.), ansiedad no grave, miedos específicos (p. ej., tener un IAM al ponerse solamente nervioso/a sin otro síntoma o signo, lo que se denomina “pensamiento irracionalizado”).

Consisten en lograr una reducción del tono muscular y de la activación autonómica (para disminuir frecuencia cardíaca y respiratoria) mediante la relajación progresiva de grupos musculares, mantener una respiración lenta similar a la del sueño y vaciar la mente concentrando la misma en una imagen relajante para liberar el pensamiento de preocupaciones.

- B. **Técnica de exposición.** Útil sobre todo en los trastornos fóbicos.

El procedimiento básico es instar a la persona a que se exponga reiteradamente a aquellas situaciones que suele evitar o, si esto no es posible, se trabaja para imaginarlo (p. ej., fobias a los insectos, a volar, etc.).

El objetivo es la desensibilización frente al elemento estresante, gracias al entrenamiento con la relajación para disminuir la ansiedad frente a la exposición. Para tener más probabilidades de éxito, se deben jerarquizar desde el estímulo menos potente al más perturbador para la persona enferma, estableciendo etapas previamente pactadas según se vayan superando.

La ansiedad tiene necesariamente que desaparecer antes de que la persona abandone la situación fóbica para considerar exitosa esta terapia.

- C. **Técnica de prevención de respuesta.** Su objetivo es la eliminación de rituales obsesivos que producen ansiedad. Se trata de la supresión paulatina del ritual hasta que la ausencia de este no genere ansiedad.
- D. **Técnica de parada de pensamiento.** Se utiliza para tratar pensamientos obsesivos que no se siguen de rituales obsesivos como en el caso anterior. La parada de pensamiento, a través de una distracción, puede ayudar a hacer desaparecer la obsesión.
- E. **Técnicas de autocontrol.** Se emplean para mejorar el control sobre determinadas conductas como pueden ser fumar, comer en exceso o beber alcohol. Se realizan en dos fases:
- **Autoobservación (*self-monitoring*).** Se basa en un registro diario de la conducta problemática y de las circunstancias en las que aparece. El autodescubrimiento de precipitantes y estresores de la conducta que queremos evitar contribuye a hacer consciente la dimensión del problema.
 - **Autorrefuerzo.** Se trata de premiarse a sí mismo cuando se ha logrado el objetivo. Estas recompensas sencillas pueden ayudar a mantener la motivación de seguir evitando las conductas negativas.
- F. **Manejo de la ansiedad.** Consiste en identificar las situaciones en las que aparece la ansiedad y su nivel de gravedad. La Medicina Familiar aportará, tras su identificación, una información adecuada a la persona sobre el círculo vicioso que retroalimenta la ansiedad (incluidos los mecanismos de evitación) e intentará corregir los malentendidos sobre las causas de la ansiedad (eliminar mitos).

18.2 ¿QUÉ ES LA TERAPIA INTERPERSONAL (TIP)?^{46,82,85,87-90}

Se basa en estudiar las relaciones personales de la persona. Se revisa también su situación psicosocial y cómo le afecta.

El objetivo de la terapia interpersonal es conseguir mejorar las habilidades comunicativas de la persona a nivel inter- e intrapersonal y desarrollar una red de apoyo.

La psicoterapia breve interpersonal ha sido eficaz, especialmente, en el tratamiento de la depresión, el duelo, los trastornos alimentarios y las áreas relacionados con las relaciones interpersonales (conflicto de roles, inadaptación a transiciones de roles y déficit en relaciones interpersonales).

18.3 ¿QUÉ ES LA TERAPIA COGNITIVA BASADA EN EL MINDFULNESS (MBCT)?^{46,85,90-93}

Está basada en una técnica de meditación que consiste en observar la realidad en el momento presente (aquí y ahora), sin propósito de juzgar y con plena aceptación.

Ha demostrado su utilidad en una variedad de trastornos mentales y físicos como el estrés, la depresión, los trastornos de ansiedad, los trastornos de conducta alimentaria, el dolor, los cuadros emocionales vinculados al cáncer, etc.

La práctica de *mindfulness* también ha demostrado efectos positivos en la relación terapéutica y la obtención de habilidades importantes para una buena práctica psicoterapéutica.

18.4 ¿QUÉ ES LA TERAPIA DE RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS (PST)?^{90,91,94,95}

Es una técnica psicoterapéutica utilizada para la resolución de situaciones de estrés en la vida diaria. Los objetivos de la terapia de resolución de problemas son:

- ayudar a identificar problemas que impliquen malestar psicológico;
- identificar recursos con los que hacerles frente;
- facilitar el método sistemático para hacerles frente; y
- darles un método para afrontar situaciones difíciles en su futuro.

Su efectividad y la facilidad de aplicación práctica son sus cualidades más destacables.

18.5. ¿QUÉ ES LA BIBLIOTERAPIA?^{89-91,95}

Consiste en el uso de la lectura con un fin terapéutico. Se inició tras la Segunda Guerra Mundial, donde se recomendaban libros a los soldados con trastorno de estrés postraumático.

El Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido la recomienda en pacientes con depresión o trastorno de ansiedad.

Tanto los pacientes como sus familiares, a través de ella, pueden entender mejor y afrontar los problemas de salud.

Otras técnicas/formas de psicoterapia son:

- la terapia de activación conductual (BA)^{46,85,87,90;}
- la psicoterapia psicodinámica a corto/largo plazo (STPP/LTPP)^{82,83,90,96-98;}

- las intervenciones entre pares (PI)^{46,85,87,89,90,93,95}; y
- el sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia^{46,87,89-91}.

Los interesados en estas técnicas podrán encontrar información más detallada en las referencias bibliográficas indicadas.

19. ¿Tratamiento psicoterápico individual o grupal?^{21,46,85,89-91,99}

Se diferencian en que en la psicoterapia individual solo intervienen la figura del terapeuta y su paciente, mientras que en la psicoterapia grupal intervienen el terapeuta y un grupo de pacientes con la misma patología o problemática.

Ambas formas tienen evidencia científica de su eficacia y utilizar una u otra, en muchas ocasiones, viene determinado por la cantidad de terapeutas y por el tiempo disponible por parte de las y los profesionales.

Los ámbitos en los que hay evidencia de la eficacia de la psicoterapia grupal son: trastornos de personalidad, depresión y duelo, trastornos de la alimentación, violencia juvenil, adicciones, y pacientes con enfermedades tales como VIH o cáncer.

Se puede iniciar la terapia individual y luego pasar a la grupal, ya que se ha visto que el estar en un grupo presenta un beneficio a largo plazo. Puede llegar un momento en el que la figura del terapeuta no sea necesaria en todas las reuniones, y el proceso se puede alargar en el tiempo, tanto como los miembros del grupo quieran.

Hace unos años se iniciaron tratamientos de psicoterapia en línea o mediante aplicaciones móviles y tratamientos

por teléfono o vídeo^{46,86,89-91,94,100}. Estos han demostrado su eficacia, sobre todo durante la pandemia mundial por coronavirus; además, se aplicaron en territorios con dispersión geográfica importante y en situaciones en las que hay problemas de movilidad, tanto para los profesionales como para los pacientes.

Las aplicaciones funcionan en aquellos pacientes con sintomatología leve y con conocimientos en el área de nuevas tecnologías meramente intuitivas a quienes el terapeuta recomienda esta serie de recursos. Tanto las aplicaciones como las páginas web dan soporte y ayuda a aquellas personas que o bien sienten que no están bien o buscan información y ayuda en la red.

Este tipo de tecnologías evita desplazamientos innecesarios de las personas y su familia y, por otro lado, permite al terapeuta realizar un seguimiento del proceso y valorar la adherencia a las medidas terapéuticas en aquellos casos en los que no es necesaria la presencia de su paciente, bien porque el proceso ha evolucionado favorablemente o bien porque la distancia no permite la consulta presencial.

20. ¿Es inteligente comenzar con medicamentos y agregar psicoterapia más adelante? ¿Es mejor usar medicación con psicoterapia?^{21,46,85,86,89,94,100,101}

Iniciar el tratamiento del episodio depresivo con psicoterapia o con antidepresivos depende de la sintomatología predominante, de la gravedad del episodio, del tiempo de evolución, de la existencia de episodios previos y su duración, de los tratamientos previos que haya recibido la persona tratada y de las comorbilidades que presente.

Se iniciará el tratamiento con psicoterapia en los siguientes casos:

- síntomas leves;
- embarazo y lactancia;
- paciente con pluripatologías y polifarmacia; y
- reacciones adversas previas.

El tratamiento psicofarmacológico está indicado en el trastorno depresivo moderado y grave, y cuando el episodio se acompaña de síntomas que dificultan el día a día del paciente.

La adición de psicoterapia añadida al tratamiento anti-depresivo ha demostrado que mejora la adherencia al tratamiento farmacológico desde el inicio; además, esta adherencia persiste durante más tiempo. Esto es relevante y muy importante en los trastornos depresivos por la necesidad de tratamientos de larga duración y, sobre todo, en episodios que recidivan y aquellos que pueden llegar a cronificarse.

Así pues, lo más adecuado sería que, en pacientes con enfermedad moderada/severa, la combinación de psicoterapia y farmacoterapia se instaurase desde el inicio del tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

21. ¿Cuáles son las indicaciones de la medicación antidepresiva?

Los fármacos antidepresivos están indicados fundamentalmente en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, si bien algunos de ellos tienen indicación en otras patologías psiquiátricas e incluso en otro tipo de afecciones como, por ejemplo, el dolor.

Las indicaciones del tratamiento antidepresivo en el trastorno depresivo mayor son¹⁰²⁻¹⁰⁵:

- *Episodios depresivos de intensidad moderada o grave*, tanto en el tratamiento de inicio del cuadro como en el tratamiento de mantenimiento y de las recurrencias.
- En *depresión leve* se utiliza si:
 - presenta comorbilidades con mal pronóstico o deterioro de calidad de vida;
 - no hay posibilidades de acceso a tratamientos psicoterapéuticos no farmacológicos;

- existe persistencia de síntomas más de dos años (distimia) o seis meses tras tratamientos no farmacológico;
- preferencia de la persona tratada por el tratamiento farmacológico;
- antecedentes personales de depresión moderada o grave con buena respuesta a la medicación antidepresiva.
- *Riesgo de suicidio significativo o síntomas psicóticos: inicio urgente.*

Todos los antidepresivos tienen una eficacia similar¹⁰⁶ y son rentables cuando se utilizan en dosis necesaria y durante el tiempo adecuado. A pesar de ello, algunos antidepresivos tienen un uso más frecuente como se puede apreciar en la tabla 5.

Patología	Fármacos de uso más frecuente
Trastornos depresivos	Todos los antidepresivos (no atomoxetina, milnacipram ni levomilnacipram)
<i>Trastorno de depresión mayor y trastornos depresivos unipolares</i>	Todos los antidepresivos, siendo menos eficaces la reboxetina, la trazodona y la fluvoxamina
<i>Trastorno depresivo persistente o resistente y depresión unipolar atípica</i>	IMAO
<i>Fase depresiva de depresión bipolar</i>	ISRS: fluoxetina, citalopram, escitalopram; IRSN: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina; agomelatina, bupropión Asociación a estabilizadores de ánimo o antipsicóticos, por riesgo de manía en monoterapia (menos con ISRS)
<i>Depresión delirante</i>	Antidepresivos más antipsicóticos; amoxapina
<i>Distimia</i>	Todos, con menos eficacia que en depresión mayor Más eficaces: ISRS y moclobemida
<i>Trastorno disfórico permanente</i>	IMAO
Trastornos de ansiedad	SRS. Si no hay respuesta: IRSN
<i>Trastorno mixto ansioso depresivo</i>	ISRS: paroxetina, sertralina, escitalopram IRSN: venlafaxina, duloxetina Vortioxetina
<i>Trastorno o crisis de angustia ± agorafobia</i>	ISRS: citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
<i>Trastorno de pánico ± agorafobia</i>	ADT: imipramina; IMAO; venlafaxina ISRS: paroxetina, citalopram, escitalopram
<i>Trastorno de ansiedad social (fobias)</i>	IMAO; ISRS: paroxetina, sertralina IRSN: venlafaxina; mirtazapina
<i>TAG</i>	ISRS: paroxetina, escitalopram; IRSN; ADT; vortioxetina
<i>TEPT</i>	ISRS; IMAO; ADT; nefazodona; venlafaxina

Patología	Fármacos de uso más frecuente
TOC	Clomipramina; IMAO; ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina
Trastorno dismórfico corporal, ludopatía, conductas compulsivas	ISRS; clomipramina
Trastorno de personalidad	ISRS a dosis alta: fluoxetina; clomipramina; IMAO
Trastornos de conducta alimentaria	Fluoxetina en bulimia; otros ISRS; ADT IMAO
Trastornos adictivos	Alcohol: ISRS; vortioxetina Cocaína: ISRS; desimipramina Deshabituación tabáquica: bupropión
TDAH	ADT: desimipramina; IMAO; bupropión; atomoxetina
Insomnio	Mirtazapina, mianserina, maprotilina; trazodona, nefazodona, agomelatina; ADT: trimipramina, amitriptilina, doxepina
Narcolepsia o cataplejía	Clorimipramina, imipramina
Somatizaciones	ADT: tianeptina

Tabla 5. Indicaciones de la medicación antidepresiva en patologías psiquiátricas (adaptada de citas 103,107-110)

En la siguiente tabla (tabla 6) se exponen diferentes patologías no psiquiátricas que pueden ser tratadas con fármacos antidepresivos.

Patología	Fármacos
Dolor neuropático	ADT: amitriptilina, clorimipramina, imipramina; IRSN: duloxetina, venlafaxina (está sin indicación en ficha técnica)
Dolor lumbar	ADT: amitriptilina
Neuralgia del trigémino	ADT o venlafaxina en segunda línea de tratamiento
Enuresis nocturna	ADT: imipramina (más estudiado)
Eyaculación precoz	ISRS, venlafaxina
Disfunción sexual por AD	Bupropión, nefazodona, mirtazapina, agomelatina, vortioxetina
Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica	Amitriptilina, milnacipram, levomilnacipram, duloxetina, fluoxetina; bupropión en fatiga crónica sin clara eficacia
Colon irritable	ADT
Profilaxis y tratamiento de cefaleas	Profilaxis de migraña, cefalea tensional y mixta: amitriptilina de más uso, venlafaxina (si anterior contraindicado o mala tolerancia). Cefalea por abuso de medicación: amitriptilina (mejora síntomas retirada).
Trastornos disfóricos en fase lútea tardía o premenstrual	ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina
Incontinencia urinaria, síndrome vejiga hiperactiva	Duloxetina en mujeres con síntomas de incontinencia de esfuerzo, si rechazo o sin indicación de tratamiento quirúrgico o coexistencia de depresión. No evidencias en hombres.
Sofocos en tratamiento de cáncer	ISRS; IRSN
Náuseas, vómitos y anorexia/caquexia asociados al cáncer y su tratamiento	Mirtazapina, mianserina, ADT
Urticaria	Doxepina, nortriptilina
Agitación en demencia	Trazodona, mirtazapina

Tabla 6. Indicaciones de la medicación antidepresiva en patologías médicas no psiquiátricas (modificada de citas 103, 107-110)

22. ¿Qué criterios hay que seguir para la selección de un antidepresivo? Primer episodio vs. episodios recurrentes. Importancia de las comorbilidades.

No existe unanimidad entre las diferentes guías de práctica clínica sobre la elección del tratamiento antidepresivo de primera línea.

La *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto* del Sistema Nacional de Salud¹¹ (2008) y la Guía del NICE¹¹¹ (2009) recomendaban los ISRS como fármacos de primera línea.

La Guía CANMAT¹⁷ (2016) establece como fármacos antidepresivos de primera línea cualquiera de los indicados en la figura 5.

Finalmente, la Guía del NICE⁸⁹ (2022) recomienda que los ISRS y los IRNS debieran ser los antidepresivos de primera línea.

Entre los criterios para la elección del fármaco, lógicamente el primero debe ser la eficacia del fármaco. Ahora bien, todos los antidepresivos han demostrado ser más eficaces que el placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos respecto a su eficacia¹⁰⁶. Por ello, los criterios para la selección del tratamiento antidepresivo se basarán en⁶²:

A. Factores relacionados con el episodio depresivo: características clínicas/especificadores, gravedad y predominio sintomático.

- A.1. Elección según la sintomatología predominante
- A.2. Elección basada en las características clínicas/especificadores del episodio depresivo

B. Factores relacionados con el paciente:

- B.1. Presencia de comorbilidades;
- B.2. Edad, sexo, situaciones especiales;
- B.3. Respuesta, adherencia y tolerancia a tratamientos previos; y
- B.4. Preferencias de la persona tratada.

C. Factores relacionados con la medicación.

D. Coste, disponibilidad y potenciales restricciones de uso.

A. Factores relacionados con el episodio depresivo

A.1 Elección según la sintomatología predominante

La sintomatología predominante, según la teoría monoaminérgica, nos orienta sobre cuál es el sistema de neurotransmisión deficitario implicado y, por tanto, qué tipo de fármaco antidepresivo será más adecuado para normalizar ese déficit.

Los síntomas que caracterizan el déficit de cada neurotransmisor son¹¹²:

- El **déficit de serotonina**: ánimo deprimido, ansiedad, bulimia.
- El **déficit de noradrenalina**: disminución de la atención, alteración de la memoria, enlentecimiento psicomotor, falta de concentración, alteración de procesos de información, cansancio, apatía, ánimo deprimido, déficit cognitivo (atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información), inhibición psicomotriz, cansancio y apatía.
- El **déficit de dopamina**: estado de ánimo bajo y tristeza, pérdida de energía física y enlentecimiento, pérdida de energía mental y fatiga, pérdida de placer, trastornos de sueño, falta de motivación/apatía, pérdida de interés.

No obstante, se ha observado que la potenciación de una de estas vías estimula la otra, lo que dificulta traducir en una predicción de eficacia el mecanismo de acción de cada fármaco, siendo probable que todos los antidepresivos, independientemente de su mecanismo de acción, desarrollen su efecto molecular a través de una vía final común (a nivel del núcleo neuronal), sobre todo con correlación de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico.

En ausencia de especificadores o comorbilidades, cualquiera de los antidepresivos de primera línea puede ser de primera elección¹¹³:

- **ISRS**: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.
- **IRNS**: desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina.
- **Otros**: bupropión, mirtazapina, vortioxetina.

La elección se basará en la valoración de los efectos adversos, las interacciones, el coste y otras consideraciones¹¹³.

Antidepressant (Brand Name(s))	Mechanism	Dose Range
First line (Level I Evidence)		
Agomelatine ^a (Valdoxan)	MT ₁ and MT ₂ agonist; 5-HT ₂ antagonist	25-50 mg
Bupropion (Wellbutrin) ^b	NDRI	150-300 mg
Citalopram (Celexa, Cipramil)	SSRI	20-40 mg
Desvenlafaxine (Pristiq)	SNRI	50-100 mg
Duloxetine (Cymbalta)	SNRI	60 mg
Escitalopram (Ciprexal, Lexapro)	SSRI	10-20 mg
Fluoxetine (Prozac)	SSRI	20-60 mg
Fluvoxamine (Luvox)	SSRI	100-300 mg
Mianserin ³ (Tolvon)	α ₂ -Adrenergic agonist; 5-HT antagonist	60-120 mg
Milnacipran ³ (Ixel)	SNRI	100 mg
Mirtazapine (Remeron) ^c	α ₂ -Adrenergic agonist; 5-HT antagonist	15-45 mg
Paroxetine (Paxil) ^d	SSRI	20-50 mg 25-62.5 mg for CR version
Sertraline (Zoloft)	SSRI	50-200 mg
Venlafaxine (Effexor) ^e	SNRI	75-225 mg
Vortioxetine (Brintellix, Trintellix) ^f	Serotonin reuptake inhibitor; 5-HT _{1A} agonist; 5-HT _{1B} partial agonist; 5-HT _{1D} , 5-HT _{3A} , and 5-HT ₇ antagonist	10-20 mg
Second line (Level I Evidence)		
Amitriptyline, clomipramine, and others	TCA	Various
Levomilnacipran (Fetzima) ^f	SNRI	40-120 mg
Moclobemide (Manerix)	Reversible inhibitor of MAO-A	300-600 mg
Quetiapine (Seroquel) ^e	Atypical antipsychotic	150-300 mg
Selegiline transdermal ^g (Emsam)	Irreversible MAO-B inhibitor	6-12 mg daily transdermal
Trazodone (Desyrel)	Serotonin reuptake inhibitor; 5-HT ₂ antagonist	150-300 mg
Vilazodone (Viibryd) ^f	Serotonin reuptake inhibitor: 5-HT _{1A} partial agonist	20-40 mg (titrate from 10 mg)

Figura 5. Antidepresivos de primera y segunda línea⁷

A.2 Elección basada en las características clínicas/especificadores del episodio depresivo

Los principales especificadores del episodio depresivo son: trastornos del sueño, disfunción cognitiva, trastornos de ansiedad y síntomas somáticos.

- En el episodio depresivo que cursa con **insomnio**, el antidepresivo de primera línea se considera la mirtazapina¹³. La vortioxetina no aumenta la incidencia de somnolencia o insomnio con respecto al placebo¹⁴.
- Cuando el episodio depresivo cursa con **disfunción cognitiva**, los fármacos de primera línea son: vortioxetina, duloxetina, bupropión e ISRS (vs. placebo)¹³.

La vortioxetina ha demostrado en diferentes ensayos clínicos¹⁵⁻¹¹⁷ la mejoría de los síntomas cognitivos en el trastorno depresivo mayor; esta mejoría es debida a un efecto indirecto, por la mejoría del episodio depresivo, pero sobre todo a un efecto directo sobre la función cognitiva. Además, es el único AD estudiado que mejora estadísticamente los síntomas cognitivos medidos empleando la prueba de sustitución de símbolos digitales (DSST)¹¹⁸.

- En el caso de un episodio depresivo que cursa con ansiedad o en el trastorno mixto ansiosodepresivo, los fármacos que se aconsejan como de primera línea son: paroxetina, duloxetina, sertralina, escitalopram y venlafaxina¹¹³.

La vortioxetina ha demostrado también su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor que cursa con niveles elevados de ansiedad¹¹⁹.

- Los antidepresivos de primera línea en el caso de un episodio depresivo que cursa con síntomas somáticos son:
 - Si predomina el cansancio o la fatiga: duloxetina, bupropión e ISRS (vs. placebo)¹¹³.
 - Si predomina el dolor, se aconsejan aquellos antidepresivos que van a actuar sobre la vía noradrenérgica: duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina¹¹³.

B. Factores relacionados con el paciente

B.1 Elección según la presencia de comorbilidades

Es frecuente la presencia de comorbilidades, tanto físicas como psiquiátricas, en pacientes con un trastorno depresivo. Hay que tener en cuenta a la hora de elegir el fármaco las posibles contraindicaciones con las patologías que presente el paciente.

En la tabla 7^{103,104,107-109,120,121} se indican las posibles comorbilidades y una orientación sobre la elección del tratamiento antidepresivo en cada situación.

Comorbilidad	Recomendados	No recomendados
Cardiopatía isquémica	ISRS: sertralina de elección. Posibilidad: vortioxetina, agomelatina, mianserina.	ATC; IRSN; citalopram y escitalopram. Uso con cuidado de reboxetina, trazodona (no usar en infarto reciente), bupropión, mirtazapina (aumento peso).
Arritmias	Sertralina, agomelatina, vortioxetina ²² .	ADT, citalopram, escitalopram, bupropión, reboxetina.
Hipertensión arterial	ISRS, agomelatina, vortioxetina ¹⁴ .	IRSN, bupropión, cuidado con ADT.
Anticoagulación	Vortioxetina ²³ , agomelatina, bupropión.	ISRS. No se aconsejan venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina por su efecto serotoninérgico.
Demencia y deterioro cognitivo	Vortioxetina, IRSN (duloxetina), bupropión, ISRS (citalopram, escitalopram, sertralina), agomelatina, reboxetina. Si <u>insomnio</u> , asociar mirtazapina, mianserina, trazodona.	Antidepresivos con efectos anticolinérgicos: ADT, paroxetina y fluoxetina.
Epilepsia	ISRS (citalopram y escitalopram, fluoxetina, sertralina); agomelatina; trazodona; mianserina; mirtazapina; IMAO. Monitorizar la posible aparición de crisis.	ADT, bupropión, maprotilina y fluvoxamina Reajuste dosis de antiepilépticos.
Enfermedad de Parkinson y síndromes extrapiramidales	Bupropión y agomelatina: efecto dopaminérgico. Consenso de 2021: vortioxetina recomendada en pacientes con depresión y Parkinson. ADT por efecto anticolinérgico que no empeora trastornos del movimiento. Posible sertralina, IRSN, mirtazapina, mianserina, trazodona, moclobemida.	Precaución con ISRS (paroxetina y fluoxetina) por agravamiento de efectos extrapiramidales.
Ictus	ISRS: efectos favorables en recuperación. Posible agomelatina, vortioxetina, desvenlafaxina, mirtazapina, nortriptilina.	Evitar venlafaxina (mal control de tensión arterial y lípidos).
Insomnio	Trazodona, mirtazapina, mianserina, fluvoxamina.	Evitar bupropión.
Somnolencia	Bupropión, desvenlafaxina.	
Migraña	Amitriptilina, imipramina, venlafaxina.	Evitar uso de ISRS y IRSN con triptanes (posible síndrome serotoninérgico).
Dolor crónico	IRSN, amitriptilina.	Precaución si uso de AINE e ISRS o IRSN por riesgo aumentado de hemorragias.
Fibromialgia	Duloxetina, amitriptilina, fluoxetina.	

Diabetes mellitus	ISRS (citalopram, sertralina, paroxetina): vigilar glucemia y dosis de antidiabéticos. Agomelatina, bupropión, vortioxetina ^{117,124-127} .	Cuidado con ADT por efectos anticolinérgicos (aumento peso, hipoglucemia, difícil evaluación polidipsia). Fluoxetina interacciona con ADO e insulina (hipoglucemia). Reajuste de dosis de antidiabéticos.
Obesidad	Fluoxetina, bupropión, agomelatina, desvenlafaxina, vortioxetina.	ADT y mirtazapina, paroxetina (mayor incremento de peso que otros ISRS).
Pérdida de apetito y peso	Mirtazapina, paroxetina y mianserina.	
Estreñimiento	Sertralina, agomelatina, desvenlafaxina.	ADT y tetracíclicos.
Dislipemia	Bupropión, fluoxetina, desvenlafaxina, agomelatina, vortioxetina ^{117,124-127} .	
Bulimia	Fluoxetina.	Bupropión.
Glaucoma	Agomelatina, vortioxetina, mirtazapina, trazodona, sertralina, reboxetina.	ADT por efectos anticolinérgicos. Precaución con ISRS, IRSN, bupropión, trazodona.
Hipertrofia prostática	ISRS (fluoxetina, sertralina y citalopram), mirtazapina, trazodona.	ADT por efectos anticolinérgicos.
Incontinencia urinaria en mujeres	Incontinencia de esfuerzo: duloxetina. Incontinencia de urgencia: paroxetina, amitriptilina.	
Disfunción sexual	Mianserina, mirtazapina, bupropión, trazodona, vortioxetina, reboxetina, agomelatina.	ADT e ISRS (sobre todo paroxetina). Cuidado con venlafaxina, duloxetina.
Osteoporosis	ISRS con precaución: antidepresivos serotoninérgicos promueven osteoporosis.	ADT: reducción de DMO y más riesgo de fracturas.
EPOC e insuficiencia respiratoria	ISRS	AD sedantes: trazodona, mirtazapina y ADT con efecto anticolinérgico (secreciones secas).
Riesgo de hemorragia digestiva	Vortioxetina ¹²³ , agomelatina, mirtazapina, bupropión, amitriptilina, imipramina.	ISRS e IRSN, sobre todo si se toman con AINE, anticoagulantes o antiplaquetarios. Uso de gastroprotección.
Hiponatremia	Mianserina, mirtazapina; duloxetina, venlafaxina; bupropión, agomelatina.	ISRS producen SIADH (debilidad, fatiga, cefalea y pérdida de apetito). También posible con ADT, trazodona.
Alcoholismo	Mejor ISRS. Posible IRSN, bupropión, vortioxetina, mirtazapina.	
Tabaquismo	Bupropión	

Tabla 7. Antidepresivos y comorbilidad. Orientación para la selección (adaptada de citas 103,104,107-109,120,121).

B.2 Elección según edad, sexo y poblaciones especiales

Para la elección del tratamiento antidepresivo, en función de la edad y sexo y en poblaciones especiales, se pueden seguir las indicaciones de la tabla 8.

B.3 Respuesta, adherencia y tolerancia a tratamientos previos

En los casos de recaída o recurrencia de episodios depresivos, el tratamiento de primera línea será aquel (fármaco, asociación de fármacos o fármaco y psicoterapia) que resultó eficaz en el tratamiento del episodio anterior y a las mismas dosis.

Incluso, en caso de tener familiares con trastorno depresivo, el fármaco de elección será aquel que haya resultado eficaz en el tratamiento del familiar de primer grado.

B.4 Preferencias del paciente

La persona tratada debe ser el centro de las decisiones terapéuticas y debe participar activamente de las mismas. Para poderlo hacer, debe ser informada de todas las posibilidades terapéuticas, de los efectos adversos de los fármacos, de la duración del tratamiento, y poder así tomar una decisión informada con respecto al tratamiento de su episodio depresivo.

Asimismo, la familia debe tener también una participación activa en el proceso terapéutico y colaborar con la persona afectada en el cumplimiento y seguimiento del tratamiento, sobre todo en las fases iniciales del episodio en las que, probablemente, esta no podrá tener una participación plena.

C. Factores relacionados con la medicación

En cuanto a los **factores relacionados con la medicación**, hay que tener en cuenta la tolerabilidad y las posibles interacciones farmacológicas.

La tolerabilidad a la medicación va a estar ligada a los posibles efectos adversos de los fármacos antidepresivos. Los efectos adversos de los fármacos antidepresivos se desarrollan en el capítulo 23.

Como se ha indicado anteriormente, la presencia de comorbilidades en pacientes con depresión es frecuente. Por tanto, serán pacientes con polimedicación en mayor o menor medida y, por ello, en la elección del fármaco antidepresivo habrá que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas que alterarán la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco y, en consecuencia, que influirán en su eficacia.

El citocromo P450 (CYP450) es el responsable del metabolismo del 70-80% de los fármacos más utilizados en la clínica; además, un **25-30 % de los fármacos utilizados en clínica se metabolizan a través de la isoenzima CYP2D6**.

Un inhibidor de la enzima CYP2D6 puede provocar interacciones entre medicamentos que son sustratos de dicha isoenzima. La vortioxetina, como puede apreciarse en la tabla 9, no tiene interacción con la isoenzima CYP2D6. Por tanto, tampoco presentará interacciones con los fármacos metabolizados a través de esta isoenzima.

Situación paciente	Recomendados	No recomendados
Tercera edad	Sertralina, vortioxetina, duloxetina.	Paroxetina y ADT.
Infancia y adolescencia	Fluoxetina.	
Embarazo	Sertralina.	Paroxetina y fluoxetina, sobre todo en el tercer trimestre.
Lactancia	Sertralina.	
Insuficiencia hepática	Vortioxetina no precisa ajuste de dosis. ISRS a baja dosis. Desvenlafaxina no precisa ajuste de dosis.	Duloxetina; ADT; agomelatina; mianserina; trazodona; sertralina. Bajar dosis de venlafaxina, mirtazapina y bupropión.
Insuficiencia renal	Vortioxetina no precisa ajuste de dosis. ISRS: fluoxetina y sertralina; trazodona y mianserina.	Ajuste de dosis otros ISRS (paroxetina y citalopram), IRSN, ADT, mirtazapina, bupropión; si FG <30 ml/min, no dar duloxetina.

Tabla 8. Uso de antidepresivos en situaciones especiales (adaptada de citas 103,104,107-109,114,120,121).

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	0	0	0	+	0
Escitalopram	0	0	0	0/+	0
Fluoxetine	+	++	+ / ++	+++	+ / ++
Fluvoxamine	+++	++	+++	+	++
Paroxetine	+	+	+	+++	+
Sertraline	0	+	0	+ / ++	+
Venlafaxine	0	0	0	+	+
Duloxetine	0	0	0	++	+
Mirtazapine	0	0	0	+	0
Reboxetine	0	0	0	+	+
Bupropion	0	0	0	++	0
Agomelatine	0	0	0	0/+	0
Vortioxetine	0	0	0	0	0

0- minimal or no inhibition; += mild inhibition; ++ = moderate inhibition; +++ = potent inhibition
Modified from Spina and de Leon.

Tabla 9. Efecto inhibitorio de los nuevos antidepresivos en el citocromo P450. Spina, E. *et al.* Rev Psiquiatr 2015; 50(5): 210-215.

23. ¿Cuáles son los efectos adversos de los antidepresivos?

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento).

En la figura 6 se puede apreciar la prevalencia de los efectos adversos de los antidepresivos¹²⁸.

Los efectos adversos que causan mayor insatisfacción al paciente son: aumento de peso, disfunción sexual, alteraciones del sueño y alteraciones gastrointestinales.

- **Otros efectos adversos frecuentes:** somnolencia, delirio, alteraciones cognitivas, retención urinaria, visión borrosa, mareo, boca seca, cefalea, problemas sexuales, irritabilidad, cansancio, temblor, insomnio, aumento peso.

Estos efectos adversos son más intensos en pacientes vulnerables y mayores de 65 años¹⁰.

- **Efectos adversos anticolinérgicos:**^{107,120}

- *Periféricos* : sequedad de boca, visión borrosa por sequedad ocular, estreñimiento, náuseas con disminución apetito al inicio, retención

urinaria, taquicardia, crisis ocular si hay glaucoma ángulo estrecho, confusión, delirio, diarrea.

- *Centrales:* alteración memoria y concentración, confusión, agitación.

- **Efectos antihistamínicos:** sedación, ganancia de peso por aumento del apetito, delirio¹⁰⁷.
- **Efectos por bloqueo de noradrenalina:** diaforesis o sudoración, taquicardia, temblor, ansiedad, agitación, insomnio¹⁰⁷.
- **Efectos por bloqueo de dopamina:** síndrome neuroléptico maligno y discinesia tardía¹⁰⁷.
- **Hiponatremia:**^{102,128}
 - *Causa:* por SIADH.
 - *Diagnóstico:* hiperosmolaridad y bajo sodio con síntomas neuropsiquiátricos) si <130 mEq/l) y graves (si <125 mEq/l).
 - *Factores de riesgo:* mayores de 65 años, hombres, diuréticos, bajo peso, nivel límite de sodio.
 - *Tratamiento:* suspensión fármacos y reposición.

Class	Drug	Adverse Effects																			
		Nausea	Constipation	Diarrhoea	Dry mouth	Headache	Dizziness	Somnolence	Nervousness	Anxiety	Agitation	Insomnia	Fatigue	Sweating	Asthenia	Tremor	Anorexia	Increased appetite	Weight gain	Male sexual dysfunction	
SSRI	Citalopram																				
	Escitalopram																				
	Fluoxetine																				
	Fluvoxamine																				
	Paroxetine																				
SNRI	Sertraline																				
	Desvenlafaxine																				
	Duloxetine																				
	Levomilnacipran																				
	Milnacipran																				
Other	Venlafaxine																				
	Agomelatine																				
	Bupropion																				
	Mirtazapine																				
	Moclobemide																				
	Vilazodone																				
Vortioxetine																					

0-9% 10-29% > 30%

Figura 6. Prevalencia de los efectos adversos de los antidepresivos. Adaptada de Kennedy, S. H. et al. Can J Psychiatry. 2016;61:540-560.

■ **Sangrado:**^{102,128}

- *Digestivo* (más frecuente y con más estudios), cutáneo.
- *Por inhibición de serotonina plaquetaria.*
- *Factores de riesgo:* mayores, sangrado anterior o úlcera, comorbilidad con cáncer, alcoholismo, diátesis, tratamiento con AINE, ácido acetilsalicílico, anticoagulación, antipsicóticos.
- *Tratamiento:* si se precisa, gastroprotección.

■ **Disfunción sexual:** disminución de la libido, disfunción eréctil, retraso orgásmico y anorgasmia, alteraciones en la eyaculación. Más abandonos en hombres^{102,120}.

■ **Síndrome serotoninérgico** (raro y más grave):¹²⁰

- *Más frecuente* con dos fármacos, inicio agudo, sobredosis, interacciones.
- *Clínica:*
 - » Cambios en el estado humor con nerviosismo, confusión, agitación estupor y coma.
 - » Hiperactivación autonómica con diarrea, escalofríos, fiebre, sudoración, taquicardia, alteración de la tensión arterial, dilatación pupilar, náuseas y vómitos.

» Anomalías neuromusculares con acatisia, ataxia, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, temblor, convulsiones y cefalea.

- *Diagnóstico:* clínico y leucocitos, aumento de creatinfosfoquinasa (CK) y transaminasas.
- *Tratamiento:* suspensión de fármacos, hidratación, sedación, control de temperatura, ventilación y ciproheptadina.

■ **Síndrome o síntomas de discontinuación:**¹²⁸

- Aparece unas horas tras la suspensión brusca, más frecuente de forma paroxística con fármacos de vida media corta.
- Mareo, parestesias, calambres, insomnio, pesadillas, astenia, agitación, ansiedad, irritabilidad, confusión, náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, palpitaciones, cefaleas y temblor.
- Se minimiza con retirada lenta de los medicamentos e información sobre su posible aparición.

En el **anexo** se exponen diferentes tablas en las que se muestran los efectos adversos más frecuentes de cada familia y tipo de antidepresivo, así como sus contraindicaciones y precauciones de uso.

24. ¿Los medicamentos antidepresivos harán pensar más en el suicidio?

El riesgo potencial de suicidio en relación con el tratamiento antidepresivo es una cuestión muy importante y que ha llegado a generar temor en la opinión pública. La sospecha de un aumento de las tendencias suicidas en adolescentes y adultos jóvenes en ensayos clínicos de antidepresivos condujo a muchas agencias reguladoras a emitir advertencias de “recuadro negro” en el año 2004¹⁷.

Desde el año 2009, ha habido grandes metaanálisis que han abordado el efecto de los antidepresivos en las ideas o conductas suicidas con resultados dispares.

En unos casos, no se ha logrado evidencia estadística de un mayor riesgo de suicidio con el tratamiento antidepresivo¹²⁹, siendo la ideación y el comportamiento suicida desencadenados por los fármacos antidepresivos (principalmente

ISRS) poco frecuentes¹³⁰, con un riesgo reducido de ideas o actos suicidas en personas de 25 a 64 años y un menor riesgo de actos suicidas en mayores de 65 años¹³¹.

Por contra, otros metaanálisis han mostrado una tasa de intentos de suicidio unas 2,5 veces mayor en pacientes que estaban con tratamiento antidepresivo que en los que tomaban placebo, así como que las nuevas generaciones de antidepresivos, en general, se asocian a un mayor riesgo de suicidio¹³².

Las guías recomiendan que el personal médico debe realizar una adecuada evaluación, monitorización y seguimiento de la ideación y conductas suicidas durante el tratamiento con antidepresivos, particularmente en pacientes menores de 25 años y, sobre todo, en las fases iniciales del mismo¹²⁶.

25. ¿Qué hacer si no se consiguen los objetivos terapéuticos?

Tras un primer ensayo con un fármaco antidepresivo, hasta en un 53 % de pacientes no hubo respuesta al tratamiento y, en aproximadamente un 70 %, no se alcanzó la remisión del episodio depresivo¹³³. Un tercio de las personas que inician tratamiento antidepresivo desarrolla una depresión resistente al tratamiento¹³³.

Las probabilidades de lograr la remisión disminuyen con los sucesivos pasos en el algoritmo terapéutico (estudio STAR*D)¹³³.

En todo paciente que no responde suficientemente al tratamiento antidepresivo tendremos que **preguntarnos en primer lugar si el diagnóstico es correcto o no**.

Existe evidencia sustancial de que muchos pacientes reciben dosis subterapéuticas o cuya duración del tratamiento es inadecuada (hasta el 20 % puede tener una mala adherencia)^{17,134}.

Por estos motivos, ante la ausencia de respuesta al tratamiento, debemos descartar la **pseudoresistencia**^{135,136}. Hablamos de pseudoresistencia al tratamiento cuando la falta de respuesta es debida a errores diagnósticos, ensayo de tratamiento inadecuado por insuficiente dosis o escasa duración del tratamiento antidepresivo o por falta de adherencia al mismo^{62,137}.

Ciertos factores farmacocinéticos pueden contribuir a la pseudoresistencia, como interacciones farmacológicas (inductores metabólicos) o variantes genéticas (metabolizadores rápidos o ultrarrápidos), que pueden

reducir los niveles plasmáticos de los antidepresivos determinando la falta de respuesta¹³⁸.

Son **factores que influyen en una respuesta insuficiente**^{62,137}:

- Insuficiente dosis, duración del tratamiento o adherencia terapéutica
- Factores asociados a la naturaleza y especificidad del tratamiento antidepresivo
- Comorbilidades médicas o psiquiátricas
- Persistencia de estresores psicosociales
- Disponibilidad de recursos sociales y soporte familiar
- Características clínicas de la propia depresión
- Rasgos de personalidad premórbidos
- Nivel de funcionamiento previo
- Estrategias de afrontamiento del individuo
- Hábitos de vida o consumo de tóxicos

Tras descartar pseudoresistencia, así como otras circunstancias que pudieran influir en la insuficiente respuesta al tratamiento, la decisión en torno a **la mejor estrategia de ajuste farmacológico tendrá en cuenta diferentes factores**^{61,62}:

- Gravedad del cuadro
- Subtipo clínico
- Perfil de síntomas residuales

- Trastornos comórbidos
- Grado de respuesta y tolerabilidad al tratamiento en episodios anteriores
- Grado de respuesta y tolerabilidad al tratamiento en curso

Las diferentes estrategias que hay que seguir ante la falta de respuesta al tratamiento farmacológico antidepresivo son^{55,139}:

- Aumentar la dosis del antidepresivo que se está utilizando (Optimización)
- Cambiar a otro antidepresivo de otro perfil receptorial o a otro antidepresivo con similar perfil (Sustitución)
- Combinar antidepresivos de distinto perfil receptorial (Combinación)
- Potenciar el antidepresivo empleado con otros agentes farmacológicos (litio, antipsicóticos atípicos) (Potenciación)
- Combinar antidepresivos con psicoterapia
- Combinar antidepresivos con otras terapias no farmacológicas (TEC)

Sustitución

Es la práctica clínica más habitual cuando la monoterapia antidepresiva fracasa, bien porque la **respuesta al tratamiento inicial ha sido mínima o nula, o porque han aparecido problemas importantes de tolerabilidad**^{17,137}.

Es una práctica evaluada en un número muy reducido de estudios. Existen dos estrategias: sustitución por otro antidepresivo dentro de una misma clase o sustitución por otro de distinta clase. No se han evidenciado diferencias en la mejoría clínica, ni en las tasas de respuesta o remisión entre ambas estrategias¹⁴⁰.

Desde un punto de vista práctico **es preferible el cambio por un antidepresivo con distinto mecanismo de acción**^{62,137}.

La presencia de **comorbilidades**, el tipo de **sintomatología residual**, los **efectos adversos** de los antidepresivos ya ensayados y el **perfil de tolerabilidad e interacciones del nuevo antidepresivo** nos servirán de guía para la elección del nuevo antidepresivo^{62,137}.

Durante el cambio farmacológico hay que tener en cuenta la **posibilidad de un síndrome de retirada del fármaco previo o posibles efectos adversos debidos a interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico**^{62,137}.

Las estrategias de **optimización, de potenciación o de combinación** serían mejores opciones en los casos en

los que se haya producido **cierta respuesta al antidepresivo iniciado y con una tolerabilidad adecuada**^{17,137}.

La Guía **CANMAT**¹⁷ recomienda **aumentar la dosis de antidepresivos en quienes no mejoran en 2-4 semanas (si el medicamento es tolerado) y cambiar a otro antidepresivo (si la tolerabilidad es un problema)**.

Optimización o maximización

Como se refleja en la Guía del NICE^{53,89}, sería razonable aumentar la dosis del antidepresivo, dentro del rango aprobado, cuando se ha producido una respuesta parcial y los efectos adversos no suponen un problema⁸⁹.

Esta estrategia consiste en forzar la **dosis del antidepresivo hasta las máximas toleradas por la persona en tratamiento y recomendadas en la ficha técnica, prolongando el tiempo de espera y evaluando la respuesta hasta unas 8-12 semanas desde su inicio**.

La **optimización o maximización de dosis** del antidepresivo es una de las estrategias más utilizada en la práctica diaria, pero **su utilidad está en entredicho**^{62,137}. Las **evidencias** que sustentan esta estrategia son **débiles**. Existe cierto apoyo a esta estrategia cuando se trata de antidepresivos tricíclicos e IRSN, pero **no para los ISRS**¹³⁷.

Un reciente metaanálisis¹⁴¹ concluye que no se ha detectado ninguna ventaja con la optimización de dosis con los ISRS, y sí un aumento de sus efectos adversos.

Potenciación

La **potenciación** consiste en **asociar una sustancia con escasos o nulos efectos antidepresivos** en monoterapia, pero con la **capacidad de incrementar la eficacia del antidepresivo inicial**.

Las opciones con evidencias más contrastadas son las sales de litio, antipsicóticos atípicos y la hormona tiroidea, aunque son estrategias difíciles de implementar en AP.

- La **potenciación con litio**: prácticamente **triplica** la probabilidad de respuesta con respecto al placebo. Se deben mantener litemias de **0,6-0,8 mmol/l** y, en caso de buena respuesta, se debe **mantener la asociación al menos 1 año**^{62,137}.
- La **potenciación con antipsicóticos atípicos** puede **duplicar** las probabilidades de remisión respecto al placebo (**aripiprazol y quetiapina**). Siempre hay que tener en cuenta los potenciales efectos adversos de estos fármacos^{62,137}.
- La **potenciación con hormona tiroidea**: mayor evidencia para la triyodotironina (T3). No está disponible en nuestro medio^{62,137}.

Combinación y tratamientos complementarios

La **combinación**, como su nombre indica, consiste en **combinar antidepresivos de dos o más mecanismos de acción complementarios y potencialmente sinérgicos**^{62,137}.

El uso de dosis menores de ambos antidepresivos **puede aportar un menor riesgo de efectos adversos**; no obstante, estos podrían aparecer debido a mecanismos farmacocinéticos (interacción farmacológica)^{62,137}.

Una de las combinaciones más contrastadas es la de un ISRS y un fármaco antagonista de autorreceptores α_2 adrenérgicos (como la mirtazapina). Esta combinación potencia la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica, además de compensar algunas de las molestias digestivas secundarias a los agentes serotoninérgicos. Hay que vigilar en ella el aumento de peso o la excesiva sedación.

26. ¿Cómo realizar el cambio de un medicamento antidepresivo a otro?

El cambio de un antidepresivo a otro está frecuentemente indicado debido a una inadecuada respuesta al tratamiento o a efectos adversos inaceptables.

Se requiere observación clínica estrecha y precaución con todas las estrategias, ya que algunos pacientes

pueden responder idiosincráticamente y pueden ocurrir complicaciones graves. Hay que tener en cuenta los factores de cada paciente y de la enfermedad que pueden modificar la estrategia.

Las posibles estrategias de sustitución de un antidepresivo son¹⁴²:

A. Cambio directo

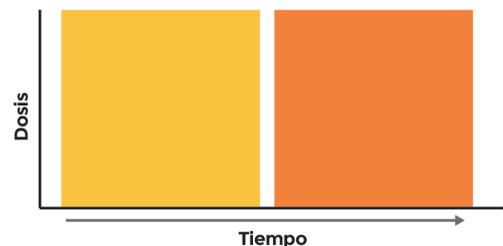
El antidepresivo actual se detiene bruscamente y el nuevo antidepresivo se inicia al día siguiente.

Es un método rápido y simple, pero pueden darse síntomas de retirada o interacciones.

Puede ser una estrategia adecuada si el primer antidepresivo se ha estado tomando poco tiempo (menos de seis semanas) y es poco probable que cause síntomas de discontinuación, o si se han producido efectos adversos graves con el primer antidepresivo.

Es una estrategia aceptable cuando se cambia a un fármaco con un modo de acción similar.

Cambio directo



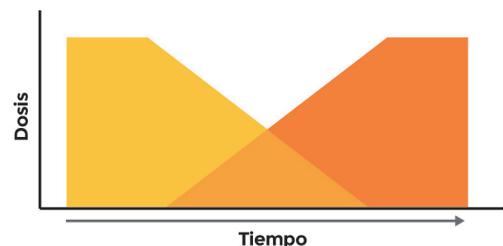
B. Escalonamiento cruzado

Esta estrategia consiste en retirar progresivamente el primer antidepresivo e instaurar gradualmente el nuevo de forma simultánea, de modo que por un tiempo ambos tratamientos se superponen, aunque no a dosis plenas.

La persona no queda sin tratamiento en ningún momento.

Con esta estrategia hay riesgo de interacciones entre los fármacos y de efectos adversos (fluoxetina, paroxetina, bupropión, e inhibidores potentes de la CYP2D6).

Cambio cruzado



C. Cambio solapado

El tratamiento antidepresivo inicial se mantiene en su dosis plena mientras se introduce paulatinamente el segundo antidepresivo hasta que se alcanza una dosis óptima. Cuando el nuevo antidepresivo está instaurado, se retira progresivamente el inicial.

Puede ser útil cuando se ha conseguido una respuesta parcial y queremos preservar el efecto obtenido.

El hecho de utilizar ambos antidepresivos a dosis plenas aumenta la probabilidad de interacciones y efectos adversos.

D. Cambio secuencial

El antidepresivo inicial se retira de forma gradual, y solo cuando este tratamiento haya sido completamente retirado se introduce el nuevo antidepresivo y se titula hasta alcanzar la dosis óptima.

Es una estrategia más segura pero más lenta; además, durante un tiempo, el tratamiento se utiliza a dosis subterapéuticas.

Podría estar indicada cuando la respuesta a la medicación inicial ha sido nula, no se precisa período de lavado y el cambio puede realizarse con relativa rapidez.

E. Cambio secuencial con período de lavado

Con determinados antidepresivos, al sustituirlos, es necesario un período de lavado:

- **Fluoxetina:** por su larga vida media y ante posible riesgo de interacciones, se aconseja un período de lavado de 4-7 días.
- **IMAO:** por su elevado potencial de interacciones y efectos adversos graves, se aconseja un período de lavado de 2-3 semanas.

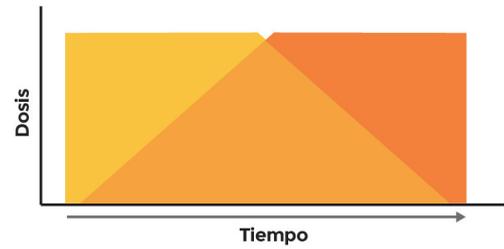
En la tabla 10 se exponen las diferentes estrategias de sustitución con las diferentes familias de antidepresivos.

En el momento de cambiar de antidepresivos, es importante tener en cuenta el **perfil farmacodinámico** (sistema de neurotransmisión) y **farmacocinético** (vida

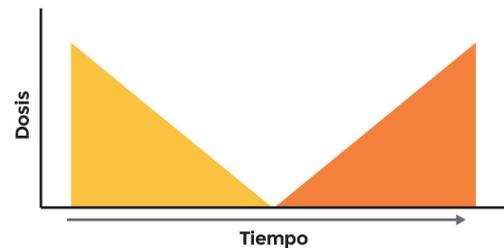
media y metabolismo) de los fármacos que se contempla sustituir.

Dos de los posibles fenómenos que se pueden producir en este proceso son el **síndrome de retirada** y el **síndrome serotoninérgico**.

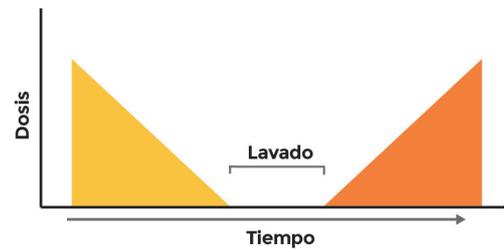
Cambio solapado



Cambio secuencial



Cambio secuencial con período de lavado



Desde \ Hacia	IMAO	Tricíclicos	ISRS ^b	IRSN	Mirtazapina
IMAO	-	Período de lavado de 2 semanas	Período de lavado de 2 semanas	Período de lavado de 2 semanas	Período de lavado de 2 semanas
Tricíclicos	Período de lavado de 2 semanas	<i>Cross-tapering</i> , con precaución	Reducir la dosis a la mitad, introducir el ISRS, luego retirar paulatinamente ^a	<i>Cross-tapering</i> , con precaución. Introducir IRSN paulatinamente ^a	<i>Cross-tapering</i> , con precaución
ISRS^b	Período de lavado de al menos 1 semana. Con fluoxetina lavado de 5-6 semanas	<i>Cross-tapering</i> , con precaución. Con fluoxetina, lavado de 1 semana. Iniciar el tricíclico a dosis bajas ^a	Secuencial. Considerar lavado de 7 días si partimos de fluoxetina	<i>Cross-tapering</i> , con precaución. Introducir IRSN paulatinamente	<i>Cross-tapering</i> , con precaución
IRSN	Período de lavado de 1-2 semanas	<i>Cross-tapering</i> , con precaución. Iniciar el tricíclico a dosis bajas ^a	<i>Cross-tapering</i> , con precaución	Secuencial	<i>Cross-tapering</i> , con precaución
Mirtazapina	Período de lavado de 2 semanas	<i>Cross-tapering</i> , con precaución. Iniciar el tricíclico a dosis bajas	<i>Cross-tapering</i> , con precaución	<i>Cross-tapering</i> , con precaución	-

IMAO: inhibidor de la monoaminoxidasa (particularmente los no selectivos e irreversibles); IRSN: inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina); ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

^a No administrar conjuntamente clomipramina con ISRS, venlafaxina o duloxetina.

^b Debido a su larga semivida, las interacciones con fluoxetina pueden ocurrir hasta 5 semanas después de la retirada.

Adaptado de: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 11.^a ed. London: Wiley, 2012.

Tabla 10. Estrategias de sustitución de antidepresivos¹⁴²

27. ¿Cuáles son las principales causas de la mala adherencia al tratamiento?

Se estima que la falta de adherencia a la medicación antidepresiva oscila entre un 40 % y un 60 % de pacientes, ya sea porque se abandona prematuramente, porque se toma de forma irregular, porque se inicia a menor dosis de la indicada o porque ni siquiera llega a iniciarse el tratamiento¹⁴³.

La falta de adherencia no se limita únicamente al tratamiento antidepresivo, ya que cuando la depresión se asocia a enfermedades médicas se triplica el riesgo de incumplimiento del resto de tratamientos médicos y de las intervenciones psicoeducativas¹⁴⁴. De hecho, existe también un notable porcentaje de abandono de la psicoterapia y del propio seguimiento clínico^{144,145}.

El grado de no adherencia puede variar según el momento evolutivo de la enfermedad. La discontinuación temprana se asocia a los efectos adversos, a las bajas

expectativas de la persona sobre el tratamiento y a la percepción de la medicación como inefectiva.

Las personas en tratamiento en fase de mantenimiento disminuyen la adherencia con la mejoría clínica y tienden a creer que no necesitan ya la medicación, o tienden a estar menos dispuestos a continuar tolerando sus efectos adversos¹⁴⁴.

Cuanto mayor es la gravedad del episodio o mayor es el número de fracasos previos al tratamiento, más contribuye a reducir las expectativas de resolución del episodio^{146,147}. Asimismo, la aparición de efectos adversos incrementa la percepción de daño potencial de la medicación^{146,147}.

Cuando se consigue estimular una buena adherencia, los resultados del tratamiento mejoran, se reduce el riesgo de recurrencia y de conducta suicida y, de

hecho, disminuye la mortalidad general, lo que puede suponer, por extensión, un importante ahorro de inversión sanitaria¹⁴⁸.

La empatía del médico o terapeuta y la construcción de una buena alianza con el paciente han demostrado mejorar no solo las tasas de adherencia, sino también los propios resultados del tratamiento^{146,147}.

Los principales factores asociados con una mala adherencia son¹⁴⁹:

- Factores relacionados con el paciente: olvido, comorbilidad, conceptos erróneos sobre la enfermedad y medicación.
- Factores relacionados con la polifarmacia: efectos adversos, cantidad y precio de la medicación.
- Factores socioculturales: creencias culturales o religiosas, estigma.
- Factores logísticos.

TRATAMIENTOS DE NEUROESTIMULACIÓN

28. ¿Qué es la neuroestimulación?

La neuroestimulación es la modulación intencional de la actividad del sistema nervioso, principalmente desde el punto de vista electromagnético.

Los avances en la tecnología y el conocimiento emergente sobre los circuitos cerebrales disfuncionales subyacentes a la depresión han llevado al desarrollo de

diferentes técnicas de neuroestimulación, que pueden clasificarse principalmente en dos grupos:

- **Técnicas no invasivas:** p. ej., la estimulación magnética transcraneal o la terapia electroconvulsiva.
- **Técnicas invasivas:** p. ej., la estimulación del nervio vago o la estimulación cerebral profunda (EAP).

Tratamiento	Invasividad	Efectos adversos	Indicaciones	Localización anatómica	Eficacia a corto plazo	Eficacia a largo plazo	Seguridad
Estimulación magnética transcraneal	+	+	Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo	Corteza temporoparietal	Nivel 1	Nivel 3	Nivel 1
Terapia electroconvulsiva	++	++	Depresión, manía, esquizofrenia	Estimulación generalizada	Nivel 1	Nivel 1	Nivel 2
Estimulación del nervio vago	+++	++	Depresión, trastornos de ansiedad	Trayecto cervical del nervio vago	Nivel 2	Nivel 2	Nivel 2
Estimulación cerebral profunda	+++	++	Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo	Cingulado subgeniculado, cápsula anterior, núcleo accumbens	Nivel 3	Nivel 3	Nivel 3

Nota:

- Nivel 1: requiere >2 ensayos controlados aleatorios o metaanálisis con un intervalo de confianza estrecho.
- Nivel 2: requiere >1 ensayo controlado aleatorio o metaanálisis con intervalos de confianza amplios.
- Nivel 3: requiere estudios prospectivos controlados y no aleatorizados, series de casos o estudios retrospectivos.

Tabla 11. Técnicas de neuroestimulación: características generales y niveles de evidencia para el tratamiento de la depresión resistente (elaboración propia a partir de la referencia bibliográfica 150)

29. ¿Qué es la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)?

Es una técnica no invasiva que estimula la corteza cerebral mediante la creación de un campo magnético en la superficie craneal.

Provoca, si se aplica de manera repetitiva y con distintas frecuencias, la despolarización de áreas cerebrales específicas, provocando cambios en los tejidos nerviosos estimulados localmente y en zonas con las que tienen conexión.

El campo magnético generado pasa sin obstáculos a través del cuero cabelludo y el cráneo, y se induce una corriente eléctrica en el tejido subyacente que modula la actividad neuronal¹⁵¹.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva está indicada para el tratamiento de la depresión moderada resistente al tratamiento. Con los protocolos tradicionales, alrededor de dos tercios de los pacientes tratados responden y más de un tercio puede conseguir una

remisión total de la clínica depresiva. Se puede empezar a apreciar mejoría de síntomas a partir del séptimo día de tratamiento¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Se considera una técnica segura sin efectos adversos duraderos; no se informan efectos adversos neurológicos, cognitivos o cardiovasculares a largo plazo. El dolor de cabeza transitorio es el efecto adverso más común después de la rTMS. En caso de estimulaciones más profundas, se han descrito además casos de molestias en el cuero cabelludo, mareos, insomnio, percepción de olor extraño, entumecimiento en la zona temporal y cervical derecha y, más raramente, convulsiones generalizadas.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva parece tener tasas de respuesta más bajas en la depresión resistente al tratamiento, en comparación con la terapia electroconvulsiva (TEC)¹⁵⁰, pero el perfil de efectos adversos es más favorable.

30. ¿Qué es la terapia electroconvulsiva (TEC)?

Es la terapia de neuromodulación más antigua y mejor evaluada para la depresión resistente al tratamiento. Consiste en administrar una corriente eléctrica al cerebro a través del cuero cabelludo que induce una serie de convulsiones. Todo ello se lleva a cabo bajo anestesia general y relajación muscular.

El mecanismo de acción incluye varias teorías etiopatogénicas, según las cuales se producirían cambios en el metabolismo y flujo cerebral, un aumento progresivo del umbral convulsivo —que se relaciona con un efecto estabilizador del estado de ánimo— y modificación de los sistemas de neurotransmisión a nivel serotoninérgico y noradrenérgico¹⁵⁵.

La terapia electroconvulsiva es altamente efectiva en los trastornos depresivos resistentes al tratamiento, logrando la remisión del 50-80 % de pacientes¹⁵⁶. También tiene otras indicaciones como el tratamiento del episodio maníaco de la esquizofrenia con síntomas positivos persistentes o de la catatonía.

No existen contraindicaciones absolutas para el empleo de esta técnica, pero sí situaciones de mayor riesgo que requieren una estrecha vigilancia de la persona tratada:

- Hipertensión arterial
- Infección respiratoria aguda

- Lesiones ocupantes de espacio a nivel cerebral
- Trombosis venosa profunda sin tratamiento anti-coagulante
- Infarto de miocardio reciente
- Insuficiencia cardíaca no estabilizada
- Presión intracraneal elevada
- Factores de riesgo de hemorragia cerebrovascular

Los efectos adversos cognitivos transitorios, como la confusión postictal y la amnesia anterógrada, son frecuentes y más pronunciados en la colocación bilateral de electrodos en comparación con la colocación unilateral de electrodos. Al menos un tercio de los pacientes se queja de pérdida de memoria de forma persistente¹⁵⁷.

Otros efectos adversos menos frecuentes son alteraciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, aumento de la temperatura corporal, cefalea, dolor muscular, fracturas o luxaciones óseas, lesiones linguales, náuseas o vómitos, insuficiencia respiratoria o apnea prolongada.

La TEC es efectiva y segura y, aunque está ampliamente investigada, sigue siendo un tratamiento infrautilizado en la depresión resistente al tratamiento¹⁵⁸ debido a que los efectos adversos cognitivos a menudo se sobreestiman, en comparación con el deterioro cognitivo provocado por la sintomatología depresiva.

TRATAMIENTOS DE MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA (CAM)

Son terapias que intentan sustituir o complementar la medicina convencional. En el caso de la depresión, exponemos a continuación algunas con mayor grado de

evidencia científica y que podemos clasificar en dos grupos principales: productos naturales y tratamientos físicos y meditativos.

31. ¿Qué son los tratamientos físicos y meditativos?

Son técnicas que incluyen medios físicos o la meditación para ejercer sus acciones terapéuticas. En el campo de los trastornos afectivos, destacamos las siguientes:

- **Acupuntura:** La investigación sobre los beneficios de la acupuntura para la depresión es limitada¹⁵⁹. Las revisiones sistemáticas destacan la dificultad de evaluar los resultados disponibles debido al pequeño tamaño de la muestra y a la descripción poco clara de los criterios de inclusión o aleatorización.
- **Ejercicio físico:** El primer metaanálisis que evaluó la eficacia del tratamiento de la depresión en población adulta entre 18 a 65 años con ejercicio aeróbico¹⁶⁰ concluyó que la práctica durante unas nueve semanas de actividad física aeróbica durante unos 45 minutos, tres veces a la semana, y con una intensidad moderada podría ser una estrategia antidepressiva eficaz.

En relación con el tratamiento de la depresión en población infantil y adolescentes con ejercicio físico¹⁶¹, se realizó un metaanálisis que reveló que la práctica regular de actividad física lograba reducir significativamente la media de síntomas depresivos en pacientes de los grupos de edad de 5 a 11 años y de 12 a 19 años, frente al grupo que no practicaba actividad física. Este efecto

antidepressivo, además, fue mayor en los casos de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad asociados.

Existen diversas hipótesis sobre el efecto antidepressivo de la actividad física, pero principalmente se destaca su acción sobre la neurogénesis y la plasticidad cerebral, mediante un aumento de los niveles del factor neurotrófico del cerebro (BDNF)¹⁶² y también por su efecto activador sobre los sistemas antioxidantes y antiinflamatorios¹⁶³.

- **Terapia lumínica:** Consiste en la exposición diaria a una luz brillante, generalmente administrada en casa con una caja de luz fluorescente. La "dosis" estándar de luz es de 10 000 lux durante 30 minutos al día a primera hora de la mañana. La respuesta suele producirse en un intervalo de una a tres semanas. Se recomienda como tratamiento de primera línea, en algunas guías de práctica clínica, para el trastorno depresivo mayor con claro patrón estacional¹⁵⁹.
- **Yoga:** La práctica frecuente de yoga podría mejorar la sintomatología asociada a la depresión en diferentes perfiles de pacientes, incluidas las personas mayores. Es considerado por algunas guías de práctica clínica un tratamiento complementario de segunda línea en el trastorno depresivo mayor de intensidad leve a moderada¹⁵⁹.

32. ¿Qué son los productos naturales para la salud?

Son aquellos compuestos por sustancias que encontramos en la naturaleza. En el caso concreto de la depresión, suelen obtenerse de plantas o presentarse mediante productos nutracéuticos.

En la tabla 12 se indican los productos disponibles con sus niveles de evidencia y grado de recomendación para el tratamiento de la depresión mayor. Para más información, consultar las citas bibliográficas.

Tratamiento	Indicación para depresión mayor	Recomendación	Nivel de evidencia	Monoterapia o terapia coadyuvante
Acupuntura	Leve a moderada	Tercera línea	Nivel 2	Terapia coadyuvante
Ejercicio físico	Leve a moderada	Primera línea	Nivel 1	Monoterapia
Terapia lumínica	Patrón estacional	Primera línea	Nivel 1	Monoterapia
Yoga	Leve a moderada	Segunda línea	Nivel 2	Terapia coadyuvante
Ácidos grasos omega-3 ^{159,165}	Leve a moderada	Segunda línea	Nivel 1	Monoterapia o terapia coadyuvante
Hierba de San Juan ^{159,166-170} (<i>Hypericum perforatum</i>)	Leve a moderada	Primera línea	Nivel 1	Monoterapia
S-Adenosilmetionina ^{171,172}	Leve a moderada	Segunda línea	Nivel 1	Terapia coadyuvante
Triptófano ^{164,173,174}	Leve a moderada	No recomendado	Nivel 2	-
Acetil L-carnitina ^{164,175}	Leve a moderada	Tercera línea	Nivel 2	Monoterapia
<i>Crocus sativus</i> ¹⁶⁴ (planta de la que deriva el azafrán)	Leve a moderada	Tercera línea	Nivel 2	Monoterapia o terapia coadyuvante
Folato ¹⁷⁶⁻¹⁷⁸	Leve a moderada	Tercera línea	Nivel 2	Terapia coadyuvante

Tabla 12. Resumen de recomendaciones para tratamientos físicos y meditativos y productos naturales en depresión (creada a partir de referencia bibliográfica 164)

ANEXO

Efectos adversos	CI y precauciones de uso
<p>Efectos anticolinérgicos periféricos y centrales</p> <p>Efectos antihistamínicos</p> <p>Efectos por bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos: hipotensión ortostática</p> <p>Efectos por bloqueo de NA y DP:</p> <p>Fatiga, sedación, somnolencia</p> <p>Disfunción sexual: menos que con ISRS</p> <p>Efectos cardíacos: trastornos del ritmo y conducción cardíaca con prolongación QT con bloqueos cardíacos y arritmias ventriculares, desde taquicardia hasta paro</p> <p>Aumento tensión arterial, hipotensión ortostática</p> <p>Hepatitis aguda, fracturas óseas</p> <p>Disminución del umbral convulsivante</p> <p>Nerviosismo o inquietud, parkinsonismo, mioclonía</p>	<p>Infarto agudo de miocardio, arritmias</p> <p>Convulsiones</p> <p><i>Riesgo de suicidio</i></p> <p>Retención urinaria; uropatía obstructiva, hipertrofia prostática</p> <p>Glaucoma ángulo cerrado o aumento PIO,</p> <p>Contraindicado en <i>trastorno bipolar</i></p> <p><i>Peligrosos si sobredosis: riesgo cardiotoxico y letalidad</i></p>
<i>Amitriptilina</i>	Más sedación, arritmias, efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, prolongación QT y disfunción sexual
<i>Clomipramina</i>	Más activador
<i>Doxepina</i>	Sedación intensa, menos cardiotoxica
<i>Imipramina</i>	Sedación y efectos anticolinérgicos moderados
<i>Nortriptilina</i>	Menos hipotensión y efectos anticolinérgicos

Tabla 1-Anexo. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de uso de los ATC (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179).

Efectos adversos	CI y precauciones de uso
<p>Crisis hipertensivas, efectos anticolinérgicos.</p> <p>Sedación o somnolencia; insomnio y trastornos del sueño.</p> <p>Estimulante: temblor, mioclonía.</p> <p>Hipotensión ortostática, mareo, cefalea.</p> <p>Disfunción sexual (menos moclobemida), síndrome serotoninérgico, cambios estado ánimo y conducta, dificultad de pensamiento claro, pensamiento suicida.</p> <p>Selegilina: IMAO vía transdérmica, reacciones locales.</p>	<p>Crisis hipertensivas por interacciones por estimulación de la tiramina con alimentos (queso, vino) y medicamentos, menos con IMAO irreversibles (RIMA) como la moclobemida</p>

Tabla 2-Anexo. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de uso de los IMAO (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179)

Efectos adversos	CI y precauciones de uso
<p>Síntomas anticolinérgicos leves</p> <p>Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos (menos frecuente), diarrea, estreñimiento, anorexia, dispepsia, disfagia, alteraciones del sentido del gusto, úlceras gastrointestinales, disminución (raro) y aumento de peso, alteraciones hepáticas</p> <p>Neuropsiquiátricos: cefalea, alteraciones en el sueño (sueños anormales, insomnio), mareos, anorexia, fatiga (somnia, sopor), euforia, movimientos anormales transitorios (espasmos musculares, ataxia, temblor, mioclonía), convulsiones e inquietud psicomotora/acatisia, alucinaciones, reacciones maníacas, confusión, agitación, ansiedad y síntomas asociados (nerviosismo), alteración de la memoria, dificultad para la concentración y el proceso del pensamiento (despersonalización), ataques de pánico, síndrome serotoninérgico, comportamiento y pensamientos suicidas o suicidalidad (más en jóvenes)</p> <p>Alteración de función plaquetaria</p> <p>Efectos adversos graves: síndrome serotoninérgico y manifestaciones extrapiramidales.</p> <p>Urológicos: retención de orina, poliaquiuria</p> <p>Musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, fracturas óseas</p> <p>Hematológicos: hemorragias gastrointestinales y otras, equimosis, agranulocitosis</p> <p>Hidroelectrolíticos: hiponatremia</p> <p>Oculares: visión anormal (vista borrosa, midriasis), glaucoma ángulo estrecho</p> <p>Cardiovasculares: palpitaciones (bradicardia, taquicardia), vasodilatación, hipotensión postural, hipertensión, prolongación del intervalo QT, vasoconstricción coronaria</p> <p>Respiratorios: faringitis, disnea, alteraciones pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios y/o fibrosis)</p> <p>Dermatológicos: reacciones de hipersensibilidad, prurito, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema, escalofríos, fotosensibilidad, necrólisis epidérmica tóxica</p> <p>Otros: disfunción sexual, priapismo, sudoración, neutropenia, alopecia, bostezo, bruxismo, hiperprolactinemia y galactorrea, hipo/hiperglucemia con ajuste de su tratamiento</p>	<p>Menos efectos anticolinérgicos, hipotensión postural o sedación que los ADT</p> <p>Menos cardiotoxicos y más seguros en sobredosis que los IRSN, IMAO o ADT</p> <p>Gastroprotección en personas de edad avanzada o con fármacos gastrolesivos o anticoagulantes: AINE, AAS</p> <p>Algunos efectos desaparecen en días o menos, si hay inicio a dosis bajas y aumento progresivo (GI)</p> <p>Cuidado en Parkinson</p> <p>A largo plazo, posible aumento del riesgo de diabetes y fracturas</p> <p>Síntomas de discontinuación cuando se retiran</p>

Tabla 3-Anexo. Parte 1. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de uso de los ISRS (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179,180)

Efectos adversos		CI y precauciones de uso
<i>Fluoxetina</i>	Más hiponatremia, cefalea, mareos Más estimulante: ansiedad, agitación, insomnio, más disfunción sexual, toxicidad GI, anorexia y pérdida de peso Frecuentes reacciones dermatológicas	Menos síntomas de discontinuación
<i>Fluvoxamina</i>	Sedación importante Más efectos GI: náuseas, vómitos Menos disfunción sexual Frecuente hipotensión ortostática	
<i>Paroxetina</i>	Más efectos anticolinérgicos Frecuente aumento de peso Más disfunción sexual y sequedad vaginal Más toxicidad GI y tendencia a hemorragia Reacciones extrapiramidales	Más síndrome de retirada por vida media corta
<i>Sertralina</i>	Sedación A veces insomnio, agitación Frecuente toxicidad GI: más diarrea Muy pocos efectos anticolinérgicos Pérdida de peso	
<i>Citalopram</i>	Prolongación QTc/Torsade de Pointes Insomnio, agitación Menos disfunción sexual Más toxicidad GI con náuseas, boca seca Sudoración, temblor	Menos interacciones farmacológicas
<i>Escitalopram</i>	Prolongación QTc/Torsade de Pointes Más insomnio, agitación, toxicidad GI	Menos interacciones farmacológicas

Tabla 3-Anexo. Parte 2. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de uso de los ISRS (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179,180)

Efectos adversos		CI y precauciones de uso
<p>Efectos adversos similares a los ISRS y ADT.</p> <p>Efectos GI: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. La mayoría bien tolerados.</p> <p>Visión borrosa, cefalea, sudoración, astenia, anorexia, mareo, ansiedad, insomnio, somnolencia, temblor, sudoración, bajo apetito o hiporexia.</p> <p>Síndrome serotoninérgico.</p> <p>Taquicardia sinusal, aumento de TA, hipercolesterolemia.</p> <p>Vasodilatación con sofocos, diaforesis.</p> <p>Sangrado, sobre todo digestivo, hiponatremia.</p> <p>Inhibición de la recaptación serotonina en osteofitos (cuidado en osteoporosis), disfunción sexual.</p>		<p>Síndrome de discontinuación</p> <p>Más morbimortalidad</p>
<i>Duloxetina</i>	<p>Riesgo hepatotoxicidad</p> <p>Efectos anticolinérgicos</p> <p>Molestias GI y disfunción sexual frecuentes</p> <p>Activador: insomnio, somnolencia (ver)</p> <p>Posible aumento de TA y ritmo cardíaco (arritmias a alta dosis)</p> <p>Pérdida de peso y disminución del apetito al inicio con aumento en tratamientos prolongados, hiperglucemia en diabetes, síndrome de Steven Johnson, retención urinaria</p>	<p>Alto abandono por efectos adversos</p> <p>Contraindicación en glaucoma de ángulo estrecho</p> <p>Evitar si insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática</p>
<i>Venlafaxina</i>	<p>Aumento de TA y arritmias a dosis altas (QT largo)</p> <p>Efectos anticolinérgicos leves con náuseas muy frecuentes</p> <p>Insomnio o somnolencia, agitación, ansiedad</p> <p>Disfunción sexual frecuente</p> <p>Cefalea, mareo, aumento de peso</p> <p>Baja umbral convulsivo</p>	<p>Más tóxica que los ISRS si sobredosis: arritmias cardíacas potencialmente graves, hipertensión, convulsiones, síndrome serotoninérgico y muerte</p> <p>Precaución si IAM o cardiopatía inestable, HTA no controlada o riesgo de arritmia cardíaca grave</p>
<i>Desvenlafaxina</i>	<p>Similares a venlafaxina</p>	<p>Náuseas como principal causa de abandono</p>
<i>Milnacipram/levomilnacipram</i>	<p>Náuseas, boca seca, dolor abdominal, estreñimiento, hiperhidrosis, aumento de TA</p> <p>Cefalea, insomnio, vértigo y mareos, disfunción eréctil</p>	<p>Solo uso en fibromialgia</p> <p>Si indicación, como antidepresivo en algunos países</p>

Tabla 4-Anexo. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de usos de los IRSN (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179)

Fármacos	Efectos adversos	CI y precauciones de uso
<i>Reboxetina</i>	<p>Molestias gastrointestinales frecuentes (pocos)</p> <p>Retención urinaria, alteraciones visuales, delirium, hipotensión (relación dosis), aumento TA a dosis alta, mareos, taquicardia</p> <p>Disminución de niveles de sodio y potasio</p> <p>Efectos anticolinérgicos</p> <p>Insomnio, vértigo, agitación, sudoración, hiporexia</p> <p>Menos disfunción sexual que los ISRS: anormalidades orgásmicas</p>	<p>Alternativa, si disfunción sexual, aumento de peso, somnolencia importante</p> <p>No recomendado en personas mayores</p> <p>Más abandonos por efectos adversos que con los ISRS</p> <p>Relativamente seguros en sobredosis</p>
<i>Atomoxetina</i>	<p>Hiporexia, insomnio, mareo, ansiedad, boca seca, náusea, estreñimiento, disfunción sexual</p>	

Tabla 5-Anexo. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de uso de los ISRN (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179)

Fármacos	Efectos adversos	CI y precauciones de uso
<i>Bupropión</i>	<p>Efectos adversos similares a los ISRS</p> <p>Activador o estimulante, inquietud, ansiedad, agitación, nerviosismo, irritabilidad, insomnio sobre todo al inicio, bajo peso e hiporexia, sequedad de boca, náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, sudoración, cefalea, temblor, poca disfunción sexual (anormalidades orgásmicas, disminución libido)</p> <p>Prolongación QTc, taquicardia, aumento de TA (eventualmente grave), riesgo de eventos CV graves, hasta IAM</p> <p>Psicosis</p>	<p>CI en bulimia o anorexia nerviosa</p> <p>Uso en disfunción sexual, aumento peso o somnolencia</p>
<i>Mirtazapina</i>	<p>Sin efectos anticolinérgicos</p> <p>Menos náuseas, diarrea y disfunción sexual que con los ISRS:</p> <p>Prolongación QTc, hipotensión</p> <p>Discrasias sanguíneas graves (raramente neutropenia o agranulocitosis), más en personas mayores</p> <p>Sedación y somnolencia según dosis, sueños vívidos, aumento de suicidalidad</p> <p>Hiperfagia, aumento de apetito y peso, edemas, alteraciones de la concentración, cefalea</p> <p>Aumento de lípidos y transaminasas</p> <p>Erupción cutánea exantemática, edema distal en EEII, mialgias, boca seca, estreñimiento, mareo</p> <p>Disminución umbral convulsivante, disfunción sexual</p>	<p>Empeora síntomas del TOC</p> <p>Menos abandono por efectos adversos</p> <p>Precaución en IH, IR y DM</p> <p>Menor cardiotoxicidad si hay sobredosis</p> <p>Potenciación efecto sedante de alcohol</p>

Tabla 6-Anexo. Parte 1. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de uso de diversos antidepresivos (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179).

Fármacos	Efectos adversos	CI y precauciones de uso
<i>Mianserina</i>	Sin efectos anticolinérgicos Hipotensión ortostática, mareos, aumento de peso Somnolencia: más que con los ADT Convulsiones, temblores, hipercinesia, ictericia Discrasias sanguíneas graves (raramente neutropenia), más en personas mayores	Menor cardiotoxicidad si hay sobredosis
<i>Maprotilina</i>	Raros: convulsiones, erupciones cutáneas Más sedación Similar a la amitriptilina, con menor intensidad Baja incidencia de efectos anticolinérgicos	Evitar en epilepsia Peligroso si hay sobredosis
<i>Trazodona</i>	Sedación y somnolencia Boca seca, edema, visión borrosa, constipación, mareo, hipotensión ortostática y náuseas más que ADT Gastritis, menor disfunción sexual, raro priapismo Prolongación QTc, arritmias cardíacas	Ajuste en hepatopatías Seguro si hay sobredosis
<i>Nefazodona</i>	Náuseas, somnolencia, boca seca, estreñimiento, visión borrosa, hipotensión ortostática, Hepatotóxico	
<i>Vilazodona</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, hiperhidrosis Cefalea, mareos, insomnio Poca sedación o aumento de peso Efectos sexuales frecuentes	
<i>Vortioxetina</i>	Náuseas (similar a los ISRS según guías CANMAT), diarrea, mareos, sequedad de boca, hiperhidrosis, cefalea Efectos sexuales similares al placebo a dosis de 5-15 mg ¹⁴ , poca sedación o aumento de peso, sueños anormales	
<i>Agomelatina</i>	Toxicidad hepática grave con elevación de transaminasas Menor somnolencia, insomnio/agitación, disfunción sexual Náuseas leves, mareos, ansiedad, cefalea	Precaución si IR o IH: CI si transaminasas x 3 No documentado en mayores de 75 años

Tabla 6-Anexo. Parte 2. Efectos adversos, contraindicaciones y precauciones de uso de diversos antidepresivos (adaptada de citas 103,104,107,108,120,179).

ABREVIATURAS

AAS	ácido acetil salicílico	IRND	inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina
AD	antidepresivo	IRSN	inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ADO	antidiabético oral	ISRN	inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina
AINE	antiinflamatorio no esteroideo	ISRS	inhibidor selectivo de recaptación de serotonina
ADT	antidepresivo tricíclico	LTPP	psicoterapia psicodinámica a largo plazo
BDNF	factor neurotrófico cerebral	MADRS	Escala Montgomery-Asberg de Evaluación de la Depresión
CAM	tratamiento de medicina complementaria y alternativa	MBCT	terapia cognitiva basada en el <i>mindfulness</i>
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	MINI	Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional
CBASP	sistema de análisis cognitivo-conductual de psicoterapia	MF	Medicina de Familia
CI	contraindicación	NA	noradrenalina
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
DM	diabetes mellitus	PHQ	Cuestionario de Salud del Paciente
DMO	densidad mineral ósea	PIO	presión intraocular
DP	dopamina	Pro-i	problema prioritario
DSM-5	5ª edición del <i>Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales</i>	PST	terapia de resolución de problemas
DSST	prueba de sustitución de símbolos por dígitos	RIMA	inhibidor reversible de la monoaminoxidasa
EAP	estimulación cerebral profunda	rTMS	estimulación magnética transcraneal repetitiva
EDM	episodio depresivo mayor	SIADH	síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
EEII	extremidades inferiores	STPP	psicoterapia psicodinámica a corto plazo
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	TA	tensión arterial
FG	filtrado glomerular	TAG	trastorno de la ansiedad generalizada
GADS	Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg	TCC	terapia cognitivo-conductual
GDS	Escala de Depresión Geriátrica	TDAAH	trastorno de atención e hiperactividad
GI	gastrointestinal	TEC	terapia electroconvulsiva
HADS-D	Subescala de depresión en la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión	TEPT	trastorno de estrés postraumático
HTA	hipertensión arterial	TOC	trastorno obsesivo-compulsivo
IAM	infarto agudo de miocardio	TIP	terapia interpersonal
IH	insuficiencia hepática	5-HT	serotonina
IMAO	inhibidores de la monoaminoxidasa		
IR	insuficiencia renal		

BIBLIOGRAFÍA

1. Coryell, W. (2020). Trastornos del estado de ánimo. En: Porter, R. S. *Manual Merck*. 20ª Ed. Buenos Aires: Editorial médica panamericana, 1757-1761. También disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastornos-del-est> [consulta: diciembre de 2022]
2. CIE-11. Organización Mundial de la Salud. [consulta: diciembre de 2022]. Disponible en: CIE-11 (who.int)
3. Asociación Americana de Psiquiatría. Trastornos depresivos. En: *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5™*. Arlington, V. A, Asociación Americana de Psiquiatría, 103-128
4. Arbesú Prieto, J. A, López Chamón, S., Gasull Molinera, V. et al. (2016). *Depresión Mayor. Recomendaciones Semergen*. 1ª Ed. Madrid: Medical & Marketing Communications
5. Organización Mundial de la Salud. [consulta: diciembre de 2022]. Disponible en: Depresión (who.int)
6. Encuesta Europea de Salud en España (ESEE). (2020). [consulta: diciembre de 2022]. Disponible en: INE. Instituto Nacional de Estadística
7. Navío Acosta, M., Pérez Sola, V. (2020). Magnitud del problema. En: *Depresión y suicidio. Documento estratégico para la promoción de la salud mental*. Wecare-u Healthcare communication group. Madrid, 23-25
8. Ministerio de Sanidad. (2022). *Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2022-2026*. 1ª Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, 26-44.
9. Subdirección General de Información Sanitaria. (2021). *Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria*. BDCAP Series 2. [consulta: enero de 2023]. Madrid: Ministerio de Sanidad, 21-22
10. Ministerio de Sanidad. (2022). Trastornos mentales. En: *Informe anual de la situación de la salud 2020-2021*. 1ª Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, 81-82.
11. Grupo de Trabajo de la actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y la Adolescencia. (2018). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (Avalia-t). Guías de Práctica Clínica en el SNS
12. Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., et al. (2004a). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Suppl 109, 420
13. Pares-Badell, O., Barbaglia, G., Jerinic, P. et al. (2014). Cost of disorders of the brain in Spain. *PLoS One*, 9(8), e105471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105471>
14. Castellón Leal, E., Ibern Regàs, P., Gili Planas, M. et al. (2016). El abordaje de la depresión en el ámbito del trabajo: recomendaciones clave. *Psiquiatría Biológica*, 23(3), 112-117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psiq.2016.08.003>
15. Instituto Nacional de Estadística de España. INE. Disponible en www.ine.es
16. Delclós, J., García, S., López, J. C., et al (2010). Duración de la incapacidad temporal por contingencia común por grupos diagnósticos. *Arch Prev Riesgos Labor*; 13 (4): 180-187
17. Lam, R. W., McIntosh, D., Wang, J., et al. (2016). CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*, Sep, 61(9):510-23. Doi: 10.1177/0706743716659416. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486151; PMCID: PMC4994789
18. OCDE. *Salud Mental en el trabajo* [consulta: febrero de 2023] <http://www.oecd.org/health/mental-health-and-work.htm>
19. Kvalevaag, A. L., Ramchandani, P.G., Hove, O. et al. (2013). Paternal mental health and socioemotional and behavioral development in their children. *Pediatrics*, 131, e463-e469
20. Cutiérrrez-Galve, L., Stein, A., Hanington, L. et al. (2015). Paternal depression in the postnatal period and child development: mediators and moderators. *Pediatrics*, 135, e339-e347
21. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06
22. Roca Bennasar R, Aragonés E. (2018). *Abordaje compartido de la depresión. Documento multidisciplinar*. 1ª Ed. Badalona: Lundbeck España
23. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23, 56-61. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
24. Montgomery, S.A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>

25. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M. et al. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
26. Snaith, R. P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. (2003). *Health Qual Life Outcomes*, 1:29. doi: 10.1186/1477-7525-1-29. PMID: 12914662; PMCID: PMC183845
27. Kroenke, K., Spitzer, R. L., y Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606-613. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
28. Savage, J. A., Brink, T.L., Rose, T. L. et al. (1982-1983). Development and validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
29. Goldberg, D. P.; Hillier, V. F. (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9(1):139-45
30. American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association.
31. Red Global de Práctica Clínica - GPC Network. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.globalclinicalpractice.net/es/>
32. Anderson, I. M., Nutt, D. J. y Deakin, J. F. (2000). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 14, 3-20
33. Alcalá Partera, J. A. (2006). Curso y pronóstico de la depresión. *Semergen*, 32 (Supl 2):S28
34. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t 2012. Guía de Práctica Clínica en el SNS
35. Beck, A. T., Steer, R. A., Beck, J.S. et al. (1993). Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. *Suicide Life Threat Behav*, 23, 139
36. Patterson, W. M., Dohn, H. H., Bird, J. et al. (1983). Evaluation of suicidal patients: the SAD PERSONS scale. *Psychosomatics*, 24(4):348-9
37. Greer, T. L., Kurian, B. T. y Trivedi, M. H. (2010). Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*, 24(4):267-84. doi: 10.2165/11530230-000000000-00000. PMID: 20297853
38. Stotland, N.L. Recovery from depression. (2012). *Psychiatr Clin North Am*, 35(1):37-49. Recovery from depression - PubMed (nih.gov)
39. Tranter, R., O'Donovan, C., Chandarana, P., Kennedy, S. (2002). Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*, 27(4):241-7. PMID: 12174733; PMCID: PMC161658
40. Nierenberg, A. A., DeCecco, L. M. (2001). Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 16:5-9
41. Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 52 Suppl:28-34. PMID: 1903134
42. Soler, P. A., Gascón, J. (2012). Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales (RTM-IV). 4ª ed Comunicación y Ediciones Sanitarias S.L.
43. Saltiel, P. F., Silvershein, D. I. (2015). Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 11:875-888.
44. APA. (2010). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd Edition. [en línea] https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
45. Chinchilla, A., Cebollada, A., García, L. et al. (2013). Tratamientos psiquiátricos. 1ª ed. Madrid: Ediveramérica, 120
46. Pereira-Sánchez, V., Molero, P. (2019). Protocolo diagnóstico y terapéutico de la depresión. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado; Enfermedades psiquiátricas (III). Psicosis. Trastornos del humor*, 12(86):5070-4 [en línea]
47. Moreno, E., Gálvez-Lara, M., Blanco-Ruiz, M. (2019). Intervenciones de baja intensidad para el tratamiento de la depresión en sistemas públicos de salud: el caso del Reino Unido. En: García Torres, F. et al, editor. *Psicología General Sanitaria: intervención psicológica para el abordaje de la Depresión en población general y específica*, Mora-Mora, 26-39
48. Ibarra Uría, O. (2013). *Evaluación de la efectividad de medidas higiénico-dietéticas estructuradas como tratamiento coadyuvante en el trastorno depresivo*. Tesis doctoral. Universitat de les Illes Balears
49. Ontiveros Márquez, M. (2016). Depresión y calidad de la dieta. *Arch Med.*, 12(1:6):1-9
50. Vergel Hernández, J., Barrera Robledo, M. E. (2021). Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir? *Rev Médica Risaralda*, 27(1):85-91.
51. Pérez, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Rev la Fac Med*, 60(5):7-16
52. Álvarez-Mon, M. A., Pereira, V., Ortuño, F. (2017). Tratamiento de la depresión. *Med* [en línea], 12(46):2731-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.12.001>

53. OMC. (2022). *Pautas de Actuación y Seguimiento en Depresión*. FFOCMC. Disponible en: <https://ffmoc.org/PAS>.
54. Stahl, S. M. (2008). *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3ªed. Cambridge University Press
55. Fava, M., Ball, S., Nelson, J. C. et al. (2014). Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 31(3):250-7.
56. Flores, E. O., Terán, V. A, González, J. J. (2015). Síntomas residuales de la depresión: terapias coadyuvantes. *Salud Ment*, 38(1):67-75
57. Nierenberg, A. A., Husain, M. M., Trivedi, M. H. et al. (2010). Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med*, 22;40(1):41-50. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifiier/S0033291709006011/type/journal_article
58. Romera, I., Pérez, V., Ciudad, A. et al. (2013). Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry*., 13:51. doi: 10.1186/1471-244X-13-51
59. Gastó, C., Navarro, V., Catalán, R. et al. (2003). Residual symptoms in elderly major depression remitters. *Acta Psychiatr Scand*, 108(1):15-9. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00068.x
60. Galván, P., Fernández, E. y Fonseca, J. (2012). Síntomas residuales en el anciano con depresión. *Semergen*; 38(5), 285-291 [consulta: 19 de junio de 2012]
61. Conradi, H., Ormel, J. y De Jonge, P. (2011). Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study. *Psychological Medicine*, 41(6), 1165-1174. doi:10.1017/S0033291710001911)
62. De Diego-Adeliño, J. (2020). *Abordaje del paciente con depresión mayor. Libro Blanco de depresión y suicidio*. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) y Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), 43-52
63. Bousoño García, M., Camacho Laraña, M., Pérez Prieto, J. F. (2007). Residual symptoms and remission in depression: An opinion survey among Spanish psychiatrists. *Psiquiatr Biol.*, 14(3):85-91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1134-5934\(07\)73266-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-5934(07)73266-9)
64. Lozano, J. A. (2009). Síntomas residuales y tratamiento de la depresión. *Semergen*, 35(1):43-9
65. Paykel, E. S., Scott, J., Teasdale, J. D. et al. (1999). Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 56(9):829-35. doi: 10.1001/archpsyc.56.9.829
66. Iglesias, C., Alonso, M. (2009). Residual symptoms in depression. *Actas Esp Psiquiatr.*, 37(2):101-5. PMID: 19401858
67. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D., et al. (1998). Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*, 50(2-3):97-108. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032798001384>
68. Bobes, J., Saiz-Ruiz, J., Pérez, V. (2019). Barriers to complete recovery of major depression: cross-sectional, multi-centre study on clinical practice. RECORD study. *Rev Psiquiatr Salud Ment.*, 12(3):141-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.10.002>
69. Karasouli, E., Adams, A. (2014). Assessing the evidence for e-resources for mental health self-management: A systematic literature review. *JMIR Ment Heal*. 2014;1(1):1-10
70. Osorio, V., Humberto, J., Jacob, K., et al. (2017). Uso de e-mental health para el seguimiento postterapia de pacientes con depresión en Colombia. *Rev Virtual Univ Católica del Norte*, (52):41-56
71. Lal, S., Adair, C. E. (2014). E-mental health: A rapid review of the literature. *Psychiatr Serv.*, 65(1):24-32
72. Bretón-López, J., Mira, A., Castilla, D. et al. (2017). Revisión de aplicaciones de las tecnologías de la información y la comunicación en psicología clínica y de la salud en infancia y adolescencia. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes*, 4(3):11-16
73. Calear, A. L., Christensen, H., Mackinnon, A. et al. (2009). The YouthMood Project: A cluster randomized controlled trial of an online cognitive behavioral program with adolescents. *J Consult Clin Psychol.*, 77(6):1021-32. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0017391>
74. Robinson, J., Hetrick, S., Cox, et al. (2014). The development of a randomised controlled trial testing the effects of an online intervention among school students at risk of suicide. *BMC Psychiatry*, 14(1):155. Disponible en: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-14-155>
75. Fleming, T. M., Cheek, C., Merry, S. N. et al. (2014). Serious games for the treatment or prevention of depression: A systematic review. *Rev Psicopatol y Psicol Clin.*, 19(3):227-42.
76. Merry, S. N., Stasiak, K., Shepherd, M. et al. (2012). The effectiveness of SPARX, a computerised self-help intervention for adolescents seeking help for depression: randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*, 344(apr18 3):e2598-e2598. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.e2598>
77. Kim, Y., Hong, S., Choi, M. (2022). Effects of Serious Games on Depression in Older Adults: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Med Internet Res.*, 24(9):e37753. Disponible en: <https://www.jmir.org/2022/9/e37753>

78. Brito, C. H., Vicente, P. B. (2018). Realidad virtual y sus aplicaciones en trastornos mentales: una revisión. *Rev Chil Neuropsiquiatr.*, 56(2):127-35. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272018000200127&lng=en&nrm=iso&tlng=en
79. Falconer, C. J., Rovira, A., King, J. A., et al. (2016). Embodying self-compassion within virtual reality and its effects on patients with depression. *BJPsych Open.*, 2(1):74-80. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2056472400001186/type/journal_article
80. Shah, L. B. I., Torres, S., Kannusamy, P. et al. (2015). Efficacy of the Virtual Reality-Based Stress Management Program on Stress-Related Variables in People With Mood Disorders: The Feasibility Study. *Arch Psychiatr Nurs.*, 29(1):6-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883941714001381>
81. Piera-Jiménez, J., Etzelmueller, A., Kolovos, S. et al. (2021). Guided internet-based cognitive behavioral therapy for depression: Implementation cost-effectiveness study. *J Med Internet Res.*, 23(5):1-13
82. Gelder, M., Mayou, R. y Guedes, J. (2007). *Psiquiatría de bolsillo*. 2ª ed. Marbán:
83. Ortega-Beviá, F. (2008). *Psicoterapia: Teoría y Práctica*. Universidad de Sevilla
84. Minuchin, S. (2009). *Familias y Terapia Familiar*. Barcelona: Gedisa
85. APA. (2019). *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts*. [en línea]. Disponible en: <https://www.apa.org/depression-guideline>
86. Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G. et al. (2004). Combined Pharmacotherapy and Psychological Treatment for Depression: A Systematic Review. *Archives of General Psychiatry*, 61(7):714-9
87. Karyotaki, E., Efthimiou, O., Miguel, C. et al. (2021). Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(4):361-71
88. Ruiz, E. A. (1997). La Psicoterapia Psicodinámica. *Informació Psicològica*, (65):12-9.
89. NICE guidelines. (2022). Depression in adults: treatment and management. [en línea]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909>
90. Lebow, J. (2023). Overview of psychotherapies - UpToDate [en línea]. [citado 10 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-psychotherapies?source=history_widget
91. APA. (2014). Research-Supported Psychological Treatments | Society of Clinical Psychology [en línea] [citado 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://div12.org/psychological-treatments/>
92. Zhang, D., Lee, E. K. P., Mak, E. C. W. et al. (2021). Mindfulness-based interventions: an overall review. *Br Med Bull.*, Idab005
93. Vásquez-Dextre, E. R. (2016). Mindfulness: Conceptos generales, psicoterapia y aplicaciones clínicas. *Revista de Neuro-Psiquiatría.*, 79(1):42-51
94. Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D. et al. (2023). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 55, 1:7-117. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0004867420979353>
95. Boumparis, N., Karyotaki, E., Kleiboer, A. et al. (2016). The effect of psychotherapeutic interventions on positive and negative affect in depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 202:153-62.
96. Sánchez-Barranco Ruiz, A., Sánchez-Barranco Vallejo, P. (2023). Psicoterapia dinámica breve: Aproximación conceptual y clínica. *Rev Asoc Esp Neuropsiq.*(78). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352001000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
97. Sanz-Aparicio, M., Menéndez-Balaña, F., Rivero-Expósito, M. (2009). *Psicología de la motivación*. Sanz y Torres
98. Correa-Palacio, A.F. (2016). Psicoterapia grupal para adultos mayores con epression y ansiedad. *Psicogeriatría*, 6(2):51-59
99. Hernández, J. V., Barrera Robledo, M. E., Hernández, J.V. et al. (2021). Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir? *Revista Médica de Risaralda*, 27(1):85-91
100. Leichsenring, F., Steinert, C., Hoyer, J. (2016). Psychotherapy Versus Pharmacotherapy of Depression: What's the Evidence? *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 62(2):190-5
101. Rush, J. A. (2023). Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment, UpToDate [en línea]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=terapia%20cognitiva%20conductual%20depresi%C3%B3n&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21696480
102. Pardo Sánchez, R., Marco del Río, J. (2021). Deprescripción de antidepresivos, *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*, vol. XXII(3):1-13. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/bft_2021_3_deprescripcion_de_antidepresivos_1.pdf
103. Aguilera Vizcaíno, R., Arahetes Benito, M. F., Elizaga Corrales, J. et al. (2015). *Guía de utilización de antidepresivos*. Área de Salud de Segovia. Segovia: Gerencias de Atención Primaria y Especializada de Segovia. Gerencia Regional de Salud. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla León

104. Aguirrezabala, J. R., Aizpurua, I., Albizuri, M. et al. (2017). Tratamiento de la depresión en atención primaria: cuando y con qué. *Infac.*, 25(1). Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepressivos.pdf
105. Gasull Molinera, V. (2023). Depresión. En: Alcalá Partera, J.A., Casquero Ruiz, R., Gasull Molinera, V. et al. (2023). Monografía de Formación Oficial para el Desarrollo Profesional Continuo de Atención a problemas de Salud Mental [monografía en Internet]. Madrid: Ediciones SEMERGEN S.L.; 2018. p.67-86. (citado 16 de enero de 2023). Disponible en: <https://dpcsemergen.com/docs/monografias/2006.pdf>
106. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G. et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England) [en línea]. 2018;391(10128):1357-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477251>
107. Asiel Rodríguez, A., Fernández Liria, A., González Aguado, F. (2004). Trastornos depresivos. *Medicine*, 9(23): 1451-1460
108. Servicio Andaluz de Salud. (2022). Grupo de uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la salud mental. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la salud mental. ANTIDEPRESIVOS: selección y deprescripción. Sevilla: Servicio de Promoción de Uso Racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones.
109. Calabozo Freile, B., Aparicio Fernández, M. A., Blanco Garrote, J. A. et al. (2014). Trastornos del espectro depresivo: menos medicamentos y más cuidados, *Sacylite: Boletín de Información Terapéutica*, 1 (citado 22 de enero de 2023). Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/portalmedicamento/images?idMmedia=1075171>
110. Marín-Rincón, H. A., Machado-Duque, E. y Machado-Alba, J.E. (2022). Para qué indicaciones se están utilizando los antidepresivos en adultos de Colombia. *Rev Colomb Psiquiat*, 51(3):192-198
111. NICE. (2009) *Depression: the treatment and management of depression in adults* (partial update of NICE clinical guideline 23). London: National Institute for Clinical Excellence
112. Gibert Rahola, J. et al. (2012). Trastornos depresivos. Conceptos y neurobiología. En: *Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos... y nunca se atrevió a preguntar*. 4ª Edición. Ed. Aulamédica, 281-344
113. Chin, T., Huyghebaert, T., Svrcek, C. et al. (2022). Individualized antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: Novel evidence-informed decision support tool. *Can Fam Physician*, 68(11):807-814. doi: 10.46747/cfp.6811807.
114. Ficha técnica de Brintellix. Lundbeck S.A. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>
115. Mahableshwarkar, A. R., Jacobsen, P. L., Chen, Y. et al. (2015). A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(12):2061-70. doi: 10.1007/s00213-014-3839-0.
116. McIntyre, R. S., Lophaven, S., Olsen, C. K. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17(10):1557-67. doi: 10.1017/S1461145714000546.
117. Katona, C., Hansen, T., Olsen, C. K. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 27(4):215-23. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457.
118. Baune, B.T., Brignone, M., Larsen, K.G. (2018). A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 21(2):97-107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070.
119. Baldwin, D. S., Florea, I., Jacobsen, P. L. et al. (2016). A meta-análisis of the efficacy of vortiosetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms, *J Affect Disord.*, 206:140-150. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015.
120. Goni, O. Guía de uso seguro, deprescripción y cambio de antidepresivos. (2022) *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 29(4):1-22 (citado 25 de enero de 2023). Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B6C5E65F-C8C6-497A-9F74-1A25FC5C2C2C/477512/Bit_v29n4.pdf
121. Ortiz Lobo, A., Sobrado de Vicente-Tutor, A. M. (2017). Uso adecuado de Antidepresivos. *AMF*, 13(1):29-33
122. Bordet, C. et al. (2020). QT prolongation and vortioxetine: a post-marketing study and comparison with other serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology*, 237: 1245-1247. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05461-8>
123. Chen, G. et al. (2015). Lack of Effect of Multiple Doses of Vortioxetine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Aspirin and Warfarin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 55(6) 671-679. DOI: 10.1002/jcph.456
124. Boulenger, J. P., Loft, H., Olsen, C. K. (2014). Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 29(3):138-49. doi: 10.1097/YIC.000000000000018
125. Álvarez, E., Perez, V., Dragheim, M. et al. (2012). A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 15(5):589-600. doi: 10.1017/S1461145711001027
126. Henigsberg, N., Mahableshwarkar, A. R., Jacobsen, P. et al. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 73(7):953-9. doi: 10.4088/JCP.11m07470

127. Baldwin DS et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(3) 242-252. DOI: 10.1177/0269881116628440
128. Bagney Lifante, A., Barreda Velázquez, C., de la Fuente Fernández, M. S., et al. (2011). Criterios de utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor en Atención Primaria [actualización 2015]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud, p. 34 (Criterios; no. 2) (citado 22 de enero de 2023). Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017808.pdf>
129. Hayes, J., Lewis, G., Lewis, G. (2019). *Psychother Psychosom.*, 88:371-372.
130. Stübners et al. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(9): 814-821
131. Stone, M., Laughren, T., Jones, M.L. et al. (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 339: b2880
132. Hengartner, M. P., Plöderl, M. (2019). Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk in Randomized Controlled Trials: A Re-Analysis of the FDA Database. *Psychother Psychosom.*, 1-2
133. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R. et al. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
134. UK National Collaborating Centre for Mental Health (2019). *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults* (Updated Edition), 328-413. Leicester (UK): British Psychological Society
135. Roberson, A. M., Castro, V. M., Cagan, A. et al. (2016). Antidepressant Nonadherence in Routine Clinical Settings Determined From Discarded Blood Samples. *J Clin Psychiatry*, 77(03):359-62
136. Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 53(8):649-59
137. Bannasar, M. R. (2018). *Abordaje compartido de la depresión: documento multidisciplinar*, Euromedice, Ediciones Médicas, S.L.: Badalona. Disponible en: https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2018/07/Monografia-Multidisciplinar-Depresi%C3%B3n_Julio-2018.pdf
138. Bauer et al. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 2017 VOL. 21, NO. 3, 166-176
139. Bauer, M., Severus, E., Möller, H. J. et al. (2017). WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract.*, 21(3):166-176. doi: 10.1080/13651501.2017.1306082
140. Bschor, T., Kern, H., Henssler, J. et al. (2018). Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression. *J Clin Psychiatry*, 79(1):11-8
141. Rink, L., Braun, C., Bschor, T. et al. (2018). Dose Increase Versus Unchanged Continuation of Antidepressants After Initial Antidepressant Treatment Failure in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.*, 79(3)
142. Aragonès, E. (2016). ¿Cómo cambiar de antidepresivo? *FMC*, 23(5):286-9. doi:10.1016/j.fmc.2016.01.002
143. Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P. et al. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust. New Zealand J. Psychiatry*, 49, 1087-1206
144. Aikens, J. E., Klinkman, M.S. (2012). Changes in patients' beliefs about their antidepressant during the acute phase of depression treatment. *Gen Hosp Psychiatry*, 34(3):221-6
145. Guo, T., Xiang, Y. T., Xiao, L. et al. (2015). Measurement-Based Care Versus Standard Care for Major Depression: A Randomized Controlled Trial With Blind Raters. *Am J Psychiatry*, 172(10):1004-13
146. Krivoy, A., Balicer, R. D., Feldman, B. et al. (2016). Adherence to antidepressants is associated with lower mortality: a 4-year population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*, 77(5): e566-72
147. Burns, D. D., Nolen-Hoeksema, S. (1992). Therapeutic empathy and recovery from depression in cognitive-behavioral therapy: a structural equation model. *J Consult Clin Psychol.*, 60(3):441-9
148. Swift, J. K., Greenberg, R.P. (2012). Premature discontinuation in adult psychotherapy: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.*, 80(4):547-59
149. Marasine, N. R. (2020). Factors Associated with Antidepressant Medication Non-adherence. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(2):242-249. DOI:10.4274/tjps.galenos.2020.49799
150. Bewernick, B., Schlaepfer, T.E. (2015). Update on Neuromodulation for Treatment-Resistant Depression. *F1000Res.*, 4:F1000 Faculty Rev-1389
151. Fitzgerald, P. B., Fountain, S., Daskalakis, Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.*, 117(12):2584-96
152. Levkovitz, Y., Harel, E. V., Roth, Y. et al. (2009). Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul.*, 2(4):188-200
153. Levkovitz, Y., Sheer, A., Harel E. V. et al. (2011). Differential effects of deep TMS of the prefrontal cortex on apathy and depression. *Brain Stimul.*, 4(4):266-74

154. Harel, E. V., Rabany, L., Deutsch, L. et al. (2014). H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: An 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry*, 15(4):298-306
155. Sackeim, H.A. (1999). The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT*, 15(1):5-26
156. Khalid, N., Atkins, M., Tredget, J. et al. (2008). The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT*, 24(2):141-5
157. Rose, D., Fleischmann, P., Wykes, T. et al. (2003). Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ*, 326(7403):1363
158. Payne, N.A., Prudic, J. (2009). Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract*, 15(5):346-68
159. Ravindran, A. V., Lam, R. W., Filteau, M. J. et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord.*, 117 Suppl 1:S54-64
160. Morres, I. D., Hatzigeorgiadis, A., Stathi, A. et al. (2019). Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*, 36(1):39-53
161. Brown, H. E., Pearson, N., Braithwaite, R. E. et al. (2013). Physical activity interventions and depression in children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.*, 43(3):195-206
162. Huang, T., Larsen, K.T., Ried-Larsen, M. et al. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports*, 24(1):1-10
163. Schuch, F. B., Deslandes, A. C., Stubbs, B. et al. (2016). Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.*, 61:1-11
164. Ravindran, A. V., Balneaves, L. G., Faulkner, G. et al. (2016). CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. *Can J Psychiatry*, 61(9):576-87
165. Gertsik, L., Poland, R. E., Bresee, C. et al. (2012). Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 32(1):61-4
166. Pepping, J. (1999) St. John's wort: *Hypericum perforatum*. *Am J Health Syst Pharm.*, 15;56(4):329-30
167. Thiede, H. M., Walper, A. (1994). Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 7 Suppl 1:S54-6
168. Müller, W. E., Rossol, R. (1994). Effects of hypericum extract on the expression of serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 7 Suppl 1:S63-4
169. Thiele, B., Brink, I., Ploch, M. (1994). Modulation of cytokine expression by hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 7 Suppl 1:S60-2
170. Linde, K., Berner, M. M., Kriston, L. (2008) St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2008(4):CD000448
171. Carpenter, D. J. (2011). St. John's wort and S-adenosyl methionine as "natural" alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? *Altern Med Rev*, 16(1):17-39
172. De Berardis, D., Orsolini, L., Serroni, N. et al. (2016). A comprehensive review on the efficacy of S-Adenosyl-L-methionine in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 15(1):35-44
173. Shaw, K., Turner, J., Del Mar, C. (2002). Are tryptophan and 5- hydroxytryptophan effective treatments for depression? A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*, 36:488-491
174. Jangid, P., Malik, P., Singh, P. et al. (2013). Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr.*, 6(1):29-34
175. Wang, S. M., Han, C., Lee, S. J. et al. (2014). A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression. *J Psychiatr Res*, 53:30-7
176. Fava, M., Mischoulon, D. (2009) Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*, 70 Suppl 5:12-7
177. Papakostas, G. I., Cassiello, C. F., Iovieno, N. (2012). Folates and S-adenosylmethionine for major depressive disorder. *Can J Psychiatry*, 57(7):406-13
178. Ginsberg, L.D., Oubre, A.Y., Daoud, Y.A. (2011). L-methylfolate Plus SSRI or SNRI from Treatment Initiation Compared to SSRI or SNRI Monotherapy in a Major Depressive Episode. *Innov Clin Neurosci.*, 8(1):19-28
179. Grassi L, Nanni, M. G., Rodin, G. et al. (2018). The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. *Annals of Oncology*, 29: 101-111
180. Pérez, V., Speranza, N., Tamoslunas, G. et al. (2016). Perfil de riesgo de los antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). *Rev urug med interna*, 3:25-33

