

Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto

NOTA:

La GPC ha sido revisada en mayo de 2023. La revisión ha concluido que las recomendaciones continúan siendo vigentes. Aunque existen nuevas alternativas terapéuticas, el grupo de revisión de la guía considera que el abordaje de primera línea no se ve afectado en este momento. Se ha realizado un cambio de redacción en una recomendación sobre tratamiento farmacológico, que se señala en la GPC.

*El procedimiento para la revisión de la GPC puede consultarse en:
[documento de revisión mayo 2023](#)*

La actualización de las tablas 11, 12, 13 y anexo 3 con la información relativa a las nuevas alternativas terapéuticas puede consultarse en: [Actualización tablas](#).

Está previsto valorar la necesidad de actualización de la GPC transcurridos 5 años desde la última revisión o si surge nueva evidencia científica relevante.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO DE
SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO DE
SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 2014

Editado por: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO MSSSI: 680-14-079-0

DOI: https://doi.org/10.46995/gpc_534

Depósito legal: C 1316-2014

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Esta GPC se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Esta guía debe citarse:

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.

Índice

Presentación	11
Autoría y colaboraciones	13
Preguntas para responder	17
Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN	19
Recomendaciones de la GPC	21
1. Introducción	29
2. Alcance y objetivos	31
3. Metodología	33
4. Definición, factores de riesgo y diagnóstico	35
4.1. Definición	35
4.2. Factores de riesgo	36
4.3. Riesgo de suicidio	37
4.4. Diagnóstico	38
4.4.1. Criterios diagnósticos	38
4.4.2. Diagnóstico diferencial	42
5. Perspectivas y experiencias de los pacientes con depresión y sus familiares	43
6. Evaluación y cribado de la depresión	53
6.1. Evaluación de la depresión	53
6.2. Instrumentos de evaluación	55
6.3. Cribado de depresión	60
7. Tratamiento	65
7.1. Modelos de atención a la depresión y principios generales de manejo	65
7.1.1. El modelo escalonado	65
7.1.2. La atención colaborativa	67
7.2. Tratamiento psicoterapéutico	70
7.2.1. Terapias cognitivo-conductuales	71
7.2.2. Activación conductual	76
7.2.3. Terapia de solución de problemas	77
7.2.4. Terapia incluyendo a la pareja	77
7.2.5. Terapia interpersonal	78
7.2.6. Counselling	78
7.2.7. Terapia psicodinámica breve	79
7.2.8. Otras intervenciones psicoterapéuticas	80

7.3. Tratamiento farmacológico	89
7.3.1. Perfil de efectos adversos e interacciones	89
7.3.2. Eficacia y seguridad de los fármacos antidepresivos	95
7.3.3. Duración y dosis del tratamiento para la prevención de recaídas	116
8. Estrategias en depresión resistente	121
8.1. Estrategias psicoterapéuticas en la depresión resistente	122
8.2. Estrategias farmacológicas en la depresión resistente	125
8.2.1. Incremento de dosis	126
8.2.2. Cambio a otro antidepresivo	127
8.2.3. Combinación de antidepresivos	129
8.2.4. Potenciación con antipsicóticos	130
8.2.5. Potenciación con litio	134
8.2.6. Potenciación con anticonvulsivantes	134
8.2.7. Potenciación con triyodotironina	136
8.2.8. Potenciación con pindolol	136
8.2.9. Potenciación con zinc	137
8.2.10. Potenciación con benzodiazepinas	137
8.3. Terapia electroconvulsiva	143
8.4. Estimulación del nervio vago como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente	149
8.5. Estimulación magnética transcraneal como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente	154
8.5.1. La estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la depresión	155
8.5.2. La estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la depresión resistente	156
8.5.3. Comparación de la estimulación magnética transcraneal con la terapia electroconvulsiva	157
9. Otros tratamientos	161
9.1. Ejercicio físico	161
9.2. Hierba de San Juan	165
10. Estrategias diagnósticas y terapéuticas	171
11. Indicadores de calidad	175

12. Difusión e implementación	183
12.1. Difusión y diseminación	183
12.2. Implementación de la GPC a través de su integración en la historia clínica electrónica	184
12.2.1. Beneficios de los Sistemas de Apoyo a las Decisiones Clínicas en la depresión	186
12.2.2. Selección de contenidos o recomendaciones para integrar en el sistema de información	187
12.2.3. Experiencias nacionales e internacionales de implementación de guías de depresión a través de SADC	188
13. Líneas de investigación futura	191
Anexos	195
Anexo 1. Criterios especificadores de gravedad/curso según DSM-5	197
Anexo 2. Versiones validadas en español de las escalas HRSD, MADRS y PHQ-9	198
Anexo 3. Presentaciones y coste de los principales antidepresivos	203
Anexo 4. La depresión: información para pacientes, familiares y allegados	205
Anexo 5. Abreviaturas	225
Anexo 6. Glosario	227
Anexo 7. Declaración de interés	235
Bibliografía	237

Presentación

La depresión en el adulto supone un importante problema de salud debido a su prevalencia, a su repercusión sobre la calidad de vida del paciente y sobre la estructura familiar y social y a su papel como uno de los principales factores de riesgo de suicidio. Por todo ello, la depresión se considera de gran importancia no solo para el sistema sanitario, sino también para la sociedad.

A pesar de todo lo anterior, el infradiagnóstico e infratratamiento continúa siendo un desafío en el manejo de la depresión, con un importante porcentaje de pacientes que no acuden a consultar sus síntomas de depresión. Por el contrario, también se comienza a hablar de sobrediagnóstico y sobretratamiento de este trastorno. Unido a todo ello, es conocida la variabilidad en su manejo clínico, con diferentes actitudes terapéuticas, de derivación o de seguimiento y el elevado porcentaje de pacientes que responden inadecuadamente al tratamiento o tienden a la recurrencia.

En el año 2008 se publicó la primera versión de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto, enmarcada en el Programa de guías en el Sistema Nacional de Salud. El tiempo transcurrido y la nueva evidencia disponible han justificado su actualización. Esta nueva GPC ha sido elaborada por un grupo multidisciplinar de profesionales pertenecientes a las diferentes áreas que integran la asistencia del paciente con depresión y en el proceso de revisión se ha contado con la colaboración de diferentes sociedades científicas y asociaciones implicadas directamente en este problema de salud. Resultado de este trabajo es la elaboración de esta guía que pretende ser un instrumento útil con respuestas a las cuestiones más importantes en forma de recomendaciones elaboradas de forma sistemática y con la mejor evidencia disponible.

Además de la incorporación e integración de la nueva evidencia existente sobre estrategias diagnósticas y terapéuticas, entre los retos asumidos en esta nueva versión destaca la incorporación de la perspectiva de los pacientes y familiares mediante una revisión sistemática y un estudio cualitativo. Esta aproximación nos ha permitido constatar el impacto de la depresión, comprenderla desde un punto de vista humanístico y detectar áreas de mejora en el proceso asistencial. Otras aportaciones destacables en relación con la guía anterior, son el planteamiento de un modelo de atención escalonado y de colaboración entre atención primaria y especializada que, según la evidencia actual resulta fundamental para mejorar la atención a un trastorno tan complejo como es la depresión. Por último, se ha incluido un apartado sobre la implementación de recomendaciones de manejo de la depresión en la historia clínica electrónica.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, queremos agradecer a los autores el gran trabajo realizado y esperamos que esta guía contribuya a una atención de mayor calidad a los pacientes con depresión y sus familias.

M. MERCEDES VINUESA SEBASTIÁN
Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto

María Álvarez Ariza. Doctora en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra).

Gerardo Atienza Merino. Doctor en Medicina. Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

María José Ávila González. Licenciada en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Amparo González García. Enfermera Especialista en Salud Mental. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Delia Guitián Rodríguez. Licenciada en Psicología. Especialista en Psicología Clínica. Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo.

Elena de las Heras Liñero. Doctora en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra).

Arturo Louro González. Licenciado en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Saúde de Cambre. XAP de A Coruña.

Jose Luis Rodríguez-Arias Palomo. Doctor en Psicología. Especialista en Psicología Clínica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Yolanda Triñanes Pego. Licenciada en Psicología. Técnica de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

Coordinación clínica

Elena de las Heras Liñero. Doctora en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra).

Coordinación metodológica

Gerardo Atienza Merino. Doctor en Medicina. Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

Colaboración

Beatriz Casal Acción. Documentalista de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

Colaboración experta

Manuel Castro Bouzas, especialista en Psicología Clínica de la Gerencia de Gestión Integrada de Ferrol (A Coruña), por su participación en el apartado de Tratamiento Psicoterapéutico.

Marlén Fernández Silva, farmacéutica de Atención Primaria del Centro de Salud O Ventorrillo (A Coruña), por su participación en el apartado de Tratamiento Farmacológico.

Ernesto Ferrer Gómez del Valle, especialista en Psiquiatría del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, por su participación en el apartado de Tratamiento Farmacológico.

Diego Palao Vidal, especialista en Psiquiatría y Director Executiu de Salut Mental de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell), por su participación en el apartado de Integración en la Historia Clínica Electrónica.

Antonio Rial Boubeta, profesor titular del Área de Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Universidad de Santiago de Compostela, por su participación en el estudio cualitativo.

Revisión externa

Enric Aragonés Benaiges. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Atención Primaria de Constantí, Tarragona. Institut Català de la Salut.

José Angel Arbesu Prieto. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinador del Grupo de trabajo de Salud Mental. En representación de la SEMERGEN.

Germán E. Berrios. Profesor de Epistemología de la Psiquiatría (emérito). Life Fellow Robinson College. Departamento de Psiquiatría. Universidad de Cambridge, Reino Unido.

Rosendo Bugarín González. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Director de Procesos sin Ingreso y Urgencias. Gerencia de Gestión Integrada de Lugo, Cervo y Monforte de Lemos. En representación de la SEMERGEN.

Carlos Calderón Gómez. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Alza. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. REDICS-Investén. Instituto de Salud Carlos III.

M^a Consuelo Carballal Balsa. Enfermera Especialista en Salud Mental. Hospital Naval. Ferrol (A Coruña). Vicepresidenta de la ANESM.

Francisco José Estupiñá Puig. Profesor asociado. Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid. En representación de la SEPCyS.

Juan L. Fernández Hierro. Especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra). En representación de la SEPL.

Aurora Gavino Lázaro. Profesora asociada. Facultad de Psicología. Universidad de Málaga. En representación de la SEPCyS.

Marta González Pescador. Psicóloga clínica y presidenta de la Asociación Española para la Investigación y Desarrollo de la Terapia Familiar.

Guillermo Lahera Forteza. Profesor Ayudante Doctor. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá (Madrid). En representación de la AEN.

Raquel León Lamela. Licenciada en Psicología. Servicio de Información y atención socio-familiar. FEAFES-GALICIA.

Germán López Cortacáns. Enfermero Especialista en Salud Mental. Centro de Salud de Salou (Tarragona). En representación de la FAECAP.

Cristina Losada Pérez. Especialista en Psiquiatría. South London and Maudsley NHS Foundation Trust. Londres, Reino Unido.

Antonio Madueño Caro. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Laguna, Tenerife. En representación de la SEMFYC.

José Manuel Olivares Díez. Especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra). En representación de la SEP.

Antonio Olives Alonso. Licenciado en Psicología. Presidente de la Asociación de Terapia Familiar y Mediación de Galicia.

Manuel Portela Romero. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Padrón (A Coruña). En representación de la SEMERGEN.

Javier Sardiña Agra. Especialista en Psicología Clínica. Hospital de Oza (A Coruña).

Carmen Senra Rivera. Profesora Titular de Universidad. Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología. Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña).

Manuel Serrano Vázquez. Especialista en Psiquiatría. Jefe de Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. En representación de la SEP.

Mercé Teixido Casas. Especialista en Psiquiatría. Centre d’Higiene Mental Les Corts, Barcelona. En representación de la AEN.

Mikel Urretavizcaya Sarachaga. Especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. En representación de la SEPB.

Fernando Lino Vázquez González. Profesor Titular de Universidad. Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología. Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña).

Agradecimientos

A Noemí Raña Villar, de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, por su labor administrativa y de gestión.

A Isabel Pena Baliñas, por las ilustraciones realizadas para el apartado de Información a pacientes, familiares y allegados.

A Pablo Alonso Coello. Centro Cochrane Iberoamericano, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), por su asesoramiento en la metodología de incorporación de los estudios cualitativos.

A todos los pacientes y familiares que han participado en el estudio cualitativo y en la revisión externa de esta guía.

Sociedades colaboradoras

Miembros de estas sociedades o asociaciones han participado en la revisión externa:

Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN).

Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología (AEPCP).

Asociación Nacional de Enfermería de Salud Mental (ANESM).

Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP).

Federación de Asociaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental de Galicia (FEAFES Galicia).

Sociedad Española de Epidemiología Psiquiátrica (SEEP).

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC).

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Sociedad Española para la Investigación y Desarrollo de la Terapia Familiar (AEI+DTF).

Sociedad Española para el Avance de la Psicología Clínica y de la Salud-Siglo XXI (SEPCyS).

Sociedad Española de Psiquiatría (SEP).

Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB).

Sociedad Española de Psiquiatría Legal (SEPL).

Declaración de interés: Todos los miembros del grupo de trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el anexo 7.

Preguntas para responder

PERSPECTIVAS Y EXPERIENCIAS DE LOS PACIENTES CON DEPRESIÓN Y SUS FAMILIARES

1. ¿Cuáles son las perspectivas de pacientes y familiares sobre la depresión y sus experiencias con la atención sanitaria recibida?

EVALUACIÓN Y CRIBADO DE LA DEPRESIÓN

2. ¿Cómo se debe realizar la evaluación en la depresión?
3. ¿Cuáles son las escalas con mejores propiedades psicométricas para la evaluación de la depresión en el adulto?
4. ¿La realización de un cribado mejora los resultados en salud en la depresión?

MODELOS DE ATENCIÓN

5. ¿Cuál es la eficacia de los modelos de atención escalonada y colaborativa?

TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO

6. ¿Cuál es la eficacia de las diferentes intervenciones psicológicas en pacientes con depresión?

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

7. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos antidepresivos en el tratamiento del episodio depresivo en el adulto?
8. ¿Cuánto tiempo y a qué dosis se debe mantener el tratamiento farmacológico tras la remisión del cuadro depresivo?

ESTRATEGIAS PSICOTERAPÉUTICAS EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE

9. ¿Cuál es el papel de la psicoterapia como potenciación o alternativa en pacientes con depresión resistente?

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE

10. ¿Qué estrategias farmacológicas son más eficaces en pacientes con depresión resistente al tratamiento?

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

11. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia electroconvulsiva como tratamiento de la depresión?

ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO

12. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estimulación del nervio vago como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente?

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

13. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcranial como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente?

EJERCICIO FÍSICO

14. ¿Es efectivo el ejercicio físico en los pacientes con depresión?

HIERBA DE SAN JUAN

15. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la hierba de San Juan en el tratamiento de la depresión del adulto?

INDICADORES DE CALIDAD

16. ¿Cuáles son los indicadores que permiten monitorizar la calidad en el manejo clínico de la depresión?

IMPLEMENTACIÓN

17. ¿Cuál es el desarrollo e impacto de los sistemas de apoyo a las decisiones y de gestión del conocimiento en el manejo de la depresión?

Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN

Niveles de evidencia	
1 ⁺⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 ⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 ⁻	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2 ⁺	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 ⁻	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 ⁺⁺ o 1 ⁺ .
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ .
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺ .

Los estudios clasificados como 1⁻ y 2⁻ no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Las recomendaciones adaptadas de una GPC se señalan con el superíndice ^{“GPC”}.

Q ¹	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por el SIGN.
----------------	--

Buena práctica clínica	
✓ ²	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developers' handbook: Edinburgh: SIGN; 2008¹.

1. La evaluación de la calidad de los estudios cualitativos se realizó siguiendo el checklist de CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme*)² según la propuesta de Goldsmith et al. (2007)³.

2. En ocasiones el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que no se cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Recomendaciones de la GPC

Evaluación de la depresión

✓	La entrevista clínica es el procedimiento esencial para el diagnóstico de la depresión. La CIE y el DSM ofrecen un conjunto de criterios consensuados sobre los que apoyarse.
C	Debido a la existencia de diferentes factores que pueden afectar al desarrollo, curso y gravedad de la depresión, se recomienda evaluar las siguientes áreas: <ul style="list-style-type: none"> – Características del episodio: duración, número e intensidad de los síntomas, comorbilidad. – Evaluación psicosocial (apoyo social y relaciones interpersonales). – Grado de disfunción y/o discapacidad asociados. – Riesgo de suicidio. – Respuesta previa al tratamiento.
C	Se recomienda evaluar el riesgo de suicidio en los pacientes con depresión mediante la valoración de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> – Presencia de intentos de suicidio previos, otros trastornos mentales comórbidos y abuso de sustancias. – Síntomas específicos como desesperanza, ansiedad, agitación e ideación suicida. – Otros factores de riesgo como enfermedad física, cronicidad, dolor o discapacidad, historia familiar de suicidio, factores sociales y antecedentes de suicidio en el entorno.
Q	En la evaluación de la depresión se recomienda tener en cuenta la heterogeneidad de su presentación, así como la percepción que el paciente tiene sobre sus síntomas y el trastorno.
Q	Se recomienda prestar especial atención a los aspectos que más afectan en el día a día de los pacientes con depresión y generan mayor impacto funcional.
Q	En la evaluación se deben tener en cuenta los aspectos sociodemográficos y culturales que puedan afectar al desarrollo o mantenimiento de los síntomas depresivos e influir en el tratamiento, como el sexo, la familia, la red social o el estigma percibido.
Q	Se debe explorar el significado y el impacto de la depresión en la familia del paciente y las posibles necesidades que puedan surgir, prestando especial atención a los niños, adolescentes y familiares dependientes a cargo del paciente con depresión.

Q	Se recomienda favorecer la comunicación de los sentimientos y emociones en un ambiente empático y basado en el respeto.
Q	Cuando se realiza un diagnóstico de depresión se aportará toda la información necesaria sobre el trastorno y las opciones de tratamiento y se promoverán explicaciones que reduzcan el sentimiento de culpa y el estigma.

Instrumentos de evaluación

✓	Las escalas aportan una información complementaria en la evaluación, pero no pueden sustituir a la entrevista clínica.
D	Algunas de las escalas que podrían resultar útiles en la evaluación de depresión son la <i>Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)</i> , la <i>Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</i> , el Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9) y el Inventario de depresión de Beck (BDI).

Cribado

B	En población general no se recomienda el cribado rutinario de depresión, ya que existen dudas razonables sobre su efectividad.
B	Se recomienda que los clínicos estén alerta ante la posibilidad de depresión, especialmente en pacientes con factores de riesgo, y que además presenten síntomas como insomnio, bajo estado de ánimo, anhedonia e ideación suicida.
B	Cuando en una exploración rutinaria en atención primaria se observe algún indicador de depresión, se recomienda emplear dos preguntas referentes al estado de ánimo y a la capacidad de disfrute para evaluar la posible presencia de patología depresiva. En caso de respuesta afirmativa, se recomienda realizar una adecuada evaluación psicopatológica.

Modelos de atención

B	Se recomienda que el manejo de la depresión en el adulto se realice siguiendo un modelo de atención escalonada y de colaboración entre atención primaria y salud mental, de forma que las intervenciones y tratamientos se vayan intensificando según el estado y la evolución del paciente.
----------	--

Recomendaciones generales de manejo

✓	El tratamiento de la depresión en el adulto debería ser integral y abarcar todas las intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales y farmacológicas que puedan mejorar el bienestar y la capacidad funcional.
---	---

✓	El manejo de la depresión debería incluir psicoeducación, apoyo individual y familiar, coordinación con otros profesionales, atención a las comorbilidades y monitorización regular del estado mental y físico.
✓	La selección inicial de la modalidad y el ámbito de tratamiento se debería realizar en función de los hallazgos clínicos y de otros factores, como la historia previa, la disponibilidad de los tratamientos, la preferencia de los pacientes y la capacidad de apoyo y contención del entorno.
D^{GPC}	Se recomienda establecer un plan de seguimiento estructurado del paciente. La frecuencia de la evaluación y monitorización de síntomas debería realizarse en función de la gravedad del cuadro, comorbilidad asociada, cooperación con el tratamiento, apoyo social y frecuencia y gravedad de los efectos secundarios del tratamiento prescrito.
Q	Se recomienda que el paciente y, contando con su consentimiento, también sus familiares y allegados, tengan un papel activo en la toma de decisiones sobre el tratamiento y el desarrollo del plan de cuidados.
Q	Se recomienda ofrecer apoyo al paciente y a su familia para el desarrollo de estrategias de afrontamiento. Se informará sobre la existencia de asociaciones para pacientes que puedan ser de ayuda y los recursos con los que pueda contar.
D^{GPC}	Se recomienda apoyar la información verbal con documentos escritos cuando sea posible.

Tratamiento psicoterapéutico

✓	Se debería garantizar la disponibilidad de tratamiento psicoterapéutico para los pacientes que lo necesiten.
B	En la depresión leve-moderada se recomienda considerar un tratamiento psicológico breve (como la terapia cognitivo-conductual o la terapia de solución de problemas) 6 a 8 sesiones durante 10-12 semanas.
B	El tratamiento psicológico de elección en la depresión moderada-grave es la terapia cognitivo-conductual o la terapia interpersonal, 16 a 20 sesiones durante 5 meses.
B	Deben considerarse la terapia cognitivo-conductual para aquellos pacientes con respuesta inadecuada a otras intervenciones o con una historia previa de recaídas y/o presencia de síntomas residuales.
C	Se recomienda considerar otras intervenciones psicológicas en el abordaje de la comorbilidad o de la complejidad de las relaciones familiares o de pareja, frecuentemente asociadas a la depresión.
B	Para los pacientes con depresión crónica y/o recurrente se recomienda el tratamiento combinado de fármacos y terapia cognitivo-conductual.

Tratamiento farmacológico

✓	Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo, se deberá informar adecuadamente al paciente de los beneficios que se esperan alcanzar, los efectos secundarios y el posible retraso del efecto terapéutico.
A	La selección inicial del tratamiento farmacológico deberá basarse principalmente en el perfil de efectos secundarios y su tolerabilidad, la seguridad y las propiedades farmacológicas, así como en otros factores como la respuesta previa al tratamiento, los costes y las preferencias de los pacientes.
A	Los ISRS son los antidepresivos con mayor evidencia y con mejor balance riesgo/beneficio, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento.
✓	Es aconsejable que todos los pacientes con depresión moderada tratados con fármacos sean valorados nuevamente antes de 15 días tras la instauración del tratamiento, y antes de 8 días en el caso de depresión grave.
D ^{GPC}	Se puede considerar el tratamiento con benzodiacepinas en casos de presencia de ansiedad, insomnio y/o agitación, aunque su uso no debería prolongarse más de 2-3 semanas con el fin de prevenir el desarrollo de dependencia.
✓	El seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico ha de ser estrecho, al menos las 4 primeras semanas.
D	Se recomienda que el tratamiento antidepresivo se mantenga al menos 6 meses tras la remisión del episodio y valorar aspectos como la existencia de episodios previos, comorbilidad y presencia de otros factores de riesgo antes de decidir su retirada
A	Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento se realice con la misma dosis con la que se alcanzó la respuesta.
D ^{GPC}	Para evitar el síndrome de discontinuación, se recomienda que el cese del tratamiento antidepresivo se realice reduciendo la dosis de forma muy gradual, en un periodo de al menos 4 semanas, particularmente con fármacos de vida media corta como la parxetina o venlafaxina (modificada en 2023).
D ^{GPC}	Ante un síndrome de discontinuación, se recomienda llevar a cabo una confirmación diagnóstica y en el caso de síntomas importantes, considerar reintroducir el antidepresivo original en su dosis efectiva (u otro antidepresivo de la misma clase con una vida media larga) y reducir la dosis gradualmente.
Q	Cuando se prescriba tratamiento farmacológico se explorará la percepción del paciente y se favorecerá una actitud positiva del mismo. Además, se realizará una adecuada monitorización de los efectos secundarios y de la evolución tanto de los síntomas como de la capacidad funcional. Asimismo, tras haber obtenido la autorización del paciente, se aclararán las dudas de los familiares para poder contar con su apoyo al tratamiento.

Tratamiento psicoterapéutico en depresión resistente

B	En pacientes con depresión resistente al tratamiento farmacológico se recomienda el tratamiento combinado de antidepresivos y terapia cognitivo-conductual.
----------	---

Estrategias farmacológicas en depresión resistente

✓	<p>Ante un paciente que no mejora con el tratamiento antidepresivo inicial para la depresión, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Revisión del diagnóstico. – Verificar el cumplimiento de la toma del tratamiento en dosis y tiempo adecuados. – Valorar la existencia de conciencia de enfermedad, motivación al cambio y existencia de posible comorbilidad.
✓	<p>En pacientes con respuesta parcial tras la tercera o cuarta semana se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Esperar la evolución clínica hasta la octava semana. – Aumentar la dosis del fármaco hasta la dosis máxima terapéutica.
B	<p>Si a la tercera o cuarta semana de tratamiento el paciente no presenta respuesta, se podría seguir cualquiera de las siguientes estrategias:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cambio de antidepresivo a otro de la misma o distinta familia. – Combinación de antidepresivos. – Potenciación con litio o antipsicóticos.
C	<p>Cuando la estrategia a seguir sea el cambio de antidepresivo se sugiere valorar inicialmente un ISRS diferente u otro antidepresivo de segunda generación. En caso de no conseguir respuesta se podría valorar un antidepresivo con mayores efectos secundarios, como los tricíclicos o los IMAO.</p>
C	<p>La combinación de ISRS y mirtazapina o mianserina podría ser una opción recomendable, teniendo en cuenta la posibilidad de efectos adversos.</p>
C	<p>La potenciación con litio o con antipsicóticos, como la olanzapina, quetiapina, aripiprazol o risperidona, puede ser también una estrategia a considerar aunque teniendo en cuenta la posibilidad del incremento de los efectos adversos.</p>
D^{GPC}	<p>Cuando se utilice la potenciación o la combinación de fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ser conscientes de que, habitualmente, estas estrategias incrementan los efectos adversos. – Seleccionar aquellos fármacos de los que exista información sobre su seguridad en uso combinado. – Documentar el fundamento de la elección de la estrategia. – Monitorizar cuidadosamente los efectos adversos.

✓	No existen datos suficientes para recomendar la potenciación con buspirona, carbamazepina, lamotrigina, valproato, ni con pindolol, hormonas tiroideas, zinc o benzodiacepinas.
---	---

Terapia electroconvulsiva

A	La terapia electroconvulsiva debería considerarse una alternativa terapéutica en pacientes con depresión grave, fundamentalmente si existe necesidad de una rápida respuesta debido a alta intencionalidad suicida, deterioro físico grave o cuando han fallado otros tratamientos.
✓	Se recomienda que la terapia electroconvulsiva sea administrada siempre por profesionales experimentados, tras una evaluación física y psiquiátrica y en un entorno hospitalario, siendo indispensable el consentimiento informado.
Q	La decisión de utilizar terapia electroconvulsiva debería tomarse de forma conjunta con el paciente y/o la familia, teniendo en cuenta factores como el diagnóstico, tipo y gravedad de los síntomas, historia clínica, balance riesgo/beneficio, alternativas terapéuticas y preferencias del paciente.
Q	En caso de ser necesaria la TEC, se recomienda hacer un especial énfasis en ofrecer toda la información necesaria, centrándose en la finalidad del procedimiento, los efectos secundarios y el plan de tratamiento.

Estimulación del nervio vago

✓	Se desaconseja el uso de la estimulación del nervio vago fuera del ámbito de la investigación, debido a la naturaleza invasiva del procedimiento, la incertidumbre sobre su eficacia y a sus efectos adversos.
---	--

Estimulación magnética transcraneal

B	En el momento actual no se recomienda la estimulación magnética transcraneal como tratamiento de la depresión debido a la incertidumbre sobre su eficacia clínica.
---	--

Ejercicio físico

B	Es aconsejable que a los pacientes con depresión se les recomiende la realización de ejercicio físico como un hábito de vida saludable. Es imprescindible que el paciente esté motivado y la realización de ejercicio sea aceptada por el paciente, acorde a su condición física y ajustada a sus preferencias individuales.
B	En depresión moderada y grave la actividad física debe considerarse un complemento del tratamiento con antidepresivos y/o psicoterapia.

Hierba de San Juan

B	<p>A pesar de que existen pruebas de la efectividad de la HSJ en el tratamiento de la depresión leve o moderada, no se recomienda su utilización debido:</p> <ul style="list-style-type: none">– Al desconocimiento del principio o principios activos, sus mecanismos de acción y la persistencia del efecto antidepresivo.– A la falta de estandarización de la dosis.– A la variabilidad de las diferentes preparaciones comerciales que pueden tener diferentes cantidades y proporciones de sus componentes y no ser terapéuticamente equivalentes.
✓	<p>Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes que consuman HSJ sobre sus potenciales graves interacciones con algunos fármacos, incluso con algunos de uso común como los anticonceptivos orales.</p>

1. Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión afecta a unos 121 millones de personas en el mundo, de los que menos del 25% tienen acceso a tratamientos efectivos y advierte que una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, aumentando este número si concurren otros factores como comorbilidad o situaciones de estrés. Además, debido a su inicio temprano, a su impacto funcional y a que tiende a la cronicidad y a la recurrencia, actualmente la depresión es una de las principales causas de discapacidad y representa un 4,3% de la carga global de enfermedad^{4,5}.

La prevalencia de este trastorno es variable según el país estudiado y así, el *National Comorbidity Survey Replication* americano observó que un 16,2% de las personas presentaron depresión mayor en algún momento de su vida (prevalencia-vida) y un 6,6% en los últimos 12 meses (prevalencia-año)⁶. Según el estudio ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*) la prevalencia en España es inferior a la de otros países europeos, con una prevalencia-vida del episodio depresivo de 10,6% y una prevalencia-año del 4,0%, aunque una de las características más notables es que presenta una edad de inicio más temprano y altas tasas de comorbilidad y cronicidad⁷. Además entre los pacientes hospitalizados la prevalencia de depresión se eleva hasta un 18,9%⁸ y algunos grupos, como los inmigrantes no regularizados, son especialmente vulnerables, con un porcentaje del 40,7%⁹.

Las personas con depresión presentan tasas elevadas de comorbilidad y mortalidad. La asociación entre depresión y enfermedades físicas y mentales, así como con el abuso de sustancias y conducta suicida es considerable. La relación de estas patologías y la depresión es compleja, ya que la depresión predispone a su padecimiento y al mismo tiempo la presencia de las mismas incrementa la probabilidad de tener depresión⁵. No menos importante es el impacto funcional y en la productividad, que se ha estimado que podría representar parte importante de los costes asociados a la depresión^{10,11}. En este sentido, se ha planteado que la depresión es el trastorno mental más costoso en Europa y representa, entre costes directos e indirectos, un 33% del coste total destinado a salud mental, neurología y neurocirugía (118 billones de euros) y un 1% de la economía europea¹¹. Los costes indirectos debidos a bajas por enfermedad y pérdida de productividad suponen un 61% de este gasto, mientras que los costes directos se reparten entre la atención ambulatoria (61%), hospitalizaciones (9%), tratamiento farmacológico (8%) y mortalidad (3%)¹¹.

A pesar de todo lo anterior, el infradiagnóstico e infratratamiento continúa siendo un problema en el manejo de la depresión, tanto en nuestro país como a nivel internacional, por lo que es prioritario optimizar los servicios así como mejorar su abordaje¹²⁻¹⁵. En España se ha estimado que el 28% de los pacientes que padecen depresión mayor no son diagnosticados en atención primaria, aunque este porcentaje es inferior en las formas más graves de depresión¹⁵. Además, el estudio ESEMeD-España puso de manifiesto que en una muestra de pacientes con depresión el 59% no acudió ni a atención primaria ni a especializada el año anterior, y de estos, el 76% no recibieron ningún tipo de tratamiento¹². Entre las barreras al tratamiento efectivo la OMS ha identificado, además del déficit de recursos, la falta de profesionales entrenados y el estigma asociado⁴.

A pesar de que el infradiagnóstico es un importante problema, el sobrediagnóstico y sobretratamiento de la depresión también son factores importantes a tener en cuenta en el manejo de esta patología^{16,17}.

Las Guías de Práctica Clínica podrían tener un papel importante en estos aspectos, favoreciendo la mejora de las estrategias diagnósticas y terapéuticas, de los servicios prestados y reduciendo la variabilidad de la práctica clínica.

En resumen, debido a su alta prevalencia, a su impacto en la salud y en la productividad de las personas y los costes que produce, y a su papel como uno de los principales factores de riesgo de suicidio, la depresión es un desafío tanto para los sistemas sanitarios como para la sociedad.

2. Alcance y objetivos

La primera versión de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto se publicó en 2008, dentro del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, impulsada por diferentes factores como su elevada prevalencia, la discapacidad y alteración de la calidad de vida que genera y su enorme impacto económico y social. El tiempo transcurrido y la magnitud del problema, que sigue vigente y con perspectivas de empeoramiento, así como el aumento de publicaciones científicas y la demanda generada desde los diferentes ámbitos implicados en su abordaje, ha hecho pertinente llevar a cabo su actualización.

Esta nueva Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto actualiza parcialmente la guía anterior y la sustituye. Es el resultado del trabajo de un grupo multidisciplinar de profesionales que integran la asistencia del paciente con depresión, y en ella se pretende dar respuesta a muchas de las preguntas que plantea la asistencia del paciente adulto con depresión, las cuales vendrán dadas en forma de recomendaciones elaboradas de forma sistemática y basadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad. Aunque la investigación en relación al manejo de la depresión ha experimentado un gran auge en los últimos años todavía existen áreas de incertidumbre, por lo que futuras actualizaciones de esta guía abordarían estos aspectos.

Los principales usuarios a los que va dirigida la guía son todos aquellos profesionales sanitarios implicados en el manejo de la depresión, así como los pacientes y sus familiares y cuidadores. Esta guía podría ser relevante también para profesionales de servicios sociales, aunque no está específicamente dirigida a los mismos.

Objetivos de la guía:

- Mejorar la atención sanitaria prestada a los pacientes con depresión en el ámbito de la atención primaria y hospitalaria del Sistema Nacional de Salud.
- Ofrecer recomendaciones actualizadas al profesional sanitario para la atención a los pacientes con depresión.
- Promover la racionalidad y la eficiencia en la elección de las diferentes opciones terapéuticas.
- Proponer un algoritmo terapéutico.
- Desarrollar indicadores de evaluación de la calidad asistencial.
- Ayudar a los pacientes, familiares y allegados, elaborando información específicamente dirigida a ellos, que contribuya a la toma de decisiones informada y a la mejora de la comunicación entre los pacientes y los profesionales.
- Identificar áreas prioritarias de investigación futura.

Alcance de la guía:

- Los grupos diana serán aquellas personas adultas con diagnóstico de episodio depresivo.
- La guía cubrirá la atención que estos pacientes puedan recibir de los profesionales sanitarios, tanto en atención primaria como en atención especializada, en concreto, aspectos relativos al diagnóstico clínico, métodos de evaluación y tratamiento (psicoterapia, tratamiento farmacológico, tratamiento combinado y otras intervenciones).

Áreas que no serán abordadas por la GPC:

- Prevención de la depresión
- Depresión en la infancia y adolescencia.
- Depresión en personas mayores.
- Depresión post-parto.
- Trastorno distímico, trastorno bipolar y adaptativo.

3. Metodología

La metodología empleada para actualizar esta guía se recoge en los Manuales Metodológicos de Elaboración y de Actualización de GPC en el Sistema Nacional de Salud^{18,19}.

Los pasos seguidos para su elaboración fueron los siguientes:

- Constitución del grupo elaborador de la actualización de la GPC, integrado por dos técnicos de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t) expertos en metodología y por un grupo interdisciplinar de profesionales sanitarios, compuesto por tres psiquiatras, dos psicólogos clínicos, un médico de familia y una enfermera especialista en salud mental.
- Información de la actualización de la GPC a una serie de expertos nacionales y solitud de revisión de su alcance por si considerasen la necesidad de añadir o modificar algún apartado.
- Reformulación de las preguntas clínicas siguiendo el formato PICO (*Patient/ Intervention/ Comparison/ Outcome*: Paciente/ Intervención/ Comparación/ Resultado).
- Inclusión de la perspectiva de los pacientes y familiares mediante la realización de un apartado cualitativo sobre sus perspectivas y necesidades acerca de la depresión:
 - Revisión sistemática de estudios cualitativos.
 - Estudio cualitativo basado en grupos focales (dos con pacientes y uno con familiares) en los que se abordaron las siguientes áreas:
 - › Naturaleza e impacto de la depresión.
 - › Convivencia con la depresión.
 - › Valoración de los profesionales implicados y del proceso asistencial.
 - › Tratamiento: beneficios, efectos secundarios o no deseados, adherencia y participación en la toma de decisiones.
 - › Grado de satisfacción global con los cuidados recibidos.
 - › Necesidades y preferencias sobre la información que reciben y sobre la comunicación con los profesionales sanitarios que les atienden.
 - Incorporación de la evidencia cualitativa en la GPC, en un apartado cualitativo específico y en los apartados de evaluación y tratamiento.
- Búsquedas bibliográficas en las siguientes bases de datos: 1) especializadas en revisiones sistemáticas, como la *Cochrane Library Plus* y la base de datos del *NHS Centre for Reviews and Dissemination* (HTA, DARE y NHSEED); 2) especializadas en Guías de Práctica Clínica y otros recursos de síntesis, como TRIP (*Turning Research into Practice*), *National Guideline Clearinghouse* o *GuiaSalud*; 3) generales, como Medline (Pubmed), EMBASE (Ovid), ISI WEB, IBECs (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud) e IME (Índice Médico Español), o especializadas como PsycINFO. Idiomas: inglés, francés, español, italiano y portugués. En la actualización de la GPC se han

utilizado las estrategias de búsqueda originales, rediseñándose en algunos casos. En las preguntas clínicas actualizadas, las búsquedas se ejecutaron desde enero de 2007 hasta febrero de 2014. Para las preguntas de nueva elaboración, las búsquedas se hicieron sin límite temporal. En una primera fase, las búsquedas se dirigieron hacia fuentes de información secundarias, como GPC y revisiones sistemáticas y posteriormente se realizaron búsquedas de estudios primarios limitadas a la identificación de los estudios más relevantes aparecidos tras la fecha de búsqueda de las revisiones sistemáticas identificadas.

- Evaluación de la calidad de los estudios cuantitativos y síntesis de la evidencia para cada pregunta, siguiendo la metodología propuesta por el SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)¹. Aunque existe una tendencia creciente al empleo del método GRADE²⁰ en las GPC, al tratarse de una actualización el grupo elaborador ha decidido mantener el método SIGN. Esta decisión se ha tomado principalmente porque un cambio de metodología exige la reevaluación, al menos parcial, de los estudios incluidos en la anterior versión. La evaluación de la calidad de los estudios cualitativos se realizó siguiendo el checklist de CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme*)² según la propuesta de Goldsmith et al. (2007)³.
- Formulación de recomendaciones basada en la “evaluación formal” o “juicio razonado” de SIGN. Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se resolvieron por consenso informal del grupo elaborador. Las recomendaciones basadas en la evidencia cualitativa se han señalado con una “Q”.
- Los colaboradores expertos participaron en la revisión y asesoramiento sobre apartados específicos de la guía y sus recomendaciones. Los revisores externos participaron en la revisión del borrador completo de la guía, siendo representantes propuestos por las diferentes sociedades científicas y asociaciones relacionadas con la depresión (ver la relación en el apartado de autoría) y por profesionales de reconocido prestigio a propuesta del grupo elaborador de la actualización.
- En el portal de GuiaSalud (<http://portal.guiasalud.es>) está disponible de forma detallada toda la información sobre el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsquedas bibliográficas, tablas de evidencia de los estudios seleccionados, etc.).

4. Definición, factores de riesgo y diagnóstico

4.1. Definición

La depresión se presenta como un conjunto de síntomas de predominio afectivo (tristeza patológica, apatía, anhedonia, desesperanza, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático, por lo que podría hablarse de una afectación global psíquica y física, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva^{13,21}.

La posibilidad diagnóstica de un trastorno depresivo se suele plantear a partir de datos observacionales poco específicos, como el deterioro en la apariencia y en el aspecto personal, enlentecimiento psicomotriz, tono de voz bajo, facies triste, llanto fácil o espontáneo, disminución de la atención, verbalización de ideas pesimistas (culpa, hipocondría, ruina...) alteraciones del sueño y quejas somáticas inespecíficas. La base para distinguir estos cambios patológicos de los ordinarios, viene dada por la persistencia de la clínica, su gravedad, y el grado de deterioro funcional y social.

Muchos casos de depresión son claramente apreciables en la práctica clínica, aunque resulte difícil establecer su autonomía diagnóstica respecto a otras entidades psicopatológicas. Así, por ejemplo, frecuentemente se percibe el trastorno depresivo asociado a ansiedad con diversas combinaciones sintomáticas en sus manifestaciones. La depresión también puede concurrir con el abuso de alcohol y otras sustancias, y con algunas enfermedades orgánicas cerebrales y sistémicas⁴. También es frecuente su asociación con trastornos de la conducta alimentaria y algunos trastornos de la personalidad²². Además, es más común entre personas con enfermedad física crónica y la relación entre ambas es recíproca, ya que los problemas físicos pueden exacerbar la depresión y a su vez la depresión puede afectar negativamente al curso de la patología física. La depresión también es un factor de riesgo para algunas patologías físicas, como es el caso de las enfermedades cardiovasculares²³.

La depresión se puede iniciar a cualquier edad, aunque su mayor prevalencia se produce entre los 15 y 45 años, por lo que tiene un gran impacto en la educación, la productividad, el funcionamiento y las relaciones personales^{14,21}. La sintomatología del trastorno puede ser distinta con la edad: los jóvenes muestran síntomas fundamentalmente comportamentales, mientras que los adultos mayores tienen con mayor frecuencia síntomas somáticos^{24,25}.

4.2. Factores de riesgo

La depresión es un proceso multifactorial y complejo cuya probabilidad de desarrollo depende de un amplio grupo de factores de riesgo, sin que hasta el momento haya sido posible establecer su totalidad ni las múltiples interacciones existentes entre ellos. Se desconoce el peso de cada uno de ellos en relación a las circunstancias y al momento de la vida en que se desarrolla²⁶.

La investigación de los factores de riesgo de la depresión cuenta con algunas limitaciones: primero, es difícil establecer diferencias entre los factores que influyen en el inicio y/o el mantenimiento de la depresión; segundo, muchos de los factores de riesgo interactúan de tal manera que podrían ser causas o consecuencias de la misma. Además, pocos estudios han valorado su grado de influencia²⁷.

Las variables que incrementan el riesgo de depresión se pueden clasificar en factores personales, sociales, cognitivos, familiares y genéticos.

Factores personales y sociales

La prevalencia e incidencia de los trastornos depresivos es mayor en mujeres que en hombres, comenzando en la adolescencia y manteniéndose en la edad adulta²⁷. Además, aunque la depresión es una importante causa de discapacidad tanto en hombres como en mujeres, se ha estimado que la carga de la depresión es 50% más alta en las mujeres que en los hombres²¹.

Las enfermedades crónicas, tanto físicas como mentales¹³ y la posible asociación con el consumo de alcohol y tabaco^{28,29} también son factores de riesgo importantes.

Los rasgos neuróticos de la personalidad se asocian con una mayor incidencia de casos y recaídas de depresión mayor^{30,32} y probablemente, aumentan la posibilidad de desarrollar depresión ante los acontecimientos adversos de la vida³³. También se asocian a otras formas de psicopatología, especialmente con los trastornos de ansiedad³². Los trastornos de ansiedad son en general factores de riesgo para el desarrollo del primer episodio de depresión mayor³⁰ y también la distimia se ha visto como un importante predictor del desarrollo posterior de un cuadro depresivo mayor³⁴.

Por otra parte, se ha observado que pacientes, fundamentalmente varones, con antecedentes de ataques de pánico, tienen mayor riesgo de desarrollar depresión mayor. Dicha correlación no se ha encontrado con otros trastornos mentales³⁵.

Se ha descrito una asociación entre migraña y depresión, de manera que los pacientes con depresión mayor presentaban mayor riesgo de sufrir migraña y a su vez, los que presentaban migraña (no otro tipo de cefalea) tenían mayor riesgo de depresión mayor³⁶. También, la presencia de enfermedad cardíaca y diversas patologías endocrinas, como la diabetes, el hipo o hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison y la amenorrea hiperprolactinémica, parecen aumentar el riesgo de depresión¹³.

Dentro del papel atribuido a las circunstancias sociales se ha destacado el bajo nivel de recursos económicos y las circunstancias laborales¹³. Las personas en desempleo y baja laboral presentan depresiones con mayor frecuencia³⁷. En un estudio de cohortes prospectivo publicado recientemente se desprende que las personas de los grupos socioeconómi-

cos y ocupacionales más desfavorecidos tienen índices más altos de depresión, indicando que el riesgo de depresión sigue un gradiente socioeconómico, especialmente cuando el trastorno es crónico³⁸.

El estado civil (estar soltero, divorciado o viudo) y el estrés crónico parecen relacionarse con una mayor probabilidad de desarrollar depresión¹³, y también se observa que la exposición a adversidades a lo largo de la vida está implicada en el comienzo de trastornos depresivos y ansiosos³⁹.

Factores cognitivos

La investigación sobre el papel de los factores cognitivos en la depresión se ha guiado predominantemente por el modelo de Beck, en el que los esquemas negativos, pensamientos automáticos, distorsiones cognitivas y creencias disfuncionales tienen un papel fundamental en el procesamiento de la información⁴⁰. Estos y otros factores como la reactividad cognitiva hacia los eventos negativos, el estilo rumiativo de respuesta y los sesgos atencionales se consideran claves en el desarrollo y mantenimiento de la depresión⁴¹.

Factores familiares y genéticos

Los descendientes de pacientes con depresión constituyen un grupo de riesgo tanto para enfermedades somáticas como para trastornos mentales⁴². Así, los familiares de primer grado de pacientes con trastorno depresivo mayor tienen el doble de posibilidades de presentar depresión que la población general⁴³, proporción también importante en los de segundo grado⁴⁴. El patrón de presentación del cuadro también puede ser diferente, encontrando como señal más temprana un trastorno de ansiedad⁴⁵. No obstante, estos estudios familiares por sí mismos no pueden establecer qué cantidad de riesgo proviene de los factores genéticos y qué cantidad del ambiente familiar compartido.

Uno de los acercamientos más frecuentes en la investigación de los genes implicados en el desarrollo de la depresión es el análisis del papel de las monoaminas. De entre todas las variantes genéticas estudiadas, un factor que podría influir en su desarrollo es la presencia de un polimorfismo del gen que codifica el transportador de la serotonina, lo que produciría una disminución del transporte de este neurotransmisor⁴⁶. Este gen podría ser un predictor de la respuesta al tratamiento antidepresivo⁴⁷.

El estudio PredictD, realizado en 6 países europeos y Chile en el ámbito de atención primaria, con el objetivo de realizar un algoritmo de predicción de riesgo de depresión, incluyó los siguientes factores: edad, sexo, nivel educativo, resultados de cribados previos de depresión, historia familiar de problemas psicológicos, salud física y mental, dificultades económicas y experiencias de discriminación⁴⁸. Actualmente este estudio está realizándose en España²⁷, junto con un ensayo clínico en el que se emplea el algoritmo para cuantificar el grado de riesgo⁴⁹.

4.3. Riesgo de suicidio

La depresión es uno de los factores más asociados a la conducta suicida^{50,51}. Se ha estimado que el riesgo de suicidio es cuatro veces mayor en las personas con depresión en comparación con la población general, y 20 veces mayor en el caso de la depresión grave⁵¹. Debido

a ello diferentes GPC de depresión recogen la importancia de la evaluación del riesgo de suicidio ante un paciente depresivo^{13,14}.

La conducta suicida es el resultado de la confluencia de distintas situaciones y factores que se combinan entre sí para generar un abanico que iría desde la ideación hasta el suicidio consumado. En la actualidad se considera que el suicidio se mueve a lo largo de un continuum de diferente naturaleza y gravedad, que va desde la ideación (idea de la muerte como descanso, deseos de muerte e ideación suicida) hasta la gradación conductual creciente (amenazas, gestos, tentativas y suicidio)⁵¹.

El riesgo de suicidio se puede incrementar durante el episodio de depresión y en el período de remisión parcial⁵². Algunos de los factores que se han asociado con mayor riesgo de suicidio en pacientes con depresión son: sexo masculino, historia familiar de trastorno mental, intento de suicidio previo, niveles más graves de depresión, presencia de desesperanza y trastornos comórbidos, especialmente ansiedad y abuso de alcohol y otras drogas⁵³. Otros factores que se han asociado al suicidio en pacientes con depresión son el trastorno límite de la personalidad y niveles altos de impulsividad y agresividad⁵⁴.

Cuando existe riesgo de suicidio en un paciente con depresión se recomienda considerar la derivación a atención especializada, de modo urgente cuando el riesgo es elevado (ver notas al algoritmo)⁵¹.

4.4. Diagnóstico

4.4.1. Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de depresión más utilizados, tanto en la clínica como en la investigación, son los de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) y los de la clasificación de la *American Psychiatric Association* (DSM)⁵⁵.

Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10)

La CIE-10⁵⁶ clasifica la depresión mayor dentro los trastornos del humor o afectivos (F30-F39). La categoría F32 incluye el episodio depresivo y la F33 la de trastorno depresivo recurrente, y la primera se subdivide a su vez en:

- F32.0 Episodio depresivo leve
- F32.1 Episodio depresivo moderado
- F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos
- F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos
- F32.8 Otros episodios depresivos
- F32.9 Episodio depresivo, no especificado

En cualquiera de los casos, el episodio depresivo debe tener una duración de al menos dos semanas y siempre deben estar presentes como mínimo dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión (tabla 1):

- ánimo depresivo
- pérdida de interés y de la capacidad para disfrutar
- aumento de la fatigabilidad

Tabla 1. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según CIE-10

A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.
B. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.
<p>C. Síndrome somático: alguno de los síntomas depresivos pueden ser muy destacados y adquirir un significado clínico especial. Habitualmente, el síndrome somático se considera presente cuando coexisten al menos cuatro o más de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras – Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta – Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual – Empeoramiento matutino del humor depresivo – Presencia de enlentecimiento motor o agitación – Pérdida marcada del apetito – Pérdida de peso de al menos 5 % en el último mes – Notable disminución del interés sexual

Fuente: Adaptado de OMS⁵⁶.

En la tabla 2 se exponen los criterios de gravedad de un episodio depresivo, según CIE-10.

Tabla 2. Criterios de gravedad de un episodio depresivo según CIE-10

<p>A. Criterios generales para episodio depresivo</p> <ul style="list-style-type: none"> – El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas. – El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.
<p>B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto, presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por las circunstancias ambientales y que persiste durante al menos dos semanas. – Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras. – Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad.
<p>C. Deben estar presentes uno o más síntomas de la lista, para que la suma total sea al menos de cuatro:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad. – Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva e inadecuada. – Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o cualquier conducta suicida. – Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilaciones. – Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición. – Alteraciones del sueño de cualquier tipo. – Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso.

D. Puede haber o no síndrome somático*

Episodio depresivo leve: están presentes dos o tres síntomas del criterio B. La persona con un episodio leve probablemente está apta para continuar la mayoría de sus actividades.

Episodio depresivo moderado: están presentes al menos dos síntomas del criterio B y síntomas del criterio C hasta sumar un mínimo de 6 síntomas. La persona con un episodio moderado probablemente tendrá dificultades para continuar con sus actividades ordinarias.

Episodio depresivo grave: deben existir los 3 síntomas del criterio B y síntomas del criterio C con un mínimo de 8 síntomas. Las personas con este tipo de depresión presentan síntomas marcados y angustiantes, principalmente la pérdida de autoestima y los sentimientos de culpa e inutilidad. Son frecuentes las ideas y acciones suicidas y se presentan síntomas somáticos importantes. Pueden aparecer síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios, retardo psicomotor o estupor grave. En este caso se denomina como episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. Los fenómenos psicóticos como las alucinaciones o el delirio pueden ser congruentes o no congruentes con el estado de ánimo.

Fuente: Adaptado de OMS⁵⁶. * Síndrome somático: ver tabla 1.

Clasificación de la American Psychiatric Association, quinta edición (DSM-5)

Recientemente se ha publicado la quinta edición del DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)⁵⁷. Esta nueva propuesta divide la anterior clasificación de “trastornos del estado de ánimo” en “trastornos depresivos” y “trastornos bipolares”. El DSM-5 no introduce cambios significativos respecto a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el episodio de depresión mayor, a excepción de las modificaciones y especificaciones para describir el estado clínico actual que se comentan a continuación. La característica esencial continúa siendo un período de al menos 2 semanas consecutivas en el que la persona manifiesta un mínimo de 5 síntomas de los cuales al menos 1 tiene que ser estado de ánimo depresivo y/o disminución del interés o placer por todas o casi todas las actividades (tabla 3). El cuadro depresivo mayor puede dividirse en leve, moderado o grave, con códigos específicos para la remisión parcial, total o no especificada (ver anexo 1).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de trastorno de depresión mayor según DSM-5

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de placer.
- (1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
 - (2) Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación)
 - (3) Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución del apetito casi todos los días
 - (4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 - (5) Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.
 - (6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 - (7) Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 - (8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
 - (9) Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

- | |
|--|
| B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. |
| C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. |
| D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. |
| E. Nunca ha habido un episodio maniaco o hipomaniaco. |

Fuente: *American Psychiatric Association. DSM-5*⁷.

Del resto de los criterios que conforman el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, los principales cambios son:

- Una reacción o proceso de duelo no excluye la existencia de un episodio depresivo mayor, indicando la conveniencia de valorar la presencia de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa.
- Se introduce el especificador “con características mixtas” que identifica los cuadros en los que coexisten síntomas depresivos con al menos 3 síntomas maníacos/hipomaniacos de un listado de 7. No obstante, las personas cuyos síntomas reúnan los criterios de manía o hipomanía, tendrán el diagnóstico de trastorno bipolar I o trastorno bipolar II, respectivamente.
- Otro especificador nuevo hace referencia a los cuadros de depresión mayor que cursan con síntomas ansiosos, en este caso la presencia de al menos 2 síntomas de ansiedad de un listado de 5 hacen a la persona tributaria del especificador “con ansiedad”.
- Se cambia la especificación “de inicio en el postparto” por la de “con inicio en el periparto” ampliándose la posible presencia de un cuadro de depresión mayor a la etapa de embarazo, además de las primeras 4 semanas del postparto contempladas anteriormente.
- Se traslada la especificación de “crónico” del trastorno depresivo mayor a los trastornos depresivos persistentes (distimia), de modo que, además de la distimia, se contempla la posibilidad de un trastorno depresivo mayor crónico o con episodios intermitentes, excluyéndose la exigencia que planteaba el DSM-IV-TR de que la persona no hubiese sufrido un episodio depresivo mayor durante los 2 primeros años de la alteración.

Esta guía de práctica clínica utiliza la clasificación y definiciones de depresión recogidas en la décima revisión de la CIE-10 (tablas 1 y 2) con los códigos F32 (episodios depresivos) y F33 (trastorno depresivo recurrente) y en la DSM-5 (tabla 6), con los códigos 296.2X (episodio único) y 296.3X (episodio recurrente). Tanto en la CIE-10 como en el DSM-5, la gravedad de los episodios se basa en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en el grado de deterioro funcional (los especificadores de gravedad de los criterios DSM-5 figuran en el anexo 1).

4.4.2. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del episodio depresivo debe orientarse a constatar si la etiología es idiopática o puede estar relacionada con otra patología médica, trastorno mental, consumo de drogas o alguna medicación prescrita.

En la tabla 4 se presentan las principales enfermedades que pueden manifestarse con sintomatología depresiva. Es importante tener en cuenta su posible presencia con el fin de realizar las pruebas pertinentes que orienten a estas patologías.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la depresión

Patologías médicas	Trastornos mentales
Endocrino/Metabólicas: Patología tiroidea (hipo e hipertiroidismo), diabetes, anemia severa, enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison, Porfiria	Trastorno angustia/ansiedad Trastorno obsesivo compulsivo Trastorno bipolar
Infecciosas: Tuberculosis, infección por virus del Epstein-Barr, VIH, sífilis terciarias	Distimia Trastornos adaptativos
Neurológicas: Enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, ictus, epilepsia.	Síntomas negativos de la esquizofrenia Consumo de tóxicos
Neoplasias: Carcinomatosis, cáncer páncreas.	
Otros: Lúes, dolor crónico	

Fuente: elaboración propia.

Además, existen drogas y fármacos que pueden causar sintomatología depresiva, por lo que también deberían tenerse en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial.

5. Perspectivas y experiencias de los pacientes con depresión y sus familiares

Existen diferentes estudios que han señalado aspectos importantes sobre cómo los pacientes entienden la depresión y cómo valoran la atención recibida. Contar con esta información es de gran importancia, puesto que la percepción de los pacientes sobre su enfermedad y los servicios de salud influye en gran medida en cómo acceden y se relacionan con el sistema sanitario^{58,59}.

En este apartado se incluye una revisión sistemática de estudios cualitativos sobre la experiencia de los pacientes con depresión y sus familiares y los principales resultados de un estudio cualitativo llevado a cabo como parte de esta GPC.

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles son las perspectivas de pacientes y familiares sobre la depresión y sus experiencias con la atención sanitaria prestada?

Revisión sistemática

Para realizar este apartado se actualizó la revisión sistemática sobre las experiencias de pacientes y sus familiares incluida en la guía del NICE¹³. En nuestra búsqueda bibliográfica se localizaron 3 revisiones sistemáticas posteriores, la de Alderson et al.⁵⁸, la de Chakrabarti et al.⁶⁰ y la de Johansson et al.⁶¹, así como 22 estudios cualitativos no incluidos en las revisiones anteriores, que analizaron diferentes aspectos sobre la percepción de la depresión y sus tratamientos.

La evaluación de la calidad de los estudios cualitativos se llevó a cabo mediante el checklist de CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme*)² y, siguiendo la propuesta de Goldsmith et al.³, se clasificaron como ++ (cumplimiento de todos o la mayoría de los criterios metodológicos), + (cumplimiento de alguno de los criterios) y – (cumplimiento de pocos o ningún criterio metodológico).

Los estudios incluidos han permitido extraer información sobre los siguientes temas:

- Conceptualización (síntomas, causas y repercusiones de la depresión).
- Evolución y recuperación.
- Experiencias con los servicios sanitarios y relación con los profesionales.
- Experiencias y perspectivas de las diferentes opciones terapéuticas.
- Estigma y culpa.
- Factores sociales y culturales.

- Papel de la familia.
- Visión de los familiares y allegados.

A continuación se exponen los resúmenes de evidencia, aunque los resultados se exponen detalladamente en un informe específico⁶².

Resumen de la evidencia

Conceptualización: síntomas, causas y repercusiones de la depresión	
Q++	Los pacientes entienden la depresión como un problema de manejo personal y como una parte más de su vida, más que como una enfermedad ^{13,58} y la atribuyen a una confluencia de distintos factores, entre los que destacan los problemas familiares o laborales/económicos y a la existencia de enfermedades crónicas ^{13,58,61,63,64} .
Q++	Los síntomas descritos por los pacientes abarcan la esfera emocional, cognitiva, motivacional, somática y conductual, incluyendo conducta suicida y dificultades en las actividades de la vida diaria y en los ámbitos social y laboral ^{58,65,66} .
Q+	Los pacientes identifican la fatiga y las dificultades en las relaciones personales como aspectos clave en su día a día ⁶⁷⁻⁶⁹ .
Q++	El estar deprimido tiene repercusiones negativas en el ámbito personal y familiar, así como en el social y profesional ⁵⁸ .
Evolución y recuperación	
Q+	Los pacientes entienden su depresión como un proceso de naturaleza cíclica y crónica, o como un proceso puntual, estos últimos pueden pedir ayuda o contactar con el sistema sanitario en menor medida ^{58,70,71} .
Q++	Entender la depresión y la sinceridad y responsabilidad con uno mismo y los demás son factores clave en la recuperación ¹³ .
Experiencia con los servicios sanitarios y relación con los profesionales	
Q+	La iniciativa para pedir ayuda y la relación con los servicios sanitarios en las personas deprimidas puede ser en gran parte explicada por la percepción del trastorno, sus actitudes y las creencias personales ^{59,71,72} .
Q++	Los pacientes identifican las siguientes barreras para el diagnóstico y tratamiento: barreras organizativas ^{13,73} , barreras relacionadas con los profesionales ^{13,58,73} y con los pacientes ^{13,71,74} .
Q++	La experiencia con los profesionales de atención primaria es positiva, aunque algunos pacientes expresaron dudas acerca de la capacidad del médico de primaria para evaluar su salud mental y plantearon problemas como la falta de tiempo ^{13,73,75} . Los pacientes también destacan su propia falta de habilidades a la hora de comunicar sus quejas al médico de familia ^{13,76} .

Q++	En España, las personas con depresión son atendidas en atención primaria, destacan la cercanía en el trato y el conocimiento continuado ante diferentes problemas de salud. Los pacientes tratados en salud mental, valoran la especialización de los psiquiatras, aunque su actividad se vincula en general a la prescripción de fármacos ⁷⁷ .
Tratamiento	
Q++	Los pacientes perciben la falta de psicoterapia como un problema en la atención a su depresión ^{13,77} y las personas con cuadros más graves y complejos son las que perciben la necesidad de psicoterapia a más largo plazo ¹³ .
Q++	Uno de los aspectos más valorados de la psicoterapia es el hecho de poder hablar y buscar solución a los problemas ⁵⁸ .
Q++	La mayoría de los pacientes tienen confianza en el tratamiento farmacológico ^{58,75} , aunque es frecuente que su prescripción dé lugar a sentimientos ambivalentes, cuya resolución es fundamental para la aceptación y adherencia al mismo ¹³ .
Q++	Algunos de los de los aspectos negativos del tratamiento farmacológico descritos por pacientes son las dudas acerca de su eficacia, los efectos secundarios, miedo a la dependencia y los síntomas de retirada ^{70,75,78} . Además, debido al estigma percibido y a los sentimientos de culpa, existe una tendencia a ocultar el tratamiento farmacológico ^{13,70} .
Q+	Las variables que se han asociado con la adherencia al tratamiento farmacológico son la satisfacción con el médico, actitudes positivas, alto nivel de información y reconocer la importancia de evitar las recaídas ⁷⁵ .
Q+	El proceso de suspender e iniciar la medicación, guiado por los profesionales, permiten al paciente llevar a cabo el automanejo de la enfermedad ⁷⁰ .
Q+	La información que se aporta a los pacientes sobre los tratamientos es un aspecto clave ⁷⁵ e Internet se percibe como un importante recurso ⁷⁹ .
Q+	En general existe evidencia de una actitud favorable hacia la TEC, aunque una minoría de pacientes son extremadamente críticos y con actitudes negativas ⁶⁰ .
Q+	Entre los beneficios señalados de la TEC destacaron la disminución de la sintomatología depresiva y de la ideación suicida ⁸⁰ . Entre los aspectos negativos planteados por los pacientes sobresalen la falta de información, las pérdidas funcionales asociadas a esta terapia, el miedo a los posibles daños cerebrales que pueda causar y los efectos secundarios, como la pérdida de memoria ^{60,80} .
Estigma y culpa	
Q++	El estigma percibido, los sentimientos de culpa y/o la negación del diagnóstico están muy asociados a las vivencias de los pacientes deprimidos y suponen una barrera al acceso a los cuidados y al tratamiento ^{13,58,74} .
Q++	El estigma tiene consecuencias directas en las relaciones familiares, sociales y laborales ^{58,69} .

Factores sociales y culturales	
Q+	Existen diferentes factores sociales y culturales que influyen en la percepción que tienen los pacientes de su patología e incluso en ocasiones son identificados como factores causales de su depresión. Entre estos factores, el sexo parece un aspecto clave, ya que existen diferencias en cómo los hombres y mujeres entienden su depresión, las causas que le atribuyen y cómo se contextualiza ^{61,64,72} .
Q+	La depresión tiene un gran impacto en el funcionamiento familiar y de pareja con independencia del sexo ⁸¹ .
El papel de la familia desde la perspectiva del paciente	
Q+	El papel de la familia es crucial, ya que aporta apoyo emocional, acompañamiento y ayuda en el proceso ⁸² , aunque también puede actuar como barrera al tratamiento cuando a la persona con depresión le resulta difícil comunicar sus sentimientos y síntomas ⁷⁴ y cuando no apoya el tratamiento con antidepresivos ⁷⁰ .
Q+	El que una persona esté deprimida tiene un gran impacto familiar, y para los pacientes es una situación difícil de manejar que provoca desesperanza e insatisfacción ⁸³ .
Perspectivas de la familia y allegados	
Q+	Estar deprimido genera en toda la familia muchas dificultades en la organización del día a día, una disminución de las actividades sociales e inestabilidad emocional ⁶⁷ .
Q+	Cada familia tiene que desarrollar sus propios mecanismos de afrontamiento. Algunas actividades como salir juntos o quedar con los amigos son beneficiosas y pueden mejorar el ambiente familiar ⁶⁷ .

Estudio cualitativo

En este apartado se incluyen los resultados de tres grupos focales, dos realizados con pacientes y uno con familiares. Cada grupo estuvo formado por 8 personas, por lo que en total participaron en el estudio 24 personas (16 pacientes y 8 familiares). Para reclutar a los participantes se utilizaron dos vías complementarias: por un lado el Servicio Galego de Saúde (atención especializada) y, por otro, la Federación de Asociaciones de Personas con Enfermedad Mental (FEAFES).

La metodología y resultados incluidos en este apartado se detallan en profundidad en un informe específico⁶².

Las sesiones tuvieron una duración de entre 90 y 120 minutos, aproximadamente. Se realizó un análisis del contenido de las transcripciones, con la finalidad de explorar los temas más representativos de la experiencia y vivencias asociados a la depresión. Para intentar dotar de la mayor objetividad posible a los resultados alcanzados se utilizó una doble estrategia de triangulación de datos y de investigadores. Por un lado, junto al análisis del discurso libre y la categorización de la información, se incluyeron tareas individuales

de lápiz y papel de naturaleza cuantitativa, que sirvieron como complemento de la información verbal y atenuaron posibles sesgos en el uso desigual de los turnos de palabra, así como posibles efectos de polarización, deseabilidad social y/o de liderazgo. Las sesiones fueron moderadas por dos investigadores diferentes, quienes transcribieron y categorizaron la información de forma independiente.

Como es propio de la metodología cualitativa, los resultados deben ser interpretados siempre con cautela, habida cuenta de las conocidas limitaciones muestrales de este tipo de estudios. No obstante, más allá de las carencias a nivel de validez externa, los resultados contribuyen a una mejor comprensión de la depresión, incorporando al conocimiento científico las experiencias y el sentir de los propios pacientes y familiares. Esta información primaria de naturaleza cualitativa constituye además un complemento necesario a la revisión sistemática realizada.

La perspectiva del paciente y sus familiares

La vivencia de la depresión

El concepto de depresión es complejo y relativamente confuso para los pacientes y familiares. Sin embargo, en general se identifican claramente los síntomas de la depresión, destacando la tristeza, anhedonia y apatía entre los más importantes. La ideación y conducta suicida se asocian a la gravedad de la depresión y se reconocen como parte inherente al episodio depresivo. La depresión tiene un gran impacto a nivel individual y familiar, con graves consecuencias en el ámbito laboral y social.

En general la depresión se entiende como una respuesta a un conjunto de factores y/o eventos vitales, más que como una entidad de carácter biomédico, y lo más frecuente es que se señale la existencia de un desencadenante o precipitante.

La depresión se vive como una enfermedad estigmatizante, tanto por pacientes como por familiares, y existe cierta tendencia a ocultar y negar el trastorno. Para algunos pacientes, “la depresión no tiene cura, mejora pero queda latente y puede rebrotar”

Un hallazgo adicional es que no se conoce bien la depresión, ni por parte del paciente ni por parte de su entorno más directo. La falta de información se traduce en impotencia, en la ausencia de pautas y estrategias a seguir, que no solo provoca un déficit de ayuda efectiva si no que agrava el problema.

“Es una enfermedad tremenda... Yo conozco la mía: es angustia, es temor, es no saber explicar lo que tengo, no encontrarme bien sin saber por qué.”

“Es desánimo, no saber lo que tienes..., no saber expresar lo que te pasa...”

“Esto es la depresión, pero los familiares a veces también estamos mal, a veces las personas con depresión no saben ni ellas mismas lo que tienen.”

“Hay gente que no valora lo que es la depresión. Hay mucha gente de tu alrededor que no lo entiende..., uno cuando está en casa intenta expresarlo con palabras y no lo entienden. Pero yo entiendo que no lo entiendan...”

“Yo era uno de los que se reían de las personas con problemas mentales y cuando me vi a mí mismo... Perdí el control de la situación, estaba

en un puesto de trabajo muy importante, y cuando la empresa se vino abajo, para mí era como que todo lo que era verdad desapareciese.”

“Te encierras en ti misma, no quieres saber de nadie. Se te meten cosas en la cabeza y te encierras, hasta que llega un punto que tienes que ir al médico. A mí me llevaron engañada... Pero es como luchar contracorriente.”

“No se comprende, muchas veces uno comunica que tiene depresión y ni se comprende, eso es un problema grave, y esto afecta a las personas que lo sufren porque encima se sienten incomprendidas...”

“Es duro para el que tiene el problema y también para los demás.”

“Mi hija se encierra en su habitación y no da explicación ninguna, y en casa ni una palabra... Cierra la puerta de un golpe y no hay nada más que hablar... Lo peor de todo es que yo no tengo nada que hacer.”

“Al principio piensas que no es nada, no hagas caso... Y no sabes comprenderlo, queremos dar consejos pero aún lo hacemos peor...”

“La primera dificultad es que la persona con depresión a veces no quiere ir...”

“Yo lo oculto, oculté siempre mi depresión...”

“Lo mío fue un episodio muy grave, con incluso tentativa de suicidio.”

“La depresión tiene que ver con los problemas que arrastras... los afrontas o te dejas llevar, está claro que la depresión es la forma en la que respondes a los problemas, no tienes ganas de nada, estás en todo el momento al borde de suicidio”

“Es no tener ganas de vivir, sentirte mal y que nadie te entienda, que te ignoren muchas veces...”

Valoración del proceso asistencial, tratamientos y profesionales

Con relación al proceso asistencial, la información extraída permite identificar 4 grandes procesos clave que requieren una atención particular: 1) entrada al sistema sanitario, 2) evaluación y diagnóstico, 3) tratamiento y 4) seguimiento.

Los servicios de atención primaria constituyen la puerta de entrada a los servicios de salud. Se ha detectado una enorme variabilidad por lo que se refiere al tiempo que el paciente tarda en acudir a éstos. Es importante señalar que la propia idiosincrasia del trastorno y su sintomatología (apatía, aislamiento, tristeza...), unida a las dificultades habituales del paciente y su entorno para reconocer y dar respuesta al problema, pueden provocar que el primer contacto con los servicios sanitarios tenga lugar más tarde de lo que sería deseable.

Como reacción inicial al diagnóstico son habituales sentimientos de incompreensión, impotencia y dificultad de aceptación. El diagnóstico suele ir asociado a un sentimiento de frustración, que genera conflictos familiares y dificultades en la convivencia y existe una dificultad en lograr iniciar el proceso terapéutico. Todos estos factores afectan psicológicamente y de forma importante tanto al propio paciente como al familiar/cuidador. Las demandas más importantes en este punto del proceso terapéutico tienen que ver con la

sensibilidad de los profesionales, el tiempo que se presta atención a los pacientes, la ausencia de información apropiada sobre el trastorno, las pautas a seguir y su manejo clínico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se destacan aspectos negativos (dependencia, efectos secundarios, sedación, entre otros) y positivos (disminuye la ansiedad, mejora la calidad del sueño, reduce las ideas negativas) y, aunque se considera crucial sobre todo en la fase aguda y parte importante en el curso y recuperación, se percibe una falta importante de información.

La psicoterapia en general se valora de forma muy positiva, y entre sus ventajas se destaca su papel terapéutico, la oportunidad de poder hablar y buscar formas de enfrentarse a la situación. No se destacan aspectos negativos, aunque no se considera el tratamiento idóneo para todas las personas y se pone de manifiesto que su eficacia depende de factores relacionados con los profesionales, como la capacidad y empatía.

El seguimiento se percibe como una parte clave del proceso, y sin embargo una de las más deficitarias. Tanto pacientes como familiares consideran que el seguimiento debiera ser más estrecho y servir para adecuar las estrategias terapéuticas. Además destaca la percepción de falta de coordinación entre los niveles asistenciales.

Algunos participantes destacan el papel de la atención privada, pero no se percibe como de mejor calidad, sino como una alternativa cuando la atención en el sistema público es deficiente.

Se destaca el papel de las asociaciones en la ayuda a los pacientes con trastornos mentales y específicamente a los pacientes con depresión, sobre todo cuando existen otros problemas asociados o patologías comórbidas.

En cuanto a la valoración general de los profesionales implicados en el manejo de la depresión, algunas aportaciones realizadas fueron que algunos psiquiatras se implican poco en el tratamiento y que su papel se ciñe a la prescripción de fármacos. Sobre el papel del psicólogo se subraya su aportación como guía, a través de pautas concretas, y se advierte cierto déficit en cuanto al volumen de profesionales en el sistema. Los médicos de atención primaria son considerados un pilar fundamental, aunque algunos pacientes se sienten más cómodos con la derivación a atención especializada cuando es necesario tratamiento. Una crítica común a todos los profesionales es la falta de tiempo, trato poco empático, falta de coordinación y que no tienen en cuenta a la familia. A pesar de esto, los profesionales implicados son bien valorados por parte de los pacientes.

“Yo primero fui al de cabecera y le expliqué. Yo soy filatélico y antes me pasaba horas y horas... Y ahora yo no tengo ilusión por lo que me gusta, y me derivó también al psiquiatra. Bueno mis síntomas eran claros: no tienes humor, ni moral, ni ganas de salir, estás en tu mundo...”

“Lo más importante es que las citas sean más seguidas y que no te den citas tan de vez en cuando, sobre todo cuando estás mal de verdad.”

“El médico a veces sólo recibe la información del paciente y hay otro punto de vista de los familiares que queda vacío.”

“Igual que hay citas para el paciente debería haber citas para el entorno.”

“A veces el familiar sólo se queda con la información que le facilita el paciente y no el médico.”

“El psiquiatra sólo sabe dar pastillas.”

“Para mí la psicoterapia es la parte fundamental del tratamiento, pero depende de la forma de trabajar de cada psicólogo...”

“El psiquiatra le dijo que podía compartir el tratamiento con el psicólogo y la verdad es que eso le vino muy bien.”

“El médico de cabecera medica contra la depresión sin derivar al especialista.”

“Yo creo que tienes que estar a gusto con la persona que te trata para conseguir un cambio.”

“En las recaídas me ha tratado el médico de cabecera y bien, con un tratamiento de 6 meses me fue bien, y a veces, si no va bien, ya sale de él, me manda a psiquiatría... Me parece que actúa muy bien...”

“Los profesionales tendrían que dar más información.”

“Mucha gente con depresión va a la privada. Yo fui al psicólogo privado y no me preguntó ni me ayudó más que en la seguridad social.”

Necesidades y demandas

La información obtenida a través de esta aproximación de naturaleza cualitativa permite identificar una serie de necesidades subyacentes por parte del paciente y su entorno familiar. Éstas se traducen en demandas concretas, que deben ser atendidas en la medida de lo posible por el sistema sanitario, en aras de una mejora continua del proceso asistencial:

1. Favorecer una labor más activa por parte los servicios de atención primaria, que hagan posible un diagnóstico precoz de la depresión, habida cuenta de las dificultades o resistencias que a menudo concurren por parte del paciente y/o su entorno familiar, para demandar asistencia sanitaria.
2. Favorecer mediante la información y la función pedagógica de los servicios de salud una *desestigmatización* progresiva de la depresión.
3. Sensibilizar a los profesionales de la importancia de mantener durante todo el proceso asistencial (especialmente en las fases iniciales) una actitud empática y humana con el paciente y su familia, fundamentales para que se establezca la confianza necesaria en los profesionales, que debe perdurar a lo largo de todo el proceso y que ha de favorecer una mayor adherencia y eficacia del tratamiento.
4. Mejorar la coordinación entre los profesionales de los diferentes niveles asistenciales, para una mejor supervisión y seguimiento de cada caso.
5. Tener en cuenta a la familia a lo largo del proceso asistencial, no sólo por las repercusiones e impacto de la depresión en el entorno familiar, sino también porque la familia constituye una fuente complementaria de información para una mejor evaluación y diagnóstico. Desde una perspectiva terapéutica el entorno familiar juega además un papel fundamental importante que debe ser gestionado adecuadamente, mediante la información y las pautas oportunas.

6. Potenciar la psicoterapia como tratamiento, de forma única o combinada al tratamiento farmacológico. La psicoterapia es claramente demandada por el propio paciente, que manifiesta la necesidad expresa de ser escuchado y orientado. El tratamiento exclusivamente farmacológico no responde a las necesidades y expectativas del paciente.
7. Mejorar el seguimiento del trastorno y de los factores psicosociales asociados, ajustando progresivamente el tratamiento farmacológico y la psicoterapia, incrementando si es necesario la frecuencia de las citas.
8. Para un mejor manejo de la depresión tanto por parte del paciente, como de su entorno familiar es fundamental que se responda adecuadamente a sus demandas de información del trastorno y su tratamiento, y que ésta se facilite de forma sencilla y clara.
9. Concebir el tratamiento de la depresión de una forma integral, no enfocada exclusivamente desde una perspectiva biomédica, sino también psicosocial y humana, intentando proporcionar la ayuda necesaria para la estabilización de la persona. En este punto el papel de las asociaciones se presume crucial.

Recomendaciones³

Q	En la evaluación de la depresión se recomienda tener en cuenta la heterogeneidad de su presentación, así como la percepción que el paciente tiene sobre sus síntomas y el trastorno.
Q	Se recomienda prestar especial atención a los aspectos que más afectan en el día a día de los pacientes con depresión y generan mayor impacto funcional.
Q	En la evaluación se deben tener en cuenta los aspectos sociodemográficos y culturales que puedan afectar al desarrollo o mantenimiento de los síntomas depresivos e influir en el tratamiento, como el sexo, la familia, la red social o el estigma percibido.
Q	Se debe explorar el significado y el impacto de la depresión en la familia del paciente y las posibles necesidades que puedan surgir, prestando especial atención a los niños, adolescentes y familiares dependientes a cargo del paciente con depresión.
Q	Se recomienda favorecer la comunicación de los sentimientos y emociones en un ambiente empático y basado en el respeto.
Q	Cuando se realiza un diagnóstico de depresión se aportará toda la información necesaria sobre el trastorno y las opciones de tratamiento y se promoverán explicaciones que reduzcan el sentimiento de culpa y el estigma.
Q	Se recomienda que el paciente y, contando con su consentimiento, también sus familiares y allegados, tengan un papel activo en la toma de decisiones sobre el tratamiento y el desarrollo del plan de cuidados.

Q	<p>Cuando se prescriba tratamiento farmacológico se explorará la percepción del paciente y se favorecerá una actitud positiva del mismo. Además, se realizará una adecuada monitorización de los efectos secundarios y de la evolución tanto de los síntomas como de la capacidad funcional. Asimismo, tras haber obtenido la autorización del paciente, se aclararán las dudas de los familiares para poder contar con su apoyo al tratamiento.</p>
Q	<p>La decisión de utilizar terapia electroconvulsiva debería tomarse de forma conjunta con el paciente y/o la familia, teniendo en cuenta factores como el diagnóstico, tipo y gravedad de los síntomas, historia clínica, balance riesgo/beneficio, alternativas terapéuticas y preferencias del paciente.</p>
Q	<p>En caso de ser necesaria la TEC, se recomienda hacer un especial énfasis en ofrecer toda la información necesaria, centrándose en la finalidad del procedimiento, los efectos secundarios y el plan de tratamiento.</p>
Q	<p>Se recomienda ofrecer apoyo al paciente y a su familia para el desarrollo de estrategias de afrontamiento. Se informará sobre la existencia de asociaciones para pacientes que puedan ser de ayuda y los recursos con los que pueda contar.</p>
<p>³ Las recomendaciones de este apartado cualitativo se han integrado con las de los apartados de evaluación y tratamiento, puesto que se plantean como un complemento a las recomendaciones derivadas de la evidencia cuantitativa.</p>	

6. Evaluación y cribado de la depresión

La evaluación de la depresión puede tener una finalidad diagnóstica, cuando el objetivo es comprobar la presencia o ausencia de unos criterios diagnósticos (habitualmente CIE o DSM), puede tener como objetivo realizar un cribado diagnóstico y/o realizarse con el fin de cuantificar la frecuencia y gravedad de los síntomas.

6.1. Evaluación de la depresión

Pregunta para responder:

- ¿Cómo se debe realizar la evaluación en la depresión?

Aunque la CIE y el DSM ofrecen un conjunto de criterios y síntomas a evaluar, estos requisitos diagnósticos deben emplearse para orientar la entrevista y el juicio clínico. La entrevista clínica es el procedimiento esencial en el diagnóstico de la depresión.

La evaluación de la depresión debe realizarse con un enfoque amplio y no debería basarse únicamente en el recuento de síntomas. Debido a que existen diferentes factores que pueden afectar al desarrollo, curso y gravedad de la depresión, algunas de las áreas a evaluar son^{13,14}:

- Caracterización del episodio: duración, número e intensidad de los síntomas, comorbilidad.
- Evaluación psicosocial (apoyo social y relaciones interpersonales).
- Grado de disfunción y/o discapacidad asociados.
- Respuesta previa al tratamiento.
- Riesgo de suicidio.

RS de
distintos tipos
de estudios
2++

La valoración del riesgo de suicidio es un aspecto clave debido a que la depresión mayor es uno de los trastornos mentales que más se asocia a la conducta suicida. Se ha estimado que las personas con depresión presentan un riesgo de suicidio 20 veces mayor que la población general^{84, 85}. Tal como se recoge en la GPC de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida, en la evaluación del riesgo de suicidio se deberá considerar principalmente⁵¹:

- Presencia de intentos de suicidio previos.
- Abuso de sustancias.
- Síntomas específicos como desesperanza, ansiedad, agitación e ideación suicida.
- Otros factores de riesgo como comorbilidad, cronicidad, dolor o discapacidad, historia familiar de suicidio, factores sociales y antecedentes de suicidio en el entorno.

RS de
distintos tipos
de estudios
1++, 2++, 3

El momento de la evaluación debería orientarse también al establecimiento de una adecuada relación y alianza terapéutica¹⁴.

RS de distintos tipos de estudios
4

Resumen de la evidencia

2++	<p>La evaluación de la depresión debe realizarse con un enfoque amplio y no basarse únicamente en el recuento de síntomas. Algunas áreas a evaluar son^{13,14}:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Características del episodio: duración, cantidad e intensidad de los síntomas, comorbilidad. – Evaluación psicosocial (apoyo social y relaciones interpersonales). – Grado de disfunción y/o discapacidad asociados. – Respuesta pasada al tratamiento. – Evaluación de la seguridad y del riesgo de suicidio.
2++	<p>La evaluación del riesgo de suicidio en la depresión es fundamental debido a su frecuente asociación^{84,85}.</p>
2++	<p>En la valoración del riesgo de suicidio es importante considerar⁵¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Presencia de intentos de suicidio previos y abuso de sustancias – Síntomas específicos como desesperanza, ansiedad, agitación e ideación suicida – Otros factores de riesgo como comorbilidad, cronicidad, dolor o discapacidad, historia familiar de suicidio, factores sociales y antecedentes de suicidio en el entorno.
4	<p>El momento de la evaluación también debe orientarse al establecimiento de una relación y alianza terapéuticas¹⁴.</p>

Recomendaciones

✓	<p>La entrevista clínica es el procedimiento esencial para el diagnóstico de la depresión. La CIE y el DSM ofrecen un conjunto de criterios consensuados sobre los que apoyarse.</p>
C	<p>Debido a la existencia de diferentes factores que pueden afectar al desarrollo, curso y gravedad de la depresión, se recomienda evaluar las siguientes áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Características del episodio: duración, número e intensidad de los síntomas, comorbilidad. – Evaluación psicosocial (apoyo social y relaciones interpersonales). – Grado de disfunción y/o discapacidad asociados. – Riesgo de suicidio. – Respuesta previa al tratamiento.

C	<p>Se recomienda evaluar el riesgo de suicidio en los pacientes con depresión mediante la valoración de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Presencia de intentos de suicidio previos, otros trastornos mentales comórbidos y abuso de sustancias. – Síntomas específicos como desesperanza, ansiedad, agitación e ideación suicida. – Otros factores de riesgo como enfermedad física, cronicidad, dolor o discapacidad, historia familiar de suicidio, factores sociales y antecedentes de suicidio en el entorno.
Q	En la evaluación de la depresión se recomienda tener en cuenta la heterogeneidad de su presentación, así como la percepción que el paciente tiene sobre sus síntomas y el trastorno.
Q	Se recomienda prestar especial atención a los aspectos que más afectan en el día a día de los pacientes con depresión y generan mayor impacto funcional.
Q	En la evaluación se deben tener en cuenta los aspectos sociodemográficos y culturales que puedan afectar al desarrollo o mantenimiento de los síntomas depresivos e influir en el tratamiento, como el sexo, la familia, la red social o el estigma percibido.
Q	Se debe explorar el significado y el impacto de la depresión en la familia del paciente y las posibles necesidades que puedan surgir, prestando especial atención a los niños, adolescentes y familiares dependientes a cargo del paciente con depresión.
Q	Se recomienda favorecer la comunicación de los sentimientos y emociones en un ambiente empático y basado en el respeto.
Q	Cuando se realiza un diagnóstico de depresión se aportará toda la información necesaria sobre el trastorno y las opciones de tratamiento y se promoverán explicaciones que reduzcan el sentimiento de culpa y el estigma.

6.2. Instrumentos de evaluación

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles son las escalas con mejores propiedades psicométricas para la evaluación de la depresión en el adulto?

En los trastornos depresivos se utilizan escalas y entrevistas con diferente grado de estructuración como instrumentos de medida de la gravedad de la depresión y de su respuesta al tratamiento. Tienen como objetivo la evaluación sintomática del paciente en un marco temporal determinado, permitiendo la gradación de cada ítem y obteniendo una puntuación final. No tienen una pretensión diagnóstica, que deberá realizarse a partir de la información psicopatológica obtenida de la entrevista clínica.

Aunque existen diferentes estudios que han puesto de manifiesto que en la práctica clínica no se emplean escalas de forma sistemática^{86, 87}, existe un creciente consenso sobre la pertinencia de su incorporación en la práctica clínica sobre todo para monitorizar la respuesta al tratamiento y la evolución de la depresión^{13, 14}.

RS de distintos tipos de estudios
3

Beck Depression Inventory

El Inventario de Depresión de Beck (BDI) es uno de los test más empleados⁸⁸ y cuenta con traducciones en castellano validadas en España para todas sus versiones, desde la original de 1961⁸⁹, pasando por la versión revisada de 1978 (BDI-IA)⁹⁰, hasta la versión más reciente de 1996 o segunda edición (BDI-II)⁹¹, adaptada por Sanz et al.⁹²⁻⁹⁵. El objetivo de este instrumento es detectar la presencia de síntomas depresivos y cuantificar su gravedad.

El BDI-II es un instrumento autoaplicado de 21 ítems y en cada uno de ellos la persona tiene que elegir, entre cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad, la frase que mejor describe su estado durante las últimas dos semanas. Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida y, tras sumar directamente la puntuación de cada ítem, se obtiene una puntuación total que varía de 0 a 63 (los puntos de corte para los distintos grados de depresión de la versión original y de la adaptación española se muestran en la tabla 5).

Respecto a la versión anterior (BDI-IA), el BDI-II reemplazó los ítems de pérdida de peso, cambio en la imagen corporal, preocupación somática y dificultades en el trabajo por otros de nueva creación (agitación, sentimientos de inutilidad, dificultad de concentración y pérdida de energía). Además, se modificaron los ítems de pérdida de apetito e insomnio para que pudieran evaluar tanto las disminuciones como los aumentos del apetito y sueño y se introdujeron modificaciones en varias de las afirmaciones usadas para valorar otros síntomas. Por otro lado, se extendió a dos semanas el marco temporal para medir la presencia e intensidad de los síntomas depresivos.

Tabla 5. Puntuaciones de corte y descriptores del BDI

	Mínima	Leve	Moderada	Grave
BDI-II original ⁹¹	0-13	14-19	20-28	>29
Adaptación española ⁹⁵	0-13	14-18	19-27	>28
APA 2000	0-9 (no depresión)	10-16	17-29	>30
NICE 2009	0-9 (no depresión)	10-16 (subclínica)	17-29 (leve-moderada)	>30 (moderada-grave)

Fuente: elaboración propia a partir de varias fuentes^{13, 91, 95}

Hamilton Rating Scale for Depression

La escala heteroaplicada de Hamilton para la depresión (HRSD o HAM-D, *Hamilton Rating Scale for Depression*)⁹⁶ fue diseñada para evaluar la intensidad o gravedad de la

depresión por clínicos, siendo una de las más empleadas para monitorizar la evolución de los síntomas depresivos, tanto en la práctica clínica como en la investigación. El marco temporal de la evaluación se corresponde con el momento en el que se aplica, excepto para algunos ítems, como los del sueño, que se refieren a los dos días previos.

La versión original está formada por 21 ítems y fue publicada en 1960⁹⁶. Existe una versión reducida realizada por el mismo autor de 17 ítems⁹⁷, otra versión de 24⁹⁸ y una de 6 ítems constituida por los ítems de humor deprimido, sentimientos de culpa, trabajo y actividades, inhibición, ansiedad psíquica y síntomas somáticos de la versión 17⁹⁹. La validación de la versión española de la escala fue realizada en 1986¹⁰⁰ y posteriormente se realizó la evaluación psicométrica comparativa de las versiones 6, 17 y 21¹⁰¹.

Sumando las puntuaciones de cada ítem, la escala de Hamilton proporciona una puntuación global de la gravedad del cuadro depresivo (los puntos de corte y los descriptores de los distintos grados de depresión se muestran en la tabla 6). También se puede obtener la puntuación de tres factores o índices, sumando las de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (ítems 9-11) y sueño (ítems 4-6). No existen puntos de corte definidos para las puntuaciones en estos índices.

La respuesta al tratamiento se define habitualmente como una disminución igual o mayor al 50% de la puntuación inicial, la respuesta parcial, entre el 25 y 49% y la no respuesta, como una reducción de menos del 25%¹⁰². Se considera que se ha alcanzado la remisión cuando la puntuación es ≤ 7 ¹⁰³.

Tabla 6. Puntos de corte y descriptores de la escala de Hamilton.

APA 2000	No depresión	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
NICE 2009	No depresión	Subclínica	Leve	Moderada	Grave
Puntuación	0-7	8-13	14-18	19-22	>23

Fuente: adaptado de NICE¹³

Montgomery Asberg Depression Rating Scale

La *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) es una escala heteroaplicada mediante entrevista que consta de 10 ítems que evalúan la gravedad de los síntomas depresivos¹⁰⁴. La escala debe ser administrada por un clínico, aunque existen versiones autoaplicadas que han demostrado una correlación moderada/buena con la versión heteroaplicada¹⁰⁵.

Los ítems incluyen tristeza aparente, tristeza referida, tensión interna, disminución de sueño, disminución de apetito, dificultades de concentración, laxitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas. La puntuación en cada ítem oscila entre 0 y 6 puntos y para asignar la puntuación, el clínico puede utilizar información de fuentes distintas al paciente. Frente a la HRSD presenta la ventaja de no estar contaminada por ítems que evalúan ansiedad, aunque sigue manteniendo varios ítems somáticos o vegetativos que dificultan su administración en pacientes con sintomatología física

predominante. El marco temporal de la evaluación se corresponde a la última semana o a los tres últimos días y la validación de la versión en español fue realizada en 2002¹⁰⁶.

Al igual que en el caso de la HRDS, la respuesta al tratamiento se define como una disminución igual o mayor al 50% de la puntuación inicial, la respuesta parcial, entre el 25 y 49% y la no respuesta, como una reducción de menos del 25%. Se considera que se ha alcanzado la remisión cuando la puntuación es $\leq 8-12$ ¹⁰².

La puntuación global se obtiene de la suma de la puntuación asignada en cada uno de los ítems, oscilando entre 0-60. No existen puntos de corte definidos pero los recomendados son los que figuran en la tabla 6¹⁰³.

Tabla 7. Puntos de corte recomendados y descriptores de la escala MADRS

	No depresión	Leve	Moderada	Grave
Puntuación de corte recomendados	0-6	7-19	20-34	35-60
Otros puntos de corte en ensayos clínicos	0-12	13-26	27-36	37-60

Fuente: adaptado de Bobes et al.¹⁰³

Brief Patient Health Questionnaire y preguntas de Whooley

El *Brief Patient Health Questionnaire* (PHQ-9)¹⁰⁷ es la versión autoaplicada del módulo de depresión del PRIME-MD (*Primary Care Evaluation of Mental Disorders Procedure*). Consta de 9 ítems que evalúan la presencia de síntomas depresivos (correspondientes a los criterios DSM-IV) presentes en las últimas 2 semanas. El diagnóstico de depresión mayor se sugiere cuando 5 de los 9 síntomas han estado presentes “más de la mitad de los días” en las últimas dos semanas y uno de los síntomas está relacionado con el estado de ánimo o anhedonia. El ítem de ideación suicida se considera positivo para el diagnóstico independientemente de su duración. El rango de puntuaciones es de 0-27 y cada uno de los ítems oscila de 0 (nunca) a 3 (más de la mitad de los días). Además añade una pregunta adicional para profundizar en el grado de interferencia de los síntomas en la vida diaria. Su versión validada al castellano ha demostrado similares propiedades que la versión original¹⁰⁸.

Tabla 8. Puntos de corte recomendados y descriptores del PHQ-9

	Síntomas depresivos mínimos o leves	Leve	Moderada	Grave
Puntos de corte	<10	10-14	15-19	20-27

Fuente: elaboración propia.

Las preguntas de Whooley¹⁰⁹ son los dos ítems referidos al estado de ánimo y anhedonia del PHQ-9 (“durante el pasado mes: ¿se ha sentido desanimado/a, deprimido/a o sin esperanza?” y “durante el pasado mes: ¿ha tenido poco interés o ha disfrutado poco haciendo cosas”), aunque en esta versión la respuesta es dicotómica (Sí/No) y tiene un

punto de corte de 1. Debido a sus propiedades psicométricas han sido recomendados para la identificación de la depresión en pacientes con factores de riesgo^{13,110}.

Otros cuestionarios

En la tabla 9 se presentan otros cuestionarios de uso frecuente en la evaluación de la depresión.

Tabla 9. Otros cuestionarios autoaplicados empleados en la evaluación de la depresión.

Instrumento	Ítems	Características	Punto de corte	Adaptación y validación al castellano
Zung Self-Rating Depression Scale (Zung, 1965) ¹¹¹	20	Cuantifica la frecuencia de los síntomas de depresión en 20 ítems. Los síntomas cognitivos y somáticos tienen gran peso (16 ítems).	50	Conde et al. (1970) ¹¹² ; Aragonés et al. (2001) ¹¹³
Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale (CES-D) (Radloff, 1977) ¹¹⁴	20	Está compuesto por 2 ítems que evalúan los diferentes síntomas de la depresión.	16	Soler et al. (1997) ¹¹⁵ ; Vázquez et al. (2007) ¹¹⁶

Fuente: elaboración propia

Resumen de la evidencia

3	Los cuestionarios de evaluación de la depresión pueden ser útiles en la ayuda al diagnóstico o al cribado, como instrumentos de valoración de la gravedad y de seguimiento clínico y de respuesta al tratamiento ^{13,14} .
3	Existen diferentes instrumentos que han demostrado poseer adecuadas propiedades psicométricas para la evaluación de la depresión. Entre los más empleados destacan: <ul style="list-style-type: none"> – Beck Depression Inventory: tanto su versión original⁸⁹, como sus actualizaciones BDI-IA⁹⁰ y BDI-II⁹¹, han sido adaptados y validados en castellano⁹²⁻⁹⁵. – Hamilton Rating Scale for Depression: existe adaptación y validación al castellano de su versión original^{96,100}, y análisis comparativos de las versiones de 6⁹⁹, 17⁹⁷ y 24 Items⁹⁸. – Montgomery Asberg Depression Rating Scale¹⁰⁴: existe versión validada en castellano¹⁰⁶.
3	Otras escalas frecuentemente empleadas son la Brief Patient Health Questionnaire (PHQ-9) ¹⁰⁷ , Zung Self-Rating Depression Scale ¹¹¹ o Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale (CES-D) ¹¹⁴ . Todas ellas cuentan con adaptación y validación al castellano ^{108,112,115,116} .

Recomendaciones

✓	Las escalas aportan una información complementaria en la evaluación, pero no pueden sustituir a la entrevista clínica.
D	Algunas de las escalas que podrían resultar útiles en la evaluación de depresión son la <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> (HRSD), la <i>Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i> (MADRS), el Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9) y el Inventario de depresión de Beck (BDI).

6.3. Cribado de depresión

Pregunta para responder:

- ¿La realización de un cribado mejora los resultados en salud en la depresión?

Un elevado porcentaje de pacientes con depresión no están correctamente diagnosticados ni tratados^{117,118}, por lo que algunos autores proponen la realización de cribados con el fin de asegurar su identificación y la prescripción del tratamiento adecuado. Sin embargo, no existe consenso en las recomendaciones de guías y organismos de diferentes países.

Por un lado, es importante plantearse si su realización mejora los resultados en pacientes con depresión y si debiera realizarse de forma amplia (toda la población, todos los pacientes que acuden a una consulta) o de forma limitada (únicamente aquellos pacientes en los que exista algún tipo de riesgo específico). Por otro lado, se ha criticado el bajo poder predictivo de los instrumentos utilizados para el cribado^{13,14}.

Existe evidencia del aumento en la identificación de casos de depresión en los programas de cribado, aunque estos programas por sí solos no producen una mejora en la evolución posterior de la depresión^{13,14,110,119}.

La *US Preventive Services Task Force* (2009)¹¹⁰ recomienda el cribado universal de depresión en atención primaria siempre y cuando se asocie a una confirmación posterior del diagnóstico y a un adecuado tratamiento y seguimiento. A su vez no recomienda el cribado cuando no se garantice un seguimiento posterior. Esta recomendación se basó en una revisión sistemática en la que se incluyeron 8 ECA que evaluaron la eficacia del cribado rutinario de depresión unido a una intervención posterior vs cribado sin intervención y un ECA que comparó diferentes variables de depresión en pacientes cribados y no cribados. También incluyeron estudios de diversa metodología sobre los efectos adversos del cribado, del tratamiento de la depresión y de las propiedades psicométricas de los diferentes instrumentos. Recomiendan que el profesional valore el método que considere adecuado según sus preferencias personales y las caracte-

RS de
distintos tipos
de estudios

1+

RS de distintos
tipos de
estudios

1+, 2+, 3

rísticas del paciente y del contexto, ya que no hay evidencia de la efectividad de las diferentes opciones. Proponen como alternativa el empleo de las dos preguntas sobre el estado de ánimo y anhedonia del *Primary Care Evaluation of Mental Disorders Procedure* (preguntas de Whooley¹⁰⁹: “durante el pasado mes, ¿te has sentido desanimado, deprimido o desesperanzado?” y “durante el pasado mes, ¿has sentido poco interés o has disfrutado poco haciendo las cosas?”). También plantean que la repetición del cribado podría ser eficaz en pacientes con historia de depresión, síntomas somáticos no explicados, trastornos mentales comórbidos, abuso de sustancias o dolor crónico, aunque no existe evidencia concluyente sobre el intervalo temporal óptimo.

La guía del NICE¹³, en su versión actualizada, se centró en la revisión sistemática de los instrumentos de evaluación de la depresión y en la identificación de casos, más que en el cribado rutinario de depresión. En sus recomendaciones hace especial énfasis en estar alerta ante la posible existencia de depresión, particularmente en los casos de historia pasada de depresión o enfermedad física asociada a déficit funcional. Para ello recomienda el uso de las dos preguntas de Whooley¹⁰⁹. En caso de que la respuesta a una de estas preguntas sea afirmativa, se recomienda realizar una evaluación psicopatológica y valorar la necesidad de tratamiento.

Recientemente la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (2013)¹¹⁹, publicó la actualización de sus recomendaciones del 2005 sobre el cribado de depresión en el adulto. Esta revisión, además de la evidencia previa, añade 5 estudios cuasiexperimentales (diseño pre-post) que evaluaron el efecto de un programa comunitario de depresión en la prevención del suicidio en mayores de 65 años. En esta actualización recomienda no realizar el cribado rutinario de depresión en personas sin síntomas de depresión aparentes, ni siquiera en los casos de presencia de factores de riesgo. Excluyen de esta recomendación a pacientes con depresión conocida y antecedentes previos de depresión. Sin embargo sugieren que los clínicos deben estar alerta ante la posibilidad de depresión, especialmente en pacientes con factores de riesgo, y valorar la presencia de este trastorno si además están presentes síntomas como insomnio, bajo estado de ánimo, anhedonia e ideación suicida.

Tanto la Task Force americana¹¹⁰ como la canadiense¹¹⁹ coinciden en que no existe evidencia sobre posibles efectos nocivos del cribado de depresión, aunque la canadiense plantea que los falsos-positivos podrían suponer un tratamiento innecesario y estigma¹¹⁹.

En la tabla 10 se resumen las recomendaciones de cribado realizadas por estas organizaciones.

RS de distintos tipos de estudios
1+, 2+, 3

RS de distintos tipos de estudios
1+, 2+, 3

RS de distintos tipos de estudios
1+, 2+, 3

Tabla 10. Recomendaciones de diferentes organizaciones sobre el cribado de depresión

Organización	Recomendación	Instrumento de cribado
US Preventive Services Task Force ¹¹⁰	Recomienda realizar el cribado de depresión en adultos en atención primaria, siempre y cuando se garantice la confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento.	Preguntas de Whooley ¹⁰⁹
UK National Institute for Health and Clinical Excellence ¹³	Recomienda estar alerta ante una posible depresión en personas con historia de depresión y enfermedad física crónica asociada a discapacidad.	Preguntas de Whooley ¹⁰⁹
Canadian Task Force on Preventive Health ¹¹⁹	Recomienda no realizar el cribado general rutinario de depresión en personas sin síntomas de depresión aparentes, ni siquiera en los casos de presencia de factores de riesgo. Excluyen de esta recomendación a pacientes con antecedentes de depresión. Los clínicos deben estar alerta ante la posibilidad de depresión, especialmente en pacientes con factores de riesgo, y valorar la presencia de este trastorno si además están presentes síntomas como insomnio, bajo estado de ánimo, anhedonia e ideación suicida.	No recomienda

Fuente: elaboración propia.

Recientemente se ha publicado un ECA llevado a cabo en España, en el que se evaluó la efectividad del cribado de depresión en pacientes de alto riesgo en atención primaria. Para ello se aleatorizó una muestra de médicos de familia al grupo intervención (n=35) o al grupo control (n=34). El grupo intervención recibió formación sobre el cribado de depresión y lo puso en marcha mientras que el grupo control llevó a cabo el manejo habitual. A los 6 meses se evaluó la efectividad de la intervención en una muestra de 3737 pacientes. No se encontraron diferencias en las tasas de detección ni tratamiento. Sin embargo, aunque la aceptabilidad del programa por parte de los clínicos fue buena, la adherencia a la implementación fue moderada, lo que podría explicar en parte los resultados¹²⁰.

ECA
1+

Resumen de la evidencia

1+	Existe evidencia del aumento en la identificación de casos de depresión en los programas de cribado, aunque estos programas por sí solos sin la aplicación de otras medidas posteriores, no producen una mejora en la posterior evolución de la depresión ^{13, 14, 110, 119} .
1+	No existe evidencia sobre los posibles efectos nocivos del cribado ^{110, 119} , aunque se ha planteado que los falsos positivos pueden suponer un tratamiento innecesario y favorecer el estigma ¹¹⁹ .
3	Aunque no existe evidencia de la superioridad de unos instrumentos psicométricos sobre otros, algunos autores consideran que las preguntas de Whooley sobre el estado de ánimo y anhedonia son las más apropiadas para realizar el cribado de depresión ^{13, 110} .

1+	La <i>US Preventive Services Task Force</i> ¹¹⁰ recomienda el cribado universal de depresión en atención primaria siempre y cuando se asocie a una confirmación posterior del diagnóstico y a un adecuado tratamiento y seguimiento.
1+	La guía del NICE recomienda estar alerta ante la posible existencia de una depresión mayor, particularmente en los casos de historia pasada de depresión o enfermedad física asociada a déficit funcional. Propone las preguntas de Whooley con un marco temporal de un mes y en caso de que al menos una de las dos sea afirmativa (sospecha de depresión), recomienda realizar una evaluación psicopatológica y valorar la necesidad de tratamiento ¹³ .
1+	La <i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> ¹¹⁹ recomienda no realizar el cribado rutinario de depresión en personas sin síntomas de depresión aparentes, ni siquiera en los casos de presencia de factores de riesgo. Excluyen de esta recomendación a pacientes con depresión conocida e historia previa de depresión. Sin embargo, recomiendan que los clínicos estén alerta ante la posibilidad de depresión, especialmente en pacientes con factores de riesgo, y valorar la presencia de este trastorno en pacientes con síntomas como insomnio, bajo estado de ánimo, anhedonia e ideación suicida.
1+	En un ECA llevado a cabo en nuestro país, en el que se evaluó la efectividad del cribado de depresión en pacientes de alto riesgo en atención primaria, se aleatorizó una muestra de médicos de familia al grupo intervención (n=35) o al grupo control (n=34). El grupo intervención recibió formación sobre el cribado de depresión y lo puso en marcha mientras que el grupo control llevó a cabo el manejo habitual. A los 6 meses se evaluó de forma transversal la efectividad de la intervención en una muestra de 3737 pacientes. No se encontraron diferencias en las tasas de detección ni tratamiento. Sin embargo, aunque la aceptabilidad del programa por parte de los clínicos fue buena, la adherencia a la implementación fue moderada, lo que podría explicar en parte los resultados ¹²⁰ .

Recomendaciones

B	En población general no se recomienda el cribado rutinario de depresión, ya que existen dudas razonables sobre su efectividad.
B	Se recomienda que los clínicos estén alerta ante la posibilidad de depresión, especialmente en pacientes con factores de riesgo, y que además presenten síntomas como insomnio, bajo estado de ánimo, anhedonia e ideación suicida.
B	Cuando en una exploración rutinaria en atención primaria se observe algún indicador de depresión, se recomienda emplear dos preguntas referentes al estado de ánimo y a la capacidad de disfrute para evaluar la posible presencia de patología depresiva. En caso de respuesta afirmativa, se recomienda realizar una adecuada evaluación psicopatológica.

7. Tratamiento

7.1. Modelos de atención a la depresión y principios generales de manejo

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la eficacia de los modelos de atención escalonada y colaborativa?

En las últimas dos décadas ha aumentado el interés por desarrollar diferentes modelos de atención a la depresión. Entre los factores más importantes que han impulsado la investigación en este ámbito están el reconocimiento de la depresión como una enfermedad crónica y discapacitante y la necesidad de promover enfoques asistenciales compartidos entre atención primaria y especializada^{13,121}. Aunque existen diversidad de modelos e intervenciones diseñadas para este fin, los modelos escalonados y los de atención colaborativa son quizás los más prometedores y por ello son los que se recogen en este apartado.

7.1.1. El modelo escalonado

Los modelos escalonados de tratamiento se han desarrollado con el objetivo de maximizar la eficiencia mediante la proporción de las intervenciones menos intensivas según el estado y evolución del paciente. A pesar de que el escalonamiento de las intervenciones según la complejidad y gravedad de las patologías está implícito en general en la atención sanitaria, los sistemas escalonados son un intento de formalizar un continuo en la atención prestada y mejorar la eficiencia¹³.

Se ha propuesto que este modelo es el adecuado para el manejo de la depresión por diferentes razones. Entre las más importantes se han destacado la evidencia de equivalencia de resultados entre intervenciones de diferente intensidad, la promoción del uso eficiente de los recursos y la aceptabilidad de la intensificación de intervenciones según la gravedad tanto por parte de los profesionales como de los pacientes¹²².

A pesar de que las aproximaciones escalonadas de manejo comparten un planteamiento similar, la implantación y organización de los modelos de atención escalonada depende de las características y asistencia concretas de cada sistema sanitario, pero es un modelo característico de los servicios públicos de salud donde la atención primaria constituye la puerta de entrada, como es en España¹²¹. Algunas de las premisas de las que parte este de modelo son la potenciación del trabajo multidisciplinar y la colaboración entre atención primaria y especializada. La atención se estratifica de modo que el primer escalón propuesto es la intervención menos intensiva en atención primaria, y en aquellos casos en los que no se consigue la respuesta adecuada tras intensificar la intervención, el nivel asistencial más apropiado sería el especializado¹²³.

Este modelo de tratamiento es habitualmente propuesto por el NICE, y en el caso de la depresión, tanto la guía sobre la depresión en el adulto como la de depresión en enfermedades crónicas han organizado sus recomendaciones de manejo según este modelo¹³. En España, también se ha propuesto como un modelo de organización de los servicios para el manejo de la depresión¹²³.

Sin embargo, a pesar su recomendación por parte de diferentes organizaciones, no existen muchos estudios que se hayan centrado específicamente en evaluar los resultados de su adopción. En general la evidencia de la efectividad de estos modelos en salud mental es limitada, aunque su inclusión como parte de modelos más complejos de atención colaborativa se ha asociado con mejores resultados en salud y prescripción de tratamientos^{13,121}. Fuera del ámbito de la salud mental, los modelos de atención escalonada han sido asociados con mejoras en salud en patologías complejas como el dolor crónico o la obesidad¹³.

RS de diferentes tipos de estudios
1+

Algunas de las consideraciones a tener en cuenta en la adopción de los modelos escalonados es la repercusión que puede tener el fracaso de las intervenciones iniciales en la posterior respuesta a otros tratamientos. Además, aunque se ha planteado que entre las fortalezas de este modelo está la alta aceptabilidad de los pacientes, existe evidencia de menores tasas de entrada en dos ensayos clínicos incluidos en la guía del NICE¹³. A pesar de estas críticas y de que la evidencia no es concluyente, se ha planteado que el modelo escalonado en el manejo de la depresión, continúa siendo uno de los modelos de prestación de servicios mejor desarrollado y que puede garantizar el acceso a tratamientos coste-efectivos, sobre todo cuando se implanta asociado a otras medidas encaminadas a garantizar entre otros aspectos, la evaluación regular y la facilitación del acceso a las intervenciones^{13,121}.

RS de diferentes tipos de estudios
1+

Figura 1: Modelo escalonado en el manejo de la depresión



Fuente: elaboración propia y adaptación de varias fuentes^{13,123}.

En nuestro contexto sanitario, la implementación de un modelo escalonado para la depresión unido a otras intervenciones como la formación de los profesionales, empleo de GPC, definición del papel de enfermería, psicoeducación de los pacientes, mejora de la comunicación entre atención primaria y especializada, entre otras se ha asociado con una mejora de los resultados clínicos en atención primaria¹²⁴. Otras intervenciones propuestas en el ámbito europeo también han obtenido buenos resultados en España, como es el caso del Programa Europeo Contra la Depresión, basado en intervenciones multinivel que intentan potenciar la colaboración en atención primaria y especializada^{125, 126}.

7.1.2. La atención colaborativa

Los modelos de atención colaborativa, basados en el *Chronic Care Model*, han sido aplicados para mejorar el manejo de la depresión en atención primaria, observándose su efectividad a la hora de mejorar el proceso asistencial y los resultados clínicos¹²⁷. Este modelo de atención potencia la intervención de las *care manager*, que generalmente son enfermeras, cuya función principal es mejorar el bienestar y la calidad de vida de las personas con depresión, planificando cuidados enfermeros en función de sus necesidades y realizar funciones de integración y coordinación de las intervenciones de los diferentes profesionales (médicos de familia, psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales y otros profesionales de la salud) para vertebrar una mejor asistencia sanitaria y calidad de cuidados al paciente.

La mayoría de las revisiones sistemáticas sobre atención colaborativa han puesto de manifiesto que estos modelos son más efectivos que la atención habitual y señalan mayor eficiencia cuando se combina con la atención escalonada. Sin embargo es necesario tener en cuenta que existe una gran diversidad en los estudios en cuanto a los modelos específicos evaluados, número y tipo de intervenciones y agentes implicados, por lo que continúa siendo difícil extraer conclusiones definitivas¹²¹.

RS, 1+

Recientemente en un metanálisis de 37 estudios que comparaban el abordaje de la depresión con el modelo colaborativo frente a la práctica habitual, los resultados demostraron la efectividad de este modelo en respuesta/remisión, adherencia al tratamiento, calidad de vida/estado funcional y satisfacción con la atención recibida¹²⁸. La efectividad de la intervención se debe a los siguientes factores comunes:

RS, 1+

- Inclusión de cambios organizativos y asistenciales en el sistema de prestación de servicios de salud.
- Desarrollo del rol de la enfermera, como gestora de casos y coordinadora de la atención.
- Continuidad del cuidado a través del seguimiento clínico del paciente.

En España se ha desarrollado la experiencia de la puesta en marcha de un programa multicomponente basado en los principios generales del modelo de atención al paciente crónico (modelo INDI, *Interventions for Depression Improvement*). El modelo se adapta a la organización de la atención a la depresión en el seno del equipo de atención primaria,

con una redefinición de roles profesionales y circuitos asistenciales y jugando la enfermería un papel fundamental. Los puntos clave del modelo INDI son: a) Plan de formación y elaboración de herramientas de apoyo (guía clínica, algoritmos) para la toma de decisiones de médicos y enfermeras; b) Papel de la enfermería: facilitar psicoeducación, tanto al paciente como a familiares y allegados; apoyo al paciente para su propia implicación en el proceso; participación en el seguimiento clínico; evaluación de la adherencia al tratamiento y de la aparición de efectos adversos; comunicación de la información al médico responsable del paciente; coordinación entre pacientes y servicios de atención primaria y especializada.

El modelo INDI ha sido evaluado mediante un ensayo controlado en el que se compararon sus resultados frente a la atención habitual de los pacientes con depresión observándose unas tasas de respuesta y de remisión de la depresión un 15-20% más altas en los pacientes atendidos según el modelo INDI desde los 3 meses y durante 1 año de seguimiento¹²⁴.

ECA , 1+

Estos mismos autores realizaron recientemente un análisis coste-utilidad del modelo INDI en comparación con la práctica clínica habitual, observando mejores resultados incrementales para la intervención, tanto de utilidad (0,045 AVAC adicionales) como de efectividad clínica (40,09 días libres de depresión, DLD)¹²⁹.

Estudio de evaluación económica

Resumen de la evidencia

1+	A pesar de que los modelos de atención escalonada han sido recomendados por diferentes organizaciones, no existen muchos estudios centrados específicamente en evaluar los resultados de su adopción en el manejo de la depresión. En general, la evidencia de su efectividad es limitada, aunque su inclusión como parte de modelos más complejos de atención colaborativa se ha asociado con mejores resultados en salud y de prescripción de tratamientos ^{13, 121} .
1+	La mayoría de las revisiones sistemáticas sobre atención colaborativa han puesto de manifiesto que estos modelos son más efectivos que la atención habitual y señalan mayor eficiencia cuando se combina con la atención escalonada. Sin embargo es necesario tener en cuenta que existe una gran diversidad en los estudios en los modelos específicos evaluados, el número y tipo de intervenciones y los agentes implicados, por lo que continúa siendo difícil extraer conclusiones definitivas ^{121, 128} .
1+	En España, el modelo INDI (<i>Interventions for Depression Improvement</i> , programa multicomponente basado en los principios generales del modelo de atención al paciente crónico) ha sido evaluado mediante un ensayo controlado aleatorizado en el que se compararon sus resultados frente a la atención habitual de los pacientes con depresión observándose unas tasas de respuesta y de remisión de la depresión un 15-20% más altas en los pacientes atendidos según el modelo INDI desde los 3 meses y durante 1 año de seguimiento ¹²⁴ . Este modelo también ha mostrado un favorable cociente coste-utilidad, con mejores resultados incrementales para la intervención, tanto de utilidad como de efectividad clínica ¹²⁹ .

Recomendaciones

Modelos de atención	
B	Se recomienda que el manejo de la depresión en el adulto se realice siguiendo un modelo de atención escalonada y de colaboración entre atención primaria y salud mental, de forma que las intervenciones y tratamientos se vayan intensificando según el estado y la evolución del paciente.
Recomendaciones generales de tratamiento	
✓	El tratamiento de la depresión en el adulto debería ser integral y abarcar todas las intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales y farmacológicas que puedan mejorar el bienestar y la capacidad funcional.
✓	El manejo de la depresión debería incluir psicoeducación, apoyo individual y familiar, coordinación con otros profesionales, atención a las comorbilidades y monitorización regular del estado mental y físico.
✓	La selección inicial de la modalidad y el ámbito de tratamiento se debería realizar en función de los hallazgos clínicos y de otros factores, como la historia previa, la disponibilidad de los tratamientos, la preferencia de los pacientes y la capacidad de apoyo y contención del entorno.
D^{GPC}	Se recomienda establecer un plan de seguimiento estructurado del paciente. La frecuencia de la evaluación y monitorización de síntomas debería realizarse en función de la gravedad del cuadro, comorbilidad asociada, cooperación con el tratamiento, apoyo social y frecuencia y gravedad de los efectos secundarios del tratamiento prescrito.
Q	Se recomienda que el paciente y, contando con su consentimiento, también sus familiares y allegados, tengan un papel activo en la toma de decisiones sobre el tratamiento y el desarrollo del plan de cuidados.
Q	Se recomienda ofrecer apoyo al paciente y a su familia para el desarrollo de estrategias de afrontamiento. Se informará sobre la existencia de asociaciones para pacientes que puedan ser de ayuda y los recursos con los que pueda contar.
D^{GPC}	Se recomienda apoyar la información verbal con documentos escritos cuando sea posible.

7.2. Tratamiento psicoterapéutico

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la eficacia de las diferentes intervenciones psicológicas en pacientes con depresión?

Según la *European Association for Psychotherapy* (EAP), la psicoterapia podría definirse como un tratamiento o intervención terapéutica integral, deliberada y planificada, basada en una formación amplia y específica en alteraciones del comportamiento, enfermedades o necesidades más amplias de desarrollo personal, relacionadas con causas y factores psicosociales y psicosomáticos. Para ello utiliza métodos psicoterapéuticos científicos, en una interacción de uno o varios individuos con uno o varios psicoterapeutas, con el objetivo de mitigar o eliminar los síntomas, cambiar actitudes y patrones de comportamiento alterados, y favorecer un proceso de madurez, desarrollo, salud mental y bienestar¹³⁰.

Existen diferentes modelos de psicoterapia que varían en aspectos como su fundamentación teórica y el nivel de desarrollo formal de sus técnicas. En las últimas décadas, la investigación en el campo de la psicoterapia ha ido en aumento y de forma paralela, las guías de práctica clínica sobre depresión son consistentes en la recomendación de su empleo, sobre todo de aquellas intervenciones desarrolladas específicamente para el tratamiento de la depresión^{13,131}.

Aunque existe consenso sobre los beneficios de la psicoterapia en la depresión del adulto, persiste el debate sobre la eficacia comparativa de los diferentes modelos existentes. Además, para algunos autores no está claro si los efectos de la psicoterapia podrían haber sido sobreestimados debido a sesgos de publicación. Así, un estudio meta-analítico examinó el tamaño del efecto de 117 ensayos clínicos con 175 comparaciones entre una psicoterapia y el control, evaluando además una serie de indicadores de sesgo de publicación. Los autores observaron que tras un ajuste por el sesgo de publicación (a través de medidas indirectas), el tamaño medio del efecto se redujo un tercio¹³².

Existen una serie de dificultades en los ensayos clínicos aleatorizados cuando se trata de comprobar y comparar la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos:

- La existencia de factores comunes a todos los tratamientos psicológicos (variables del terapeuta y del paciente, relación terapéutica), que si bien son factores esenciales de las psicoterapias, afectan potencialmente a los resultados obtenidos tanto en el grupo experimental como en el grupo control.
- Los tratamientos psicológicos no siempre están estandarizados por lo que pueden existir diferencias individuales y pequeñas variaciones que influyen en el resultado. No obstante, cada vez hay más manuales estandarizados de tratamiento.
- En la mayoría de los estudios el grupo de comparación sigue el tratamiento habitual o atención convencional, pero no se define de forma operativa, lo que dificulta la comparación entre grupos.

Además de las dificultades anteriormente citadas, un problema común a la investigación sobre los diferentes tratamientos en la depresión es que las medidas de resultados

suelen basarse en mejoras en determinadas escalas, no siempre las mismas, y en general se incluyen poco medidas de resultados que incluyan la funcionalidad del paciente.

Una reciente revisión sistemática¹³³ evaluó todos aquellos ensayos clínicos aleatorizados que comparasen una intervención psicoterapéutica (terapia cognitivo-conductual, terapia de resolución de problemas, terapia psicodinámica, entrenamiento en habilidades sociales, *counselling*, terapia interpersonal y activación conductual) con un grupo control (lista de espera, atención habitual o placebo) en adultos con depresión mayor. Los autores identificaron 198 estudios que incluyeron 15 118 pacientes y realizaron un metanálisis en el que integraron tanto evidencias directas como indirectas de los ensayos clínicos. Las siete psicoterapias fueron superiores a estar en lista de espera, con un tamaño de efecto entre moderado y alto. Sin embargo, los resultados no mostraron grandes diferencias al comparar las diferentes intervenciones entre ellas, ni entre formatos individuales y grupales. También observaron que, en general, los estudios de menor tamaño muestral y menos rigurosos metodológicamente encontraban mayores beneficios de la psicoterapia, siendo muchos de los incluidos de pequeño tamaño (solo 36 de los estudios tenían al menos 50 pacientes que recibiesen el mismo tratamiento).

RS, 1+

7.2.1. Terapias cognitivo-conductuales

La terapia cognitiva, desarrollada originalmente por A. T. Beck y formalizada a finales de los años 70 para ser aplicada en la depresión⁹⁰, ha resultado ser la modalidad de terapia psicológica más frecuentemente estudiada en este trastorno¹³⁴.

La intervención se centra en la modificación de conductas disfuncionales, pensamientos negativos distorsionados asociados a situaciones específicas y actitudes desadaptativas relacionadas con la depresión. El terapeuta adopta un estilo educativo, buscando la colaboración del paciente, de manera que pueda aprender a reconocer sus patrones de pensamiento negativo y reevaluarlo. Este enfoque requiere que el paciente practique sus nuevas habilidades entre sesiones mediante tareas para casa y ensaye nuevas conductas. Habitualmente la terapia cognitiva incluye más o menos técnicas conductuales; de ahí la denominación de terapia cognitivo-conductual (TCC). Por otra parte, bajo la denominación de TCC existe una gama diferente de intervenciones que comparten la asunción teórica básica de que la mayor parte de la conducta humana es aprendida y que la actividad cognitiva determina el comportamiento.

La TCC adopta un formato estructurado, es limitada en el tiempo y se basa en el modelo cognitivo-conductual de los trastornos afectivos. Ha sido evaluada en una diversidad de contextos (atención primaria, especializada, pacientes hospitalizados), comparada principalmente con tratamiento farmacológico y en diferentes muestras de pacientes¹³⁵. La duración más frecuente oscila entre 15-20 sesiones de 50 minutos y de frecuencia aproximadamente semanal, aunque también hay estudios que adoptan formatos más breves (entre 6-8 sesiones) y se asume que la duración de la terapia puede prolongarse en caso de mayor gravedad o comorbilidad asociada.

La TCC en formato grupal también es empleada en pacientes con depresión mayor. La TCC grupal es altamente estructurada y tiene un fuerte componente psicoeducativo. Suele organizarse en 12 sesiones de dos horas realizadas a lo largo de 8 semanas¹³.

La terapia cognitiva basada en la conciencia plena o *mindfulness* (*Mindfulness-based cognitive therapy, MBCT*) es una variante de la TCC en formato grupal, diseñada específicamente para la prevención de recaídas o recurrencias. Se desarrolla en 8 sesiones grupales de frecuencia semanal y dos horas de duración, centradas en la detección y el desarrollo de habilidades para hacer frente a las sensaciones corporales, pensamientos y sentimientos asociados a las recaídas¹³.

Eficacia

En este apartado, la guía del NICE¹³ incluyó 46 ECA de terapia cognitivo-conductual (TCC individual, TCC en formato grupal y MBCT) que la comparaban frente a fármacos antidepressivos, otras psicoterapias o lista de espera. También evaluaron la combinación de la TCC individual y antidepressivos frente a estos últimos. En nuestra posterior actualización se incluyeron 3 metanálisis sobre TCC individual, un metanálisis y 2 ECA sobre TCC de formato grupal y 4 ECA centrados en la MBCT.

TCC individual

La guía del NICE¹³ incluyó 16 ECA que evaluaron la eficacia de la TCC frente a diferentes fármacos en el tratamiento de la depresión mayor (fundamentalmente ISRS y ADT), mediante la medida de la reducción de los síntomas depresivos a través de cuestionarios. La mayor parte de los estudios se realizó en pacientes con depresión leve-moderada. Los resultados en las puntuaciones de las escalas BDI (*Beck Depression Inventory*) y HRSD (*Hamilton Rating Scale for Depression*) no fueron diferentes significativamente ni al finalizar el tratamiento ni al mes de seguimiento. Sin embargo, no se aportaron datos de tasas de respuesta ni de remisión del trastorno. A los 12 meses de tratamiento, tres estudios observaron cierta superioridad de la TCC sobre los antidepressivos en la puntuación de las escalas de depresión BDI y HRSD y un mayor riesgo de discontinuación de estos últimos. En un estudio también se observó que había menores tasas de recaídas para la TCC que para el tratamiento farmacológico al año de seguimiento. Dos estudios realizados en pacientes con depresión grave^{136, 137} no encontraron diferencias entre la TCC y el tratamiento antidepressivo farmacológico en las puntuaciones de las escalas de Hamilton y BDI, tanto al finalizar el tratamiento como a las 16 semanas.

RS, 1+

En comparación con otras psicoterapias, la guía del NICE incluyó cuatro estudios que compararon la TCC con la terapia interpersonal (TIP) sin encontrar diferencias clínicamente relevantes tanto en la escala BDI como en la HRSD al final del tratamiento, lo que sugiere que la TIP podría ser tan efectiva como la TCC en el tratamiento de

la depresión. La comparación entre la TCC y la activación conductual se evaluó en tres estudios sin encontrar diferencias clínicamente relevantes al final del tratamiento. Por último, dos estudios compararon la TCC con la terapia psicodinámica breve y uno con la terapia gestáltica, sin que se puedan establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia comparativa¹³.

En comparación con pacientes en lista de espera, NICE incluyó cuatro estudios de baja calidad que pusieron de manifiesto la efectividad de la TCC, tanto en escalas autoinformadas como heteroinformadas¹³.

RS, 3

La guía del NICE¹³ incluyó 9 estudios en los que se comparó el tratamiento combinado de TCC + antidepresivos frente a sólo antidepresivos. Los resultados mostraron que el tratamiento combinado tiene menor riesgo de discontinuación que los antidepresivos solos y que reduce de forma significativa la puntuación en escalas tanto autoaplicadas como heteroaplicadas. Sin embargo, la evidencia de eficacia del tratamiento combinado a 6 y 12 meses es limitada. En contraste con lo anterior, la guía del NICE¹³ no identificó ningún beneficio en añadir tratamiento farmacológico antidepresivo a la TCC, ni al finalizar el tratamiento, ni al mes de seguimiento.

RS, 1+

En nuestra actualización se han incluido tres metanálisis, realizados por el mismo primer autor, en los que se compara la TCC con el “tratamiento habitual”, la “no intervención” y la terapia interpersonal.

Jakobsen et al.¹³⁸ utilizaron la metodología Cochrane de revisiones sistemáticas, con metanálisis y análisis secuencial de los ensayos clínicos aleatorizados, para comparar los efectos de la TCC frente al tratamiento habitual (entendido como cualquier tratamiento no específico) en el trastorno depresivo mayor. Se incluyeron ocho ensayos (todos con alto riesgo de sesgo) que aleatorizaron un total de 719 participantes, todos ellos mayores de 17 años y con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Cuatro estudios aportaron resultados en la HRSD y otros cuatro en el BDI. El metanálisis con los datos de la escala de Hamilton mostró que la TCC, en comparación con el tratamiento habitual, reduce significativamente los síntomas depresivos. Sin embargo, el metanálisis, tanto con modelo de efectos fijos como de efectos aleatorios, de los datos del BDI no pudo confirmar los resultados previos. Para los autores, la TCC podría no ser un tratamiento efectivo del trastorno depresivo en comparación con el tratamiento habitual, siendo necesaria la realización de más ensayos aleatorios con bajo riesgo de sesgo, con aumento del tamaño de las muestras y con variables de resultado más relevantes clínicamente. Sin embargo, es preciso mencionar que existió una gran variabilidad en dichos tratamientos habituales.

Metanálisis,
1+

Con la misma metodología anterior, Jakobsen et al.¹³⁹ compararon los efectos de la TCC frente a la “no intervención” en el trastorno depresivo mayor. Se incluyeron 12 ensayos (todos con alto riesgo de sesgo) que aleatorizaron un total de 669 participantes, todos ellos mayores de 17 años y con un diagnóstico de depresión mayor. El metanálisis con los datos de la escala de Hamilton mostró que la TCC, en comparación con la no intervención, reduce significativamente los síntomas depresivos, aunque el análisis secuencial no pudo confirmar estos resultados. Por su parte, el metanálisis de los datos del BDI también mostró que la TCC reduce los síntomas depresivos, y en este caso, el análisis secuencial confirmó los resultados. Pocos ensayos informaron sobre remisión, ideación suicida, conducta suicida y efectos adversos, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos de comparación. Para los autores, la TCC podría ser un tratamiento efectivo de la depresión mayor, aunque estos resultados podrían estar sobreestimados debido al riesgo de errores sistemáticos y aleatorios. Por otra parte, los efectos de la TCC sobre la remisión, el suicidio, los eventos adversos y la calidad de vida no están claros. Para obtener conclusiones más firmes sería necesaria la realización de ensayos aleatorios con bajo riesgo de sesgo, que incorporaran periodos de seguimiento más prolongados y que evalúen los beneficios o perjuicios con variables de resultado clínicamente relevantes.

Metanálisis,
1+

Nuevamente, utilizando la metodología Cochrane de revisiones sistemáticas, Jakobsen et al.¹⁴⁰ compararon la terapia cognitivo-conductual con la terapia interpersonal en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Se incluyeron 7 ensayos (todos con alto riesgo de sesgo) que aleatorizaron un total de 741 participantes. El metanálisis de los cuatro estudios que presentaron resultados de la puntuación de la escala de Hamilton al finalizar el tratamiento no encontró diferencias significativas entre ambas intervenciones, al igual que el metanálisis con los datos del BDI. El análisis secuencial de los ensayos mostró que son necesarios más estudios para confirmar la existencia o no de un efecto diferencial. En ninguno de los ensayos se informó sobre efectos adversos.

Metanálisis,
1+

TCC en formato grupal

La TCC grupal cuenta con menor evidencia y la mayor parte se centra en depresión leve-moderada. La GPC del NICE incluyó cuatro estudios que evaluaron la TCC grupal (a través del programa *Coping with Depression Programme*) con estar en lista de espera o el tratamiento habitual, observando una reducción significativa en las puntuaciones en las escalas de depresión al final del tratamiento y a los 6 meses de seguimiento. Para la guía del NICE, la TCC de formato grupal podría ser un tratamiento efectivo en pacientes con depresión leve¹³.

RS, 1+

Feng et al.¹⁴¹ realizaron un metanálisis con el objetivo de determinar el efecto de la TCC grupal sobre el nivel de depresión y sobre el riesgo de recaídas. Para ello seleccionaron 32 ECA con unas puntuaciones de calidad de 6-8 sobre 10 (usando las *Cochrane Collaboration Guidelines*), que compararon la TCC grupal con un grupo control (no especificado y sin diferenciar controles activos y no activos, como estar en lista de espera). Al finalizar el tratamiento, la TCC grupal se asoció con una reducción de los síntomas en comparación con el grupo control, si bien el metanálisis mostró una heterogeneidad significativa entre los estudios. A los 6 meses, la TCC grupal se asoció nuevamente con una reducción de los síntomas depresivos, en comparación con el grupo control. Más allá de los 6 meses, la TCC en formato grupal no se asoció con un efecto persistente de reducción de los síntomas, aunque sí con una baja tasa de recaídas. Un análisis por subgrupos mostró que el efecto de la TCC grupal fue mayor cuando se comparó con los cuidados habituales que con la medicación, si la sesión duraba alrededor de una hora en comparación con sesiones más cortas, si se empleaban tareas para realizar en casa y en pacientes con depresión leve. Para los autores, la TCC en formato grupal tiene un efecto moderado sobre la intensidad de los síntomas depresivos cuando se mantiene hasta los 6 meses y un pequeño efecto sobre la tasa de recaídas cuando se prolonga más allá de los 6 meses.

Metanálisis,
1+

Un ensayo controlado por placebo de 10 semanas de duración aleatorizó 368 pacientes con depresión menor, distimia y depresión mayor leve-moderada a recibir sertralina (dosis flexibles hasta 200 mg/día), TCC grupal (una sesión individual y nueve grupales de 90 minutos), autoayuda guiada, sertralina o TCC grupal a elección del paciente o placebo. Se observó la superioridad de la sertralina frente al placebo y de la TCC grupal frente a la autoayuda guiada (los resultados de esta última fueron peores que cualquier otro tratamiento incluido el placebo)¹⁴².

ECA, 1+

Un ECA con seguimiento a cinco años también encontró que la terapia cognitiva breve en formato grupal (8 sesiones semanales de 2 horas) en pacientes en remisión tras una variedad de tratamientos, fue más eficaz en la prevención de recaídas que el tratamiento habitual¹⁴³.

ECA, 1+

Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT)

La guía del NICE¹³ incluyó dos ECA que evaluaron el tratamiento habitual en atención primaria frente a una combinación de dicho tratamiento con esta intervención psicoterapéutica. El tratamiento combinado mostró significativamente menor riesgo de recaídas y mayor riesgo de discontinuación. Otro ECA comparó la MBCT con tratamiento antidepresivo, con un efecto medio/moderado a la hora de reducir la puntuación de las escalas BDI y HRSD al mes y a los 15 meses de seguimiento a favor de la MBCT.

RS, 1+

En nuestra actualización se han incluido 4 ECA publicados en los últimos años sobre la MBCT como tratamiento del trastorno depresivo recurrente. En pacientes sin episodio depresivo actual pero con historia de al menos 3 episodios depresivos previos, la combinación MBCT + tratamiento habitual (que permitía fármacos antidepressivos) redujo de forma significativa el porcentaje de recurrencia/recaída a las 56 semanas, en comparación con el grupo tratamiento habitual. Además, en el grupo de tratamiento combinado se incrementó el tiempo hasta la primera recaída en comparación con el control¹⁴⁴. En otro estudio de diseño similar, los pacientes del grupo MBCT refirieron menos síntomas depresivos, ansiedad y rumiación e incrementaron sus habilidades de atención plena en comparación con el grupo de sólo tratamiento habitual¹⁴⁵. Ochenta y cuatro pacientes con criterios de remisión y al menos 2 episodios previos de depresión mayor fueron aleatorizados para continuar con tratamiento antidepressivo (citalopram, sertralina, venlafaxina o mirtazapina), abandonarlo y sustituirlo por 8 sesiones de MBCT o abandonarlo y sustituirlo por placebo¹⁴⁶. Tras la fase abierta del ensayo, los pacientes fueron clasificados en remisión estable o inestable, según mantuviesen o no una puntuación en la escala HRSD < 7 en los 5 meses entre la remisión inicial y la aleatorización, o si presentasen elevaciones ocasionales. En los casos de remisión estable no hubo diferencias entre los tratamientos en recaídas, mientras que entre los inestables, continuar con tratamiento farmacológico o sustituirlo por MBCT redujo en un 73% la probabilidad de recaída. Por último, otro estudio observó que la MBCT fue superior al tratamiento habitual en la reducción de la reactividad al estrés social, y las mejoras estuvieron mediadas por los síntomas depresivos¹⁴⁷.

ECA, 1+

7.2.2. Activación conductual

La activación conductual es una terapia estructurada y breve en la que se emplean diferentes técnicas conductuales encaminadas a lograr que el paciente con depresión aprenda a organizar su vida y cambiar su entorno para recuperar el reforzamiento positivo^{148, 149}.

La GPC del NICE¹³ incluyó 7 ECA que compararon la activación conductual con otras alternativas. Tres estudios no observaron diferencias clínicamente relevantes entre la activación conductual y la TCC en el BDI y HRSD al final del tratamiento. Frente al placebo, un estudio tampoco encontró diferencias significativas en la reducción de la puntuación de dichas escalas. Frente a otras intervenciones psicológicas, un estudio comparó la activación conductual con la terapia breve, observando un riesgo incrementado de discontinuación en el segundo grupo. Otro estudio la comparó con la terapia de apoyo, siendo las puntuaciones del BDI al final del tratamiento mejores para la activación conductual. Un único estudio evaluó la activación conductual frente al tratamiento antidepressivo farmacológico. Aunque la evidencia es limitada, los pacientes con depresión moderada-grave y tratamiento farmacológico presentaron menor riesgo de discontinua-

RS, 1+

ción sin diferencias significativas en las escalas de depresión. No se encontraron diferencias entre la activación conductual y los antidepresivos en términos de recaídas al año de tratamiento.

Por último, en un ECA realizado en pacientes con depresión grave y a tratamiento con antidepresivos, el añadir terapia de activación conductual fue más eficaz que continuar con los antidepresivos, tanto en mejoría de la sintomatología depresiva como de los niveles de funcionalidad laboral y social¹⁵⁰.

ECA, 1+

7.2.3. Terapia de solución de problemas

La asociación entre la depresión y el déficit de solución de problemas sociales es ampliamente reconocida. La terapia de solución de problemas (TSP) es una terapia estructurada y limitada en el tiempo que se centra en mejorar las estrategias de afrontamiento y el desarrollo de conductas para enfrentarse a problemas específicos¹³.

La GPC del NICE¹³ incluyó dos ECA sobre la TSP. Frente a placebo, produjo una reducción significativa en la puntuación de las escalas de depresión, tanto heteroaplicadas como autoaplicadas. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas cuando se comparó la TSP con antidepresivos o cuando la combinación de TSP y antidepresivos se comparó sólo con estos últimos.

RS, 1+

No se ha localizado ningún estudio posterior a la guía NICE.

7.2.4 Terapia incluyendo a la pareja

El abordaje psicoterapéutico incluyendo a la pareja es una intervención psicológica que tiene como objetivo ayudar a entender a los participantes la importancia de la interacción con los demás en el desarrollo y mantenimiento de los síntomas y por lo tanto, intenta cambiar la naturaleza de estas interacciones con la finalidad de conseguir relaciones basadas en el apoyo y la reducción del nivel de conflictos¹³. Aunque no es un tratamiento específicamente desarrollado para el tratamiento de la depresión, algunos autores destacan su indicación en la depresión por la influencia que la pareja puede tener en el inicio, mantenimiento o exacerbación y resolución de un episodio de depresión¹³.

La GPC de NICE¹³ incluyó 6 ECA en su revisión sistemática sobre la terapia de pareja. La mayoría de los estudios siguieron el modelo conductual aunque dos de ellos se basaron en la terapia interpersonal. En comparación con la lista de espera, dos estudios encontraron que la terapia de pareja redujo de forma significativa la puntuación de escalas de depresión autoaplicadas al final del tratamiento. En comparación con la TCC, dos estudios no observaron diferencias significativas en el riesgo de discontinuación o en las puntuaciones de las escalas BDI y HRSD al final del tratamiento o a los 6 meses. En comparación con la TIP incluyeron dos estudios de pequeño tamaño muestral, obteniéndose amplios intervalos de confianza que no permiten establecer resultados concluyentes.

RS, 1+

Un estudio posterior a la guía del NICE que comparó la terapia incluyendo a la pareja con la lista de espera en mujeres con depresión mayor o distimia, observó que esta modalidad psicoterapéutica es un tratamiento eficaz para la depresión y que mejora el malestar psicológico, la carga de la depresión y la implicación en el proceso¹⁵¹.

ECA, 1+

7.2.5. Terapia interpersonal

La terapia interpersonal fue desarrollada por Klerman y Weissman¹⁵² como tratamiento para la depresión, aunque su uso se ha extendido a otros trastornos mentales. Se centra en las relaciones actuales y en los procesos interpersonales y el objetivo es reducir los síntomas a través de la resolución o afrontamiento de áreas problemáticas.

Como ya se comentó en el apartado de las terapias cognitivo-conductuales, NICE¹³ incluyó cuatro estudios que compararon la TCC con la TIP sin encontrar diferencias clínicamente relevantes en las puntuaciones de escalas de depresión al final del tratamiento. Sólo un estudio comparó la TIP con el placebo, observando menor riesgo de discontinuación y una reducción significativa de las puntuaciones de escalas heteroaplicadas al finalizar el tratamiento. En comparación con los cuidados habituales en atención primaria (incluyendo medicación) cuatro estudios mostraron un efecto significativo de la TIP sobre las puntuaciones de escalas de depresión autoaplicadas al final del tratamiento, a los 3 meses y a los 9 meses de seguimiento. También se observó este efecto sobre escalas heteroaplicadas a los 3 meses y a los 9 meses. En un estudio, la combinación de TIP con antidepressivos disminuyó significativamente las puntuaciones de escalas heteroaplicadas cuando se comparó con la TIP sola. En otro estudio, el tratamiento combinado en comparación los antidepressivos mostró un efecto significativo en las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas al final del tratamiento. Dos estudios que compararon la TIP con el tratamiento antidepressivo no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el BDI y HRSD al final del tratamiento.

RS, 1+

Posteriormente a la guía del NICE se publicó un ECA cuyo objetivo fue evaluar el efecto de las preferencias de tratamiento en la eficacia de la TIP y del tratamiento farmacológico (escitalopram). Se puso de manifiesto que el grado de preferencia por el tratamiento se relaciona en ambos grupos con la eficacia del tratamiento¹⁵³.

ECA, 1+

7.2.6. Counselling

El *counselling* o consejo psicológico fue inicialmente desarrollado por Carl Rogers¹⁵⁴, aunque actualmente se ha convertido en un término más genérico que incluye diferentes intervenciones que tienen por objetivo dotar a las personas con capacidades que les permitan explorar, descubrir y buscar formas de bienestar.

La GPC del NICE¹³ incluyó 5 ECAs sobre *counselling* en comparación con antidepresivos, tratamiento habitual, TCC y diferentes variantes de la intervención. La evidencia encontrada es limitada y basada en pacientes con depresión mayor leve-moderada. Un estudio con algunas limitaciones metodológicas (diferencias en las características basales de los participantes) comparó la efectividad del *counselling* con los antidepresivos, sin encontrar diferencias significativas. Otro estudio comparó la combinación del *counselling* y los cuidados del médico de atención primaria con sólo estos últimos, sin encontrar diferencias. La comparación con la TCC se evaluó en un estudio, aunque el pequeño tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones sobre la efectividad relativa de los tratamientos. Dos estudios compararon dos modelos: en el primero, se comparó *counselling* centrado en el paciente con *counselling* centrado en las emociones, obteniendo mejores resultados esta última modalidad en el BDI; en el segundo se comparó la efectividad del *counselling* centrado en el paciente vs en el proceso, sin encontrarse diferencias significativas¹³.

RS, 1+

No se ha localizado ningún estudio posterior en la actualización.

7.2.7. Terapia psicodinámica breve

La terapia psicodinámica deriva del modelo psicodinámico/psicoanalítico, donde el paciente y el terapeuta exploran los conflictos actuales y pasados del paciente y se centran en su interpretación y trabajo sobre ellos^{13, 155}.

La guía del NICE¹³ incluyó 6 estudios sobre terapia psicodinámica breve. En comparación con fármacos antidepresivos, estos últimos mostraron una reducción significativa de las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas al final del tratamiento. Sin embargo, otro estudio de pequeño tamaño muestral no mostró diferencias significativas. Un estudio observó un elevado y significativo riesgo de discontinuación en pacientes tratados con terapia psicodinámica breve, al compararlos con aquellos tratados con activación conductual. En comparación con la lista de espera, un estudio mostró un efecto significativo de la terapia psicodinámica sobre las puntuaciones de escalas heteroaplicadas. El mismo estudio también mostró un efecto similar al compararla con la terapia de apoyo. Un estudio de seguimiento en pacientes con depresión menor o distimia observó que añadir terapia psicodinámica al tratamiento antidepresivo redujo significativamente las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas a los 24 meses y a los 48 meses, en comparación con el tratamiento farmacológico. Por último, en otro estudio se comparó la eficacia de la terapia psicodinámica en pacientes diagnosticados de depresión mayor con o sin trastorno de la personalidad comórbido, observándose más efectividad en este último caso, aunque el pequeño tamaño muestral no permite realizar conclusiones firmes.

RS, 1+

No se ha localizado ningún estudio posterior en la actualización.

7.2.8. Otras intervenciones psicoterapéuticas

Como parte del abordaje psicoterapéutico de la depresión, se han desarrollado otras intervenciones menos intensivas que requieren una menor frecuencia y duración en la participación de los profesionales, o la implicación de profesionales con menor nivel de especialización. Suelen incluirse en este grupo de intervenciones la terapia cognitivo-conductual computarizada (TCC-C) y la autoayuda guiada^{13, 156}.

En una directriz publicada por el NHS sobre la mejora del acceso a los tratamientos psicológicos, se agrupan todos estos tratamientos bajo el calificativo de terapias de baja intensidad y las definen como “aquellas que emplean enfoques menos complejos que la psicoterapia, en los que el contacto con los pacientes es más breve y que puede ser llevado a cabo por profesionales con menor grado de especialización, utilizando métodos no tradicionales como el teléfono o internet”¹⁵⁷. Según esta definición, la intensidad es definida por las siguientes características: la complejidad de la intervención, la duración del contacto con los profesionales, el nivel de cualificación de los mismos y el formato de la intervención¹⁵⁶. Otra definición de intervenciones de baja intensidad destaca su orientación al aumento del volumen de acceso a las mismas¹⁵⁸.

En esta revisión se incluyen los estudios en los que la TCC-C y la autoayuda guiada se emplean como tratamiento de la depresión o de sus síntomas, si bien la mayor parte de ellos son realizados con muestras de pacientes con depresión leve o con síntomas depresivos según alguna escala (usualmente BDI). Muchos de ellos se han llevado a cabo en el Reino Unido, como respuesta a una recomendación de investigación realizada por el NICE, y con materiales que, hasta donde conocemos, no han sido validados al castellano (por ejemplo el Programa *Beating the Blues*, que consiste en 8 sesiones de 50 minutos semanales de TCC-C).

Terapia cognitivo-conductual computarizada

La TCC-C es una intervención estructurada, de contenido similar a la TCC estándar, pero que se realiza mediante un ordenador con un CD-ROM, DVD o a través de Internet (TCC-C online)¹³. El contacto con los profesionales suele producirse en la introducción del programa, seguimiento y en momentos puntuales si es necesario.

La actualización de la guía del NICE incluyó 7 ECAs que compararon la TCC-C con TCC grupal, psicoeducación, lista de espera, tratamiento habitual y grupo de discusión. Los pacientes en estos estudios presentaban síntomas de depresión leve a moderada (BDI de 18-25), aunque solo aproximadamente la mitad tenían un diagnóstico formal de depresión mayor. La TCC fue un tratamiento eficaz en comparación con las intervenciones evaluadas, aunque en el metanálisis, al final del tratamiento presentó un tamaño del efecto moderado. La evidencia en el seguimiento es limitada, ya que solo dos de los estudios evaluados incluyeron seguimiento a los 12 meses y en estos estudios el tamaño del efecto fue pequeño¹³.

ECA, 1+

Posteriormente a la GPC del NICE, se localizaron 4 ECAs que evaluaron la eficacia de la TCC-C como tratamiento de la depresión en comparación con otras intervenciones y 2 ECAs en los que se evaluó el efecto de variables relacionadas con el terapeuta en la eficacia de la TCC.

En un ECA realizado en atención primaria, en el que se comparó la TCC-C por Internet con intervención de un terapeuta a tiempo real (cuando la persona está conectada puede contactar on line con el terapeuta) junto al tratamiento habitual frente a solo al tratamiento habitual, se encontraron mayores tasas de recuperación a los 4 y 8 meses en los pacientes que recibieron la TCC por Internet. La muestra estuvo formada por pacientes con diagnóstico de depresión según CIE-10 y puntuaciones en el BDI mayores de 14. Todos los pacientes fueron diagnosticados en las 4 semanas previas a la entrada en el estudio y ninguno había recibido tratamiento psicoterapéutico previo ni tratamiento antidepresivo en los tres meses anteriores¹⁵⁹.

ECA, 1+

En comparación con la lista de espera, dos formas de TCC-C (basada en la autoayuda guiada y terapia a través de correo electrónico), obtuvieron reducciones significativas en los síntomas de depresión. La respuesta a las dos formas de TCC-C fue muy similar entre sí¹⁶⁰.

ECA, 1+

En otro ECA llevado a cabo con pacientes con depresión mayor, se comparó la eficacia de la TCC-C frente a la terapia de solución de problemas realizada por Internet y frente a un grupo en lista de espera. Ambas terapias redujeron de forma eficaz los síntomas de depresión, aunque el programa basado en la solución de problemas obtuvo una mejoría más rápida que el basado en la TCC¹⁶¹.

ECA, 1+

El efecto de la individualización de la TCC-C fue evaluado en un estudio, comparado con la monitorización online. El tratamiento cognitivo por Internet individualizado (con adaptación de los contenidos) fue más eficaz que el tratamiento TCC-C por Internet estandar sobre todo en pacientes con mayor gravedad de la depresión mayor según criterios DSM-IV y en presencia de comorbilidad¹⁶².

ECA, 1+

En otro estudio se encontró que en comparación con la lista de espera, tanto la TCC-C con la participación de clínicos como la llevada a cabo por técnicos supervisados obtuvieron reducciones significativas de los síntomas de depresión mayor, medidos con el BDI-II y el PHQ-9¹⁶³.

ECA, 1+

Finalmente, un ECA comparó la TCC-C con dos modalidades de autoayuda basadas en la TCC. Los resultados pusieron de manifiesto una mejoría significativa en relación a la línea base en los tres grupos, tanto en los síntomas de depresión como en ansiedad, aunque no se obtuvieron diferencias significativas entre las diferentes intervenciones¹⁶⁴.

ECA, 1+

Autoayuda guiada

La autoayuda guiada es una intervención en la que se emplean diferentes materiales diseñados para mejorar los síntomas de depresión. El papel de los profesionales se centra en guiar y evaluar el impacto que la lectura de este material de autoayuda tiene en los pacientes. Para poder clasificar una intervención como autoayuda guiada, se considera que el contacto con los profesionales a lo largo de la intervención no debe ser mayor de 3 horas en total, o estar centrado en 3-6 contactos a lo largo de toda la intervención. Puede realizarse en formato individual, grupal o con apoyo por correo electrónico¹³.

La guía del NICE¹³ incluyó 16 ECAs sobre autoayuda guiada. En estos estudios se encontró que en general es una intervención eficaz en personas con síntomas subclínicos de depresión o depresión mayor leve. La autoayuda con apoyo individual de larga duración se investigó en dos estudios en los que no se encontró evidencia concluyente frente a un grupo control de pacientes en lista de espera y frente al tratamiento habitual. Sin embargo, cuando se comparó la autoayuda guiada de menor duración con la lista de espera, se encontró evidencia de eficacia en la reducción de síntomas de depresión. Sobre el formato grupal, se incluyeron solo dos estudios con datos insuficientes para extraer conclusiones definitivas. En cuanto a la autoayuda con apoyo por correo electrónico, existe evidencia derivada de 3 estudios sobre su eficacia al final del tratamiento, aunque a los 6 meses de seguimiento se observó un tamaño del efecto pequeño¹³.

RS, 1+

En un ECA posterior, la autoayuda guiada de corte psicodinámico realizada a través de Internet obtuvo mejores resultados en la mejora de sintomatología depresiva que un grupo control activo (que recibió psicoeducación y apoyo por Internet)¹⁶⁵.

ECA, 1+

En un estudio, que comparó la autoayuda guiada realizada a través de Internet con y sin contacto con los profesionales y la lista de espera, se encontró una reducción significativa en ambos grupos de tratamiento en los síntomas de depresión, y no en el grupo en lista de espera. La mejoría se mantuvo a los 6 meses post-tratamiento. Este estudio sugiere que la eficacia de la autoayuda puede mantenerse con y sin contacto con los profesionales¹⁶⁶.

ECA, 1+

La autoayuda guiada y la relajación unidos al tratamiento habitual mejoraron significativamente los síntomas depresivos medidos con la HRSD y las distorsiones cognitivas como rumiación y sobregeneralización. No se encontraron diferencias entre ambas intervenciones (tratamiento habitual+autoayuda vs tratamiento habitual+relajación)¹⁶⁷.

ECA, 1+

Prevención de recaídas

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar el papel de la TCC-C y la autoayuda guiada en la prevención de recaídas¹⁵⁶. En esta revisión se tuvieron en cuenta otras intervenciones que aunque requieren la intervención de un especialista en salud mental se aplican en formato breve (menos de 6 horas de contacto con el paciente). Incluyeron 14 estudios publicados y 3 en marcha, de los que 10 evaluaron MBCT en formato breve y el resto intervenciones basadas en la TCC. Sin embargo los estudios incluidos fueron muy heterogéneos teniendo en cuenta su metodología y encontraron diferentes resultados en términos de eficacia de estas intervenciones, por lo que no se pueden establecer conclusiones sólidas¹⁵⁶.

RS, 1+

En un ECA posterior que evaluó el efecto de la TCC-C sobre la prevención de recaídas en pacientes con depresión mayor en remisión parcial, se encontró que la tasa de recaídas fue menor en el grupo TCC-C que en el grupo control (contacto por correo electrónico con un terapeuta)¹⁶⁸.

ECA, 1+

Resumen de la evidencia

1+	En una revisión sistemática que evaluó todos aquellos ensayos clínicos aleatorizados que compararon una intervención psicoterapéutica (terapia cognitivo-conductual, terapia de resolución de problemas, terapia psicodinámica, entrenamiento en habilidades sociales, counselling, terapia interpersonal y activación conductual) con un grupo control (lista de espera, atención habitual o placebo) en adultos con depresión mayor, se encontró que las psicoterapias fueron superiores a estar en lista de espera, con un tamaño de efecto moderado-alto. Sin embargo, los resultados no mostraron diferencias al comparar las diferentes intervenciones entre sí, ni entre formatos individuales y grupales ¹³³ .
Terapias cognitivo-conductuales	
1+	La TCC obtuvo puntuaciones similares al tratamiento farmacológico antidepresivo (fundamentalmente ISRS y ADT) en las escalas HRSD y BDI, tanto al finalizar el tratamiento como al mes de seguimiento, mientras que a los 12 meses de tratamiento se observó cierta superioridad de la TCC ¹³ .
1+	La TCC presentó menor riesgo de discontinuación, en términos de abandono precoz del tratamiento, que el tratamiento antidepresivo farmacológico, y menores tasas de recaídas al año de seguimiento ¹³ .
3	No se encontraron diferencias entre la TCC y la terapia interpersonal o la activación conductual en las escalas HRSD y BDI al final del tratamiento. No se pueden establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia relativa de la TCC frente a la terapia psicodinámica breve ¹³ .

3	En comparación con pacientes en lista de espera, la TCC fue más efectiva tanto en escalas autoinformadas como heteroinformadas ¹³ .
1+	El tratamiento combinado de TCC + antidepresivos tiene menor riesgo de discontinuación que los antidepresivos solos y reduce de forma significativa la puntuación en escalas tanto autoaplicadas como heteroaplicadas. Sin embargo, no se observó ningún beneficio en añadir tratamiento antidepresivo a la TCC al finalizar el tratamiento o al mes. La evidencia de eficacia del tratamiento combinado a 6 y 12 meses es limitada ¹³ .
1+	Un metanálisis y análisis secuencial de ensayos clínicos aleatorizados comparó los efectos de la TCC frente al tratamiento habitual en la depresión mayor y mostró que la TCC redujo significativamente los síntomas depresivos medidos con la escala de Hamilton, pero no con el BDI ¹³⁸ .
1+	Otro metanálisis y análisis secuencial de ensayos clínicos aleatorizados comparó los efectos de la TCC frente a la no intervención en el trastorno depresivo mayor y mostró que la TCC redujo significativamente los síntomas depresivos medidos con la escala de Hamilton, aunque el análisis secuencial no pudo confirmar estos resultados. Con la escala BDI se observó una reducción significativa en las puntuaciones, confirmando los resultados del análisis secuencial ¹³⁹ .
1+	Otro metanálisis comparó la TCC con la TIP en el tratamiento de la depresión mayor, sin diferencias en la puntuaciones de la escalas de HRSD ni BDI, al finalizar el tratamiento. El análisis secuencial de los ensayos mostró que son necesarios más estudios para confirmar la existencia de un efecto diferencial ¹⁴⁰ .
1+	La TCC en formato grupal (programa <i>Coping with Depression Programme</i>), en comparación con estar en lista de espera o tratamiento habitual, redujo significativamente la puntuación de escalas de depresión al final del tratamiento y a los 6 meses de seguimiento ¹³ .
1+	Un metanálisis observó que la TCC grupal se asoció con una reducción de síntomas de depresión al finalizar el tratamiento (con heterogeneidad significativa) y a los 6 meses, en comparación con el grupo control. Más allá de los 6 meses, la TCC en formato grupal no se asoció con un efecto persistente de reducción de los síntomas. Sin embargo se asoció con una baja tasa de recaídas ¹⁴¹ .
1+	Un ensayo controlado de 10 semanas de duración aleatorizó 368 pacientes con depresión menor, distimia y depresión mayor leve-moderada a recibir sertralina, TCC grupal, autoayuda guiada, sertralina o TCC grupal a elección del paciente o placebo. La eficacia global se midió mediante escalas de depresión, observándose la superioridad de la sertralina frente al placebo y de la TCC grupal frente a la autoayuda guiada ¹⁴² .
1+	Un ECA con seguimiento a cinco años encontró que la terapia cognitiva breve en formato grupal en pacientes en remisión tras una variedad de tratamientos, fue más eficaz en la prevención de recaídas que el tratamiento habitual ¹⁴³ .
1+	El tratamiento combinado de <i>Mindfulness-based cognitive therapy</i> (MBCT) con el tratamiento habitual del médico de atención primaria mostró significativamente menor riesgo de recaídas y mayor riesgo de discontinuación, en comparación con el tratamiento habitual ¹³ .

1+	La comparación de MBCT con tratamiento antidepresivo farmacológico mostró un efecto entre medio y moderado a la hora de reducir la puntuación de las escalas de depresión al mes y a los 15 meses de seguimiento a favor de la psicoterapia ¹³ .
1+	En dos ECA, la combinación de MBCT + tratamiento habitual (que permitía fármacos antidepresivos) redujo de forma significativa el porcentaje de recurrencia/recaída a las 56 semanas, en comparación con el grupo tratamiento habitual ¹⁴⁴ y los pacientes refirieron menos síntomas depresivos, ansiedad y rumiación e incrementaron sus habilidades de atención plena en comparación con el grupo de sólo tratamiento habitual ¹⁴⁵ . En otro estudio ¹⁴⁶ , continuar con tratamiento farmacológico o sustituirlo por MBCT redujo en un 73% la probabilidad de recaída. Por último, la MBCT fue superior al tratamiento habitual en la reducción de la reactividad al estrés social y que las mejoras en la reactividad emocional estuvieron mediadas por los síntomas depresivos ¹⁴⁷ .
Activación conductual	
1+	No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la puntuación de escalas de depresión, tanto autoaplicadas como heteroaplicadas, entre la activación conductual y la TCC o el placebo, al final del tratamiento ¹³ .
1+	En comparación con la terapia breve, la activación conductual tiene menor riesgo de discontinuación y frente a la terapia de apoyo, obtuvo mejores resultados en las puntuaciones de la escala BDI al final del tratamiento ¹³ .
1+	En pacientes con depresión moderada-grave, no se encontraron diferencias significativas entre la activación conductual y el tratamiento antidepresivo en el riesgo de discontinuación, puntuaciones en las escalas de depresión o número de recaídas al año de tratamiento ¹³ .
1+	La activación conductual fue más eficaz que el tratamiento habitual en atención primaria, tanto en la mejoría de la sintomatología depresiva como en los niveles de funcionalidad laboral y social ¹⁵⁰ .
Solución de problemas	
1+	La terapia de solución de problemas, en comparación con placebo, redujo significativamente la puntuación de escalas de depresión heteroaplicadas o autoaplicadas. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas cuando se comparó con antidepresivos o cuando la combinación de terapia de solución de problemas se comparó sólo con estos últimos ¹³ .
Terapia incluyendo la pareja	
1+	En comparación con la lista de espera, dos estudios encontraron que la terapia incluyendo a la pareja redujo de forma significativa la puntuación de escalas de depresión autoaplicadas al final del tratamiento ¹³ .

1+	En comparación con la TCC, dos estudios no observaron diferencias significativas en el riesgo de discontinuación o en las puntuaciones de escalas de depresión al final del tratamiento (BDI o HRSD) o a los 6 meses (BDI). En comparación con la TIP, los resultados no son concluyentes ¹³ .
1+	En comparación con estar en lista de espera, la terapia incluyendo a la pareja en mujeres con depresión mayor o distimia mejora el distrés psicológico, la carga de la depresión y la implicación en el proceso ¹⁵¹ .
Terapia interpersonal	
1+	La guía del NICE incluyó cuatro estudios que compararon la TCC con la TIP sin encontrar diferencias clínicamente relevantes en las puntuaciones de escalas de depresión al final del tratamiento ¹³ .
1+	Sólo un estudio comparó la TIP con el placebo, observando un menor riesgo de discontinuación y una reducción significativa de las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas al finalizar el tratamiento ¹³ .
1+	En comparación con los cuidados habituales en atención primaria (incluyendo medicación), cuatro estudios mostraron un efecto significativo de la TIP sobre las puntuaciones de escalas de depresión autoaplicadas al final del tratamiento y a los 3 y 9 meses de seguimiento, y sobre escalas heteroaplicadas a los 3 y 9 meses ¹³ .
1+	Dos estudios que compararon la TIP con el tratamiento antidepresivo farmacológico no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las escalas BDI y HRSD al final del tratamiento ¹³ .
1+	En un estudio, la combinación de TIP más antidepresivos disminuyó significativamente las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas cuando se comparó con la TIP sola, y en otro, el tratamiento combinado en comparación con sólo antidepresivos mostró un efecto significativo en las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas al final del tratamiento ¹³ .
1+	Un ECA realizado con el objetivo de evaluar el efecto de las preferencias de tratamiento en la eficacia de la TIP y del tratamiento farmacológico (escitalopram) puso de manifiesto que en ambos grupos el grado de preferencia se relaciona con la eficacia del tratamiento ¹⁵³ .
Counselling	
1+	La evidencia sobre <i>counselling</i> es limitada y basada en pacientes con depresión mayor leve-moderada. Un estudio con limitaciones metodológicas comparó la efectividad del counselling con los antidepresivos sin encontrar diferencias significativas ¹³ .
1+	Otro estudio comparó la combinación del <i>counselling</i> y los cuidados del médico de atención primaria con sólo estos últimos, sin encontrar tampoco diferencias ¹³ .

1+	La comparación con la TCC se evaluó en un estudio, aunque el pequeño tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones definitivas sobre la efectividad relativa de los tratamientos ¹³ .
1+	Dos estudios compararon dos variantes de la intervención: en el primero, se comparó <i>counselling</i> centrado en el paciente con <i>counselling</i> centrado en las emociones, obteniendo mejores resultados esta última modalidad. En el segundo, se comparó la efectividad del <i>counselling</i> centrado en el paciente vs en el proceso, sin encontrarse diferencias significativas ¹³ .
Terapia psicodinámica breve	
1+	La terapia psicodinámica breve es menos eficaz que los fármacos antidepresivos en reducir las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas al final del tratamiento ¹³ .
1+	En comparación con la activación conductual, la terapia psicodinámica breve presenta un elevado y significativo riesgo de discontinuación, mientras que en comparación con la lista de espera, un estudio mostró un significativo efecto sobre las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas y un efecto similar al compararla con la terapia de apoyo ¹³ .
1+	En pacientes con depresión menor o distimia, añadir terapia psicodinámica al tratamiento antidepresivo reduce significativamente las puntuaciones de escalas de depresión heteroaplicadas a los 24 y 48 meses de seguimiento, en comparación con sólo tratamiento farmacológico ¹³ .
1+	En pacientes diagnosticados de depresión mayor con o sin trastorno de la personalidad comórbido, la terapia psicodinámica parece ser más eficaz en este último caso, aunque el pequeño tamaño muestral no permite conclusiones firmes ¹³ .
Terapia cognitivo-conductual computarizada	
1+	Existe evidencia de eficacia en la mejoría de síntomas depresivos a corto plazo de la TCC-C en comparación con la TCC grupal, terapia de solución de problemas, tratamiento habitual, psicoeducación, grupo de discusión y lista de espera ^{13, 159-161} .
1+	En un estudio la terapia la TCC-C obtuvo resultados de eficacia similares a la terapia de solución de problemas, aunque ésta obtuvo una mejoría significativamente más rápida ¹⁶¹ .
1+	El tratamiento individualizado, en el que el terapeuta adapta los contenidos, es más eficaz que el tratamiento TCC-C estandarizado, sobre todo en pacientes con mayor gravedad de depresión y presencia de comorbilidad ¹⁶² .
1+	En comparación con la lista de espera, tanto la TCC-C con la participación de clínicos como la llevada a cabo por técnicos supervisados obtuvieron una reducción significativa de síntomas de depresión ¹⁶³ .

1+	En un estudio que comparó la TCC-C con dos formas diferentes de autoayuda basada en la TCC se puso de manifiesto una mejoría significativa tanto en los síntomas de depresión como en ansiedad, aunque no se obtuvieron diferencias significativas entre las diferentes intervenciones ¹⁶⁴ .
Autoayuda guiada	
1+	La autoayuda guiada es una intervención eficaz para personas con depresión leve o con síntomas subclínicos de depresión, aunque no existe evidencia de su eficacia a largo plazo ¹³ .
1+	La autoayuda guiada con apoyo individual de corta duración es más eficaz que la de larga duración y no existe evidencia concluyente sobre la autoayuda guiada con apoyo en formato grupal ¹³ .
1+	En un estudio se sugiere que la eficacia de la autoayuda puede mantenerse con el contacto con los profesionales o prescindiendo del mismo a los 6 meses post-tratamiento ¹⁶⁶ .
1+	La autoayuda guiada y la relajación unidos al tratamiento habitual de la depresión mejoraron significativamente los síntomas depresivos medidos con la HRSD y las distorsiones cognitivas. No se encontraron diferencias entre ambas intervenciones (tratamiento habitual+autoayuda vs tratamiento habitual+relajación) ¹⁶⁷ .
1+	No existe evidencia suficiente sobre el efecto de las intervenciones psicosociales de baja intensidad a largo plazo ni en la prevención de recaídas ^{13,168} .

Recomendaciones

✓	Se debería garantizar la disponibilidad de tratamiento psicoterapéutico para los pacientes que lo necesiten.
B	En la depresión leve-moderada se recomienda considerar un tratamiento psicológico breve (como la terapia cognitivo-conductual o la terapia de solución de problemas) 6 a 8 sesiones durante 10-12 semanas.
B	El tratamiento psicológico de elección en la depresión moderada-grave es la terapia cognitivo-conductual o la terapia interpersonal, 16 a 20 sesiones durante 5 meses.
B	Deben considerarse la terapia cognitivo-conductual para aquellos pacientes con respuesta inadecuada a otras intervenciones o con una historia previa de recaídas y/o presencia de síntomas residuales.
C	Se recomienda considerar otras intervenciones psicológicas en el abordaje de la comorbilidad o de la complejidad de las relaciones familiares o de pareja, frecuentemente asociadas a la depresión.
B	Para los pacientes con depresión crónica y/o recurrente se recomienda el tratamiento combinado de fármacos y terapia cognitivo-conductual.

7.3. Tratamiento farmacológico

Los antidepresivos son fármacos dirigidos a mejorar los síntomas asociados a la depresión y existen diferentes tipos según su estructura química y su mecanismo de acción (tabla 11). Hay un tiempo de latencia en el comienzo de sus efectos terapéuticos que puede ser de 2 a 4 semanas, aunque algunos estudios señalan una respuesta más temprana, especialmente en aquellos pacientes que al final alcanzan la remisión del cuadro¹⁶⁹.

Tabla 11. Clasificación de los diferentes antidepresivos comercializados en España

Tabla revisada y actualizada en enero de 2024: Actualización tablas

Antidepresivos clásicos	IMAO no selectivos	Tranilcipromina
	IMAO selectivo MAO-A	Moclobemida
	Heterocíclicos	Tricíclicos: Imipramina, Clomipramina, Trimipramina Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina Heterocíclicos: Amoxapina, Mianserina, Maprotilina
Nueva generación	ISRS	Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram
	IRDN	Bupropion
	IRSN	Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina
	ASIR	Trazodona
	NASSA	Mirtazapina
	IRNA	Reboxetina
	Agonista melatoninérgico	Agomelatina

Abreviaturas: IMAO: Inhibidores de la monoamino-oxidasa; ADT: Antidepresivos tricíclicos (inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA); ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRDN: Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina; IRSN: Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina; ASIR: antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e inhibidores débiles de la captación de 5-HT; NASSA: antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina; IRNA: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

Fuente: elaboración propia.

La eficacia del tratamiento farmacológico de la depresión mayor en los adultos está bien documentada, aunque existe controversia sobre qué antidepresivo es el más idóneo. En general, cuanto más graves son los síntomas de depresión más beneficio produce el tratamiento farmacológico.

7.3.1. Perfil de efectos adversos e interacciones

Los antidepresivos clásicos o de primera generación pueden presentar efectos secundarios que son mal tolerados por los pacientes e interaccionan de forma importante con otros fármacos o alimentos por lo que, en la actualidad, los antidepresivos de nueva generación son los más prescritos¹⁷⁰. En la tabla 12 se resume el perfil de efectos adversos de los diferentes antidepresivos y en la tabla 13 algunos efectos específicos y otras consideraciones especiales de prescripción. Por último, y debido a la variabilidad existente, en el anexo 3 se muestran las presentaciones y costes de los principales antidepresivos comercializados en España.

Respecto a las interacciones, las farmacodinámicas tienen que ver con la alteración del efecto de un fármaco debido a competencia, potenciación o alteración de sus mecanismos fisiológicos. Este tipo de interacciones es fácil de predecir conociendo las propiedades farmacológicas de los diferentes antidepresivos (ver tabla 13)¹⁷¹.

Las interacciones farmacocinéticas de los antidepresivos se producen por inhibición de las enzimas del sistema citocromo hepático P450 implicadas en el metabolismo de la mayoría de los fármacos psicótrópos y no psicótrópos. Así, la inhibición de una enzima específica de este sistema produce un aumento de los niveles plasmáticos (con posible toxicidad) de aquellos fármacos metabolizados por dicha enzima. La fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina tendrían un elevado potencial de inhibición de algunos de los isoenzimas de este sistema, mientras que otros antidepresivos como el citalopram, mianserina, mirtazapina, reboxetina o venlafaxina sería mínimo¹⁷¹.

Como norma general, se recomienda elegir los antidepresivos que presenten menor interferencia con el metabolismo de otros fármacos, especialmente en el caso de pacientes polimedificados¹⁷².

Tabla 12. Perfil de efectos adversos de los diferentes antidepresivos

	Sistema nervioso central				Anticolinérgicos			Cardiovasculares			Gastrointestinales			Otros				Letalidad en sobredosis
	Sedación	Insomnio	Cefalea	Temblores	Boca seca	Sudoración	Hipotensión	Náuseas	Diarrea	Estreñimiento	Ansiedad	Fatiga	Disturbio sexual	Ganancia de peso				
ADT	Clomipramina	+	-	++	++	++	++	+			+	++	++	+	Moderada			
	Amiripitilina, Duloxetina	++	-	+	+	++	++	-			-	-	+	++	Alta			
	Imipramina	+	+	ND	ND	++	++	-			ND	ND	+	+	Alta			
IMAOs	Desipramina, Nortriptilina	+	+	-	-	+	+	-			-	-	+	-	Alta			
	Lofepramina	-	+	ND	ND	+	+	-			ND	ND	?	-	Baja			
	Tranicipromina	+	++	ND	ND	+	+	+			ND	ND	++	++/-	Alta			
ISRS	Moclobemida	-	+	-	-	-	-	-			-	-	-	-	Baja			
	Citalopram	+	-	-	-	+	-	+			-	-	++	-	Baja			
	Escitalopram	-	-	-	-	-	-	+			-	-	+	+	ND			
	Fluoxetina	+	+	-	+	+	-	+			+	-	++	-	Baja			
	Fluoxamina	++	-	++	+	+	+	++			++	-	++	-	Baja			
	Paroxetina	+	-	+	-	+	+	+			-	-	++	-	Baja			
IRDN	Sertalina	+	-	++	+	+	+	++			-	+	++	-	Baja			
	Bupropion	-	++	-	-	+	-	+			-	-	-	-	Moderada			
IRSN	Venlafaxina	+	+	+	-	+	+	++			+	-	++	-	Moderada			
	Desvenlafaxina	-	+	+	-	+	+	+			-	-	++	+	?			
ASIR	Duloxetina	-	+	-	-	+	-	++			+	-	++	-	Moderada			
	Trazodona	++	-	-	-	+	-	-			-	+	-	+	Baja			
NASSA	Mianserina	++	-	-	-	+	-	-			-	-	-	-	Baja			
	Mirtazapina	++	-	-	-	+	-	-			-	-	-	++	Baja			
IRNA	Reboxetina	-	+	-	-	+	-	-			-	-	-	-	Baja			
	Agomelatina	-	-	+	-	-	-	-			+	-	-	-	?			

Estos eventos adversos son orientativos y se basan en información adaptada de varias fuentes, fundamentalmente guías y fichas técnicas. Abreviaturas: ND= no disponible, IMAO: Inhibidores de la monoamino-oxidasa; ADT: Antidepresivos tricíclicos (inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA); ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRDN: Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina; IRSN: Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina; ASIR: antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT2 e inhibidores débiles de la captación de 5-HT; NASSA: antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina; IRNA: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, AM: agonista melatonérgico

++: frecuentemente; +: ocasionalmente; -: raramente; ?: insuficiente información.

Fuente: elaboración propia y adaptación de varias fuentes^{172,174}.

Tabla 13. Características específicas de los principales antidepresivos y consideraciones especiales de prescripción

Tabla revisada y actualizada en enero de 2024: Actualización tablas

Fármacos	Características específicas	Consideraciones de prescripción
IMAO	Se puede producir insomnio, nerviosismo, crisis hipertensivas (Tranilcipromina), trastornos del sueño, náuseas, agitación y confusión (Moclobemida).	<ul style="list-style-type: none"> - No utilizar la tranilcipromina en combinación con otros fármacos antidepresivos. En general es preciso un periodo de 2 semanas desde la supresión del IMAO y la introducción del nuevo antidepresivo. Si el cambio fuese el contrario (antidepresivo a IMAO), el periodo de espera sería de una semana y en el caso de la fluoxetina, de 5 semanas. - Con la moclobemida, las interacciones con la tiramina son raras y leves pero posibles con dosis elevadas. Hay interacciones con el dextrometorfano/petidina (excitación/depresión). Evitar: clomipramina, levodopa, simpatomiméticos e ISRS. Precaución con el fentanilo, morfina y tricíclicos. Con cimetidina, usar mitad de dosis de moclobemida.
ADT	Potencial efecto arritmogénico. Hipotensión ortostática.	<ul style="list-style-type: none"> - IRC: la amitriptilina, clomipramina, imipramina y trimipramina no precisan ajuste de dosis. - IH: Evitar en insuficiencia hepática (metabolismo hepático y elevada unión a proteínas) - Evitar en epilepsia. - Evitar en IAM reciente o alteraciones de la conducción, se debe realizar ECG antes de iniciar el tratamiento especialmente en personas con factores de riesgo cardiovascular. - Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, la imipramina y la nortriptilina, tienen un riesgo conocido menor durante el embarazo que otros antidepresivos aunque debe tenerse en cuenta que tienen mayor toxicidad/letalidad en sobredosis que los ISRS - Desaconsejados en la lactancia. - Interacciones farmacodinámicas: fármacos sedativos, drogas, alcohol; anticolinérgicos (antihistamínicos o antipsicóticos); antihipertensivos; Fármacos que alteran la conducción cardíaca (antiarrítmicos) y alteraciones electrolíticas (diuréticos); anticonvulsivantes; fármacos serotoninérgicos (síndrome serotoninérgico).
ISRS como grupo	Riesgo de sangrados/hemorragia digestiva, especialmente en pacientes mayores o si van asociados a AINES. Todos los ISRS (y los IRSN) se han asociado con náuseas transitorias y malestar gastrointestinal al iniciar o aumentar la dosis. Se aconseja iniciar con la mitad de la dosis usual. Y lo mismo en la retirada, se aconseja paulatina, salvo en fluoxetina.	<ul style="list-style-type: none"> - IRC: En leve o moderada: el citalopram, escitalopram, paroxetina y sertralina no precisan ajuste de dosis. En IR grave emplear dosis menores y aumentos más lentos. - Buena opción de tratamiento en epilepsia. No hay clara diferencia entre ellos. - No parecen tener efectos teratógenos aunque se han descrito algunos casos de malformaciones. Cuando se emplean a partir de la 20 semana de gestación podrían estar asociados con mayor riesgo de Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. - Interacciones farmacodinámicas: otros fármacos serotoninérgicos (síndrome serotoninérgico); ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos.

Fármacos	Características específicas	Consideraciones de prescripción
Citalopram	Potencial aumento del intervalo QT.	<ul style="list-style-type: none"> – IRC: Bajo riesgo en pacientes con IRC leve-moderada. Reducción de dosis en IRC grave. – IH: Bajo riesgo en pacientes con hepatopatía. – Precaución o evitar en caso de arritmia. – Dosis máxima de 20 mg en mayores de 65 años.
Escitalopram	Potencial aumento del intervalo QT.	<ul style="list-style-type: none"> – IRC: Bajo riesgo en pacientes con IRC leve-moderada. Reducción de dosis en IRC grave. – IH: Bajo riesgo en pacientes con hepatopatía. – Precaución o evitar en caso de arritmia. – Dosis máxima de 10 mg en mayores de 65 años.
Fluoxetina	Efecto anorexígeno y pérdida de peso. Es el de vida media más larga.	<ul style="list-style-type: none"> – IRC grave reducir dosis o días alternos – IH: Evitar o ajustar dosis en patología hepática, debido a su metabolización hepática y a su larga vida media. – Buena seguridad cardíaca. – La fluoxetina es el ISRS con el menor riesgo conocido durante el embarazo por lo que sería una opción de tratamiento en este caso.
Paroxetina	Posible aumento de peso. Posible síndrome de discontinuación, se aconseja disminución gradual.	<ul style="list-style-type: none"> – IRC: Bajo riesgo en pacientes con IRC leve-moderada. Reducción de dosis en IRC grave. – IH. Bajo riesgo en pacientes con hepatopatía – Buena seguridad cardíaca. – Su administración en el primer trimestre de embarazo podría estar asociada a malformaciones cardíacas . – Se aconseja evitar en el embarazo – Podría emplearse en caso de lactancia materna.
Sertralina	Mayor incidencia de diarrea que otros ISRS. Posible síndrome de discontinuación, se aconseja disminución gradual.	<ul style="list-style-type: none"> – IRC: Bajo riesgo en pacientes con IRC leve-moderada. Reducción dosis en IRC grave. – Muy buena seguridad cardíaca. – Podría emplearse en caso de lactancia materna si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales para el niño.
Bupropion	Precaución en todas las situaciones que reduzcan el umbral convulsivo. No produce sedación. Puede empeorar el insomnio. Por su acción dopaminérgica puede ser ventajoso para los pacientes deprimidos con enfermedad de Parkinson. Menor disfunción sexual.	<ul style="list-style-type: none"> – IRC: En insuficiencia renal, reducir dosis al 50 %. – IH: Reducción de dosis en hepatopatía. – Precaución o evitar en caso de arritmia. – Evitar en epilepsia y en pacientes con agitación. – Aumento dependiente de la dosis en la presión arterial diastólica.

Fármacos	Características específicas	Consideraciones de prescripción
Venlafaxina	<p>Potencial aumento de la tensión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca, dosis dependiente.</p> <p>Posibles efectos arritmogénicos (QT largo, taquicardia).</p> <p>Reducción del umbral convulsivo.</p> <p>Riesgo de sangrados/hemorragia digestiva.</p> <p>Posible síndrome de discontinuación, se aconseja disminución gradual.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IRC: Reducción de dosis entre un 25 %- 50 % en IR leve a moderada, al 50 % en insuficiencia renal grave y evitar el empleo de formulación retardada. - IH: Reducción de dosis al 50 % en hepatopatía. - Precaución o evitar en caso de arritmia. - Precaución en epilepsia. - No usar en pacientes con glaucoma no controlado.
Desvenlafaxina	<p>Igual que para venlafaxina: posible síndrome de discontinuación, se aconseja disminución gradual.</p> <p>Riesgo de hemorragias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IRC: En IR moderada: no aumentar la dosis por encima de 50 mg / día. EN IR grave 50 mg cada dos días - IH: no se precisa ningún ajuste. No se recomiendan dosis mayores de 100 mg / día.
Duloxetina	<p>Potencial aumento de la tensión arterial diastólica (menos frecuente que venlafaxina).</p> <p>Posible síndrome de discontinuación, se aconseja disminución gradual. Riesgo de hemorragias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IRC: No necesario ajuste en IRC leve a moderada. - IH: Se aconseja evitar en pacientes con insuficiencia hepática, debido a su aclaramiento reducido, incluso en daño hepático leve. Se ha informado de daño hepático y de algún caso aislado de fallo hepático fulminante. - Precaución en epilepsia. - Precaución en cardiopatías. - Precaución en pacientes con diátesis hemorrágica conocida. - No usar en pacientes con glaucoma no controlado.
Trazodona	<p>Alto efecto sedativo.</p> <p>Hipotensión ortostática.</p> <p>Menor disfunción sexual. Posible priapismo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No usar en IAM reciente. - Se utiliza en dosis bajas como complemento de la ISRS para el tratamiento del insomnio. - Precaución en caso de arritmias.
Mirtazapina	<p>Aumento de apetito y ganancia de peso.</p> <p>Edemas.</p> <p>Menor disfunción sexual.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IRC: Precaución en IR moderada porque se excreta un 75 % vía renal. - IH: Se metaboliza vía hepática, por lo que se recomienda reducción de la dosis al 50 % en caso de insuficiencia hepática. - Buena seguridad cardiaca. - Precaución en epilepsia.
Reboxetina	<p>Sin características específicas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - EN IRC, aumenta su vida media. - IH: Aunque no parece que se asocie a hepatotoxicidad, en insuficiencia hepática se recomienda iniciar con el 50 % de la dosis. - Empleo con precaución en epilepsia.
Agomelatina	<p>Contraindicado en enfermedad hepática.</p> <p>No utilizar en mayores de 75 años.</p> <p>Menor disfunción sexual.</p> <p>Mejora de calidad del sueño</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Precaución en IRC moderada-grave. - Está contraindicado con cualquier grado de insuficiencia hepática. Se requiere un control seriado de transaminasas - No efectos cardiovasculares relevantes.

Abreviaturas: ADT: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; IRC: insuficiencia renal crónica; IH: insuficiencia hepática.

Fuente: elaboración propia y adaptación de varias fuentes^{171, 175, 176}.

7.3.2. Eficacia y seguridad de los fármacos antidepresivos

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos antidepresivos en el tratamiento del episodio depresivo en el adulto?

Algunos de los estudios que evalúan la eficacia/efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de la depresión presentan una serie de limitaciones que podrían hacer que su validez interna o externa se vea comprometida:

- En general, en los estudios participan un número relativamente pequeño de pacientes y durante un periodo de tiempo limitado. La selección de los pacientes es muy estricta, con exclusión, habitualmente, de aquellos con comorbilidades. Además, el seguimiento es muy riguroso y en condiciones controladas, lo que limita la generalización de los resultados a la práctica clínica habitual.
- Ciertos efectos adversos poco frecuentes pueden observarse únicamente cuando un gran número de personas ha utilizado un medicamento durante un periodo de tiempo prolongado.
- No siempre las dosis que se contrastan son las más adecuadas para el medicamento comparador, ni las supuestamente equipotentes.
- Posible existencia de conflictos de interés al ser financiados los estudios, en muchas ocasiones, por la propia empresa fabricante.
- En ocasiones puede haber sesgos de publicación científica al publicar los datos obtenidos en un estudio dependiendo de la naturaleza y dirección de sus resultados.
- Algunas de las diferencias en la eficacia entre los antidepresivos de primera y segunda generación tienen que ver en parte con aspectos metodológicos, puesto que en las últimas tres décadas se han producido mejoras en el diseño y calidad de los estudios que se han traducido en menores diferencias, sobre todo en comparación en el placebo.
- La utilización de muestras con un mayor número de sujetos pero más heterogéneas desde una perspectiva clínica también podría explicar la dificultad de encontrar diferencias en eficacia entre antidepresivos y de constatar menores diferencias respecto a placebo.
- Evaluación de respuesta y remisión al tratamiento únicamente con puntuaciones en escalas como la HRSD o el BDI, que si bien son instrumentos con adecuadas propiedades psicométricas, distan de ser óptimas como única variable para evaluar la eficacia de un fármaco.

7.3.2.1. Eficacia y seguridad de los antidepresivos tricíclicos

El mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos (ADT) o antidepresivos de primera generación consiste en inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina. Aunque todos los ADT bloquean la recaptación de ambas monoaminas, algunos son más selectivos que

otros y así, la clomipramina es más serotoninérgica y la imipramina más noradrenérgica. Todos los ADT provocan efectos secundarios anticolinérgicos en diferentes grados (boca seca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y sudoración), sedación e hipotensión postural, por lo que es necesario comenzar con dosis bajas e ir incrementándolas progresivamente¹³.

Para abordar la eficacia y seguridad de los ADT en el tratamiento de la depresión mayor se efectuó una búsqueda de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios primarios, realizándose una selección de artículos específicamente para estos fármacos.

La GPC que incluyó un mayor número de estudios sobre ADT fue la elaborada por el NICE¹³. En este apartado, los autores verificaron la falta de nueva evidencia sustancial desde la publicación de la guía original en 2004. Otras revisiones sistemáticas posteriores tampoco incluyeron nuevos estudios^{177,178}.

Antidepresivos tricíclicos frente al placebo

La GPC elaborada por el NICE¹³ incluyó 108 ECA que compararon frente a placebo los siguientes ADT: imipramina (66 estudios), amitriptilina (30 estudios), dosulepina (4 estudios), nortriptilina (4 estudios) y clomipramina (3 estudios). En todos los casos, los ADT fueron más eficaces que el placebo, con resultados similares para cada fármaco. Los participantes que tomaron ADT tuvieron más probabilidades de abandonar precozmente el tratamiento debido a efectos secundarios.

RS, 1+

Undurraga et al.¹⁷⁷ analizaron 39 ECA realizados con antidepresivos tricíclicos, de los que 35 estaban ya incluidos en la GPC del NICE¹³. Los autores llevaron a cabo un metanálisis que informó sobre la diferencia en la respuesta obtenida por cada fármaco frente al placebo, siendo la amitriptilina el que ocupó el primer lugar en eficacia (medida como tasa de respuesta). Los autores también compararon la eficacia de los distintos tipos de fármacos antidepresivos, mostrando los tricíclicos superioridad frente a placebo al compararlos con los distintos grupos de antidepresivos y frente al conjunto de ellos.

RS, 1+

Recientemente, von Wolff et al.¹⁷⁸ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de examinar la eficacia y aceptabilidad de los ISRS y los ADT en el tratamiento de pacientes con depresión mayor crónica, distimia, depresión doble o depresión recurrente sin remisión completa entre episodios. Evaluaron la respuesta al tratamiento y el abandono por efectos secundarios en 20 ECA de los que en 19 las muestras eran mayoritariamente de pacientes con distimia. Ninguno de estos estudios estaban incluidos en las revisiones del NICE¹³ o Undurraga¹⁷⁷. Los ADT se mostraron superiores al placebo tanto en respuesta como en remisión, obteniéndose un NNT de cuatro para respuesta y de siete para remisión, aunque con tasas significativamente más elevadas de pacientes con efectos adversos que el placebo.

RS, 1+

Antidepresivos tricíclicos frente a otros fármacos antidepresivos

Aunque la amitriptilina no fue el primer ADT, ni es el mejor tolerado o el más prescrito, es el medicamento estándar contra el que se comparan los nuevos antidepresivos respecto a eficacia y tolerabilidad. Este es el motivo por el que la guía del NICE estableció dos subpartados, uno en el que evaluó la amitriptilina y otro en el que incluyó como comparador cualquier otro ADT.

NICE¹³ incluyó 48 estudios que informaron sobre la tolerabilidad de la amitriptilina y su eficacia, publicados entre 1977 y 1999. Todos ellos tuvieron un periodo de estudio entre 3 y 10 semanas (media = 5,71 semanas) y fueron realizados en diferentes escenarios. Con los datos disponibles se pudo comparar la amitriptilina con el citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, amoxapina, desipramina, dotiepina/dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, minaprina, nortriptilina, trimipramina, maprotilina, mianserina, trazodona, fenelzina y mirtazapina. No se observó una diferencia clínicamente relevante entre la amitriptilina y el resto de antidepresivos al evaluar la tasa de respuesta. Sin embargo, los pacientes tratados con otros antidepresivos presentaron menos efectos secundarios y una menor probabilidad de abandonar el estudio.

RS, 1+

En el apartado de otros antidepresivos tricíclicos, NICE¹³ incluyó 94 estudios referentes a: clomipramina, doxepina, desipramina, imipramina, dotiepina/dosulepina, nortriptilina, amineptina y lofepramina. Los estudios informaron sobre tolerabilidad y eficacia y fueron realizados en diferentes escenarios. En 11 estudios, más del 80% de los participantes fueron mayores de 65 años. No se observó una diferencia clínicamente relevante entre los ADT y otros antidepresivos en la tasa de respuesta ni en la de remisión, ni tampoco en la probabilidad de reducir los síntomas de depresión al final del tratamiento medidos por las escalas HRSD y MADRS. Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento, se observaron diferencias clínicamente relevantes favorables a otros antidepresivos sobre los ADT en reducir la probabilidad de abandonar el estudio precozmente debido a efectos secundarios.

RS, 1+

La revisión sistemática elaborada por von Wolff et al.¹⁷⁸ no encontró diferencias entre los ADT y los ISRS, ni en tasa de respuesta ni de remisión. Sin embargo, los ISRS mostraron menores tasas estadísticamente significativas de abandono y de efectos adversos que los ADT.

RS, 1+

Resumen de la evidencia

Antidepresivos tricíclicos frente a placebo	
1+	Los antidepresivos tricíclicos son más eficaces que el placebo, tanto en respuesta como en remisión, aunque presentan mayor probabilidad de provocar efectos secundarios y de abandono precoz del tratamiento ^{13,178} .
1+	Cuando se comparan con placebo, los antidepresivos tricíclicos muestran mayor eficacia que cada uno de los distintos grupos de antidepresivos y que el conjunto de ellos ¹⁷⁷ .
1+	De entre todos los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina es el más eficaz frente al placebo, seguida por la imipramina ¹⁷⁷ .
Antidepresivos tricíclicos frente a otros fármacos antidepresivos	
1+	No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre la amitriptilina y otros antidepresivos (incluyendo ISRS) al evaluar la tasa de respuesta. Sin embargo, los pacientes tratados con otros antidepresivos presentaron menos efectos secundarios y menor probabilidad de abandonar el estudio ¹³ .
1+	Tampoco se ha observado una diferencia clínicamente relevante entre los antidepresivos tricíclicos (diferentes de la amitriptilina) y otros antidepresivos en la tasa de respuesta ni en la de remisión, aunque sí diferencias relevantes favorables a otros antidepresivos en reducir la probabilidad de abandonar el estudio precozmente debido a efectos secundarios ¹³ .
1+	Otra revisión sistemática no encontró diferencias entre los antidepresivos tricíclicos y los ISRS, ni en tasa de respuesta ni de remisión. Sin embargo, los ISRS mostraron menores tasas de abandono y de efectos adversos que los tricíclicos ¹⁷⁸ .

7.3.2.2. Eficacia y seguridad de los inhibidores de la monoamino oxidasa

Los inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) ejercen su efecto terapéutico mediante la unión reversible o irreversible a la monoamino oxidasa, enzima responsable del catabolismo de la noradrenalina y serotonina. Todos los IMAO tienen el potencial de inducir crisis hipertensivas si se ingieren alimentos que contienen tiramina (que también se metaboliza por la monoamino oxidasa) o si se prescriben fármacos que aumentan la neurotransmisión monoaminérgica. Los inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa (RIMA), como la moclobemida, tienen una probabilidad mucho menor de causar crisis hipertensivas y en general no son necesarias restricciones dietéticas. Estas restricciones, las interacciones farmacológicas potencialmente graves y la disponibilidad de antidepresivos más seguros han llevado a que la prescripción de los IMAO irreversibles sea poco frecuente, incluso en los pacientes hospitalizados. Sin embargo, los IMAO son todavía citados como los antidepresivos más eficaces para el tratamiento de la depresión atípica¹³. Los dos únicos IMAO comercializados actualmente en España son la moclobemida y la tranilcipromina.

Para abordar la eficacia y seguridad de los IMAO en el tratamiento de la depresión mayor se ha actualizado la GPC elaborada por el NICE¹³, que evalúa la moclobemida y la fenelzina y, al igual que con los antidepresivos tricíclicos, sus autores utilizaron la búsqueda bibliográfica de la edición de 2004 de la guía debido a la falta de nueva evidencia. Debido a que la fenelzina no está comercializada en España se ha eliminado de este apartado. Por otra parte, se ha incluido una revisión sobre la selegilina que, aunque en España no está aprobada para el tratamiento de la depresión, se utiliza en ocasiones como uso compasivo.

Moclobemida

Es un inhibidor reversible de la monoamino oxidasa A, en contraposición a los IMAO tradicionales que inhiben irreversiblemente ambas MAO, por lo que no requiere restricciones en la dieta, las interacciones medicamentosas que pueden llevar a una crisis hipertensiva son menos importantes y se necesita un periodo de lavado más corto cuando se quiere cambiar a otro antidepresivo. En general es bien tolerada, con pocos efectos anti-colinérgicos.

NICE incluyó 26 ECA que informaron sobre tolerabilidad del fármaco y eficacia. Dieciséis estudios compararon la moclobemida con ADT, ocho con ISRS y siete con placebo. Ningún participante tenía rasgos atípicos de depresión y la dosis recibida fue entre 150 y 600 mg. Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1984 y 1998, tuvieron un periodo de estudio entre 4 y 7 semanas y fueron realizados en diferentes ámbitos. En un estudio, los participantes fueron mayores de 65 años. Con los datos disponibles se pudo comparar la moclobemida con amitriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, dotiepina/dosulepina, clomipramina, imipramina, nortriptilina y placebo¹³. Frente a placebo, se observó una diferencia clínicamente relevante favorable a la moclobemida en la tasa de respuesta y en la reducción de síntomas de depresión al final del tratamiento. Sin embargo, no hubo diferencias clínicamente relevantes entre la moclobemida y el placebo en reducir la probabilidad de abandono precoz del tratamiento por cualquier razón o debido a efectos secundarios¹³. Frente a otros antidepresivos (ADT e ISRS), la moclobemida no presentó diferencias clínicamente relevantes en tasa de respuesta o de remisión. Se observó una diferencia clínicamente relevante favorable a la moclobemida sobre otros antidepresivos en reducir la probabilidad de abandono del tratamiento debido a efectos secundarios y más especialmente con los ADT¹³.

RS, 1+

Selegilina

La selegilina es un IMAO que inhibe selectivamente la MAO B, responsable de la degradación de la dopamina. Su indicación es la enfermedad de Parkinson, como monoterapia en estadios iniciales o como coadyuvante de la levodopa. En España no está aprobada la indicación para el tratamiento de la depresión.

Undurraga et al.¹⁷⁷ realizaron una revisión sistemática desde 1980 hasta 2011, de todos aquellos ensayos controlados que evaluaran la eficacia de los fármacos antidepresivos en la depresión mayor. Por lo que respecta a los IMAO, los evaluados fueron la fenelzina¹, la tranilcipromina¹ y la selegilina³. Los autores realizaron un metanálisis que informó sobre la eficacia comparativa de cada fármaco con el placebo, obteniendo la selegilina una tasa de respuesta un 33% superior a la del placebo (riesgo relativo de 1,33).

RS, 1+

Resumen de la evidencia

IMAO frente a placebo	
1+	Se ha observado una diferencia clínicamente relevante favorable a la moclobemida, tanto en la tasa de respuesta como en la reducción de síntomas de depresión al final del tratamiento. No hubo diferencias clínicamente relevantes entre la moclobemida y el placebo en reducir la probabilidad de abandono precoz del tratamiento ¹³ .
1+	La selegilina ha mostrado una tasa de respuesta un 33% mayor que el placebo ¹⁷⁷ .
IMAO frente a otros antidepresivos	
1+	Frente a otros antidepresivos (ADT e ISRS), la moclobemida no presentó diferencias clínicamente relevantes ni en tasa de respuesta ni de remisión ¹³ .
1+	La moclobemida tiene menos probabilidad de abandono del tratamiento debido a efectos secundarios que los ISRS y especialmente que los ADT ¹³ .

7.3.2.3. Eficacia y seguridad de los ISRS y otros antidepresivos de nueva generación

Los ISRS y el resto de antidepresivos de nueva generación son un grupo heterogéneo de fármacos que actúa a través de sus efectos sobre los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina. Aunque la eficacia de los antidepresivos de primera y nueva generación es muy similar, los de primera generación pueden producir efectos secundarios peor tolerados y presentan mayor riesgo de letalidad en sobredosis y de interacción con otros fármacos. Debido a ello, actualmente el papel de los nuevos antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor es crucial.

Comparación entre ISRS

Existen numerosos ECAs que han tenido como objetivo comparar la eficacia de los diferentes ISRS entre sí.

La revisión sistemática de la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*^{170, 179} incluyó 34 estudios en los que se evaluaron todas las comparaciones posibles entre los diferentes ISRS, con la excepción de citalopram vs paroxetina y escitalopram vs fluvoxamina, de los que no se incluyó ningún estudio. En el metanálisis se encontraron algunas diferencias significativas, aunque de relevancia clínica dudosa, en las siguientes comparaciones:

RS, 1+

- Escitalopram vs citalopram: en esta comparación se incluyeron 5 estudios publicados con 1802 pacientes y el OR fue favorable al escitalopram. El NNT para ganar una respuesta adicional a las 8 semanas con escitalopram en comparación con el citalopram fue de 13. Sin embargo cabe destacar que en los análisis de comparaciones mixtas, teniendo en cuenta la eficacia del escitalopram y el citalopram frente al resto de antidepresivos ISRS y otros, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta.
- Sertralina vs fluoxetina: en 4 estudios con 940 pacientes, el OR de la respuesta fue favorable a la sertralina y el NNT para ganar una respuesta adicional a las 6-12 semanas de tratamiento con sertralina fue de 13.

Con posterioridad a este metanálisis de la AHRQ, se realizó un ECA que comparó la eficacia de escitalopram vs citalopram a las 6 semanas en pacientes con depresión mayor. No se encontraron diferencias en los dos grupos en las tasas de respuesta o remisión¹⁸⁰.

ECA, 1+

En cuanto a la prevención de recaídas, los resultados de 3 ensayos, no mostraron diferencias significativas entre los diferentes ISRS en el mantenimiento de la respuesta (prevención de recaídas) o remisión (prevención de las recaídas o recurrencias) entre los siguientes antidepresivos: escitalopram vs paroxetina, fluoxetina vs sertralina, y fluvoxamina vs sertralina^{170, 179}.

ECA, 1+

Comparación entre ISRS y otros antidepresivos de nueva generación

De forma global, los 46 ECA incluidos no observaron diferencias significativas en la eficacia de los ISRS frente a otros antidepresivos de segunda generación (IRDN, ISRN, ASIR, NASSA)^{170, 179}. La única diferencia estadísticamente significativa se encontró al comparar la fluoxetina con la venlafaxina, siendo favorable a la venlafaxina, aunque siendo esta diferencia de dudosa relevancia clínica.

RS, 1+

En 7 estudios se observó que la mirtazapina presenta mayor rapidez de acción que otros ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina), si bien no se traduce en una mayor eficacia del fármaco. El NNT de encontrar una respuesta adicional después de 1 o 2 semanas de tratamiento fue de 7, siendo similares las tasas de respuesta a las 4 semanas^{170, 179}.

RS, 1+

Tras el metanálisis de la AHRQ se han publicado 3 ECAs que tampoco han encontrado diferencias significativas entre los ISRS y otros antidepresivos:

- ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina) vs venlafaxina XR: en un ECA multicéntrico de diseño abierto con 1385 pacientes se comparó la eficacia de diferentes ISRS frente a la venlafaxina XR. A las 25 semanas de tratamiento las tasas de remisión fueron similares en ambos grupos, aunque algunas variables secundarias (*Clinical Global Impression* y *Quick Inventory Depressive Symptomatology-Self-Report*) fueron favorables a la venlafaxina XR. Cabe destacar que se produjeron un 49% de pérdidas aunque los motivos de abandono fueron similares en ambos grupos¹⁸¹. ECA, 1+
- ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina) vs duloxetina: en un ECA de diseño abierto se comparó la duloxetina con 4 ISRS genéricos a elección del médico. La variable primaria fue la eficacia medida con la escala *Quick Inventory Depressive Symptomatology-Self-Report* y a las 12 semanas no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en el porcentaje de remisión¹⁸². ECA, 1+
- Paroxetina vs bupropion: en un ECA con 74 pacientes con depresión mayor y elevado riesgo de suicidio se evaluó la eficacia de estos antidepresivos en la reducción de la ideación o conducta suicida. Como variable secundaria emplearon el HRSD-17 (puntuación total sin el ítem de ideación suicida). No se encontraron diferencias en la conducta suicida ni en la gravedad de la depresión, aunque los pacientes con mayores niveles de ideación suicida al inicio del estudio y tratados con paroxetina obtuvieron una mejoría significativa en esta variable en comparación con los tratados con bupropion¹⁸³. ECA, 1+

En cuanto a la prevención de recaídas o recurrencias, dos ECAs que compararon escitalopram vs desvenlafaxina y fluoxetina vs venlafaxina no encontraron diferencias significativas^{170,179}. Además, en un estudio no aleatorizado se puso de manifiesto que las tasas de rehospitalización fueron similares en pacientes que continuaron el tratamiento con fluoxetina o venlafaxina^{170,179}. RS, 1+

Comparación entre otros antidepresivos de segunda generación

En este apartado existe un menor número de publicaciones. En concreto, la revisión de la AHRQ incluyó 8 ECAs que compararon duloxetina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs trazodona, venlafaxina vs bupropion y bupropion vs trazodona. En general, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de respuesta en el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor^{170,179}. RS, 1+

En un ECA que comparó la trazodona vs venlafaxina tampoco se encontraron diferencias significativas en la prevención de recaídas o recurrencias^{170, 179}. ECA, 1+

Desvenlafaxina

La desvenlafaxina es un antidepresivo recientemente autorizado y comercializado en España¹⁸⁴. Al igual que la venlafaxina, es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina y débil inhibidor de la recaptación de dopamina. En su revisión sistemática, la AHRQ incluyó 3 ECAs que compararon la desvenlafaxina con la duloxetina como tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor, y con el escitalopram y placebo para la prevención de recaídas. En el metanálisis se concluyó que la eficacia de la desvenlafaxina es similar a la de los otros antidepresivos de segunda generación^{170, 179}. Los estudios incluidos se describen a continuación:

Al comparar la desvenlafaxina (50 y 100 mg/día) con la duloxetina (60 mg/día), no se encontraron diferencias significativas a las 8 semanas de tratamiento, ni en las tasas de respuesta ni de remisión¹⁸⁵. ECA, 1+

En un ECA que comparó desvenlafaxina (100-200 mg/día) con escitalopram (10-20 mg/día) para la prevención de recaídas en mujeres postmenopáusicas con depresión mayor, se encontró que las tasas de recaídas a los 6 meses fueron similares en los dos grupos¹⁸⁶. ECA, 1+

En comparación con el placebo, la desvenlafaxina presentó mejores resultados estadísticamente significativos en cuanto a la tasa de recaídas y el tiempo hasta la recaída¹⁸⁷. ECA, 1+

Seguridad y aceptabilidad de los ISRS y otros antidepresivos de segunda generación

En general, las tasas de abandono de la medicación fueron similares entre los ISRS y el resto de antidepresivos de segunda generación^{170, 172, 179}. En el metanálisis de la AHRQ se analizaron por separado las tasas de abandono debidas a la aparición de eventos adversos o a falta de eficacia. Las primeras fueron similares entre los ISRS y el bupropion, mirtazapina y trazodona; sin embargo, la duloxetina presentó un 67% más de abandonos debido a esta causa y la venlafaxina un 40%. En el caso del abandono debido a falta de eficacia, los ISRS obtuvieron tasas similares al bupropion, mirtazapina y trazodona, mientras que la venlafaxina tuvo un riesgo un 34% menor de abandono que los ISRS como grupo farmacológico^{170, 179}. RS, 1+

Aproximadamente, el 63% de los pacientes a tratamiento con ISRS u otros antidepresivos de segunda generación presentaron un evento adverso a lo largo del tratamiento. Los más frecuentes fueron: diarrea, mareo, boca seca, fatiga, cefalea, náuseas, disfunción sexual, sudoración, temblor y aumento de peso^{170, 179}. Los ISRS tuvieron un mayor porcentaje de efectos secundarios gastrointestinales que los otros antidepresivos de segunda generación, aunque la duloxetina y la venlafaxina presentaron específicamente tasas más altas de vómitos y náuseas que los ISRS. La mirtazapina y la trazodona presentaron tasas altas de sedación^{170, 173, 179}.

RS, 1+

En general, en las comparaciones entre antidepresivos individuales no hubo diferencias en la intensidad de los eventos adversos, aunque la frecuencia de los mismos fue diferente entre algunos de ellos^{170, 179}. Esta información es consistente con los resultados de los estudios observacionales:

RS, 1+

- La venlafaxina se asocia a un incremento del 52% de la incidencia de vómitos en relación a otros ISRS.
- La mirtazapina produce un mayor aumento de peso que el resto de los antidepresivos de segunda generación, siendo la ganancia media de peso entre 1 y 3 kg tras 6-8 semanas de tratamiento.
- La sertralina produce mayores tasas de diarrea, con una incidencia del 8% superior que otros antidepresivos (bupropion, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina).
- La trazodona se asocia con un incremento del 16% de somnolencia, en comparación con bupropion, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina y venlafaxina.

En cuanto a la disfunción sexual, un estudio observacional realizado en España observó que el 59% de los pacientes tratados con antidepresivos de segunda generación presentó disfunción sexual^{170, 179}. Además, en 7 ECAs se encontró que el bupropion causa menores tasas de disfunción sexual que el escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina (NNT de 7). La paroxetina provoca tasas de disfunción sexual más elevadas que otros antidepresivos de segunda generación (16% vs 6%)^{170, 179}.

RS de
distintos
estudios, 1+,3

Los ISRS y antidepresivos de segunda generación no parecen estar asociados a un incremento del riesgo de suicidio^{170, 172, 179} y no se evidencian diferencias entre los diversos antidepresivos^{170, 179}.

RS de
distintos
estudios, 1+,3

En ocasiones se ha discutido sobre la posible relación de los antidepresivos de nueva generación con la ideación y la conducta suicidas, fundamentalmente en la infancia y adolescencia. El problema radica en que los ECA con fármacos antidepresivos realizados en niños y adolescentes no consideran habitualmente el suicidio como una variable de resultado. Lo más habitual es que se valore la conducta suicida de forma retrospectiva, una vez se ha producido, lo que dificulta la asociación entre todas las variables que podrían estar directamente relacionadas con la ideación o conducta suicidas. De hecho, la atribución de un rol en el incremento del riesgo de suicidio a los antidepresivos resulta contradictoria con los estudios publicados hasta la fecha. Para llegar a una conclusión de esa naturaleza habría que depurar todos los factores biológicos, psicológicos y sociales, que se asocian con el acto suicida, ya que se trata de un hecho multifactorial, no atribuible a una causa aislada o específica^{51,188}.

GPC, 4

A pesar de la importancia de eventos adversos graves, como crisis comiciales, eventos cardiovasculares, hiponatremia, hepatotoxicidad y síndrome serotoninérgico, no existe evidencia concluyente sobre su frecuencia de aparición^{170,179}.

RS, 1+

Resumen de la evidencia

1+	Al comparar la eficacia de los antidepresivos ISRS entre sí se han observado algunas diferencias estadísticamente significativas aunque de dudosa relevancia clínica ^{170, 179} . La comparación entre diferentes ISRS (escitalopram vs paroxetina, fluoxetina vs sertralina, y fluvoxamina vs sertralina) no ha mostrado diferencias significativas en el mantenimiento de la respuesta o en alcanzar la remisión ^{170, 179} .
1+	No se han observado diferencias significativas en la eficacia de los ISRS frente a otros antidepresivos de segunda generación (IRDN, ISRN, ASIR, NASSA) ^{170, 179} .
1+	Aunque algunos estudios han señalado que la mirtazapina podría presentar mayor rapidez de acción que otros ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina), su eficacia antidepresiva no es mayor. La tasa de respuesta es similar a las 4 semanas y para encontrar una respuesta adicional en la primera o segunda semana, el NNT es de 7 ^{170, 179} .
1+	La comparación entre diferentes ISRS y la venlafaxina XR no mostró diferencias en las tasas de remisión, aunque algunas variables secundarias fueron favorables a la venlafaxina XR ¹⁸¹ .
1+	No se encontraron diferencias en la eficacia entre los ISRS y la duloxetina ¹⁸² .

1+	En pacientes con depresión mayor y elevado riesgo de suicidio, no se encontraron diferencias entre la paroxetina y el bupropion en la conducta suicida ni en la gravedad de la depresión, aunque los pacientes con mayores niveles de ideación suicida al inicio del estudio y tratados con paroxetina obtuvieron una mejoría significativa en comparación con los tratados con bupropion ¹⁸³ .
1+	La comparación entre antidepresivos de segunda generación (duloxetina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs trazodona, venlafaxina vs bupropion y bupropion vs trazodona) no mostró diferencias significativas en la tasa de respuesta. Tampoco entre la trazodona y la venlafaxina en la prevención de recaídas o recurrencias ^{170, 179} .
1+	No se han observado diferencias en las tasas de respuesta ni de remisión entre la desvenlafaxina y la duloxetina ¹⁸⁵ . Tampoco se han encontrado diferencias en las tasas de recaída entre la desvenlafaxina y el escitalopram ¹⁸⁶ .
1+	Aproximadamente, el 63% de los pacientes a tratamiento con antidepresivos de segunda generación sufren eventos adversos leves a lo largo del tratamiento (diarrea, mareos, boca seca, fatiga, cefalea, náuseas, disfunción sexual, sudoración, temblores, aumento de peso). En general, en las comparaciones entre antidepresivos individuales no hubo diferencias en la intensidad de los eventos adversos, aunque entre algunos, la frecuencia fue diferente ^{170, 172, 173, 179} .
3	En un estudio observacional realizado en España, el 59% de los pacientes tratados con antidepresivos de segunda generación presentó disfunción sexual ^{170, 179} .
1+	El bupropion provoca menores tasas de disfunción sexual que el escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina; mientras que las tasas de la paroxetina son superiores a las de otros antidepresivos de segunda generación ^{170, 179} .
1+	Los ISRS y antidepresivos de segunda generación no parecen asociarse a un incremento del riesgo de suicidio en adultos ^{170, 172, 179} .

7.3.2.4. Eficacia y seguridad de la reboxetina

Es un inhibidor relativamente selectivo de la recaptación de noradrenalina. Puede producir efectos secundarios como insomnio, vértigo, boca seca, estreñimiento, y disminuir los niveles séricos de potasio.

Debido a que el informe de la AHRQ no incluyó la reboxetina en su revisión, se efectuó una búsqueda de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y estudios primarios, realizándose una selección de artículos específicamente para este fármaco. Los documentos recuperados fueron la GPC sobre depresión elaborada por NICE¹³ y dos revisiones sistemáticas elaboradas por el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG)^{189, 190} y por Cipriani et al.¹⁹¹. Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados para completar las anteriores búsquedas, siendo el único ensayo clínico aleatorizado recuperado el de Wiles et al.¹⁹².

Reboxetina frente a placebo

La GPC elaborada por NICE¹³ incluyó tres ECA que compararon la reboxetina con placebo. Se observó fuerte evidencia de una diferencia clínicamente relevante favorable a la reboxetina sobre el placebo en la tasa de respuesta (3 estudios, n= 479) y sólo alguna evidencia en relación a la tasa de remisión (1 estudio, n=254). La evidencia fue insuficiente para determinar la existencia de una diferencia clínicamente relevante entre la reboxetina y el placebo en cualquier medida de aceptabilidad o tolerabilidad.

RS, 1+

El IQWiG^{189, 190} realizó una revisión sistemática y metanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la reboxetina frente a placebo o ISRS en el tratamiento de la depresión mayor. Incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego publicados hasta febrero de 2009, así como aquellos llevados a cabo por la empresa fabricante y no publicados. En la comparación de la reboxetina frente a placebo incluyeron ocho ensayos, de los que dos estaban incluidos en la guía NICE y el resto eran no publicados. Los autores no observaron diferencias estadísticamente significativas entre la reboxetina y el placebo en la consecución de remisión al final del tratamiento. Observaron una gran heterogeneidad en la tasa de respuesta, aunque tras exclusión de un estudio no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre la reboxetina y el placebo. Los autores también observaron que los pacientes hospitalizados mostraron una mayor probabilidad de mostrar una buena respuesta en comparación con los de carácter ambulatorio. Por último, la reboxetina se asoció a mayores tasas de efectos adversos y de abandonos por este motivo, que el placebo.

RS, 1+

Reboxetina frente a otros antidepresivos

La GPC de NICE¹³ incluyó tres ECA que compararon la reboxetina con ADT y dos con ISRS. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre la reboxetina y otros antidepresivos en las tasas de respuesta o de remisión, ni en la reducción de síntomas de depresión al final del tratamiento. Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento, la evidencia fue insuficiente para valorar diferencias clínicamente relevantes entre la reboxetina y otros antidepresivos en reducir la probabilidad de abandono precoz del tratamiento por cualquier razón o debido a efectos secundarios.

RS, 1+

La revisión sistemática del IQWiG^{189, 190} observó que la tasa de remisión de la reboxetina fue significativamente inferior a la de los ISRS y similar, aunque no significativa, al compararla con ISRS individuales (fluoxetina, paroxetina y citalopram). Sin embargo, evaluando la remisión con la escala de depresión de MADRS, la reboxetina fue inferior a la paroxetina y a largo plazo fue inferior al citalopram.

RS, 1+

Por último, no hubo diferencia entre la reboxetina y los ISRS en el número de pacientes con al menos un evento adverso, observándose lo mismo cuando se analizaron los ISRS de forma individual.

Cipriani et al.¹⁹¹ revisaron sistemáticamente 117 ECAs realizados entre 1991 y 2007, en los que se compararon, mediante análisis por intención de tratar, 12 antidepresivos de segunda generación, entre los que se incluía la reboxetina, para el tratamiento de la depresión unipolar mayor en el adulto. En este metanálisis la reboxetina fue significativamente menos eficaz que el resto de antidepresivos del estudio y peor tolerada que cinco (bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina y sertralina). En términos de aceptabilidad, la reboxetina fue peor tolerada que muchos otros antidepresivos, como bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina y sertralina.

RS, 1+

El ECA realizado por Wiles et al.¹⁹² aleatorizó 601 pacientes ambulatorios con criterios CIE-10 de episodio depresivo y con 15 o más puntos en la escala BDI (*Beck Depression Inventory*), para recibir un ISRS (citalopram 20mg diarios) o reboxetina 4mg dos veces al día). El 91% de los pacientes fue seguido 6 meses. Los autores concluyen que el tratamiento con reboxetina no confiere ninguna ventaja sobre los ISRS en pacientes con depresión grave en Atención Primaria.

ECA, 1+

Resumen de la evidencia

Reboxetina frente a placebo	
1+	Tres ECA observaron una diferencia clínicamente relevante favorable a la reboxetina sobre el placebo en la tasa de respuesta y sólo alguna evidencia en relación a la tasa de remisión ¹³ .
1+	Una revisión sistemática posterior de ECA publicados y no publicados no observó diferencias estadísticamente significativas entre la reboxetina y el placebo en la tasa de respuesta ni en la consecución de remisión al final del tratamiento ^{189, 190} .
1+	La reboxetina se asoció a mayores tasas de efectos adversos y de abandonos que el placebo ^{189, 190} .
Reboxetina frente a otros antidepresivos	
1+	Tres ECA no observaron diferencias clínicamente relevantes entre la reboxetina y otros antidepresivos en las tasas de respuesta o de remisión, ni en la reducción de síntomas de depresión al final del tratamiento ¹³ .
1+	Una revisión sistemática observó que la reboxetina obtuvo una tasa de remisión significativamente inferior que los ISRS ^{189, 190} .
1+	Un metanálisis observó que la reboxetina fue significativamente menos eficaz que 11 antidepresivos ¹⁹¹ y un ECA no mostró que el tratamiento con reboxetina confiriese alguna ventaja sobre los ISRS en pacientes con depresión grave en Atención Primaria ¹⁹² .

1+	No se observaron diferencias entre la reboxetina y otros antidepresivos, como los ISRS, en efectos adversos ^{13, 189, 190} , aunque fue peor tolerada que el bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina y sertralina individualmente ¹⁹¹ .
-----------	---

7.3.2.5. Eficacia y seguridad de la agomelatina

Es un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente, ya que es un agonista de los receptores de melatonina (MT1 y MT2) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}. No posee afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos o benzodiacepínicos¹⁹³. Obtuvo la aprobación de la EMEA en 2009 como tratamiento de la depresión mayor en el adulto, aunque asociada a un plan de gestión de riesgos debido a la posibilidad de producir daño hepático. Está pendiente de la aprobación por parte de la FDA. En España está aprobada su indicación en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos y la dosis recomendada es de 25 mg/día, aunque se puede aumentar hasta 50 mg/día.

La guía de depresión mayor de NICE¹³ no incluyó la agomelatina en su revisión de tratamiento farmacológico al no tener licencia en el Reino Unido en ese momento. Por su parte, la guía canadiense, debido a su perfil de eventos adversos, la sitúa como un antidepresivo de primera elección¹⁷³.

Eficacia frente a placebo

En un metanálisis de 5 ECAs¹⁹⁴⁻¹⁹⁸ realizado por Singh et al.¹⁹⁹, la agomelatina (n=1274) a las dosis de 25, 35 y 50 mg, fue superior al placebo (n=689) en el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor. Sin embargo, tras excluir de los análisis un ECA que incluía pacientes en fase depresiva de un trastorno bipolar¹⁹⁵, la dosis de 25mg dejó de ser significativamente mejor que el placebo. En el análisis por subgrupos se encontró que respondieron mejor a la agomelatina que al placebo aquellos pacientes más jóvenes y los que presentaron mayor número de episodios previos o menor duración de los mismos.

Metanálisis,
1+

Posteriormente, Koesters et al.²⁰⁰ realizaron una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos publicados y no publicados, de corta y larga duración, que evaluaran la eficacia de la agomelatina en comparación con placebo en el tratamiento de la depresión mayor. Se incluyeron trece estudios, de los que siete no habían sido publicados²⁰¹⁻²⁰⁷. En diez estudios los resultados se evaluaron a corto plazo^{194-198, 202-206} y en tres a largo plazo^{201, 207, 208}. Todos los estudios tenían más de 100 pacientes por brazo y habían sido financiados por la empresa fabricante. Con la excepción de un estudio²⁰⁴, todos aportaban puntuaciones con la escala HRSD. Los estudios a corto plazo (2947 pacientes) mostraron que el tratamiento con agomelatina se asocia con una diferencia estadísticamente significativa sobre el placebo de -1,51 puntos en la escala HRSD, si bien esta diferencia podría no ser clínicamente relevante. En los estudios publicados, la reducción de la puntuación fue de -2.12, mientras que en los no publicados fue de

Metanálisis,
1+

-0.73, siendo la diferencia entre ambos de -1,39 puntos (P = 0,02). Al analizar el riesgo de recaída, los estudios a largo plazo (983 pacientes) no mostraron ningún efecto significativo sobre el placebo. Los autores subrayan la magnitud del sesgo de publicación debido a que ninguno de los estudios negativos fue publicado. Además, el tamaño del efecto en los estudios publicados fue hasta tres veces mayor que en los no publicados.

Existe un único ECA publicado que compare frente a placebo la eficacia de la continuación del tratamiento con agomelatina en la prevención de recaídas. La comparación fue al cabo de 24 semanas (después de un periodo de ensayo abierto de 8-10 semanas de tratamiento con agomelatina) y se encontró una tasa de recaídas significativamente inferior en el grupo que recibió agomelatina (medidas con la escala HRSD) que el grupo placebo, incluso en el grupo de pacientes con depresión grave²⁰⁹.

ECA, 1+

Eficacia frente a otros antidepresivos

El metanálisis anterior de Singh et al.¹⁹⁹ también evaluó la agomelatina (n=834) frente a otros antidepresivos (n=864) [fluoxetina²¹⁰, paroxetina¹⁹⁵, sertralina²¹¹ y venlafaxina^{212,213}], observándose una cierta superioridad de la agomelatina en eficacia antidepresiva. Sin embargo, es cuestionable si la magnitud del efecto es clínicamente relevante y si las características de la muestra son aplicables a la población general.

Metanálisis,
1+

En otro metanálisis²¹⁴ se encontró una diferencia significativa en eficacia a favor de la agomelatina frente a otros antidepresivos, tanto en la puntuación total de la escala HRSD-17 como en las tasas de respuesta, y tanto en pacientes con depresión moderada como depresión grave. En este metanálisis, además de tres ECA incluidos en el metanálisis anterior^{210,211,213}, se evaluaron también un nuevo estudio frente a escitalopram²¹⁵ y dos estudios no publicados (que la comparaban con escitalopram y paroxetina).

Metanálisis,
1+

Los estudios de eficacia comparativa incluidos en ambos metanálisis y sus características más importantes se resumen en la tabla 14. En todos ellos, las tasas de respuesta y/o remisión no fueron significativamente diferentes del comparador activo, aunque en uno de los estudios se encontró una disminución significativa en el grupo que recibió agomelatina²¹¹.

Tabla 14. Estudios publicados de agomelatina: características y resultados de eficacia comparativa

Estudio	Variables (primarias/secundarias)	Comparación	N	Duración (semanas)	Dosis (mg/día)	Respuesta %	Remisión %
Lôo 2002 ¹	HRSD/MADRS, CGI	Paroxetina	711	8	1/5/25 vs 20	62/51/61 vs 56 P=ND	21/18/30 vs 26 P=ND
Lemoine 2007 ^{1,2}	Calidad del sueño/HRSD17, CGI	Venlafaxina	334	6	25-50 vs 75-150	76 vs 71 P=NS	ND
Kennedy 2008 ¹	Función sexual/MADRS, CGI	Venlafaxina XR	276	12	50 vs 150	82 vs 80 P=NS	73 vs 70 P=NS
Kasper 2010 ^{1,2}	Ciclo sueño-vigilia/HRSD17, CGI	Sertralina	307	6	25-50 vs 50-100	70 vs 61 P=NS	33 vs 29 P=NS
Hale 2010 ^{1,2}	HRSD17, CGI	Fluoxetina	515	8	25-50 vs 20-40	72 vs 64 P=NS	32 vs 28 P=NS
Quera Salva 2011 ²	Parámetros polisomnográficos/HRSD17, CGI	Escitalopram	138	24	25-50 vs 10-20	77 vs 74 P=NS	48 vs 42 P=NS

ND=no disponible, NS= no significativo. Las respuestas y las remisiones fueron medidas mediante la HRSD-17 o la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

¹ Incluidos en Sigh et al.

² Incluidos en Kasper et al.

Fuente: elaboración propia.

Un ECA no incluido en los metanálisis anteriores, tuvo por objetivo principal comparar la agomelatina (25-50 mg/día, n=30) con la venlafaxina (75-150 mg/día; n=30) respecto de la anhedonia en pacientes con depresión mayor. Como variables secundarias se midieron la eficacia antidepressiva (HRSD), la ansiedad y la mejoría clínica global. A las 8 semanas, la agomelatina mostró puntuaciones similares en relación con la depresión y la ansiedad, aunque significativamente mejores en la reducción de la anhedonia²¹⁶. Sin embargo cabe destacar que una limitación en este estudio es que no existe evidencia previa del empleo de la venlafaxina específicamente para tratar la anhedonia.

ECA, 1+

Por último, Laux et al.²¹⁷ llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional (VIVALDI) en 3317 pacientes diagnosticados de depresión mayor, como primera manifestación (36%) o como episodio recurrente (64%). Los pacientes fueron elegibles sólo si la decisión de iniciar tratamiento con agomelatina (25-50 mg/día) había sido tomada antes de su inclusión en el estudio. Un 38% presentaban comorbilidad (fundamentalmente ansiedad o trastorno de pánico) y un 54% enfermedades somáticas asociadas. La evaluación de los síntomas depresivos se realizó a las 12 semanas en el conjunto de pacientes y en los subgrupos de depresión grave (56,7%) y mayores

Serie de casos,
3

de 65 años (13,5%). En el conjunto de pacientes, la disminución en la puntuación de la escala MADRS fue de 18,3 puntos, con un 65,8% de respuesta (48,4% respuesta temprana) y un 54,8% de remisión. Alrededor del 80% de pacientes mejoraron la dificultad de conciliar el sueño y los despertares nocturnos, mejorando la somnolencia diurna. Los efectos adversos fueron alrededor del 10 %.

Seguridad y aceptabilidad: perfil de efectos adversos

En una revisión que incluyó 1120 pacientes tratados con agomelatina (25-50 mg/día), 998 pacientes con placebo, 284 pacientes con fluoxetina (20 mg/día) y 283 pacientes con paroxetina (20 mg/día), se encontró que el porcentaje de efectos adversos fue similar para la agomelatina (53%), placebo (52%) y fluoxetina (49%), aunque mayor para la paroxetina (68%). Los efectos adversos más comunes de la agomelatina, aunque presentes en menos del 15% de los pacientes, fueron por orden de incidencia: cefalea, náuseas, mareo, boca seca, diarrea, somnolencia, fatiga, dolor abdominal y ansiedad. Estos efectos adversos fueron ligeramente superiores con la dosis de 50 mg/día que con la de 25 mg/día, aunque en general fueron leves o moderados. Los únicos efectos adversos significativamente diferentes para la agomelatina en comparación con el placebo fueron mareos, parestesias y visión borrosa²¹⁸.

RS, 1+

En cuanto a los efectos adversos a largo plazo (34 semanas), el porcentaje de eventos adversos fueron similares para la agomelatina (39%) y el placebo (38%), aunque ligeramente inferiores para la fluoxetina (32%) y superiores para la paroxetina (45%). Los efectos adversos más frecuentes fueron la cefalea, el dolor de espalda y el insomnio, aunque presentes en menos de un 10% de los pacientes. De todos ellos, el único significativamente mayor que el placebo fue el insomnio. Al igual que con los efectos adversos a corto plazo, fueron más frecuentes con la dosis de 50 mg/día que con la de 25 mg/día²¹⁸.

RS, 1+

En los dos metanálisis incluidos en el apartado de eficacia^{199, 214}, las pérdidas debido a efectos adversos fueron significativamente menores en el grupo tratado con agomelatina que con los comparadores.

Metanálisis,
1+

Función sexual

La agomelatina, bupropion, mirtazapina y moclobemida muestran unos porcentajes de disfunción sexual similares al placebo¹⁷³.

RS, 1+

En un ECA que evaluó como variable primaria la función sexual, no se encontraron diferencias significativas entre la agomelatina en comparación con la venlafaxina²¹².

ECA, 1+

Sueño

En pacientes tratados con agomelatina se observó una mejoría significativa en la calidad subjetiva del sueño, en comparación con venlafaxina²¹³. ECA, 1+

En comparación con sertralina, se encontraron diferencias a favor de la agomelatina en la eficiencia y latencia del sueño medidos mediante actigrafía, aunque no se encontraron diferencias significativas en la amplitud del ritmo sueño-vigilia²¹¹. ECA, 1+

En comparación con el escitalopram, la agomelatina se asoció con una reducción de la latencia del sueño REM, preservando el número de ciclos de sueño. Además, la evaluación con escalas analógicas visuales indicó que el tratamiento con agomelatina redujo el adormecimiento diurno²¹⁵. ECA, 1+

Síntomas de discontinuación

Un ECA²¹⁹ estudió la discontinuación abrupta en pacientes que habían recibido 12 semanas de tratamiento con agomelatina (25 mg/día) o paroxetina (20 mg/día). En el grupo que recibió agomelatina no se encontraron síntomas de discontinuación, ni en la primera ni en la segunda semana tras la interrupción. En el grupo que recibió paroxetina, los síntomas de discontinuación tras la primera semana fueron significativamente más altos que en el grupo de agomelatina, aunque no en la segunda. ECA, 1+

Función hepática

Existe riesgo de elevación de las transaminasas en pacientes tratados con agomelatina. Se han encontrado elevaciones (triplicando los valores normales) en un 1,4% de los pacientes con la dosis de 50 mg/día, en un 1% con la dosis de 25 mg/día y en el 0,7% con placebo. Aunque se ha descrito que algunos casos de elevación de transaminasas no se asociaron con signos de daño hepático y las reacciones hepáticas graves (10 veces el límite normal) fueron informadas de forma menos frecuente²¹⁸, actualmente está contraindicado con cualquier grado de insuficiencia hepática y se requiere un control seriado de transaminasas. RS, 1+

Debido a ello, la AEMPS²²⁰ recomienda realizar un control de la función hepática: Opinión de expertos, 4

- Al inicio del tratamiento con agomelatina.
- A las 3 semanas, 6 semanas (final de la fase aguda), 12 semanas y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento), y de forma periódica posteriormente.

- Cuando se aumente la dosis de agomelatina, con la misma periodicidad que se sigue al inicio del tratamiento.
- Cuando esté clínicamente indicado.
- A cualquier paciente que presente un aumento de transaminasas séricas se le deben repetir las pruebas de función hepática en las siguientes 48 horas.
- El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si el aumento de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior del rango normal, o si los pacientes presentan síntomas o signos sugestivos de un posible daño hepático (coluria, acolia, ictericia, dolor en hipocondrio derecho o fatiga repentina inexplicable y prolongada).
- Se recomienda tener precaución al prescribir agomelatina a pacientes con niveles elevados de transaminasas antes del tratamiento o que presenten factores de riesgo de daño hepático (obesidad o sobrepeso, esteatosis hepática no alcohólica, consumo considerable de alcohol, uso concomitante de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o diabetes).

Resumen de la evidencia

1+	La agomelatina es más eficaz que placebo en el tratamiento de la depresión mayor moderada-grave, tanto en la fase aguda ¹⁹⁹ como en la prevención de recaídas ²⁰⁹ .
1+	Los pacientes más jóvenes y los que presentan mayor número de episodios previos y menor duración de los mismos responden más favorablemente a la agomelatina que al placebo ¹⁹⁹ .
1+	La agomelatina es más eficaz que otros comparadores activos (paroxetina, venlafaxina, venlafaxina XR, sertralina, fluoxetina y escitalopram) ^{199, 214} , aunque el tamaño del efecto obtenido hace cuestionar la relevancia clínica de estos resultados ¹⁹⁹ .
1+	En un ECA, la agomelatina fue más eficaz que la venlafaxina en la reducción de la anhedonia, aunque no en la reducción de los síntomas de depresión o ansiedad ²¹⁶ .
3	Un estudio prospectivo observacional en 3317 pacientes diagnosticados de depresión mayor y a tratamiento con agomelatina mostró a las 12 semanas una disminución en la puntuación de la escala MADRS de 18,3 puntos, con un 65,8% de respondedores y un 54,8% de remitentes. Alrededor del 80% de pacientes mejoraron la dificultad de conciliar el sueño y los despertares nocturnos, así como la somnolencia diurna ²¹⁷ .
1+	Los efectos adversos más comunes de la agomelatina están presentes en menos del 15% de los pacientes y son ligeramente superiores con la dosis de 50 mg/día que con la de 25 mg/día ²¹⁸ .

1+	En ensayos clínicos, las pérdidas debido a los efectos adversos fueron significativamente menores en los grupos tratados con agomelatina que con los comparadores ^{199, 214} .
1+	La agomelatina, bupropion, mirtazapina, moclobemida y selegilina transdérmica muestran unos porcentajes de disfunción sexual similares al placebo ¹⁷³ .
1+	En un ECA que evaluó el efecto de la agomelatina sobre la función sexual, no se encontraron diferencias significativas en comparación con la venlafaxina ²¹² .
1+	La agomelatina fue más eficaz que la venlafaxina, sertralina y el escitalopram en diferentes parámetros relacionados con el sueño ^{211, 213, 215} .
1+	En un estudio en el que se evaluó síntomas de discontinuación entre agomelatina y paroxetina, no se encontraron síntomas de discontinuación con la agomelatina ni en la primera ni en la segunda semana tras la interrupción, mientras que sí se presentaron en el grupo que recibió paroxetina en la primera semana ²¹⁹ .
1+	Existe riesgo de elevación de las transaminasas en pacientes tratados con agomelatina (de un 1,4% con dosis de 50 mg/día; de un 1% con la de 25 mg/día). Las reacciones hepáticas graves (10 veces el límite normal) fueron informadas de forma menos frecuente ²¹⁸ .
4	La AEMPS recomienda realizar un control de la función hepática al inicio del tratamiento con agomelatina, a las 3, 6, 12 y 24 semanas, y de forma periódica posteriormente. También cuando se aumente la dosis de agomelatina y cuando esté clínicamente indicado ²²⁰ .

7.3.2.6. Papel de las benzodiacepinas en el tratamiento de la depresión

Las benzodiacepinas son fármacos eficaces como ansiolíticos e hipnóticos y con un inicio de acción rápida. A pesar de no tener un efecto antidepresivo específico, pueden producir mejoría de algunos síntomas de la depresión. Sin embargo, se asocian con tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia que puede ocurrir tras 4 a 6 semanas de uso continuo. Para evitar este problema, se recomienda no ser utilizadas durante más de 2-3 semanas¹³.

Opinión de expertos, 4

Resumen de la evidencia

4	Las benzodiacepinas pueden producir mejoría de algunos síntomas de la depresión. Sin embargo, su utilización no debería prolongarse más de 2-3 semanas con el fin de prevenir el desarrollo de dependencia ¹³ .
----------	--

7.3.3. Duración y dosis del tratamiento para la prevención de recaídas

Pregunta para responder:

- ¿Cuánto tiempo y a qué dosis se debe mantener el tratamiento farmacológico tras la remisión del cuadro depresivo?

El riesgo de recaída y de recurrencia en la depresión mayor es elevado, por lo que es importante definir el tiempo que debe mantenerse el tratamiento farmacológico tras la recuperación de un episodio. Diferentes ECA y metanálisis han demostrado que el mantenimiento del tratamiento farmacológico previene eficazmente la recurrencia de los síntomas depresivos, aunque no se han encontrado factores predictores del riesgo de recaída^{221, 222}. En general, los pacientes que abandonan el tratamiento antidepressivo tienen mayor riesgo de recurrencia que los que continúan con él²²¹. Sin embargo, cuanto más se prolonga el tratamiento menor es la diferencia en el riesgo de recurrencia entre los pacientes tratados y los controles, es decir, el beneficio de prolongar el tratamiento va disminuyendo con el tiempo. Por este motivo, supone un reto importante ajustar para cada tipo de paciente el tiempo de duración del tratamiento tras la recuperación^{223, 224}.

NICE recomienda mantener el tratamiento con fármacos antidepressivos durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio¹³. Otras guías recomiendan un tratamiento de mantenimiento de 12 meses tras alcanzar la remisión de un primer episodio depresivo²²⁵.

RS, 3

La dosis de mantenimiento debe ser la misma con la que se obtuvo la mejoría, ya que se ha observado que aquellos pacientes que reducen la dosis presentan mayores tasas de recaída que los que continúan con la misma²²⁶.

Metanálisis,
1+

Es difícil hacer recomendaciones específicas sobre el tratamiento antidepressivo a largo plazo, por lo que es preferible realizar un enfoque personalizado de cada paciente y evaluar cuidadosamente los beneficios (prevención de recaída/recurrencia) y los riesgos de la administración de un fármaco a largo plazo (efectos secundarios, coste económico...).

Para la guía del NICE, la necesidad de un mantenimiento superior a los 6 meses vendría dada por el número de episodios previos de depresión, la presencia de síntomas residuales o la concurrencia de comorbilidades o dificultades psicosociales¹³.

RS, 3

La guía canadiense²²⁷ considera que aquellos pacientes con factores de riesgo (tabla 15) requerirán un tratamiento antidepressivo a largo plazo por un mínimo de 2 años y en ocasiones, de por vida^{221, 222}. Aunque sin evidencia empírica, el tratamiento de mantenimiento a largo plazo podría ser también considerado en pacientes con factores de vulnerabilidad a la depresión, como aquella de aparición temprana, cuando existen factores psicosociales adversos o enfermedades crónicas²²⁷.

RS, 3

Tabla 15. Factores de riesgo que apoyan el mantenimiento a largo plazo del tratamiento antidepresivo

- Edad avanzada
- Episodios recurrentes (3 o más)
- Cronicidad o con síntomas psicóticos asociados
- Episodios graves o dificultad para tratar los episodios
- Comorbilidad importante (mental o física)
- Síntomas residuales (falta de remisión) durante el episodio actual
- Historia de recurrencia tras el cese de tratamiento antidepresivo

Fuente: Lam et al.¹⁷³.

Es importante verificar el cumplimiento de la medicación según el tiempo y las dosis adecuadas. En un estudio llevado a cabo en nuestro país, que realizó un seguimiento del cumplimiento de la medicación durante un periodo de 3 años, se observó que apenas un 22% de los pacientes evaluados consiguió mantener el tratamiento durante el periodo recomendado, esto es, un mínimo de 6 meses, mientras que la mayor parte, el 78%, abandonó el tratamiento antes de cumplir ese plazo, siendo el porcentaje de abandono más alto durante los primeros cuatro meses. Se observó también que los hombres presentaban más riesgo que las mujeres de abandonar el tratamiento farmacológico de manera temprana, ya que el 50% de los hombres manifestó haber dejado la medicación después de dos meses y el 50% de las mujeres después de tres meses²²⁸.

Serie de casos, 3

Síndrome de discontinuación con antidepresivos

La interrupción del tratamiento antidepresivo puede asociarse con un síndrome de discontinuación, caracterizado por la presencia de algunos de estos síntomas: irritabilidad, náuseas, insomnio, inestabilidad en la marcha, sudoración y parestesias.

Se han descrito casos de este tipo de reacciones con la práctica totalidad de antidepresivos, en respuesta tanto a una interrupción brusca como a una disminución gradual del fármaco, que incluyen: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), y otros como la venlafaxina, mirtazapina, trazodona y duloxetina.

En los ISRS, un grupo de fármacos relativamente homogéneos, las diferencias en las propiedades farmacocinéticas, como la vida media de eliminación o su metabolismo, pueden ser los hechos más clínicamente relevantes (tabla 16). Así, el síndrome de discontinuación es más frecuente en aquellos pacientes que interrumpieron fármacos de una vida media relativamente corta, como la paroxetina, que en aquellos con vidas medias más prolongadas, como la fluoxetina²²⁹.

De esta manera el cese de un tratamiento antidepresivo debe realizarse reduciendo la dosis de forma gradual, normalmente en un periodo de 4 semanas, aunque algunas personas necesitarán periodos más prolongados, particularmente con fármacos de vida media corta como la paroxetina o venlafaxina. Debido a su larga vida media, la reducción gradual no sería necesaria con la fluoxetina¹³.

Opinión de expertos, 4

Tabla 16. Vida media y metabolismo de los principales antidepresivos

	ISRS						Nuevos antidepresivos					IMAO		Antidepresivos tricíclicos					
	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetina	Paroxetina	Paroxetina CR	Sertralina	Duloxetina	Mirtazapina	Trazodona	Venlafaxina	Venlafaxina XR	Moclobemida	Tranilcipromina	Amitriptilina	Clomipramina	Desipramina	Doxepina	Imipramina	Nortriptilina
Vida media (horas)	35	27-32	84-144	21	15-20	26	11-16	20-40	7	3-13	3-13	1-2	2-4	9-25	22-84	14-25	11-23	10-16	18-35
Metabolito activo	No	No	Sí	No	No	Sí	Si	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No

Fuente: Warner et al. (2009)²²⁹

Resumen de la evidencia

3	La GPC del NICE recomienda mantener el tratamiento con fármacos antidepresivos durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio. La necesidad de un mantenimiento superior a los 6 meses vendría dada por el número de episodios previos de depresión, la presencia de síntomas residuales o la concurrencia de comorbilidades o dificultades psicosociales ¹³ .
3	Otras GPC recomiendan mantener el tratamiento con fármacos antidepresivos 12 meses tras la remisión del episodio y en aquellos pacientes con factores de riesgo se valorará un tratamiento antidepresivo a largo plazo por un mínimo de 2 años ²²⁵ .
1+	La dosis de mantenimiento debe ser la misma con la que se obtuvo la mejoría, ya que se ha observado que aquellos pacientes que reducen la dosis presentan mayores tasas de recaída que los que continúan con la misma ²²⁶ .
3	En un estudio llevado a cabo en nuestro país se observó que apenas un 22% de los pacientes consiguió mantener el tratamiento durante el periodo recomendado (un mínimo de 6 meses), mientras que el 78% abandonó el tratamiento antes de cumplir ese plazo, siendo el porcentaje de abandono más alto durante los primeros cuatro meses. Se observó también que los hombres presentaban más riesgo que las mujeres de abandonar el tratamiento farmacológico de manera temprana, ya que el 50% de los hombres manifestó haber dejado la medicación después de dos meses y el 50% de las mujeres después de tres meses ²²⁸ .

4	El cese de un tratamiento antidepresivo debe realizarse reduciendo la dosis de forma gradual, normalmente en un periodo de 4 semanas, aunque algunas personas necesitarán periodos más prolongados, particularmente con fármacos de vida media corta como la paroxetina o venlafaxina. Debido a su larga vida media, la reducción gradual no sería necesaria con la fluoxetina ¹³ .
----------	--

Recomendaciones

✓	Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo, se deberá informar adecuadamente al paciente de los beneficios que se esperan alcanzar, los efectos secundarios y el posible retraso del efecto terapéutico.
A	La selección inicial del tratamiento farmacológico deberá basarse principalmente en el perfil de efectos secundarios y su tolerabilidad, la seguridad y las propiedades farmacológicas, así como en otros factores como la respuesta previa al tratamiento, los costes y las preferencias de los pacientes.
A	Los ISRS son los antidepresivos con mayor evidencia y con mejor balance riesgo/beneficio, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento.
✓	Es aconsejable que todos los pacientes con depresión moderada tratados con fármacos sean valorados nuevamente antes de 15 días tras la instauración del tratamiento, y antes de 8 días en el caso de depresión grave.
D^{GPC}	Se puede considerar el tratamiento con benzodiazepinas en casos de presencia de ansiedad, insomnio y/o agitación, aunque su uso no debería prolongarse más de 2-3 semanas con el fin de prevenir el desarrollo de dependencia.
✓	El seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico ha de ser estrecho, al menos las 4 primeras semanas.
D	Se recomienda que el tratamiento antidepresivo se mantenga al menos 6 meses tras la remisión del episodio y valorar aspectos como la existencia de episodios previos, comorbilidad y presencia de otros factores de riesgo antes de decidir su retirada
A	Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento se realice con la misma dosis con la que se alcanzó la respuesta.
D^{GPC}	Para evitar el síndrome de discontinuación, se recomienda que el cese del tratamiento antidepresivo se realice reduciendo la dosis de forma muy gradual, en un periodo de al menos 4 semanas , particularmente con fármacos de vida media corta como la paroxetina o venlafaxina (modificada en 2023)
D^{GPC}	Ante un síndrome de discontinuación, se recomienda llevar a cabo una confirmación diagnóstica y en el caso de síntomas importantes, considerar reintroducir el antidepresivo original en su dosis efectiva (u otro antidepresivo de la misma clase con una vida media larga) y reducir la dosis gradualmente.

Q

Cuando se prescriba tratamiento farmacológico se explorará la percepción del paciente y se favorecerá una actitud positiva del mismo. Además, se realizará una adecuada monitorización de los efectos secundarios y de la evolución tanto de los síntomas como de la capacidad funcional. Asimismo, tras haber obtenido la autorización del paciente, se aclararán las dudas de los familiares para poder contar con su apoyo al tratamiento.

8. Estrategias en depresión resistente

A pesar de los avances realizados en el tratamiento de los trastornos afectivos, uno de los mayores problemas de su manejo en la práctica clínica es la respuesta incompleta o la ausencia de respuesta al tratamiento. Otro inconveniente es que en la literatura científica no existe una definición universalmente aceptada del concepto de resistencia al tratamiento, lo que complica la interpretación de los hallazgos de los diferentes estudios y la realización de recomendaciones basadas en la evidencia.

La guía del NICE del 2004, consideraba depresión resistente aquella que no respondía tras dos tratamientos farmacológicos a una dosis y tiempo adecuados. Esta definición fue también la propuesta por el estudio STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) del *US National Institute of Mental Health's* (NIMH), que puso de manifiesto que tras dos ensayos terapéuticos sin respuesta, la probabilidad de remisión disminuye considerablemente. Sin embargo, la actualización de la guía del NICE del 2009¹³ se aleja de este concepto de resistencia, principalmente porque considera que su definición es arbitraria y no se apoya en la evidencia y porque la considera una etiqueta percibida como peyorativa tanto por los clínicos como por los pacientes. Por ello, propone considerar el tratamiento de la depresión que no responde como un nivel superior en el modelo escalonado de tratamiento (ver figura 1) más que una categorización basada únicamente en la no respuesta de los pacientes. Otras guías de práctica clínica, como la canadiense o la de la Asociación Británica de Psicofarmacología, también han adoptado un enfoque similar, basado en el abordaje de la ausencia de respuesta sin tener en cuenta solo el número de fracasos previos^{172,173}.

En esta guía, siguiendo las propuestas anteriores, consideramos depresión resistente, aquella que no responde al tratamiento farmacológico o lo hace de manera parcial. El grado de intensidad de dicha resistencia, y por lo tanto la estrategia a seguir, dependerá de factores como la respuesta al tratamiento tanto en episodios previos como en el actual, de la presencia de factores de riesgo, del perfil de síntomas y de la gravedad del cuadro.

Existen diferentes estrategias para abordar la depresión resistente. Entre las no farmacológicas destacan la psicoterapia (normalmente en combinación con el tratamiento farmacológico) y la terapia electroconvulsiva. Las estrategias farmacológicas se pueden agrupar en las siguientes categorías: incremento de dosis, cambio a otro antidepresivo, combinación de antidepresivos y potenciación con otro agente farmacológico²³⁰.

8.1. Estrategias psicoterapéuticas en la depresión resistente

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es el papel de la psicoterapia como potenciación o alternativa en pacientes con depresión resistente?

La efectividad de la psicoterapia como tratamiento de la depresión que no responde al tratamiento ha sido menos investigada que las estrategias farmacológicas. Los estudios existentes se basan principalmente en la terapia cognitivo-conductual, por lo que la eficacia comparativa de las diferentes intervenciones psicoterapéuticas se desconoce en la actualidad.

Trivedi et al.²³¹ llevaron a cabo una revisión sistemática de ECA en la que se evaluó la utilidad clínica de la psicoterapia (cognitiva, interpersonal o de conducta) en el manejo de la depresión resistente, definida como remisión parcial o no remisión tras un tratamiento farmacológico a dosis adecuada durante al menos 6 semanas. Los autores incluyeron siete estudios en los que la psicoterapia fue utilizada como potenciación en cinco ocasiones y como sustitución en dos. Sin embargo, se ha desestimado uno de los ECA incluidos²³² por ser de pequeño tamaño muestral y piloto del estudio identificado en la actualización de dicha revisión.

Dos de los ECA incluidos pertenecen al ensayo multicéntrico STAR*D, que analizó el papel de la terapia cognitiva y de estrategias farmacológicas de potenciación o sustitución en la depresión resistente (HRSD ≥ 14) a un tratamiento inicial de 14 semanas con citalopram. El diseño del estudio permitió a los pacientes rechazar alguna estrategia de tratamiento antes de la aleatorización, por lo que menos de un tercio estuvieron de acuerdo con la verdadera aleatorización, lo que resultó en tamaños muestrales asimétricos de los brazos de tratamiento e inadecuado poder estadístico para detectar efectos pequeños o moderados en los brazos de terapia cognitiva. Aunque esto podría haber afectado negativamente a la validez interna, el tener en cuenta la preferencia del paciente mejora la aplicabilidad.

En el grupo de potenciación del ensayo STAR*D²³³, 180 pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento inicial con citalopram recibieron potenciación por medio de terapia cognitiva (n = 65) o tratamiento farmacológico (n = 117). Los primeros recibieron TCC a razón de 16 sesiones durante 12 semanas y continuaron con citalopram, mientras que el segundo grupo potenció el citalopram con bupropion o buspirona. Al finalizar el tratamiento no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el porcentaje de remisión ni en las puntuaciones medias de la escala QIDS-SR.

ECA, 1+

En el brazo de sustitución de este mismo estudio²³³, los pacientes cambiaron el citalopram por 16 sesiones de TCC durante 12 semanas (n= 36) o por tratamiento con bupropion, sertralina o venlafaxina (n= 86). Al igual que en el brazo de potenciación, ambos grupos de tratamiento tuvieron un porcentaje similar de remisión, e iguales puntuaciones medias en la escala QIDS-SR.

ECA, 1+

En otro estudio se analizó el efecto de la potenciación con TCC tras la ausencia de mejoría con tratamiento farmacológico²³⁴. Para ello, 158 pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia cognitiva + tratamiento habitual o sólo tratamiento habitual. La TCC se proporcionó en 16 sesiones durante 20 semanas, con 2 sesiones de refuerzo y el tratamiento habitual consistió en una cita de 30 minutos con el psiquiatra cada 4 semanas y continuación del tratamiento farmacológico previo. Si bien los participantes de ambos grupos mejoraron, los análisis post-tratamiento no mostraron diferencias significativas en las puntuaciones de la escala HRSD o BDI. La falta de homogeneidad de los pacientes incluidos en este estudio constituye una limitación metodológica a tener en cuenta.

ECA, 1+

Un ECA de pequeño tamaño muestral²³⁵ comparó la terapia dialéctica conductual (DBT) con estar en lista de espera para DBT, en pacientes con depresión resistente (definida como síntomas residuales tras un adecuado tratamiento antidepresivo durante al menos 6 semanas). Los pacientes del grupo de intervención recibieron 16 sesiones (con periodicidad semanal y de 90 minutos) de técnicas grupales de afrontamiento y pudieron mantener el tratamiento farmacológico y continuar con psicoterapia individual, siempre y cuando no fuese terapia cognitiva. Los pacientes en lista de espera continuaron con su tratamiento habitual. Al finalizar el tratamiento se observaron mejores resultados en el grupo de DBT, según las puntuaciones en la escala de HRSD o BDI. La calidad del estudio está limitada por el pequeño tamaño muestral y por el factor de confusión de permitir a los pacientes seguir con psicoterapia individual.

ECA, 1-

En otro ECA²³⁶, 44 pacientes con depresión resistente (definida como puntuaciones en la HRSD entre 8 y 15 tras 8-14 semanas de tratamiento con antidepresivos) potenciaron el tratamiento con 12 sesiones de terapia cognitiva o litio. Los pacientes del grupo TCC fueron reevaluados cada 4 semanas y los del grupo de litio, cada dos. Al finalizar el tratamiento se observaron menores puntuaciones en la escala HRSD en el grupo tratado con litio, aunque sin diferencias significativas en las puntuaciones del BDI. Una limitación de este estudio es que sólo incluyó pacientes con respuesta parcial al tratamiento antidepresivo inicial (HRSD entre 8 y 15), excluyendo a los no-respondedores (HRSD \geq 16) y que debido a no calcular inicialmente el tamaño muestral necesario, careció de poder estadístico suficiente para detectar diferencias clínicamente importantes.

ECA, 1+

Un ECA de baja calidad²³⁷ evaluó la eficacia de la TCC como estrategia de sustitución en pacientes con depresión resistente (aunque no fue definido específicamente, los pacientes seguían teniendo síntomas depresivos tras 16 semanas de tratamiento farmacológico). Se aleatorizaron 37 pacientes para recibir terapia cognitiva o continuar con un antidepresivo. Los pacientes del grupo TCC recibieron 27 sesiones durante 104 semanas y los del grupo farmacológico, la medicación de elección. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la media de puntuaciones de la HRSD o BDI. Limitaciones del estudio fueron una baja tasa de retención (<35%), falta de poder estadístico y falta de definición operativa de la resistencia al tratamiento.

ECA, 1-

En la actualización de la revisión sistemática de Trivedi et al.²³¹ se identificó un ECA de buena calidad²³⁸ que evaluó la terapia cognitiva como estrategia de potenciación del tratamiento habitual en 469 pacientes con depresión resistente pertenecientes a 73 centros de atención primaria. Los participantes fueron aleatorizados para recibir terapia cognitiva + tratamiento habitual o solo tratamiento habitual (que incluía tratamiento farmacológico), realizándose un seguimiento de 12 meses. Los pacientes del grupo de intervención (TCC) recibieron 12-18 sesiones de terapia cognitiva durante 6 meses. La depresión resistente al tratamiento se definió como aquella en la que tras una correcta adherencia al tratamiento farmacológico durante al menos 6 semanas, los pacientes presentaban criterios de trastorno depresivo mayor según la CIE-10 y una puntuación en la escala BDI ≥ 14 . A los 6 meses y tras un análisis por intención de tratar, el grupo de TCC mostró una reducción de 12,9 puntos en la escala BDI, frente a 7,3 en el grupo control de tratamiento habitual. Las tasas de respuesta (reducción del 50% de la puntuación BDI respecto a la basal) y de remisión (BDI<10) fueron respectivamente del 46% y 28% para el grupo de intervención y del 22% y 15% para el grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

ECA, 1+

Resumen de la evidencia

1+	En pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento inicial con citalopram, la potenciación con terapia cognitiva o con un segundo antidepresivo (bupropion o buspirona) no presenta diferencias significativas ni en el porcentaje de remisión ni en las puntuaciones medias de la escala QIDS-SR ²³³ .
1+	En pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento inicial con citalopram, su sustitución por 16 sesiones de TCC durante 12 semanas o por tratamiento con bupropion, sertralina o venlafaxina no presenta diferencias significativas ni en el porcentaje de remisión ni en las puntuaciones medias de la escala QIDS-SR ²³³ .

1+	En pacientes con depresión resistente y con remisión parcial de síntomas depresivos, no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de la HRSD al comparar pacientes que recibieron una combinación de terapia cognitiva + tratamiento habitual o sólo este último ²³⁴ .
1-	Un ECA de pequeño tamaño muestral que comparó la terapia dialéctica conductual (DBT) con estar en lista de espera en pacientes con depresión resistente, observó mejores resultados en las puntuaciones de la escala HRSD en el grupo de DBT. Ambos grupos pudieron mantener el tratamiento farmacológico y el de DBT, continuar con psicoterapia individual, siempre y cuando no fuese terapia cognitiva ²³⁵ .
1+	La potenciación con 12 sesiones de terapia cognitiva en pacientes con depresión resistente obtiene peores puntuaciones en la escala HRSD que la potenciación con litio, aunque sin diferencias significativas en las puntuaciones de la escala BDI ²³⁶ .
1-	En pacientes con depresión resistente no se encontraron diferencias significativas en la media de puntuaciones de la HRSD o BDI al comparar recibir terapia cognitiva como potenciación con continuar con un antidepresivo ²³⁷ .
1+	En pacientes de atención primaria con depresión resistente, la combinación de terapia cognitiva + tratamiento habitual (que incluía tratamiento farmacológico) mostró una reducción de 12,9 puntos en la escala BDI, frente a 7,3 en el grupo control de tratamiento habitual. Las tasas de respuesta y de remisión fueron respectivamente del 46% y 28% para el grupo de intervención y del 22% y 15% para el grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas ²³⁸ .

Recomendaciones

B	En pacientes con depresión resistente al tratamiento farmacológico se recomienda el tratamiento combinado de antidepresivo y terapia cognitivo-conductual.
----------	--

8.2. Estrategias farmacológicas en la depresión resistente

Pregunta para responder:

- ¿Qué estrategias farmacológicas son más eficaces en pacientes con depresión resistente al tratamiento?

Se ha estimado que, aproximadamente, entre el 20 y el 30% de los pacientes con depresión no responden a un primer ensayo de tratamiento farmacológico, a pesar de administrarse con la dosis y duración adecuadas¹³. Cuando se emplean dosis inadecuadas o el tiempo de tratamiento es demasiado corto, la ausencia de respuesta se denomina pseudoresistencia²³⁰.

En los casos de no respuesta o respuesta parcial a un tratamiento farmacológico se deberá verificar siempre la presencia de los factores expuestos en la tabla 17.

Tabla 17. Principales factores a valorar ante la falta de respuesta al tratamiento farmacológico en la depresión

- Revisión del diagnóstico.
- Cumplimiento de la toma del tratamiento en dosis y tiempo adecuados.
- Conciencia de enfermedad y motivación al cambio.
- Existencia de posible comorbilidad.

Fuente: elaboración propia

Las estrategias farmacológicas consideradas en este apartado son:

- Incremento de dosis
- Cambio a otro antidepresivo
- Combinación de antidepresivos
- Potenciación del tratamiento antidepresivo con otro fármaco:
 - Antipsicóticos
 - Litio
 - Anticonvulsivantes
 - Triyodotironina
 - Pindolol
 - Zinc
 - Benzodiacepinas

8.2.1. Incremento de dosis

Una revisión sistemática²³⁹ de once estudios que analizaban, entre otras estrategias, el incremento de dosis de antidepresivos en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico, obtuvo los siguientes resultados:

RS, 1+

- En pacientes con respuesta parcial a 20 mg/día de fluoxetina durante 8 semanas, no se observaron diferencias en eficacia entre el incremento de dosis a 40-60 mg/día, la combinación con desimipramina o la potenciación con litio.
- En pacientes no respondedores a un primer ensayo de 3 semanas de tratamiento con ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina), no se observó una mejoría significativa de los resultados al comparar el incremento de dosis con su mantenimiento, incrementándose la tasa de abandonos por efectos adversos.
- En pacientes no respondedores tras 6 semanas de tratamiento con sertralina a dosis de 100 mg/día, la tasa de respuesta fue menor si se incrementaba la dosis a 200 mg que si se mantenía la dosis inicial o se potenciaba con 30 mg de mianserina.

La guía NICE¹³ seleccionó nueve estudios en los que se comparaban diferentes dosis de fármacos tras una falta de respuesta a la dosis inicial, de los que sólo uno no fue incluido en la revisión anterior y que básicamente evaluaba la tolerabilidad de la duloxetina²⁴⁰. Para sus autores, hay poca evidencia de que el aumento de dosis mejore los resultados en comparación con el mantenimiento a igual dosis. Sin embargo, debido a que existen pocos estudios y a que es conocido que existen diferencias individuales en la metabolización hepática de los antidepresivos parece razonable considerar esta posibilidad, manteniéndose siempre dentro del rango terapéutico, en particular cuando la respuesta ha sido parcial y los efectos secundarios no son importantes. La guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología también recomienda el incremento de dosis en estas circunstancias, sobre todo cuando el antidepresivo tiene una posible dosis-respuesta¹⁷².

ECA, 1+

Posteriormente, se ha localizado un ECA²⁴¹ que evaluó la tolerabilidad y eficacia de dos modalidades de tratamiento en 474 pacientes con depresión grave y falta de respuesta (cambio < al 50% en la escala MADRS, tras dos semanas de tratamiento con 10 mg/día de escitalopram. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 20 mg/día de escitalopram o 60 mg/día de duloxetina. A las 8 semanas, el tratamiento con escitalopram mejoró significativamente la puntuación en la escala MADRS y no hubo diferencias entre los grupos en porcentajes de abandono. Además, un mayor porcentaje de pacientes alcanzó la remisión con escitalopram (54%) que con duloxetina (42%) y no hubo diferencias en efectos adversos. El porcentaje de pacientes con al menos un efecto adverso fue del 62% con la dosis de 10 mg de escitalopram, frente a un 76% con 20 mg o un 78% con duloxetina. Algunas limitaciones de este estudio son la ausencia de un grupo placebo y de una comparación con un grupo de escitalopram a la dosis de 10 mg, para diferenciar la mejoría producida por una mayor duración, de la producida por el aumento de dosis o cambio de antidepresivo; y la posible existencia de conflictos de interés debido a la financiación y realización del estudio por parte de la empresa farmacéutica.

ECA, 1-

8.2.2. Cambio a otro antidepresivo

La guía NICE¹³ incluyó tres ECA en los que se comparaba continuar con nortriptilina, fluoxetina o venlafaxina o cambiar respectivamente a fluoxetina, mianserina o fluoxetina, sin encontrar evidencia de que una estrategia fuese mejor que otra en términos de eficacia (cambio en la puntuación de escalas autoaplicadas, tasa de respuesta o remisión) o tolerabilidad (efectos secundarios).

ECA, 1+

La guía NICE¹³ también incluyó cuatro ECA y un estudio abierto en los que se compararon diferentes estrategias de cambio de antidepresivos: cambiar a venlafaxina vs. cambiar a un ISRS (citalopram o paroxetina) y cambiar a fluoxetina más olanzapina vs. cambiar a fluoxetina²⁴²⁻²⁴⁶. Estos estudios sugieren cierta ventaja de la venlafaxina y el escitalopram, que aunque no puede considerarse importante clínicamente, podría ser relevante en pacientes que no responden al primer o segundo antidepresivo.

ECA, 1+

Ensayo
abierto, 2+

Posteriormente a estos estudios, se han incluido cuatro nuevos artículos.

Fang et al.²⁴⁷ realizaron un ECA con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad del cambio o continuación del tratamiento antidepresivo en una población de 150 pacientes con trastorno depresivo mayor y al menos 2 fracasos consecutivos previos con antidepresivos. Los pacientes, que estaban a tratamiento previo con paroxetina, fueron aleatorizados a los grupos de continuación con paroxetina o cambio a venlafaxina XR o mirtazapina durante 8 semanas. El porcentaje de remisión (≤ 7 en la escala HRDS) fue del 42% para la venlafaxina, del 36% para la mirtazapina y del 47% para la paroxetina, sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta.

ECA, 1+

Rosso et al.²⁴⁸ llevaron a cabo otro ECA en 46 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a dos tratamientos con ISRS a dosis terapéuticas de al menos 4 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir duloxetina (120 mg/día) o bupropion retardado (300 mg/día) durante seis semanas. Un 60-70% de los pacientes respondieron al tratamiento y un 30-40% alcanzaron la remisión a la sexta semana, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. Las limitaciones de este estudio son el método de aleatorización y el pequeño tamaño muestral.

ECA, 1+

En otro estudio²⁴⁹, 566 pacientes con una reducción menor del 30% en la escala HRSD tras 4 semanas a tratamiento con escitalopram (10 mg/día) fueron aleatorizados a los siguientes grupos de tratamiento: brazo A) cambio a duloxetina (60-120 mg/día durante 12 semanas); brazo B) tras otras cuatro semanas más a tratamiento con escitalopram (10-20 mg/día), los no respondedores (reducción $\leq 50\%$ en HRSD) cambiaron a duloxetina (60-120 mg/día durante 8 semanas y los respondedores continuaron con escitalopram. Mientras que las tasas de respuesta fueron similares entre ambos grupos, las de remisión fueron mayores significativamente en el grupo que cambió a duloxetina. El estudio tiene la limitación de que sólo un tercio de los pacientes mejoraron clínicamente tras 4 semanas de tratamiento con 10 mg/día de escitalopram, lo que hace pensar que, si bien esta dosis es la recomendada, podría ser baja en pacientes con depresión mayor moderada-grave. Este bajo porcentaje de pacientes que mostraron mejoría podría explicar también el relativamente alto porcentaje de respondedores cuando cambiaron a una dosis optimizada de escitalopram.

ECA, 1+

Por último, un estudio de diseño abierto²⁵⁰ aleatorizó 189 pacientes no respondedores al menos a un tratamiento con un antidepresivo (distinto de citalopram o desipramina) durante 4 semanas. Los pacientes recibieron en primer lugar citalopram o desipramina durante 4 semanas; aquellos que no respondieron fueron tratados durante otras 4 semanas con el mismo antidepresivo o cambiaron a la alternativa. En las primeras 4 semanas, los autores no observaron diferencias entre el citalopram y la desipramina en las puntuaciones de las escalas HRSD, MADRS y CGI. En las segundas 4 semanas, la tasa de remisión fue mayor entre los que no cambiaron de antidepresivo, ($P=0,04$), aunque los pacientes que cambiaron de fármaco obtuvieron mejores puntuaciones ($P\leq 0,02$) en las escalas HRSD y MADRS.

Ensayo
abierto, 2+

8.2.3. Combinación de antidepresivos

En este apartado, la guía NICE¹³ incluyó siete estudios que comparaban los resultados de la administración de dos antidepresivos frente a monoterapia a dosis estándar o a altas dosis, ninguno nuevo respecto a la guía elaborada en 2004. Las combinaciones fueron:

- a) ISRS + mianserina vs ISRS²⁵¹⁻²⁵³.
- b) Fluoxetina + desipramina vs altas dosis de fluoxetina^{254, 255}.
- c) Antidepresivo + mirtazapina vs antidepresivo²⁵⁶.
- d) Sertralina + mianserina vs altas dosis de sertralina + placebo²⁵².

Teniendo en cuenta estos estudios, la guía del NICE¹³ considera que la combinación de dos antidepresivos tiende a producir mejores resultados en la respuesta, la remisión y la media de las puntuaciones finales en comparación con un único antidepresivo a dosis estándar, si bien no hay suficientes pruebas con dosis altas. En ocasiones la combinación de fármacos se asocia con más efectos secundarios.

ECA, 1+

Posteriormente a estos estudios solo se ha seleccionado un nuevo artículo.

Seguí et al.²⁵⁷ realizaron un estudio multicéntrico de diseño abierto no aleatorizado de 12 semanas de duración en el que incluyeron 79 pacientes diagnosticados de depresión mayor resistente a un tratamiento previo con duloxetina en monoterapia a las dosis máximas recomendadas (reducción $<50\%$ en síntomas depresivos, medidos con la escala de Hamilton, tras 8 semanas de tratamiento). Los pacientes recibieron una combinación de duloxetina (dosis inicial) y reboxetina (2-8 mg/día). A las 12 semanas se observó una reducción significativa en la puntuación de la escala HRSD del 65,5%, siendo el porcentaje de respuesta del 76% y el de remisión del 69%. La reducción en la escala CGI fue también significativa (68,5%). Los efectos adversos más comunes fueron boca seca, sudoración, estreñimiento y dificultades para orinar.

Serie de
casos, 3

8.2.4. Potenciación con antipsicóticos

NICE¹³ incluyó un total de ocho ECA que abordaban la potenciación de antidepresivos con antipsicóticos (aripiprazol, olanzapina, risperidona y quetiapina) en pacientes con depresión resistente. Nuestra actualización ha incluido 8 nuevos ECA y un estudio de diseño abierto posteriores.

Potenciación con aripiprazol

Dos ECA incluidos en la guía NICE^{258,259} evaluaron la potenciación con aripiprazol de un tratamiento previo con un ISRS o venlafaxina, observando mejores resultados, aunque no significativos, tanto en puntuaciones en escalas de depresión, como en porcentajes de respuesta y de remisión (respectivamente, 36% y 25% en el primer grupo y 27% y 15% en el segundo). No se observaron diferencias significativas en la tasa de abandono precoz de tratamiento debido a efectos secundarios.

ECA, 1+

Un ECA realizado por Fava et al.²⁶⁰ evaluó la eficacia de dosis bajas de aripiprazol como potenciador en pacientes con depresión mayor e inadecuada respuesta a uno, dos o tres ensayos farmacológicos con ISRS o ISRN, a dosis adecuadas y durante al menos 8 semanas. El estudio se dividió en dos fases de 30 días cada una y los 221 pacientes se aleatorizaron a los grupos fármaco-fármaco (FF), placebo-placebo (PP) y placebo-fármaco (PF). El grupo FF recibió 2 mg/día de aripiprazol + un ADT durante los primeros 30 días, aumentando el aripiprazol a 5 mg/día los 30 días restantes. El grupo PP recibió placebo y un ADT durante los 60 días y el grupo PF recibió placebo +ADT durante los primeros 30 días y placebo+ADT+ 2g/día de aripiprazol, los 30 días restantes. Los ADT concomitantes más comunes fueron la duloxetina, el escitalopram, la fluoxetina y la sertralina). La tasa de respuesta (medida con la escala MADRS) para el aripiprazol (2 mg/día) fue del 18,5% en la fase 1 y del 18% en la fase 2, mientras que para el placebo fue del 17,4% en la fase 1 y del 7,9% en la fase 2. La diferencia de respuesta entre el aripiprazol y el placebo de forma conjunta en las dos fases fue del 5,6% y la diferencia de remisión del 2,3%, sin significación estadística en ambos casos. Respecto a efectos adversos, el estreñimiento, la ganancia de peso y la boca seca fueron más comunes con el aripiprazol.

ECA, 1+

Fabrazzo et al.²⁶¹ estudiaron 35 adultos con depresión mayor recurrente e historia de no respuesta a un ensayo adecuado con ISRS durante 6 semanas. Los pacientes tampoco respondieron adecuadamente a un tratamiento posterior con clomipramina durante 6 semanas, siendo tratados con 5 mg de aripiprazol como potenciador de la clomipramina. Los resultados se midieron a las 4, 8 y 24 semanas del inicio de este tratamiento. Las puntuaciones en la escala HRDS disminuyeron significativamente en todas las semanas. Las

Serie de casos,
3

tasas de respuesta en la semana 4, 8 y 24 fueron, respectivamente del 11%, 57% y 91%, mientras que las de remisión fueron del 0% en las semanas 4 y 8 y del 34% en la semana 24.

Potenciación con olanzapina

Dos ECA incluidos en la guía del NICE^{262, 263} evaluaron la potenciación con olanzapina de un tratamiento previo con fluoxetina. Los resultados obtenidos en las escalas de depresión fueron mejores para el grupo de potenciación que para el grupo placebo, aunque sin diferencias significativas, al igual que para las tasas de respuesta o remisión (respectivamente, 41% y 27% en el primer grupo y 28% y 16% en el segundo). El porcentaje de abandono precoz del tratamiento debido a efectos adversos fue del 13,5% en el grupo de olanzapina y del 2,4% en el grupo placebo.

ECA, 1+

Trivedi et al.²⁶⁴ realizaron una evaluación de todos aquellos estudios realizados sobre la combinación de olanzapina y fluoxetina (COF) en el tratamiento de la depresión resistente. Se incluyeron cinco ensayos (publicados en cuatro artículos), de los que tres compararon COF con fluoxetina y olanzapina^{263, 265}, uno que la comparó con fluoxetina, olanzapina y nortriptilina²⁶², y un último ensayo que comparó la COF con fluoxetina, olanzapina y venlafaxina²⁴². Sin embargo, en el análisis se incluyeron sólo aquellos pacientes aleatorizados a los grupos COF, fluoxetina u olanzapina. El diseño de los estudios fue muy similar y un requisito fue que todos los pacientes tuviesen documentada la no respuesta al menos a dos tratamientos antidepressivos previos. En todos los ensayos hubo una primera fase abierta de unas 6-8 semanas de duración diseñada para verificar la resistencia. Aquellos pacientes que no presentaron mejoría tras esta primera fase fueron asignados aleatoriamente al grupo COF (n=462), fluoxetina (n=342) u olanzapina (n=342) durante 8-12 semanas de tratamiento doble ciego. La media de olanzapina y fluoxetina en estos estudios osciló respectivamente entre 9-13 mg/día y 37-52 mg/día. A las 8 semanas, los pacientes del grupo COF mostraron una mayor y significativa mejoría en las puntuaciones de la escala MADRS que el grupo de fluoxetina u olanzapina, siendo las tasas de remisión del 26% para el grupo COF y del 17 y 14% respectivamente, para los grupos de fluoxetina u olanzapina. Los efectos adversos de la combinación de olanzapina y fluoxetina fueron consistentes con los de sus componentes, apareciendo en $\geq 10\%$ ganancia de peso, incremento del apetito, boca seca, somnolencia, fatiga, cefalea y edema.

ECA, 1+

Potenciación con risperidona

Tres ECA incluidos en la guía NICE²⁶⁶⁻²⁶⁸ evaluaron la potenciación con risperidona de un tratamiento previo con diversos antidepresivos. Las diferencias en los resultados de las escalas de depresión no fueron significativas entre el grupo de potenciación y el control (respectivamente, 35% y 23% en el primer grupo y 3% y 22% en el segundo). Tampoco se observaron diferencias significativas en la tasa de abandono precoz de tratamiento debido a efectos secundarios.

ECA, 1+

Fang et al.²⁶⁹ realizaron un ECA en el que evaluaron una estrategia de potenciación en pacientes con depresión mayor y fracaso previo en dos o más tratamientos con diferentes antidepresivos. Los 225 pacientes fueron aleatorizados para recibir paroxetina que fue potenciada con risperidona (RI), ácido valproico (AV), bupirona (BU), trazodona (TR) y triyodotironina (T3). El 86% de los pacientes completaron las 8 semanas de tratamiento. El porcentaje global de respuesta fue del 56,9% y el de remisión del 37,3%. Para cada uno de los fármacos, los respectivos porcentajes de respuesta y remisión fueron: RI: 46,7%-26,7%; AV: 61,5%-48,7%; BU: 56,5%-32,6%; TR: 61,7%-42,6%; T3: 58,3%-37,5%. Las diferencias entre los grupos no fueron significativas. Los efectos adversos más comunes fueron sequedad de boca, pérdida de apetito, ganancia de peso, náuseas y vómitos, temblor y cansancio. Las limitaciones del ensayo son que no dispone de un brazo comparativo con placebo, que el tamaño de la muestra es modesto para ver diferencias entre los grupos, las dosis fijas de tratamiento y la posible escasa validez externa al realizarse exclusivamente en población de China.

ECA, 1+

Potenciación con quetiapina

La guía del NICE incluyó un único ECA²⁷⁰ que evaluó la potenciación con quetiapina de un tratamiento previo con un ISRS o venlafaxina. Los porcentajes de respuesta y de remisión en el grupo de potenciación fueron respectivamente del 48% y del 28%, mientras que en el grupo control fueron del 31% y del 17%, sin significación estadística entre ellos. El primer grupo también obtuvo mejores puntuaciones en las escalas de depresión y en ningún caso hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos. El porcentaje de abandono precoz del tratamiento debido a efectos adversos fue del 27,6% para el grupo de quetiapina frente al 6,9% en el grupo control.

ECA, 1+

Bauer et al.²⁷¹ realizaron un estudio agrupado de dos ensayos anteriores^{272, 273}, en los que los pacientes recibieron quetiapina XR a las dosis de 150 o 300 mg/día, o placebo, como potenciación de su tratamiento antidepresivo. Ambas dosis de quetiapina redujeron de forma significativa la puntuación en la escala MADRS en comparación con el placebo, tanto en la primera como en la sexta semana. Las

ECA, 1+

tasas de respuesta (reducción $\geq 50\%$ en la escala MADRS) al finalizar el tratamiento fueron del 54%, 58% ($p < 0,01$) y 46%, para la quetiapina 150, 300 y para el placebo, respectivamente, y las de remisión (puntuación total ≤ 8 en la escala MADRS) del 36% ($p < 0,01$), 37% ($p < 0,001$) y 24%, respectivamente. En comparación con el placebo, las dosis de quetiapina de 150 y 300 mg/día mejoraron de forma significativa las puntuaciones en las escalas HRSD, HAM-A, PSQI y CGI-S en la sexta semana. Limitaciones de este estudio son la utilización de una dosis fija y la falta de un comparador activo.

Otro ECA²⁷⁴ evaluó la eficacia y tolerabilidad de la quetiapina como coadyuvante en 58 pacientes con trastorno depresivo mayor, ansiedad comórbida y síntomas depresivos residuales que habían recibido previamente ISRS/venlafaxina a dosis terapéuticas durante ≥ 6 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quetiapina o placebo, además de ISRS/venlafaxina, completando el estudio el 62% de los pacientes que recibieron quetiapina y el 55% de los que recibieron placebo. Las tasas de respuesta y de remisión fueron mayores para la quetiapina que para el placebo, aunque no significativas (respuesta: 48% vs. 28%; remisión: 31% vs. 17%). Los efectos adversos para la quetiapina fueron similares a los previamente observados.

ECA, 1+

Un estudio de diseño abierto²⁷⁵ comparó la quetiapina con el litio como adyuvantes de un tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión mayor que no habían alcanzado una tasa de respuesta después de 4 semanas de tratamiento a la máxima dosis recomendada. Los 20 pacientes incluidos fueron aleatorizados para recibir litio o quetiapina, además de continuar con el tratamiento antidepresivo previo y otra medicación concurrente (fundamentalmente, ansiolíticos e hipnóticos). Los síntomas depresivos, medidos por la escala HRSD, se redujeron significativamente en ambos grupos respecto al valor basal, aunque en mayor medida para la quetiapina.

Ensayo abierto, 2+

Potenciación con diferentes antipsicóticos

Yoshimura et al.²⁷⁶ incluyeron 45 pacientes (19 de ellos con síntomas psicóticos), diagnosticados de depresión mayor ($n=31$) o trastorno bipolar ($n=14$). Los pacientes fueron tratados con antidepresivos (sertralina, paroxetina, minalcipram o fluvoxamina; $n=35$) o estabilizadores del ánimo (litio o ácido valproico; $n=10$) durante al menos 4 semanas, sin conseguir una respuesta completa (reducción $< 50\%$ en la escala HRDS). El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la potenciación del tratamiento previo con antipsicóticos atípicos (risperidona, aripiprazol, olanzapina, perospirona y quetiapina). Las puntuaciones en la escala de Hamilton al inicio, y 1, 2, 3 y 4 semanas de añadir el antipsicótico fueron, respectivamente: 19, 17, 14, 12 y 10, y la tasa de respuesta fue del 42%. No hubo diferencias entre los pacientes con depresión mayor o trastorno bipolar.

Serie de casos, 3

8.2.5. Potenciación con litio

La guía NICE¹³ no incluyó ningún estudio nuevo respecto a la guía elaborada en 2004²⁷⁷, en la que se consideraron diez ensayos que evaluaron la eficacia del litio como potenciador de un tratamiento antidepresivo (clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina o citalopram). En comparación con placebo, los resultados mostraron diferencias significativas en la tasa de respuesta a favor del litio, aunque no en la tasa de remisión. La potenciación con litio fue peor tolerada por los pacientes, con un 30% de abandonos precoces frente al 17% en el grupo placebo, aunque los resultados fueron insuficientes para determinar si el mayor número de abandonos fue debido a los efectos adversos.

RS, 1+

Posteriormente a estos estudios, se han incluido dos nuevos artículos.

En el primero²⁷⁸, parte del estudio STAR*D, 142 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor no psicótico que no habían logrado la remisión o que no habían tolerado un tratamiento inicial con citalopram y una posterior estrategia de cambio o potenciación, fueron aleatorizados a un grupo de potenciación con litio o con triyodotironina (T3) durante 14 semanas. Al finalizar el tratamiento, el porcentaje de remisión fue del 16% con el litio y del 25% con la T3, diferencias no estadísticamente significativas. El litio se asoció más frecuentemente con efectos secundarios, y este fue el motivo del mayor abandono en este grupo.

ECA, 1+

En otro estudio²⁷⁹, veinte pacientes considerados resistentes al tratamiento farmacológico después de un algoritmo de varias fases (paroxetina, paroxetina y potenciación con litio y venlafaxina) recibieron 150 mg/día de clomipramina durante 1 mes. Los pacientes en los que no hubo respuesta recibieron potenciación con litio o con litio + T3. El tratamiento con clomipramina consiguió la remisión (MADRS ≤ 8) en cinco pacientes, tres fueron respondedores (reducción de MADRS $\geq 50\%$) y otros tres respondedores parciales (reducción de MADRS $>25\%$). La potenciación con litio en 10 pacientes llevó a una remisión adicional, mientras que la potenciación con T3 en 6 pacientes no consiguió nuevas remisiones.

Serie de casos, 3

8.2.6. Potenciación con anticonvulsivantes

Para la guía del NICE¹³, la falta de datos controlados y la elevada probabilidad de efectos adversos o de interacciones clínicamente importantes hacen que tanto la carbamazepina como el ácido valproico no puedan ser recomendados como tratamiento en la depresión mayor con respuesta inadecuada al tratamiento.

RS de distintos tipos de estudios, 2+

En el apartado de potenciación con lamotrigina, la guía NICE¹³ incluyó 3 ECA y un estudio de diseño abierto.

Un ECA²⁸⁰ con 40 pacientes con depresión mayor (30 unipolar y 10 bipolar) y a tratamiento con paroxetina potenciaron el tratamiento con lamotrigina o placebo durante 9 semanas, sin que se observasen mejores resultados con la lamotrigina que con el placebo en las puntuaciones de la escala de Hamilton. ECA, 1+

En otro estudio²⁸¹, 23 pacientes con depresión (65% con depresión mayor) que habían fracasado al menos con un tratamiento antidepressivo previo, fueron aleatorizados para recibir lamotrigina o placebo, además de fluoxetina. No se observaron diferencias significativas en las escalas HRSD o MADRS entre ambos grupos a las 6 semanas. ECA, 1+

Santos et al.²⁸² aleatorizaron 34 pacientes con depresión que no habían respondido adecuadamente al menos a dos clases diferentes de antidepressivos durante al menos 6 semanas, para recibir lamotrigina o placebo, además de continuar con su anterior fármaco. Los resultados no mostraron ventajas de la potenciación con lamotrigina en la puntuación de las escalas de depresión. ECA, 1+

Por último, en un estudio de diseño abierto, Schindler y Anghelescu²⁸³ aleatorizaron 34 pacientes con diagnóstico de depresión mayor y respuesta inadecuada a dos tratamientos farmacológicos previos, para recibir lamotrigina o litio. A las 8 semanas, no se encontraron diferencias entre los grupos en las puntuaciones de la escala HRSD, ni en los porcentajes de respuesta o remisión. Ensayo abierto, 2+

Posteriormente a estos estudios, se han incluido dos nuevos artículos.

Noventa y seis pacientes con depresión mayor no psicótica y repuesta inadecuada (HRSD \geq 15) a un tratamiento previo con paroxetina durante 8 semanas fueron aleatorizados para recibir placebo o lamotrigina, como potenciadores de la paroxetina. El 68% de los pacientes completaron el estudio y el análisis se hizo por intención de tratar. Los resultados obtenidos a las 10 semanas de la aleatorización en las puntuaciones de las escalas MADRS, HRSD y CGI no mostraron diferencia significativas entre los grupos de tratamiento, aunque el análisis de algunas variables secundarias sugieren eficacia, particularmente en aquellos pacientes que completaron el estudio y en los que la depresión era más grave²⁸⁴. ECA, 1+

Mowla y Kardeh²⁸⁵ realizaron un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado, en 53 pacientes con depresión mayor y no respuesta al menos a un ensayo de 8 semanas con un ISRS en dosis adecuada (fluoxetina, sertralina, citalopram). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis flexible de topiramato ECA, 1-

(100-200 mg/día) o placebo, además de continuar con el ISRS. Hubo 11 abandonos, seis en el grupo de topiramato, principalmente por efectos adversos, y 5 en el grupo placebo por falta de eficacia. El grupo de topiramato presentó una mejoría estadísticamente significativa en la escala de Hamilton de depresión respecto al grupo placebo, con una disminución en la puntuación del 32% frente al 6% en el grupo control. El número de respondedores en el grupo de topiramato fue de 12 (60%) frente a ninguno en grupo placebo y los pacientes a tratamiento con el topiramato mejoraron significativamente el humor, la suicidalidad, el insomnio, la agitación y los síntomas de ansiedad. Limitaciones del estudio son el pequeño tamaño muestral, el corto tiempo de seguimiento, la administración de diferentes ISRS en la potenciación y el no definir sus dosis.

8.2.7. Potenciación con triyodotironina

La guía NICE¹³ no incluyó ningún estudio nuevo respecto a la guía elaborada en 2004²⁷⁷, en la que únicamente se seleccionó un estudio con T3 como potenciador del tratamiento con desipramina o imipramina²⁸⁶. La comparación con placebo observó diferencias significativas en la tasa de respuesta, aunque no en la reducción de síntomas depresivos. Además, por sus efectos adversos, la triyodotironina debe ser empleada con precaución en pacientes con patología cardiovascular, debiendo ser cautelosos en su asociación con antidepresivos tricíclicos.

ECA, 1+

En el apartado de potenciación con litio se hace referencia a dos nuevos artículos en los que también se evalúa la eficacia de la T3^{278,279}.

8.2.8. Potenciación con pindolol

En este apartado, la guía NICE¹³ no incluyó ningún estudio nuevo respecto a la guía elaborada en 2004²⁷⁷, en la que se evaluaron 6 estudios comparativos de la potenciación de un antidepresivo con pindolol o con placebo. Los autores concluyen que aunque existen datos de que al añadir pindolol se favorece el alcanzar la remisión del cuadro depresivo, el efecto no es evidente ni en el porcentaje de respuesta ni en la puntuación obtenida en las escalas. En los pacientes con resistencia al tratamiento no se observaron efectos en las valoraciones iniciales, no existiendo datos de valoraciones a más largo plazo. Por último, los datos fueron insuficientes respecto a la tolerabilidad de añadir pindolol a un antidepresivo, no conociéndose con claridad la dosis óptima y la duración del tratamiento.

ECA, 1+

En la actualización no se ha incluido ningún estudio nuevo.

8.2.9. Potenciación con zinc

La guía NICE¹³ no incluyó ningún estudio en este apartado, seleccionándose un único estudio en esta actualización.

Siwek et al.²⁸⁷ realizaron un ECA con 52 adultos con depresión mayor unipolar y sin síntomas psicóticos. Los pacientes fueron clasificados como resistentes o no al tratamiento previo y aleatorizados para recibir imipramina + placebo o imipramina + zinc durante 12 semanas. En los pacientes no resistentes al tratamiento no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de las escalas CGI, BDI, HRSD y MADRS entre aquellos que recibieron imipramina suplementada con zinc o con placebo, mientras que en pacientes resistentes, el grupo potenciado con zinc obtuvo reducciones significativas en las puntuaciones, en comparación con el placebo.

ECA, 1+

8.2.10. Potenciación con benzodiacepinas

El papel de las benzodiacepinas como potenciadoras del tratamiento antidepresivo fue revisado en la guía NICE¹³, sin incluir ningún estudio nuevo respecto a la guía elaborada en 2004²⁷⁷, en la que se evaluaron 5 estudios comparativos de la potenciación de un antidepresivo (maprotilina, nortriptilina, fluoxetina, imipramina o amitriptilina) con una benzodiacepina (flunitrazepam, lormetazepam, clonazepam, diazepam o clordiazepóxido). Los autores no encontraron pruebas concluyentes sobre la existencia de algún efecto de la adición de una benzodiacepina al tratamiento antidepresivo en términos de tolerabilidad y eficacia.

ECA, 1+

Resumen de la evidencia

Incremento de dosis	
1+	Existe poca evidencia de que el incremento de dosis, en ausencia de respuesta, sea más eficaz en comparación con el mantenimiento de dosis y el número de estudios que ha comparado estas estrategias es reducido ^{13, 172, 239} .
1+	A pesar de que no existe evidencia concluyente se ha recomendado esta estrategia principalmente debido a la existencia de diferencias individuales en la metabolización hepática de los antidepresivos, siempre dentro del rango establecido y particularmente cuando se ha producido una respuesta parcial y los efectos secundarios son tolerados ^{13, 172} .
1-	En un ensayo se observó que el incremento de dosis de 10 mg a 20 mg de escitalopram aumenta el porcentaje de pacientes que responden o remiten, aunque con mayor tasa de efectos adversos ²⁴¹ .

Cambio de antidepressivo	
1+	Tres estudios realizados en pacientes con depresión no respondedores a un primer ensayo de tratamiento farmacológico con nortriptilina, fluoxetina o venlafaxina, compararon la continuación del tratamiento con el cambio a fluoxetina, mianserina o fluoxetina respectivamente, sin encontrar evidencia de que una estrategia fuese mejor que la otra en términos de eficacia (cambio en la puntuación de escalas autoaplicadas, tasa de respuesta o remisión) ni tolerabilidad (efectos secundarios) ¹³ .
1+	Existe cierta evidencia de eficacia de la venlafaxina y el escitalopram derivada de los estudios que comparan las estrategias de cambio y aunque esta diferencia podría no ser clínicamente relevante al tener en cuenta al global de los pacientes con depresión, podría ser importante en el caso de pacientes con depresión resistente ¹³ .
1+	En pacientes con trastorno depresivo mayor y al menos 2 fracasos consecutivos previos con antidepressivos, la continuación con paroxetina o el cambio a venlafaxina XR o mirtazapina durante 8 semanas no produjo cambios significativos en los porcentajes de respuesta o remisión ²⁴⁷ .
1+	En pacientes con depresión resistente a dos tratamientos con ISRS a dosis terapéuticas de al menos 4 semanas, el cambio a duloxetina o bupropion no produjo diferencia significativas entre los grupos, con porcentajes de respuesta del 60-70% y de remisión del 30-40% ²⁴⁸ .
1+	En pacientes con poca o ninguna respuesta tras 4 semanas de tratamiento con 10 mg/día de escitalopram, el porcentaje de respuesta fue similar entre cambiar a duloxetina o continuar con 10-20 mg/día de escitalopram, mientras que el de remisión fue significativamente mayor en el grupo que cambió a duloxetina ²⁴⁹ .
3	Pacientes no respondedores al menos a un tratamiento con un antidepressivo recibieron citalopram o desipramina durante 4 semanas y aquellos que no respondieron fueron tratados durante otras 4 semanas con el mismo antidepressivo o cambiaron a la alternativa. En las primeras 4 semanas no se observaron diferencias entre el citalopram y la desipramina en las puntuaciones de las escalas HRSD, MADRS y CGI, mientras que en las segundas 4 semanas, las tasas de remisión fueron mayores entre los que continuaron con el mismo antidepressivo ²⁵⁰ .
Combinación de antidepressivos	
1+	Existe cierta evidencia de que la combinación de antidepressivos (principalmente con mianserina y mirtazapina) tiende a reducir los síntomas en comparación con la continuación con el mismo antidepressivo, aunque los participantes que reciben la combinación presentan más efectos secundarios ¹³ .
3	En pacientes con depresión mayor resistente a un tratamiento previo con duloxetina, la combinación de duloxetina a la dosis inicial y reboxetina redujo en un 66% la puntuación de la escala HRSD, siendo el porcentaje de respuesta del 76% y el de remisión del 69% ²⁵⁷ .

Potenciación con antipsicóticos	
1+	En pacientes con depresión resistente, la potenciación con aripiprazol de un tratamiento previo con un ISRS o venlafaxina, no obtuvo resultados significativamente mejores, ni en las puntuaciones de las escalas de depresión ni en los porcentajes de respuesta y de remisión; tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de abandono precoz de tratamiento debido a efectos secundarios ^{258, 259} .
1+	En pacientes con depresión mayor e inadecuada respuesta a uno o más ensayos con ISRS o ISRN, dosis bajas de aripiprazol como potenciador no obtuvieron diferencias significativas con el grupo control, ni en la tasa de respuesta ni de remisión ²⁶⁰ .
3	En pacientes con depresión mayor recurrente e historia de no respuesta a un ensayo con ISRS y posteriormente con clomipramina, el aripiprazol como potenciador del tricíclico disminuyó significativamente la puntuación de la escala HRDS, siendo la tasa de respuesta del 91% y de remisión del 34% a las 24 semanas ²⁶¹ .
1+	La potenciación con olanzapina de un tratamiento previo con fluoxetina no obtuvo diferencias estadísticamente significativas con el grupo placebo en las escalas de depresión ni en las tasas de respuesta y de remisión, aunque los resultados fueron algo mejores. Sin embargo, el porcentaje de abandono precoz del tratamiento debido a efectos adversos fue mayor para el grupo de potenciación ^{262, 263} .
1+	Una revisión sistemática de cinco estudios evaluó la combinación de olanzapina y fluoxetina en pacientes con depresión resistente ²⁶⁴ . Aunque se incluían otros fármacos, sólo se incluyeron en el análisis aquellos pacientes aleatorizados a los grupos COF, fluoxetina u olanzapina. Tras una primera fase abierta de 6-8 semanas para verificar la resistencia, los pacientes sin mejoría fueron asignados aleatoriamente al grupo COF (n=462), fluoxetina (n=342) u olanzapina (n=342) durante 8-12 semanas. La media de olanzapina y fluoxetina osciló respectivamente entre 9-13 mg/día y 37-52 mg/día. A las 8 semanas, los pacientes del grupo COF mostraron una mayor y significativa mejoría en las puntuaciones de la escala MADRS que el grupo de fluoxetina u olanzapina, siendo las tasas de remisión del 26% para el grupo COF y del 17 y 14% respectivamente, para los grupos de fluoxetina u olanzapina. Los efectos adversos de la combinación de olanzapina y fluoxetina fueron consistentes con los de sus componentes, apareciendo en ≥10% ganancia de peso, incremento del apetito, boca seca, somnolencia, fatiga, cefalea y edema.
1+	Tres ECA ²⁶⁶⁻²⁶⁸ evaluaron la potenciación con risperidona de un tratamiento previo con diversos antidepresivos. Los resultados no fueron estadísticamente significativos, aunque el grupo de potenciación obtuvo mejores resultados en las escalas de depresión, con mejores porcentajes de respuesta y de remisión que el grupo control. Tampoco se observaron diferencias significativas en la tasa de abandono precoz de tratamiento debido a efectos secundarios.

1+	En pacientes con depresión mayor y fracaso previo en dos o más tratamientos con diferentes antidepresivos, la potenciación con risperidona obtuvo un porcentaje de respuesta del 47% y de remisión del 27%, sin diferencias significativas con los obtenidos por el ácido valproico, buspirona, trazodona y triyodotironina ²⁶⁹ .
1+	Un ECA de potenciación con quetiapina de un tratamiento previo con un ISRS o venlafaxina no obtuvo resultados significativamente diferentes con el grupo control, aunque las puntuaciones en las escalas de depresión y los porcentajes de respuesta y de remisión fueron mejores. El porcentaje de abandono precoz del tratamiento debido a efectos adversos fue del 28% para el grupo de quetiapina frente al 7% en el grupo control ²⁷⁰ .
1+	Un estudio agrupado de dos ensayos previos en pacientes con depresión resistente evaluó la potenciación de su tratamiento con 150 o 300 mg/día de quetiapina o placebo. Tras seis semanas, ambas dosis de quetiapina redujeron de forma significativa la puntuación en la escala MADRS y obtuvieron mayores tasas de remisión que el placebo, mientras que únicamente la tasa de respuesta de la quetiapina 300 fue significativamente mayor que la del placebo ²⁷¹ .
1+	Otro ECA ²⁷⁴ evaluó el papel de la quetiapina como coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor, ansiedad comórbida y síntomas depresivos residuales que habían recibido previamente ISRS/venlafaxina a dosis terapéuticas durante ≥ 6 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quetiapina o placebo, además de ISRS/venlafaxina, siendo las tasas de respuesta y de remisión estadísticamente similares, aunque mayores para la quetiapina que para el placebo.
2+	Un estudio de diseño abierto ²⁷⁵ comparó la quetiapina con el litio como adyuvantes de un tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión mayor que no habían alcanzado una tasa de respuesta después de 4 semanas de tratamiento a la máxima dosis recomendada. La puntuación de la escala HRSD se redujo significativamente en ambos grupos respecto al valor basal, aunque en mayor medida para la quetiapina.
Potenciación con litio	
1+	La guía NICE ¹³ incluyó diez ensayos en los que se evaluó la eficacia del litio como potenciador de un tratamiento antidepresivo (clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina o citalopram). En comparación con placebo, los resultados mostraron diferencias significativas en la tasa de respuesta a favor del litio, aunque no en la tasa de remisión. El porcentaje de abandonos fue mayor en el grupo de potenciación con litio.
1+	En un estudio parte del STAR*D ²⁷⁸ , la potenciación con litio en pacientes con trastorno depresivo mayor que no habían logrado la remisión con citalopram y una posterior estrategia de cambio o potenciación, obtuvo un porcentaje de remisión menor que con T3. Además, se asoció más frecuentemente con efectos secundarios y con abandonos por este motivo.

3	Veinte pacientes resistentes al tratamiento farmacológico recibieron 150 mg/día de clomipramina durante 1 mes. Aquellos sin respuesta recibieron potenciación con litio o con litio + T3. El tratamiento con clomipramina consiguió la respuesta en tres pacientes y la remisión en cinco. La potenciación con litio en 10 pacientes llevó a una remisión adicional, mientras que la potenciación con T3 en 6 pacientes no consiguió nuevas remisiones ²⁷⁹ .
Potenciación con anticonvulsivantes	
1+	Para la guía NICE ¹³ , la falta de datos controlados y la elevada probabilidad de efectos adversos o de interacciones clínicamente importantes hacen que tanto la carbamazepina como el ácido valproico no puedan ser recomendados como tratamiento en la depresión mayor con respuesta inadecuada al tratamiento.
1+	En pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento con paroxetina ²⁸⁰ , fluoxetina ²⁸¹ o dos clases diferentes de antidepresivos ²⁸² , la potenciación con lamotrigina obtuvo resultados similares que el placebo en las puntuaciones de escalas de depresión.
2+	En un estudio de diseño abierto en el que se comparó la potenciación con lamotrigina o litio tras dos ensayos farmacológicos previos, no se encontraron diferencias ni en las puntuaciones de la escala HRSD ni en los porcentajes de respuesta o remisión ²⁸³ .
1+	En pacientes con depresión mayor y respuesta inadecuada a un tratamiento previo con paroxetina durante 8 semanas no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de las escalas MADRS, HRSD y CGI entre los grupos de potenciación con lamotrigina o placebo ²⁸⁴ .
1-	En un ensayo con alto riesgo de sesgo ²⁸⁵ , pacientes con depresión resistente fueron aleatorizados para recibir una dosis flexible de topiramato o placebo, además de continuar con el ISRS previo (fluoxetina, sertralina, citalopram). El grupo de topiramato presentó una reducción estadísticamente significativa en la escala de Hamilton de depresión y un mayor porcentaje de respuesta que el grupo placebo.
Potenciación con triyodotironina	
1+	La guía NICE ¹³ incluyó un único estudio en el que la T3 se utilizó como potenciador del tratamiento con desipramina o imipramina. La comparación con placebo observó diferencias significativas en la tasa de respuesta, aunque no en la reducción de síntomas depresivos. Además, por sus efectos adversos, la triyodotironina debe ser empleada con precaución en pacientes con patología cardiovascular, debiendo ser cautelosos en su asociación con antidepresivos tricíclicos.
Potenciación con pindolol	
1+	La guía del NICE ¹³ incluyó 6 estudios comparativos de la potenciación de un anti-depresivo con pindolol o con placebo y aunque existen datos de que al añadir pindolol se favorece el alcanzar la remisión del cuadro depresivo, el efecto no es evidente ni en el porcentaje de respuesta ni en la puntuación obtenida en las escalas.

Potenciación con zinc	
1+	En pacientes con depresión mayor y antecedentes de resistencia al tratamiento farmacológico, el tratamiento con imipramina + zinc durante 12 semanas redujo significativamente las puntuaciones de las escalas CGI, BDI, HRSD y MADRS, en comparación con aquellos que recibieron imipramina + placebo ²⁸⁷ .
Potenciación con benzodiazepinas	
1+	No se han encontrado pruebas concluyentes sobre la existencia de algún efecto de la adición de una benzodiazepina al tratamiento antidepresivo en términos de tolerabilidad y eficacia ¹³ .

Recomendaciones

✓	<p>Ante un paciente que no mejora con el tratamiento antidepresivo inicial para la depresión, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Revisión del diagnóstico. – Verificar el cumplimiento de la toma del tratamiento en dosis y tiempo adecuados. – Valorar la existencia de conciencia de enfermedad, motivación al cambio y existencia de posible comorbilidad.
✓	<p>En pacientes con respuesta parcial tras la tercera o cuarta semana, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Esperar la evolución clínica hasta la octava semana. – Aumentar la dosis del fármaco hasta la dosis máxima terapéutica.
B	<p>Si a la tercera o cuarta semana de tratamiento el paciente no presenta respuesta, se podría seguir cualquiera de las siguientes estrategias:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cambio de antidepresivo a otro de la misma o distinta familia. – Combinación de antidepresivos. – Potenciación con litio o antipsicóticos.
C	<p>Cuando la estrategia a seguir sea el cambio de antidepresivo, se sugiere valorar inicialmente un ISRS diferente u otro antidepresivo de segunda generación. En caso de no conseguir respuesta se podría valorar un antidepresivo con mayores efectos secundarios, como los tricíclicos o los IMAO.</p>
C	<p>La combinación de ISRS y mirtazapina o mianserina podría ser una opción recomendable, teniendo en cuenta la posibilidad de efectos adversos.</p>
C	<p>La potenciación con litio o con antipsicóticos, como la olanzapina, quetiapina, aripiprazol o risperidona, puede ser también una estrategia a considerar aunque teniendo en cuenta la posibilidad del incremento de los efectos adversos.</p>

D ^{GPC}	<p>Cuando se utilice la potenciación o la combinación de fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ser conscientes de que, habitualmente, estas estrategias incrementan los efectos adversos. – Seleccionar aquellos fármacos de los que exista información sobre su seguridad en uso combinado. – Documentar el fundamento de la elección de la estrategia. – Monitorizar cuidadosamente los efectos adversos.
✓	<p>No existen datos suficientes para recomendar la potenciación con carbamazepina, lamotrigina, topiramato, valproato, ni con pindolol, hormonas tiroideas, zinc o benzodiazepinas.</p>

8.3. Terapia electroconvulsiva

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia electroconvulsiva como tratamiento de la depresión?

La terapia electroconvulsiva (TEC) consiste en provocar una crisis comicial generalizada mediante una estimulación eléctrica del sistema nervioso central. Diversos estudios han mostrado que la TEC es eficaz en episodios depresivos graves y en depresión resistente y podría considerarse un tratamiento de primera línea en situaciones agudas de riesgo de suicidio o en pacientes con grave deterioro orgánico^{51, 277, 288}. Sin embargo, y aunque la TEC lleva utilizándose en la práctica clínica desde hace más de 70 años, sigue siendo una técnica controvertida. Así, es percibida por muchos profesionales como una forma segura y efectiva de tratamiento de la depresión grave⁶⁷, mientras que otros, de forma similar que algunos grupos de pacientes, la consideran una técnica obsoleta y potencialmente dañina²⁸⁹.

La aplicación unilateral se realiza habitualmente en el hemisferio no dominante, con el objetivo de reducir efectos adversos de tipo cognitivo. Cuando el emplazamiento de los electrodos es bilateral, se realiza en la región bitemporal o temporofrontal, aunque en algunos estudios se ha utilizado la localización bifrontal con el ánimo de reducir efectos adversos. Los parámetros del estímulo pueden variar ampliamente (anchura del pulso de 0,3 a 1 msec, frecuencia desde 20 a 120 Hz, duración del estímulo entre 0,5 y 8 sec) y se ajustan individualmente a cada paciente. El número de sesiones suele ser entre seis y doce, aunque no existe un número máximo, y habitualmente con un esquema de 2-3 sesiones semanales.

La TEC no tiene contraindicaciones absolutas, aunque sí situaciones de riesgo relativo: presencia de lesiones cerebrales ocupantes de espacio (tumores o hemorragias) o cualquier otra situación en la que esté elevada la presión intracraneal, enfermedades cardiovasculares graves recientes, tratamiento con IMAO o litio y los riesgos propios de la anestesia general. Los efectos secundarios pueden ser inmediatos (cuadros confusionales,

amnesia y cefalea) o a largo plazo (fundamentalmente, alteraciones cognitivas) y dependen de las condiciones previas del paciente, su susceptibilidad personal, la técnica utilizada (bi o unilateral), el número de sesiones empleadas y la frecuencia de administración²⁸⁸.

Para abordar la eficacia y seguridad de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión mayor se efectuó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios primarios, realizándose una selección de artículos específicamente para esta técnica. Como en otros apartados, la GPC utilizada como referencia fue la del National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE)¹³, procediéndose a una actualización de la misma e incluyendo la revisión sistemática y metanálisis de Dunne et al.²⁹⁰, en la que se compara la TEC bifrontal con la TEC bilateral y unilateral en el tratamiento de la depresión. No se seleccionó ningún estudio primario posterior a estas revisiones.

8.3.1. Eficacia y seguridad de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión

La GPC de tratamiento de la depresión en el adulto elaborada por NICE en 2009¹³ no encontró nuevos estudios respecto a la previa²⁷⁷ que en la fase aguda comparasen la TEC real con la simulada, con antidepresivos o con tratamientos combinados. Además, las nuevas aportaciones sobre su utilización durante la fase de continuación tras un tratamiento agudo son muy limitadas.

RS, 1+

Por lo que respecta a la efectividad y seguridad de la terapia electroconvulsiva, sus conclusiones siguen siendo las mismas que las recogidas en la GPC elaborada en 2004²⁷⁷ y que se resumen a continuación:

- Es un tratamiento efectivo en la depresión mayor grave del adulto, siendo más efectiva que la simulada.
- La aplicación bilateral es más efectiva que la unilateral.
- Presenta el riesgo de aparición a corto plazo de efectos secundarios de tipo cognitivo.
- Es más efectiva que el tratamiento a corto plazo con algunos antidepresivos.
- La combinación de TEC con farmacoterapia no ha mostrado tener mayor efecto a corto plazo que la TEC sola.
- Estudios preliminares muestran mayor efectividad de la TEC que la estimulación magnética transcraneal repetitiva.
- En pacientes que han respondido a la TEC, el tratamiento de continuación con antidepresivos tricíclicos y/o litio reduce la tasa de recaídas, en comparación con el placebo.

En el caso de pacientes embarazadas, la guía de NICE de salud mental prenatal y postnatal recomienda la terapia electroconvulsiva ante depresión grave y cuando la salud física de la madre o del feto se encuentren en riesgo²⁹¹. RS, 1+

8.3.1.1. Estudios comparativos de la terapia electroconvulsiva bilateral frente a la unilateral

La GPC del NICE¹³ actualizó la revisión sistemática y metanálisis de Geddes et al.²⁹² con ocho nuevos ensayos clínicos aleatorizados (n=472). El resultado confirmó un pequeño efecto favorable a la TEC bilateral (bifrontal o bitemporal) frente a la unilateral, con una diferencia de medias estandarizada del tamaño del efecto de -0,23 (31 estudios, 1693 participantes). Los nuevos datos no cambian la conclusión de que la TEC bilateral es más efectiva que la unilateral, aunque el tamaño del efecto es pequeño. Un sub-análisis por dosis sugirió que la TEC unilateral a dosis altas (un 150% por encima del umbral convulsivo) podría ser al menos tan efectiva como la TEC bilateral con dosis estándar, aunque los datos fueron insuficientes para un análisis cuantitativo. Metanálisis, 1+

Dunne et al. 2012²⁹⁰ realizaron un metanálisis con 6 ECA comparativos de TEC bifrontal (n=201) con TEC unilateral derecha (n=199). Los resultados mostraron una eficacia similar entre ambas técnicas (diferencia de medias estandarizada de -0,12). Metanálisis, 1+

8.3.1.2. Efectos secundarios cognitivos

En este apartado, la GPC de NICE¹³ actualizó la revisión sistemática de Geddes et al.²⁹² con nuevos ensayos clínicos aleatorizados que comparaban diferentes dosis de TEC bitemporal con TEC unilateral (6 estudios), entre TEC bifrontal y unilateral (4 estudios) y entre TEC bifrontal y bitemporal (1 estudio). Las conclusiones son que la TEC bilateral es más efectiva que la unilateral, aunque puede causar un mayor deterioro cognitivo. También se ha observado que la elevación del estímulo por encima del umbral convulsivo incrementa la eficacia de la TEC unilateral aunque a expensas de provocar mayor daño cognitivo y que la colocación unilateral de los electrodos en el hemisferio dominante produce mayor daño que si son colocados en el no dominante. En definitiva, la reducción del riesgo del deterioro cognitivo lleva aparejada una disminución de la eficacia, sin que los estudios más recientes aporten suficiente evidencia sobre cómo equilibrar el balance eficacia/efectos adversos cognitivos mediante la manipulación de la dosis y la colocación de los electrodos. En dos estudios se observó que la TEC a dosis altas con pulsos ultra breves (0,3 msec) no causa deterioro cognitivo y en otro, que este deterioro fue significativamente menor que con el pulso breve estándar (1,5 msec). RS, 1+

En el metanálisis de Dunne et al. 2012²⁹⁰, cuatro ECA compararon la TEC bifrontal con la bitemporal, observando un menor descenso en el Mini-Mental State Examination (MMSE) con la técnica bifrontal, lo que se traduce en una diferencia de 1,38 puntos en el MMSE. Se comunicaron cambios en el MMSE en cinco ECA que compararon la TEC bifrontal con la unilateral derecha, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas.

Metanálisis,
1+

8.3.1.3. Prevención de recaídas

La guía NICE¹³ evaluó cual era el tratamiento de mantenimiento más eficaz tras conseguir respuesta con la terapia electroconvulsiva. Se incluyeron dos ECA en los que el tratamiento de mantenimiento era la propia TEC asociada a nortriptilina versus continuación con nortriptilina²⁹³ o solo la TEC versus nortriptilina + litio²⁹⁴. A los 6 meses se observó una muy pequeña diferencia entre añadir TEC a un anti-depresivo o mantener el antidepresivo solo, o entre administrar solo TEC o una combinación de nortriptilina y litio. Sin embargo, a los 12 meses, los pacientes que habían recibido TEC más nortriptilina experimentaron menos recaídas que los que continuaron tratamiento solo con nortriptilina. También incluyeron otros dos ECA en los que la estrategia de mantenimiento fue únicamente farmacológica: fluoxetina + placebo vs fluoxetina + melatonina²⁹⁵ y nortriptilina + litio vs placebo, nortriptilina vs placebo y nortriptilina + litio vs nortriptilina²⁹⁶, observando que sólo la nortriptilina más litio fue eficaz (en comparación con placebo) en la prevención de recaídas. A pesar de que sólo un estudio comparaba cada estrategia y que los tamaños muestrales eran pequeños, parece que el tratamiento combinado con nortriptilina y litio podría ser eficaz en la reducción de la probabilidad de recaída tras un tratamiento con éxito con TEC. Un último ECA, tras conseguir respuesta con TEC, aleatorizó los pacientes para recibir paroxetina o placebo (en aquellos con patología cardiovascular) o paroxetina o imipramina en aquellos sin ella, encontrando un beneficio de la paroxetina frente al placebo y frente a la imipramina²⁹⁷.

RS, 1+

Schaik et al.²⁹⁸ realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de la TEC de mantenimiento en la prevención de recaídas. Se incluyeron todos aquellos ECA y estudios de cohortes, tanto prospectivos como retrospectivos, en los que al menos el 50% de los pacientes presentasen depresión mayor unipolar, con un tamaño muestral superior a cinco y con una media de edad de los participantes de 55 años o más. De los tres ECA incluidos, dos coincidían con los incluidos en la guía de NICE^{293, 294}. El tercero es un ECA²⁹⁹ con un diseño similar al de Navarro et al.²⁹³, observando a los dos años un porcentaje de recaída o recurrencia del 54% en el grupo de nortriptilina y del 17% en el de TEC + nortriptilina (p=0,0043). Los cinco estudios prospectivos son difíciles de comparar debido a que

RS, 1+, 2+

son diferentes los métodos de selección de pacientes, la medida de la depresión, la duración del tratamiento, el tratamiento farmacológico y el procedimiento para llevar a cabo la TEC. Aunque con cautela, se podría concluir que la TEC de mantenimiento podría ser efectiva en pacientes mayores resistentes a la medicación o aquellos con larga duración de la enfermedad²⁹⁸. La revisión también incluyó 14 estudios retrospectivos, con limitaciones metodológicas, tres de ellos con grupos pareados y el resto sin ellos. Todos los estudios mostraron mejorías tras la TEC de mantenimiento, tanto en resultados clínicos (recaídas), como de hospitalización²⁹⁸.

Resumen de la evidencia

1+	La terapia electroconvulsiva es un tratamiento efectivo en adultos con depresión mayor grave. Los parámetros del estímulo eléctrico influyen en la eficacia, siendo la aplicación bilateral ligeramente más efectiva que la unilateral. La TEC es una técnica segura y sus efectos secundarios sobre la memoria son habitualmente transitorios ¹³ .
1+	Una actualización de la revisión de Geddes et al. ²⁹² con ocho ensayos clínicos aleatorizados mostraron un pequeño efecto favorable de la TEC bilateral (bifrontal o bitemporal) frente a la unilateral ¹³ . Un metanálisis con 6 ECA comparativos de TEC bifrontal con TEC unilateral derecha mostró una eficacia similar entre ambas técnicas ²⁹⁰ .
1+	La TEC bilateral puede causar un mayor deterioro cognitivo que la unilateral. También se ha observado que la elevación del estímulo por encima del umbral convulsivo incrementa la eficacia de la TEC unilateral aunque a expensas de provocar mayor daño cognitivo y que la colocación unilateral de los electrodos en el hemisferio dominante produce mayor daño que si son colocados en el no dominante. En definitiva, la reducción del riesgo del deterioro cognitivo lleva aparejada una disminución de la eficacia ¹³ .
1+	Se ha observado en dos estudios que la TEC a dosis altas con pulsos ultra breves (0,3 msec) no causa deterioro cognitivo y en otro, que este deterioro fue significativamente menor que con el pulso breve estándar (1,5 msec) ¹³ .
1+	Cuatro ECA compararon la TEC bifrontal con la bitemporal, observando un menor descenso en el Mini-Mental State Examination (MMSE) con la primera. En cinco ECA que compararon la TEC bifrontal con la unilateral derecha, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas ²⁹⁰ .

<p>1+</p>	<p>En prevención de recaídas tras tratamiento con TEC se observó una diferencia muy pequeña entre añadir TEC a un antidepresivo o mantener el antidepresivo solo, o entre administrar solo TEC o una combinación de nortriptilina y litio, a los 6 meses. Sin embargo, a los 12 meses, los pacientes que habían recibido TEC más nortriptilina experimentaron menos recaídas que los que continuaron tratamiento solo con nortriptilina^{293, 294}.</p> <p>En otros dos ECA, en los que la estrategia de mantenimiento fue únicamente farmacológica [(fluoxetina + placebo vs fluoxetina + melatonina²⁹⁵ y nortriptilina + litio vs placebo, nortriptilina vs placebo y nortriptilina + litio vs nortriptilina²⁹⁶], se observó que sólo la nortriptilina más litio fue eficaz en la prevención de recaídas, en comparación con el placebo. Un último ECA, tras conseguir respuesta con TEC, aleatorizó los pacientes para recibir paroxetina o placebo (en aquellos con patología cardiovascular) y paroxetina o imipramina en aquellos sin ella, encontrando un beneficio de la paroxetina frente al placebo y frente a la imipramina²⁹⁷.</p>
<p>1+</p> <p>2+</p>	<p>Una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de la TEC de mantenimiento en la prevención de recaídas incluyó 3 ECA y 19 estudios prospectivos y retrospectivos. De los tres ECA, dos mostraron una eficacia similar entre la continuación con TEC o con tratamiento farmacológico y el tercero²⁹⁹ un porcentaje de recaída o recurrencia muy superior en el grupo de nortriptilina respecto al de TEC + nortriptilina.</p> <p>El resto de estudios mostraron mejorías tras la TEC de mantenimiento, tanto en resultados clínicos (recaídas), como de hospitalización²⁹⁸.</p>

Recomendaciones

<p>A</p>	<p>La terapia electroconvulsiva debería considerarse una alternativa terapéutica en pacientes con depresión grave, fundamentalmente si existe necesidad de una rápida respuesta debido a alta intencionalidad suicida, deterioro físico grave o cuando han fallado otros tratamientos.</p>
<p>✓</p>	<p>Se recomienda que la terapia electroconvulsiva sea administrada siempre por profesionales experimentados, tras una evaluación física y psiquiátrica y en un entorno hospitalario, siendo indispensable el consentimiento informado.</p>
<p>Q</p>	<p>La decisión de utilizar terapia electroconvulsiva debería tomarse de forma conjunta con el paciente y/o la familia, teniendo en cuenta factores como el diagnóstico, tipo y gravedad de los síntomas, historia clínica, balance riesgo/beneficio, alternativas terapéuticas y preferencias del paciente.</p>
<p>Q</p>	<p>En caso de ser necesaria la TEC, se recomienda hacer un especial énfasis en ofrecer toda la información necesaria, centrándose en la finalidad del procedimiento, los efectos secundarios y el plan de tratamiento.</p>

8.4. Estimulación del nervio vago como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estimulación del nervio vago como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente?

La estimulación del nervio vago (ENV) es una técnica invasiva consistente en la inserción subcutánea de un generador programable en la pared del tórax, de forma similar a un marcapasos cardíaco, que envía señales al cerebro a través del nervio vago izquierdo. El procedimiento se realiza en unos 30-60 minutos bajo anestesia local o general, y consiste en conectar el generador a un electrodo bipolar helicoidal colocado alrededor del nervio vago a nivel de la quinta o sexta vértebra cervical^{300,301}. El paciente es portador de un imán, con tres posibles usos: proporcionar una estimulación a demanda, suspender temporalmente la estimulación o comprobar diariamente el funcionamiento del generador.

El objetivo de la ENV en la depresión mayor es mejorar la regulación del estado de humor y de disminuir la depresión mediante impulsos que llegan al cerebro a través del nervio vago. Su historia se remonta a 1883, cuando Corning combinó la compresión carotídea con la estimulación eléctrica transcutánea del nervio vago para tratar crisis epilépticas. En 1938, Bailey y Bremen publicaron que la estimulación de la porción central del nervio vago aumentaba los potenciales eléctricos en la superficie orbitaria del lóbulo frontal y en 1951, Dell y Olson efectuaron ENV en gatos conscientes. En 1985, Zabara postuló que la desincronización cortical inducida por la estimulación vagal podría tener un efecto antiepiléptico y en 1988, Penry implantó un dispositivo para ENV en seres humanos. Posteriormente, estudios multicéntricos realizados en Estados Unidos y en Europa confirmaron la eficacia de la estimulación vagal en pacientes con epilepsia refractaria y en 1997 fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamiento coadyuvante para reducir la frecuencia de convulsiones en la epilepsia refractaria al tratamiento en adultos y adolescentes³⁰².

Estudios clínicos realizados en pacientes con epilepsia observaron que la técnica de estimulación del nervio vago podría mejorar su estado de ánimo³⁰³. Este hallazgo, junto al hecho de que el nervio vago permite el acceso a estructuras encefálicas, condujo a la realización de estudios para demostrar su efectividad en el tratamiento de la depresión³⁰⁴⁻³⁰⁷. En 2005, la FDA aprobó su utilización en pacientes mayores de 18 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor refractario, entendiendo por tal, aquel en que no hay una respuesta satisfactoria a dos o más tratamientos antidepresivos adecuados.

8.4.1. Eficacia y seguridad de la estimulación del nervio vago

Se incluyen 34 estudios con un total de 2170 pacientes derivados de las revisiones sistemáticas de Daban et al. (18 estudios)³⁰⁸, NICE (24 estudios, de los que 18 corresponden a la revisión sistemática anterior)⁶⁹ y Martin et al. (14 estudios, de los que 10 no fueron incluidos en las previas)³⁰⁹.

Revisión sistemática de Daban et al. (2008)³⁰⁸

Daban et al.³⁰⁸ publicaron en 2008 una revisión sistemática en la que incluyeron 1251 pacientes (con depresión uni y bipolar) provenientes de 18 estudios. En el único ECA incluido³⁰⁶ no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de la escala HRSD entre el grupo que recibió ENV y el grupo simulado. Sin embargo, hubo una diferencia significativa a favor de la ENV cuando se evaluaron los pacientes con la escala IDS. En el resto de estudios, todos ellos de carácter observacional, se observaron unas tasas de respuesta y de remisión a corto plazo del 30,5% y 15,3%³⁰⁷ 40% y 17%³¹⁰ y 57% y 29%³¹¹, respectivamente. Otros autores encontraron porcentajes de respondedores del 40%³¹² y del 9%³¹³. Se observaron también mejorías significativas en la puntuación HRSD³¹¹ y en la HRSD e IDS³¹³, respecto a la basal. A los 12 meses se observaron tasas de respuesta y de remisión, respectivamente, del 46% y 29%³⁰⁵ y del 58% y 36%³¹⁴. En otro estudio se encontró un porcentaje de respuesta del 27% en el grupo que recibió ENV y del 13% en el que recibió tratamiento habitual³¹⁵. También se observaron mejorías significativas en la puntuación HRSD respecto a la basal^{316, 317}. Un estudio³⁰⁷ observó efectos adversos graves o clínicamente importantes en el 17%^{10/59} de los pacientes: dos pacientes empeoraron su depresión, y uno presentó un IAM. La manía o la hipomanía ocurrieron en el 2%^{2/112} de los pacientes que recibieron ENV. En los seis estudios a corto plazo, 2 pacientes abandonaron el estudio debido a efectos adversos y uno se suicidó. Otros síntomas referidos frecuentemente por los pacientes fueron ronquera, cefalea, dolor de garganta y dolor en el cuello. En general, los efectos adversos descritos por los estudios fueron los mismos, y de carácter leve y limitados en el tiempo.

RS de diferentes estudios, 1+, 3

Revisión sistemática del National Institute for Clinical Excellence (2009)³¹⁸

El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)³¹⁸ publicó en 2009 una nueva revisión sistemática que incluyó 24 estudios: dieciocho corresponden a la revisión sistemática de Daban et al.³⁰⁸ y los otros seis son dos ensayos clínicos aleatorizados^{319, 320}, un estudio controlado no aleatorizado³²¹ y tres series de casos³²²⁻³²⁴.

Un ECA de 9 pacientes³¹⁹ observó que la gravedad de los síntomas depresivos (medidos con la escala HRSD) se asoció con incrementos significativos de la señal en el lóbulo temporal derecho, ínsula derecha y giro frontal medio izquierdo. Otro ECA de 222 pacientes³²⁰ encontró una tasa de respuesta a los dos años del 33% en los pacientes con depresión unipolar y del 38% en los pacientes con trastorno bipolar.

ECA, 1+

Una serie de casos de 205 pacientes³²³ observó que un 77%^{23/30} de los pacientes respondedores tempranos mantuvieron la repuesta al tratamiento de ENV a los 24 meses de seguimiento.

Serie de casos, 3

Una serie de casos de 74 pacientes³²⁴ observó una mejora significativa de la puntuación en la escala HRSD en comparación con la situación basal, a los 12 meses de seguimiento y que el 55% de los pacientes eran respondedores en ese momento. Otra serie de casos de 9 pacientes³²² no observó pacientes respondedores a una semana de seguimiento pero sí a los 12 meses o más, siendo el porcentaje de respondedores del 56% y el de pacientes en remisión del 44%.

Serie de casos, 3

Por último, un estudio controlado no aleatorizado de 18 pacientes³²¹ observó un descenso significativo en el número de consultas psiquiátricas en el grupo que recibió ENV respecto del grupo tratado con fármacos y psicoterapia a los 12 meses del seguimiento.

Estudio cuasiexperimental, 2+

Respecto a la seguridad de la técnica, los autores señalan lo ya dicho en la RS de Daban et al. Además, una serie de casos de 74 pacientes³²⁴ observó un porcentaje de suicidio del 2% en 61 pacientes a los 6 meses de seguimiento. A los 3 meses, un 1% habían presentado un episodio maníaco, un 1% habían empeorado la depresión, el 10% presentaba disnea y el 20% presentaba dolor (no descrito de otra manera). Los efectos adversos más comunes fueron la tos y la alteración de la voz (26% y 63% de los pacientes, respectivamente, a los 3 meses).

Serie de casos, 3

Una serie de casos de 9 pacientes³²² no registró efectos adversos graves, aunque el 100% presentó ronquera que disminuyó con el tiempo.

Serie de casos, 3

Revisión sistemática de Martin et al. (2012)³⁰⁹

Los autores realizaron una revisión sistemática y metanálisis para determinar la eficacia y seguridad de la técnica de ENV e incluyeron 14 estudios de los que ocho fueron realizados en pacientes con depresión^{306, 307, 310, 313, 321, 325-327} y seis en pacientes con epilepsia (en ellos, la sintomatología depresiva fue medida antes y después de la intervención)^{303, 304, 328-331}. Cuatro de los estudios ya habían sido incluidos en revisiones sistemáticas previas, tres en la de Daban et al.^{306, 310, 327} y uno³²¹ en la de NICE.

El ECA realizado en pacientes con epilepsia³⁰³ incluyó 11 pacientes y no encontró significación estadística entre los dos grupos de estudio (alta o baja estimulación). El ECA de pacientes con depresión fue el realizado por Rush et al.³⁰⁶ y a él ya nos referimos anteriormente, no observándose diferencias significativas en las puntuaciones de la escala HRSD entre ambos grupos (ENV y simulado) aunque sí con la escala IDS.

ECA, 1+

El resto de estudios no controlados incluyó 492 pacientes, correspondiendo a todos los de depresión [excepto el ECA,³⁰⁶] y a sólo dos de epilepsia^{304,330}. El tamaño del efecto para el nivel de depresión fue significativo a favor de la ENV para un modelo de efectos aleatorios, con una media de duración de la técnica de 34 semanas. El test de heterogeneidad entre estudios mostró una alta significación estadística. Restringiendo el análisis a pacientes con depresión refractaria al tratamiento estándar, el tamaño global del efecto fue mayor que con el conjunto de pacientes, con un test de heterogeneidad del 84%. La tasa de respuesta se evaluó en seis estudios, siendo del 31,8% para un modelo de efectos aleatorios y con una media de duración de la técnica de 20 semanas. El test de heterogeneidad obtuvo un valor del 66%. En pacientes con depresión refractaria al tratamiento estándar, la tasa de respuesta fue del 33,5%, con una heterogeneidad del 70%³⁰⁹.

Metanálisis,
1+

Respecto a resultados de seguridad, el ECA de pacientes con depresión³⁰⁶ mostró 3 pérdidas, una por suicidio, otra por explicación del dispositivo debido a infección y la última, por ronquera. Además observaron alteraciones de la voz (30%), tos o carraspeo (20%), disnea (9%), disfagia (10%), dolor cervical (11%), parestesias (6%), vómitos (6%), afectación laríngea (9%), dispepsia (5%), infección de la herida (6%) y palpitaciones (2%).

ECA, 1+

De los 12 estudios no controlados sólo seis aportaron datos de seguridad. Los efectos adversos graves fueron:

Serie de
casos, 3

- Suicidio o intento de suicidio: incidencia acumulada del 4,6% (0,090 suicidios o intentos por 100 pacientes/semana durante el periodo de intervención).
- Manía o hipomanía: incidencia acumulada del 2,7% (0,094 casos por 100 pacientes/semana).
- Hospitalización debido a empeoramiento de la depresión: incidencia acumulada del 12,1% (0,225 casos por 100 pacientes/semana).

Otros efectos adversos a corto plazo fueron: alteración de la voz (67,3%), tos (23%), dolor en el lugar de la incisión (19%), dolor (16%), dolor cervical (15,5%), disnea (15,2%), disfagia (13,2%), cefalea (12%), faringitis (11,6%), dolor torácico (11%) e infección (5,6%).

Resumen de la evidencia

1+	Una revisión sistemática ³⁰⁸ incluyó 18 estudios. El único ECA ³⁰⁶ no observó diferencias significativas en las puntuaciones de la escala HRSD entre el grupo que recibió ENV y el grupo simulado.
3	Estudios observacionales describen tasas de respuesta del 40% ³¹² y del 9% ³¹³ y de respuesta y de remisión a corto plazo del 30%/15% ³⁰⁷ , 40%/17% ³¹⁰ y 57%/29% ³¹¹ , respectivamente. También se han observado mejorías significativas en la puntuación de la escala HRDS ^{311, 316, 317} y en la HRDS e IDS ³¹³ , respecto a la basal. A los 12 meses se observaron tasas de respuesta y de remisión del 46%/29% ³⁰⁵ y del 58%/36% ³¹⁴ , respectivamente. Otros autores encontraron un porcentaje de respuesta del 27% en el grupo que recibió ENV y del 13% en el que recibió tratamiento habitual ³¹⁵ . En general, los efectos adversos descritos por los estudios fueron los mismos, de carácter leve y limitados en el tiempo. Un estudio ³⁰⁷ observó efectos adversos graves o clínicamente importantes en el 17% de los pacientes.
1+	Un ECA encontró una tasa de respuesta de la ENV a los dos años del 33% en los pacientes con depresión unipolar y del 38% en los pacientes con trastorno bipolar ³²⁰ .
3	Una serie de casos observó que un 77% de los pacientes con respuesta temprana mantuvieron la respuesta al tratamiento de ENV a los 24 meses de seguimiento ³²³ . A los 12 meses de seguimiento se observó una mejora significativa de la puntuación en la escala HRSD en comparación con la situación basal y que el 55% de los pacientes eran respondedores en ese momento ³²⁴ .
2+	Un estudio controlado no aleatorizado observó un descenso significativo en el número de consultas psiquiátricas en el grupo que recibió ENV respecto del grupo tratado con fármacos y psicoterapia a los 12 meses del seguimiento ³²¹ .
1+	Un ECA realizado en pacientes con epilepsia y depresión no encontró significación estadística entre los dos grupos de estudio (ENV de alta o baja estimulación) ³⁰³ .
1+	Un metanálisis de estudios no controlados observó un moderado tamaño de efecto sobre la intensidad de la depresión a favor de la ENV, con una media de duración de la técnica de 34 semanas, aunque con alta heterogeneidad entre estudios. La tasa de respuesta fue del 31,8%, con una media de duración de la técnica de 20 semanas ³⁰⁹ .
1+	Respecto a resultados de seguridad, en un ECA se observaron alteraciones de la voz (30%), tos o carraspeo (20%), disnea (9%), disfagia (10%), dolor cervical (11%), parestesias (6%), vómitos (6%), afectación laríngea (9%), dispepsia (5%), infección de la herida (6%) y palpitaciones (2%). En este estudio se produjeron 3 pérdidas, una por suicidio, otra por explantación del dispositivo debido a infección y la última, debido a la aparición de ronquera ³⁰⁶ .
3	También se han observado casos de suicidio o intentos de suicidio, episodios maníacos, disnea, empeoramiento de la depresión y dolor. El efecto adverso más común fue la tos y la alteración de la voz ³²⁴ .

Recomendaciones

✓	Se desaconseja el uso de la estimulación del nervio vago fuera del ámbito de la investigación, debido a la naturaleza invasiva del procedimiento, la incertidumbre sobre su eficacia y a sus efectos adversos.
---	--

8.5. Estimulación magnética transcraneal como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal como tratamiento coadyuvante en la depresión resistente?

La estimulación magnética transcraneal (EMT) fue introducida en 1985 como una técnica no invasiva de estimulación de la corteza cerebral, en la que a través de la generación de un potente campo magnético se consigue la despolarización selectiva de la corteza cerebral.

La EMT puede ser de pulso único, utilizada en investigación para la localización de funciones cerebrales, o de pulsos regulares repetitivos (EMTr), usada con fines terapéuticos. A su vez, la EMT repetitiva puede aplicarse a frecuencias relativamente bajas, aplicando un estímulo cada segundo o menos (EMTr lenta o de baja frecuencia) o aplicando estímulos incluso por encima de 20 veces por segundo (EMTr rápida o de alta frecuencia). Los efectos moduladores sobre la excitabilidad cortical son distintos, teniendo la de baja frecuencia un efecto inhibitorio, y la rápida, un efecto activador¹³.

La aplicación inicial de la EMTr fue impulsada por los datos de neuroimagen funcional que mostraban una reducida actividad en la corteza prefrontal izquierda en pacientes con depresión. Más recientemente, diferentes investigadores han postulado la existencia de un desequilibrio en la actividad de los lóbulos frontales (hipoactividad en el lóbulo frontal izquierdo y excesiva actividad inhibitoria en el lóbulo frontal derecho), lo que ha llevado a la utilización de una combinación de EMTr de baja frecuencia (supresión) en la corteza prefrontal derecha y una EMTr de alta frecuencia en la izquierda.

La EMT es una técnica no invasiva que habitualmente se realiza de forma segura como procedimiento ambulatorio. Aunque existe variabilidad en los protocolos empleados, las sesiones de EMT suelen ser realizadas por un técnico entrenado y duran entre 30 y 60 minutos. La pauta habitual es de 5 sesiones semanales durante un periodo de 4 a 5 semanas (entre 20 y 30 sesiones).

8.5.1. La estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la depresión

La estimulación magnética transcraneal ha sido estudiada como tratamiento de la depresión, en comparación con la EMT simulada, en un importante número de ECA, sintetizados en 3 metanálisis y una revisión sistemática y que se describen a continuación.

En 2002 fue publicada una revisión Cochrane por Rodríguez-Martin et al.³³², en la que se incluyeron 16 ECA (7 de ellos con depresión resistente al tratamiento farmacológico), de los que 14 formaron parte de un metanálisis. En comparación con la EMT simulada, la EMTr obtuvo diferencias a su favor en las puntuaciones de las escalas de depresión de Beck y de Hamilton tras dos semanas de tratamiento (aplicada en la corteza prefrontal izquierda con alta frecuencia), desapareciendo esta diferencia dos semanas más tarde. También observaron diferencias a favor de la EMTr cuando fue aplicada en la corteza prefrontal derecha a baja frecuencia y utilizando la escala de Hamilton. La diferencia general entre el tratamiento activo y simulado fue pequeña, aunque estadísticamente significativa, por lo que sus autores concluyeron que no hay pruebas sólidas para apoyar el beneficio de la EMT como tratamiento antidepresivo.

Metanálisis,
1+

Herrmann et al.³³³ publicaron en 2006 otro metanálisis de 33 ECA (de los que 10 estaban en el de Martin et al.), incluyendo 475 pacientes sometidos a EMTr y 402 a EMT simulada. Al entrar en el estudio la puntuación media en la escala MADRS fue de 27,05 en el grupo activo y 25,86 en el simulado, lo que se corresponde con una depresión grave. En el grupo que recibió EMTr se produjo una reducción del 33,6% en los síntomas depresivos (medida mediante las escalas HRSD y MADRS), mientras que en el grupo de tratamiento simulado dicha reducción fue del 17,4%, siendo la diferencia clínicamente significativa. Sin embargo, se observó una gran variabilidad en los resultados de los estudios individuales (con prueba de heterogeneidad significativa en el metanálisis).

Metanálisis,
1+

El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)³³⁴ publicó una revisión sistemática que incluyó la anterior revisión Cochrane³³², siete ensayos clínicos aleatorizados³³⁵⁻³⁴¹ y una serie de casos³⁴². Los potenciales efectos adversos de la técnica fueron malestar en cuero cabelludo (0-41%), cefalea (10%), rigidez cervical (3%), pérdida de audición transitoria (11%), habiéndose descrito algún caso aislado de inducción de manía y convulsiones. La posterior guía de NICE¹³ consideró que la evidencia existente sobre la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la depresión mayor grave planteaba cierta incertidumbre sobre la eficacia clínica del procedimiento, que podría depender de diferentes factores, como la intensidad, la frecuencia, la aplicación bilateral y/o la duración del tratamiento, por lo que la EMT debería realizarse sólo en estudios de investigación diseñados para investigar estos factores.

RS, 1+

Otro metanálisis publicado en 2010 por Slotema et al.³⁴³ incluyó 34 ensayos clínicos en los que se comparó la EMT con la EMT simulada en el tratamiento de la depresión mayor grave. De los 34 ECA, 10 estaban en las revisiones de Hermann y NICE, 11 ECA sólo en las revisiones de Hermann o NICE y 13 ECA eran nuevos). La media ponderada del tamaño del efecto de la EMTr (puntuaciones de las escalas de evaluación), en comparación con el tratamiento simulado, fue de 0,55 ($P < 0,001$), favorable a la EMTr. También se observó que la monoterapia con EMTr fue más efectiva que la EMTr como tratamiento adyuvante de la mediación antidepresiva y que la terapia electroconvulsiva (TEC) fue superior a la EMTr en el tratamiento de la depresión (tamaño del efecto de 0,47, $P = 0,004$). A pesar de las diferencias estadísticamente significativas, diferentes autores criticaron los métodos utilizados en los ensayos clínicos³⁴⁴⁻³⁴⁶. Así, el lugar de aplicación de la EMT fue la corteza prefrontal izquierda en más del 90% de los casos, pero los parámetros de estimulación fueron extremadamente variables y la gravedad de los pacientes incluidos fue generalmente baja, ya que sólo 3 de los 34 estudios incluyeron pacientes que no habían respondido a 2 o más antidepresivos en el episodio actual.

Metanálisis,
1+

Para intentar resolver algunos de estos aspectos, el *National Institutes of Health* americano patrocinó un estudio multicéntrico en el que se aleatorizaron 199 pacientes con depresión mayor (unipolar y no psicótica) sin tratamiento farmacológico³⁴⁷. En este ensayo, los parámetros de la EMTr se estandarizaron para maximizar la probabilidad de efectos antidepresivos (cinco veces por semana con EMT a 10 Hz, 120% del umbral motor, 3000 impulsos/sesión, durante 4-6 semanas) y se evitaron las limitaciones metodológicas clave (adecuación del enmascaramiento, validez del tratamiento simulado, formación de los evaluadores, fiabilidad de la evaluación de los resultados y ajuste con imagen de RMN para la colocación adecuada en el cuero cabelludo). Los resultados mostraron una diferencia significativa en la proporción de remitentes (14,1% de EMTr frente a 5,1% de EMT simulada, $p = 0,02$), aunque su número fue muy bajo, siendo el número necesario a tratar de 12. Es de destacar que en este estudio, como en los anteriores, la mayoría de los remitentes tenían baja resistencia al tratamiento antidepresivo farmacológico en el momento del ingreso al estudio.

ECA, 1+

8.5.2. La estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la depresión resistente

Pocos estudios han investigado el uso de la EMT en pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento. En general, es difícil extraer conclusiones debido a los pequeños tamaños muestrales, variabilidad en los criterios de inclusión y en los esquemas de tra-

tamiento y altas tasas de abandono, aunque en general los resultados obtenidos fueron positivos.

Un ensayo doble ciego y controlado³⁴⁸ evaluó la EMTr de alta frecuencia en 45 pacientes con depresión mayor resistente a fármacos (de al menos dos tentativas con antidepresivos distintos de tricíclicos). Los pacientes recibieron 15 sesiones de EMTr o EMT simulada durante 3 semanas en combinación con 20 mg diarios de escitalopram. Después de la última sesión de EMT, los pacientes continuaron 9 semanas más con 20 mg de escitalopram. Tras 3 semanas de tratamiento, la EMTr mostró un efecto superior (clínica y estadísticamente) a la EMT simulada medida con la escala de Hamilton. No se observaron efectos secundarios.

ECA, 1+

Un último ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado³⁴⁹ evaluó la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva, tanto unilateral como bilateral, en el tratamiento de la depresión mayor resistente. Setenta y cuatro pacientes de entre 18 y 85 años y con más de 21 puntos en la escala de Hamilton fueron aleatorizados para recibir EMTr unilateral, bilateral o EMT simulada. Tras la aleatorización se observó que seis pacientes habían fracasado en un tratamiento previo con TEC, siendo excluidos por presentar una forma de depresión resistente más grave y ser improbable que respondiesen a la EMT. La tasa de remisión ($HRSD \leq 10$) difirió significativamente entre los tres grupos de tratamiento: bilateral 34,6%, unilateral 4,5% y simulada 5,0%. La tasa de remisión fue significativamente mayor en el grupo bilateral que el grupo de tratamiento simulado y que en el grupo de EMT unilateral, mientras que la tasa de remisión en el grupo unilateral no difirió del grupo de EMT simulada.

ECA, 1+

Tres estudios abiertos³⁵⁰⁻³⁵² de pequeño tamaño muestral (entre 11 y 21 pacientes) mostraron efectividad de la técnica sin mostrar efectos secundarios de importancia.

Serie de casos, 3

8.5.3. Comparación de la estimulación magnética transcraneal con la terapia electroconvulsiva

Berlim et al.³⁵³ realizaron una revisión sistemática y un metanálisis de ECA en los que compararon la estimulación magnética transcraneal y la terapia electroconvulsiva en pacientes con depresión mayor. Los autores incluyeron siete estudios³⁵⁴⁻³⁶⁰, con un total de 294 pacientes con depresión mayor, siendo aleatorizados a EMT y a TEC, con una media de sesiones de $15,2 \pm 4$ y $8,2 \pm 2$, respectivamente. Un 33,6% pacientes del grupo EMT y un 52% del de TEC alcanzaron la remisión al finalizar el estudio, siendo la diferencia significativa favorable a la TEC. El NNT calculado fue de 6, significando que uno de cada seis pacientes alcanzaría la remisión utilizando TEC en vez de EMT. La heterogeneidad no superó la esperada por azar y el riesgo

Metanálisis, 1+

de sesgo de publicación fue bajo. Los cambios en los síntomas depresivos (medidos con las escalas de Hamilton y MADRS) indicaron una diferencia significativa favorable a la TEC. No se observaron diferencias en las tasas de abandonos. Se realizó también un análisis por subgrupos, en el que los ECA que incluyeron muestras mixtas de pacientes con depresión mayor con y sin síntomas psicóticos mostraron mayores tamaños de efecto en remisión y en cambios de síntomas depresivos que aquellos estudios que únicamente incluyeron pacientes con síntomas psicóticos. El tamaño de las muestras fue pequeño, entre 26 y 75 pacientes, y las principales críticas, comunes a todos los estudios, fueron la utilización de baja energía y frecuencia, tanto con la TEC como con la EMT, incluso en pacientes con síntomas psicóticos, y no describir adecuadamente las técnicas de enmascaramiento. A pesar de estas limitaciones, el metanálisis muestra que la TEC es significativamente más eficaz que la EMT en el tratamiento de la depresión mayor, en particular para aquellos pacientes con depresión grave, rasgos psicóticos y alto grado de resistencia al tratamiento.

Resumen de la evidencia

1+	En una revisión sistemática en la que se comparó la EMT simulada con la EMTr en pacientes con depresión mayor y depresión mayor resistente, se observaron diferencias a favor de la EMTr en las puntuaciones de las escalas BDI y HRSD, únicamente tras dos semanas de tratamiento, desapareciendo esta diferencia dos semanas más tarde. Estas diferencias fueron pequeñas, aunque estadísticamente significativas ³³² .
1+	En pacientes con depresión grave, la EMTr produjo una reducción del 34% en los síntomas depresivos (mediante las escalas HRSD y MADRS), frente a un 17% en el grupo de tratamiento simulado. Aunque el efecto fue clínicamente significativo, los resultados presentaron una gran variabilidad ³³³ .
1+	Una revisión sistemática concluyó que existe incertidumbre sobre la eficacia clínica de la EMTr en la depresión mayor grave, que podría depender de factores como la intensidad, la frecuencia, la aplicación bilateral y/o la duración del tratamiento. Los efectos adversos observados fueron en general de carácter leve ³³⁴ .
1+	Otro metanálisis, con 34 ensayos clínicos incluidos, comparó la EMTr con la EMT simulada en el tratamiento de pacientes con depresión grave. La media ponderada del tamaño del efecto de la EMTr (puntuaciones de las escalas de evaluación), en comparación con el tratamiento simulado, fue de 0,55 (P<0,001), favorable a la EMTr. También se observó que la monoterapia con EMTr fue más efectiva que la EMTr como tratamiento adyuvante de la medicación antidepresiva y que la terapia electroconvulsiva fue superior a la EMTr en el tratamiento de la depresión ³⁴³ .

1+	Los resultados de un estudio multicéntrico del National Institutes of Health americano mostraron una diferencia significativa, aunque muy baja, entre la EMTr y la EMT simulada en la proporción de remitentes. En este estudio, como en los anteriores, la mayoría de los remitentes tenían baja resistencia al tratamiento anti-depresivo farmacológico en el momento del ingreso al estudio ³⁴⁷ .
1+	En pacientes con depresión mayor resistente a fármacos la EMTr mostró un efecto superior (clínica y estadísticamente) a la EMT simulada medida con la escala de Hamilton, sin observarse efectos secundarios ³⁴⁸ .
1+	En pacientes con depresión mayor resistente, la tasa de remisión fue significativamente mayor para la EMTr bilateral (35%) que para la unilateral o simulada (5%) ³⁴⁹ .
1+	Una revisión sistemática y metanálisis de siete ECA comparó la EMT con la terapia electroconvulsiva en pacientes con depresión mayor. La tasa de remisión al finalizar el estudio fue del 34% para el grupo EMT y del 52% para la TEC, con una diferencia significativa favorable a la TEC. Los cambios en los síntomas depresivos (medidos con las escalas de Hamilton y MADRS) también fueron favorables significativamente a la TEC y no se observaron diferencias en la tasa de abandono. En resumen, la TEC es significativamente más eficaz que la EMT en el tratamiento de la depresión mayor, en particular en pacientes con depresión grave, con síntomas psicóticos y alto grado de resistencia al tratamiento ³⁵³ .

Recomendaciones

B	En el momento actual no se recomienda la estimulación magnética transcraneal como tratamiento de la depresión debido a la incertidumbre sobre su eficacia clínica.
----------	--

9. Otros tratamientos

9.1. Ejercicio físico

Pregunta para responder:

- ¿Es efectivo el ejercicio físico en los pacientes con depresión?

Es conocido que la realización de ejercicio produce una mejoría del humor y de la sensación de bienestar general, por lo que se ha intentado determinar hasta qué punto puede ser útil en el tratamiento de pacientes con depresión.

Se han propuesto varias explicaciones sobre su influencia en la depresión. En el mundo desarrollado el hacer ejercicio regular se ve como algo positivo, por lo que el paciente con depresión puede conseguir retroalimentación positiva y un aumento de la autoestima al realizarlo. Además, el ejercicio físico puede favorecer el contacto social y facilitar el apoyo de otras personas. Por otro lado, la actividad física produce efectos fisiológicos como cambios en las concentraciones de endorfinas y de monoaminas que mejoran el bienestar subjetivo³⁶¹.

Para los propósitos de esta guía, el ejercicio ha sido definido como una actividad física utilizada en el tratamiento de la depresión que se caracteriza por ser realizable, estructurada y que puede ser emprendida individualmente o en grupo. Se puede dividir en formas aerobias (entrenamiento de la capacidad cardio-respiratoria) y formas anaerobias (entrenamiento de la fuerza/resistencia muscular y de la flexibilidad/coordinación/relajación musculares)³⁶².

Las formas aeróbicas de ejercicio, especialmente trotar o correr, son las más investigadas en los ensayos clínicos. Además del tipo de ejercicio, deben ser descritas la frecuencia, duración e intensidad. Entre las limitaciones más importantes de algunos de los estudios analizados están la inclusión de pacientes voluntarios, que podrían estar más motivados³⁶³, y la realización de los estudios fuera del ámbito clínico, lo que hace difícil evaluar la eficacia de su prescripción en la práctica habitual³⁶⁴.

Eficacia del ejercicio físico

Como parte de la guía de depresión del NICE (2009)¹³ se realizó una revisión sistemática acerca de la probabilidad de remisión y reducción de síntomas en pacientes diagnosticados de depresión que realizaban ejercicio, frente a su no realización y a diferentes tratamientos (farmacológicos, psicoterapéuticos, apoyo social y meditación), incluyendo un total de 25 ensayos clínicos, nueve de los cuales estaban incluidos en la versión anterior de la guía del 2004. Se proporcionan datos de casi 2000 participantes.

Las conclusiones reflejadas en la guía del NICE¹³ fueron que para los pacientes deprimidos, particularmente aquellos diagnosticados de trastorno depresivo leve o moderado, el ejercicio estructurado y supervisado, especialmente la actividad física grupal, puede ser una intervención efectiva en la mejoría de los síntomas depresivos. Aunque no se encontró evidencia de ventajas entre los diferentes tipos de ejercicio, las preferencias de los pacientes podrían ser el factor determinante. Esta guía recomendó la realización de programas de ejercicio físico estructurado y supervisado (3 veces a la semana, durante 45 minutos-1 hora) a lo largo de 10 a 14 semanas a personas con depresión leve-moderada.

RS, 1+

Posteriormente la guía del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) sobre el manejo no farmacológico de la depresión, también recomendó los programas de ejercicio físico como una opción de tratamiento en depresión, aunque haciendo énfasis en la recomendación del ejercicio físico solo a los pacientes motivados³⁶³.

RS, 1+

La OMS en 2012, considera el fomento de la actividad física como parte del tratamiento en adultos con episodio depresivo y estilo de vida sedentario. En depresión moderada y grave la actividad física debe considerarse un complemento del tratamiento con antidepresivos o psicoterapia breve estructurada³⁶⁵.

RS, 1+

En la actualización realizada por nuestro grupo se localizaron las siguientes revisiones sistemáticas y metanálisis: Silveira et al.³⁶⁶, Joseffson et al.³⁶⁷, Danielsson et al.³⁶⁸, Bridle et al.³⁶⁹ (en pacientes mayores de 65 años), Mammen y Faulkner³⁷⁰ y Cooney et al.³⁶⁴. En general, los programas de ejercicio utilizados fueron de frecuencia relativamente elevada (al menos 3 veces por semana), duración de 45 minutos a 1 hora y en períodos de 10 a 12 semanas.

En el metanálisis publicado por Silveira et al.³⁶⁶ se seleccionaron diez ensayos clínicos, tres de los cuales estaban incluidos en la revisión de la guía del NICE¹³. El ejercicio físico, especialmente el aeróbico, mejoró los síntomas depresivos de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, la eficacia del ejercicio en el tratamiento de la depresión estuvo influenciada por variables como la edad y la gravedad de los síntomas. Dos subgrupos, los mayores de 60 años y los pacientes con trastorno depresivo leve, presentaron una respuesta mejor al ejercicio físico que otros grupos de edad o pacientes con mayor gravedad de los síntomas depresivos.

Metanálisis,
1+

Joseffson et al.³⁶⁷ analizaron trece estudios en los cuales se objetivó un efecto positivo estadísticamente significativo del ejercicio sobre los síntomas depresivos. Aunque únicamente dos de estos estudios fueron de alta calidad metodológica^{371,372}, cuando fueron evaluados de forma separada se mantuvo la significación estadística aunque el tamaño del efecto fue menor. Concluyeron que el ejercicio físico puede ser recomendado a los pacientes con grado leve-moderado de depresión. Señalaron también que puede no ser apropiado para la

Metanálisis,
1+

totalidad de los pacientes con depresión por lo que ha de ser recomendado a aquellos que estén suficientemente motivados y físicamente sanos para seguir los programas.

Danielsson et al.³⁶⁸ seleccionaron en su revisión sistemática catorce estudios con 1139 pacientes, nueve de los cuales fueron de alta calidad metodológica. El objetivo fue analizar la calidad de la evidencia sobre tres tipos de estudios: ejercicio aeróbico versus anti-depresivos, ejercicio aeróbico versus cualquier actividad física y ejercicio aeróbico como potenciador junto con tratamiento usual versus tratamiento usual en el tratamiento de pacientes con depresión mayor. Tres de los estudios evaluados no están incluidos en revisiones previas (Hoffman et al.³⁷³, Mota-Pereira et al.³⁷⁴ y Trivedi et al.³⁷⁵). Esta revisión concluyó que el ejercicio aeróbico parece mejorar la depresión cuando se usa en combinación con el tratamiento farmacológico, aunque son necesarios más estudios para evaluar otro tipo de ejercicios físicos, pues en algún estudio evaluado el ejercicio aeróbico tiene resultados similares a otras actividades físicas no-aeróbicas como la relajación.

Metanálisis,
1+

En mayores de sesenta años, Bridle et al.³⁶⁹ revisaron nueve ensayos clínicos con 667 participantes que evaluaban el efecto del ejercicio sobre los síntomas depresivos. Encontraron una reducción de síntomas depresivos pequeña, pero estadísticamente significativa en esta población con un ejercicio estructurado con elementos mixtos aeróbicos y no-aeróbicos adaptado a las capacidades individuales.

Metanálisis,
1+

Mammen y Faulkner³⁷⁰ realizaron una revisión sistemática de estudios prospectivos cuyo objetivo fue determinar si la actividad física aeróbica podría prevenir futuros episodios de depresión. Incluyeron 30 estudios en el análisis, de los cuales 25 mostraron evidencia de que incluso niveles bajos de actividad física (caminar menos de 150 minutos/semana) podría prevenir un futuro episodio depresivo.

RS de
distintos tipos
de estudios
2++,2+

La última revisión Cochrane sobre el efecto del ejercicio en la depresión³⁶⁴ encontró evidencia moderada de su eficacia en la reducción de síntomas depresivos frente a la no intervención. En los siete estudios que comparan el ejercicio con psicoterapia y en los cuatro que los comparan con farmacoterapia, el ejercicio físico parece ser menos eficaz que los tratamientos de comparación. No existe evidencia concluyente sobre el tipo e intensidad del ejercicio, ni de la duración y frecuencia óptima, además existen pocos estudios de calidad que hayan evaluado el papel del ejercicio físico prescrito en la práctica clínica habitual. Los revisores recomiendan la realización de más estudios para determinar, qué tipo de ejercicio es el más efectivo en los pacientes con depresión, si el ejercicio es tan efectivo como los antidepresivos o la psicoterapia, y si los beneficios podrían mantenerse a largo plazo.

Metanálisis,
1+

Resumen de la evidencia

1+	En pacientes con depresión mayor de grado leve-moderado, la guía del NICE recomienda realizar un programa de ejercicio físico estructurado y supervisado (30- 60 minutos tres veces a la semana durante al menos 10-12 semanas), ya que podría ser una intervención con impacto clínicamente significativo sobre los síntomas depresivos ¹³ .
1+	La guía publicada por el SIGN recomienda los programas estructurados de ejercicio físico como una opción de tratamiento en pacientes con depresión, aunque haciendo énfasis en la recomendación del ejercicio físico solo a los pacientes motivados ³⁶³ .
1+	La OMS aconseja fomentar la actividad física como parte del tratamiento en adultos con un episodio depresivo y estilo de vida sedentario. En depresión moderada y grave la actividad física debe considerarse un complemento del tratamiento con antidepresivos o psicoterapia breve estructurada ³⁶⁵ .
1+	El ejercicio físico, especialmente el aeróbico, mejoró los síntomas depresivos de forma estadísticamente significativa. Los subgrupos de pacientes mayores de 60 años y aquellos con trastorno depresivo leve presentaron una respuesta mejor al ejercicio físico que otros grupos de edad o pacientes con mayor gravedad de los síntomas depresivos ³⁶⁶ .
1+	El ejercicio aeróbico parece mejorar la depresión cuando se usa en combinación con el tratamiento farmacológico ³⁶⁸ .
1+	No existe evidencia concluyente sobre una mayor eficacia del ejercicio aeróbico sobre otros tipos de actividad física, y en algunos estudios el ejercicio obtiene los mismos resultados que otras actividades, como la relajación ^{13, 368} . Por otro lado, puede no ser apropiado para la totalidad de los pacientes con depresión por lo que ha de ser recomendado a aquellos que estén suficientemente motivados y físicamente sanos para seguir los programas ^{13, 363, 368} .
1+	Una revisión Cochrane sobre el efecto del ejercicio en la depresión encontró evidencia moderada de su eficacia en la reducción de síntomas depresivos frente a la no intervención. En comparación con la psicoterapia y el tratamiento farmacológico, parece ser menos eficaz. No existe evidencia concluyente sobre el tipo e intensidad del ejercicio, ni de la duración y frecuencia óptimas. Existen pocos estudios de calidad que hayan evaluado el papel del ejercicio físico prescrito en la práctica clínica habitual ³⁶⁴ .
2+	No existe evidencia concluyente sobre la utilidad del ejercicio como intervención en el mantenimiento y prevención de recaídas, aunque parece que el ejercicio aeróbico podría prevenir futuros episodios de depresión ³⁷⁰ .

Recomendaciones

B	Es aconsejable que a los pacientes con depresión se les recomiende la realización de ejercicio físico como un hábito de vida saludable. Es imprescindible que el paciente esté motivado y la realización de ejercicio sea aceptada por el paciente, acorde a su condición física y ajustada a sus preferencias individuales.
B	En depresión moderada y grave la actividad física debe considerarse un complemento del tratamiento con antidepresivos y/o psicoterapia.

9.2. Hierba de San Juan

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la hierba de San Juan en el tratamiento de la depresión del adulto?

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es una planta de tallo rígido y flores amarillas que se ha utilizado desde antiguo en la medicina tradicional como astringente, anti-séptico y cicatrizante por vía externa y como tratamiento de las alteraciones del sueño, la depresión y la ansiedad, por vía oral³⁷⁶. Su mecanismo de acción no está totalmente establecido y los extractos de *Hypericum perforatum* contienen al menos diez constituyentes farmacológicamente activos (hipericina, flavonoides, xantonas y biflavonoides) que podrían actuar de diferentes formas: inhibiendo de forma débil la MAO A y B³⁷⁷, inhibiendo la recaptación selectiva de serotonina³⁷⁸ y reduciendo la expresión de la interleukina 6³⁷⁹.

En general, las preparaciones de hierbas medicinales pueden variar la cantidad y proporciones de sus componentes, por lo que las diferentes comercializaciones de la hierba de San Juan (HSJ) o incluso diferentes lotes de la misma marca pueden no ser terapéuticamente equivalentes. Además, aunque habitualmente la presentación de la hierba de San Juan está estandarizada respecto de la cantidad de hipericina, no se conoce si éste es el único producto activo y tampoco la dosis eficaz.

Los estudios incluidos en esta revisión utilizaron diferentes extractos de HSJ, siendo el más frecuente el LI 160, con un contenido de hipericina de 0,72–0,96 mg. Sin embargo, otros estudios utilizaron extractos diferentes, como WS 5570, WS 5572, WS 5573, STEI300, ZE 117, psicotonina, esberico, LoHyp-57, calmigén y STW3, y en varios de ellos no se ha establecido el contenido de hipericina.

Eficacia, efectividad y seguridad de la hierba de San Juan

Se incluyen 4 revisiones sistemáticas^{13, 380-382}, siendo la más importante la realizada por la Colaboración Cochrane³⁸⁰ con 29 ECA incluidos. También se incluyeron un estudio de continuación de un ECA previo³⁸³, un estudio multicéntrico de diseño abierto³⁸⁴ y un estudio observacional³⁸⁵, ninguno incluido en las revisiones anteriores.

La revisión Cochrane³⁸⁰ incluyó 29 ECA (5489 pacientes) que compararon la HSJ con placebo (n=12), con otros antidepresivos (n=11) o con ambos (n=6). Diecinueve estudios se realizaron en pacientes con depresión leve-moderada y nueve con moderada-grave. En los estudios se emplearon una gran variedad de preparados de *Hypericum*, variando la dosis diaria del extracto entre 240 y 1800 mg, aunque en la mayoría de los estudios lo hicieron entre 500 y 1200 mg. Los antidepresivos utilizados como comparadores activos fueron la fluoxetina (6 estudios, dosis de 20-40 mg), sertralina (4 estudios, 50 a 100 mg), imipramina (3 estudios, 100 a 150 mg), citalopram (1 estudio, 20 mg) y paroxetina (1 estudio, 20 a 40 mg). El metanálisis realizado con los 18 estudios que compararon la HSJ con placebo mostró una elevada heterogeneidad. Así, los 9 ECA de mayor tamaño muestral mostraron una probabilidad de respuesta de la HSJ en comparación con el placebo menor que en los 9 estudios de pequeño tamaño muestral (RR de 1,28 y 1,87, respectivamente). La probabilidad de respuesta de la HSJ fue similar a la de antidepresivos estándar (RR de 1,02 con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos y de 1,00 con ISRS). En general, los ECA realizados en países de idioma alemán fueron más favorables a la HSJ. Por último, el abandono debido a efectos adversos fue menos frecuente en aquellos pacientes que tomaron HSJ que en los que tomaron antidepresivos de primera generación o ISRS.

RS, 1+

La guía NICE¹³ incluyó 19 ECA (3149 pacientes) que compararon la hierba de San Juan (HSJ) con placebo, otros antidepresivos o ambos, y de ellos, 16 habían sido ya incluidos en la revisión Cochrane³⁸⁰. En todos los estudios los participantes presentaban una depresión moderada-grave y únicamente en un estudio los participantes eran mayores de 60 años. Frente a placebo, la guía NICE incluyó 10 estudios con un total de 1520 participantes. Los resultados muestran que la HSJ es más efectiva que el placebo en conseguir respuesta, tanto en la depresión moderada como en la grave. Sin embargo, los resultados no fueron suficientes para evaluar la remisión. También se observó mayor efectividad que el placebo en reducir síntomas en la depresión moderada. No se observaron diferencias entre la HSJ y el placebo en la probabilidad de abandono temprano por cualquier razón o de información de efectos adversos. Frente a otros antidepresivos se incluyeron 11 estudios comparativos (n=1629) con: ADT (4 estudios), maprotilina (1 estudio) e ISRS (6 estudios). En líneas generales no se observaron diferencia entre la HSJ y otros antidepresivos en la tasa de respuesta o de remisión ni a la hora de reducir los síntomas de depresión. Las únicas diferencias fueron que en la depresión moderada la HSJ obtuvo mejores resultados en alcanzar la respuesta, mientras que en la depresión grave fue menos efectiva que dosis bajas de antidepresivos. En relación a efectos adversos, la

RS, 1+

HSJ mostró una mejor tolerabilidad que los antidepresivos, en particular los ADT, siendo menor la probabilidad de abandono temprano debido a efectos adversos de estos.

Rahimi et al.³⁸¹ realizaron una revisión sistemática y metanálisis de 13 ECA comparativos de la HSJ con antidepresivos del grupo de los ISRS. Seis estudios incluyeron pacientes con depresión leve-moderada, dos con moderada, dos con moderada-grave y tres con depresión de diferentes niveles de gravedad. Excepto un estudio de baja calidad³⁸⁶, el resto fueron incluidos en la revisión realizada por la Cochrane³⁸⁰. Las dosis de antidepresivos utilizadas fueron las mínimas eficaces, existiendo una muy alta variabilidad en la dosis de HSJ, por lo que las conclusiones deben tomarse con cautela. La comparación entre la HSJ y los ISRS no mostró diferencias significativas en los porcentajes de respuesta, de remisión o en la reducción de la puntuación en la escala HRSD. El abandono debido a efectos adversos fue significativamente menor para la HSJ que para los ISRS.

RS, 1+

Carpenter³⁸² realizó una revisión sistemática en la que incluyó 17 estudios aleatorizados, de los que 15 coincidían con la revisión Cochrane³⁸⁰ y sólo fueron añadidos dos^{387, 388}. Todos los estudios se realizaron en pacientes con depresión moderada-grave y en seis, el comparador fue un tratamiento activo (fluoxetina, citalopram, sertralina o imipramina). De los 17 estudios, diez obtuvieron resultados que favorecían significativamente a la HSJ sobre el placebo, todos en pacientes con depresión leve-moderada. El tamaño del efecto varió ampliamente, siendo su media de 0,64, lo que por convención se define como de moderado a grande. De los siete estudios con resultados negativos, cinco fueron en pacientes con depresión leve-moderada y dos en personas con depresión moderada-grave. No se observaron diferencias entre la HSJ y tratamientos activos.

RS, 1+

Sarris et al.³⁸³ evaluaron pacientes pertenecientes al estudio *Hypericum Depression Trial Study Group*³⁸⁹ en el que participaron 340 pacientes adultos con depresión mayor y una puntuación en la escala de Hamilton (HRSD) al inicio de al menos 20 puntos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir HSJ, placebo o sertralina (50-100 mg) durante 8 semanas y al final del tratamiento no hubo diferencias significativas entre los grupos en las puntuaciones de la escala HRSD ni en la tasa de respuesta. En el presente estudio, 124 pacientes que respondieron adecuadamente al tratamiento en las 8 primeras semanas, fueron aleatorizados a los grupos de HSJ, sertralina o placebo. En la semana 26, la puntuación de la escala de Hamilton (HRSD) fue similar para la HSJ, sertralina y placebo, con puntuaciones significativamente mejores respecto a la evaluación realizada a las 8 semanas. Los autores consideran que la HSJ y la sertralina

ECA, 1+

son eficaces terapéuticamente, aunque el pronunciado efecto placebo impide un resultado significativo entre éste y los tratamientos activos.

Un estudio multicéntrico de diseño abierto no incluido en las revisiones anteriores³⁸⁴ evaluó principalmente la seguridad en 440 pacientes ambulatorios con depresión leve-moderada tratados con HSJ. Doscientos diecisiete pacientes (49%) informaron de 504 efectos adversos, de los que 30 (6%) estaban relacionados con el tratamiento, siendo los más comunes los que afectaron al sistema digestivo y a la piel. Las puntuaciones medias en las escalas HRSD y CGI descendieron respectivamente desde 20,58/3,99 puntos al inicio del estudio, a 12,07/2,20 puntos en la semana 26 y a 11,18/2,19 en la semana 52.

Estudio
abierto, 3

Por último, en un estudio observacional realizado en Alemania³⁸⁵, 1778 pacientes adultos con síndrome depresivo (sin definirse de otra manera) fueron tratados con un extracto de HSJ durante 12 semanas, tras lo cual, la puntuación en la escala de síntomas ICD-10 disminuyó un 63% y la proporción de pacientes descritos como normales o levemente enfermos (GCI-s) se incrementaron desde un 22% al inicio, hasta un 72%. Por último, se asociaron con mejores resultados el tener una menor edad y una corta duración del trastorno depresivo.

Serie de
casos, 3

Resumen de la evidencia

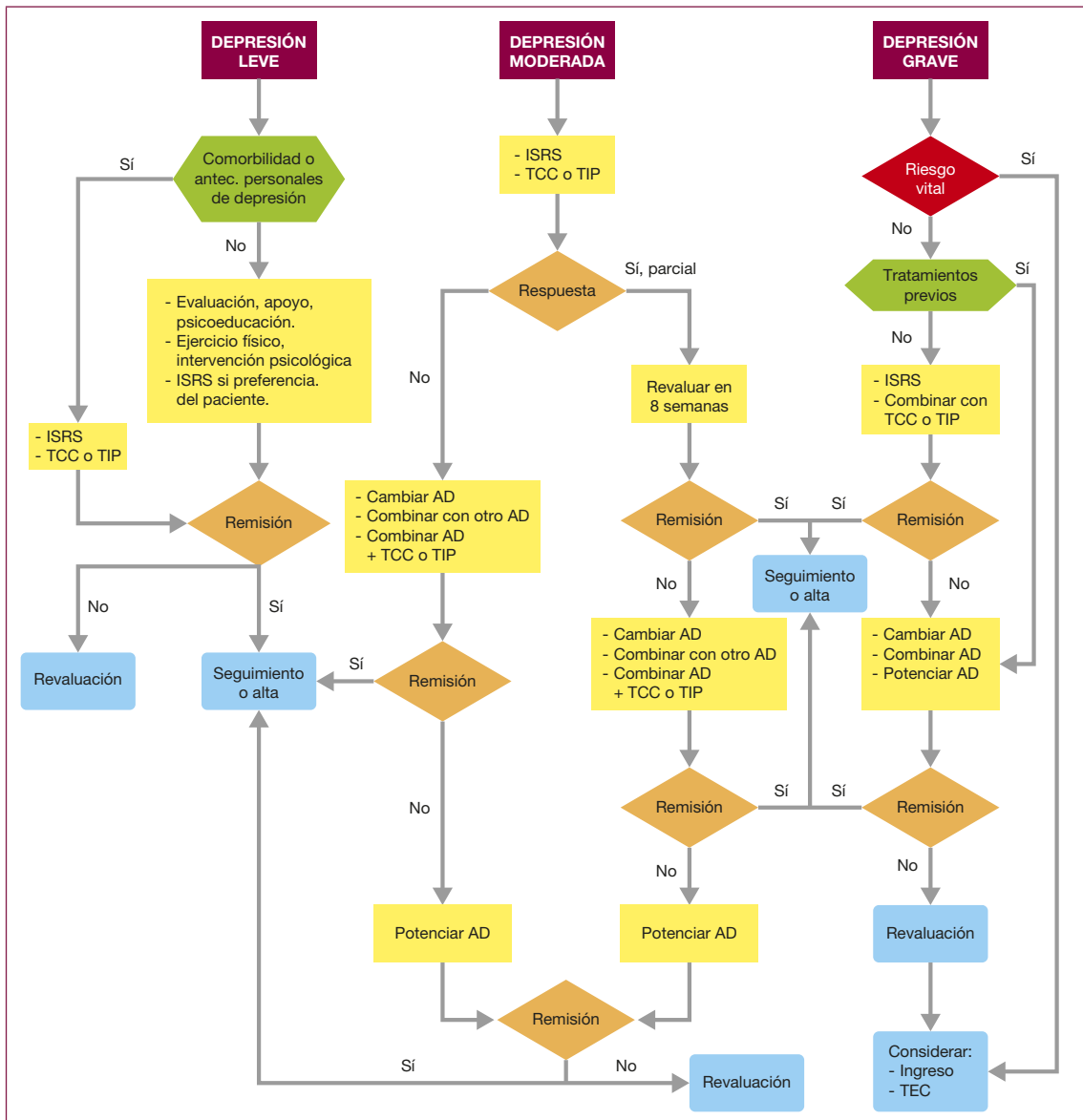
1+	La información disponible de ensayos clínicos aleatorizados muestra que, a corto plazo, la hierba de San Juan es superior al placebo en la obtención de respuesta en pacientes con depresión mayor leve-moderada, y su eficacia es similar cuando se compara con fármacos antidepresivos, tanto tricíclicos como ISRS. Sin embargo, un factor limitante en el análisis de estos estudios fue la utilización de diferentes extractos de HSJ, con contenidos variables de sus principios activos y dosis mínimas eficaces de antidepresivos ^{13, 380-382} .
1+	La HSJ tiene menos efectos secundarios que los antidepresivos estándar, en particular los ADT, siendo menor la probabilidad de abandono temprano debido a efectos adversos ^{13, 380-382} .
1+	Un estudio de continuación a 26 semanas no mostró cambios en la puntuación de la escala de Hamilton entre los grupos que recibieron HSJ, sertralina (50-100 mg) y placebo ³⁸³ .
3	En un estudio multicéntrico de diseño abierto se informó de un 6% de efectos adversos relacionados con la HSJ, manteniéndose bajas las puntuaciones en las escalas HRSD y CGI, tanto a las 26 como a las 52 semanas de tratamiento ³⁸⁴ .
3	Un estudio observacional realizado en pacientes con síndrome depresivo tratados con un extracto de HSJ durante 12 semanas, muestra una disminución del 63% en la puntuación de la escala de síntomas ICD-10, siendo el porcentaje de pacientes descritos como normales o levemente enfermos (GCI-s) del 72% ³⁸⁵ .

Recomendaciones

B	<p>A pesar de que existen pruebas de la efectividad de la Hierba de San Juan en el tratamiento de la depresión leve o moderada, no se recomienda su utilización debido:</p> <ul style="list-style-type: none">– Al desconocimiento del principio o principios activos, sus mecanismos de acción y la persistencia del efecto antidepresivo.– A la falta de estandarización de la dosis.– A la variabilidad de las diferentes preparaciones comerciales que pueden tener diferentes cantidades y proporciones de sus componentes y no ser terapéuticamente equivalentes.
✓	<p>Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes que consuman Hierba de San Juan sobre sus potenciales graves interacciones con algunos fármacos, algunos de uso común como los anticonceptivos orales.</p>

10. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

Se presenta el algoritmo diagnóstico y terapéutico de la depresión mayor en el adulto. En la página siguiente se detallan algunos detalles del mismo.



AD: antidepresivo
 ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
 TEC: terapia electroconvulsiva
 TCC: terapia cognitivo-conductual
 TIIP: terapia interpersonal

Notas del algoritmo

1. Generales

- El tratamiento de la depresión en el adulto debería ser integral y abarcar todas las intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales y farmacológicas que puedan mejorar el bienestar y la capacidad funcional.
- Se recomienda que el manejo de la depresión en el adulto se realice siguiendo un modelo de atención escalonado, de forma que las intervenciones y tratamientos se vayan intensificando según el estado y la evolución del paciente.
- El manejo de la depresión debería incluir:
 - Psicoeducación
 - Apoyo individual y familiar
 - Coordinación con otros profesionales
 - Atención a las comorbilidades
 - Monitorización regular del estado mental

2. El modelo escalonado en el tratamiento de la depresión

Para la implementación del modelo escalonado de tratamiento es necesario establecer tres niveles de tratamiento: en el primer nivel se abordará el tratamiento de la depresión leve, basado fundamentalmente en psicoeducación, apoyo, ejercicio físico e intervenciones psicológicas. El segundo nivel de tratamiento se dirige a la depresión moderada, y se basa principalmente en el tratamiento farmacológico o intervenciones psicológicas. El tercer nivel es el de la depresión grave o resistente, en el que los tratamientos principales son el combinado (antidepresivos + psicoterapia) y/o las estrategias farmacológicas en depresión resistente. Cuando estas opciones no han sido efectivas, es necesario valorar el ingreso hospitalario y la terapia electro-convulsiva.

3. Evaluación de la gravedad y monitorización de la respuesta al plan de tratamiento

La evaluación se realizará basándose fundamentalmente en la entrevista clínica, aunque el uso de instrumentos de evaluación puede aportar información complementaria.

La gravedad del episodio dependerá de los siguientes criterios:

- Duración, número e intensidad de los síntomas.
- Insuficiente respuesta al tratamiento.
- Comorbilidad.
- Antecedentes personales de depresión.
- Ideación suicida o conducta suicida, síntomas psicóticos, bajo apoyo social, discapacidad.

La frecuencia de la evaluación y monitorización de síntomas debería realizarse en función de la gravedad del cuadro, comorbilidad asociada, cooperación con el tratamiento, apoyo social y frecuencia y gravedad de los efectos secundarios del tratamiento prescrito.

Es aconsejable que todos los pacientes con depresión moderada tratados con fármacos sean valorados nuevamente antes de 15 días tras la instauración del tratamiento, y antes de 8 días en el caso de depresión grave. El seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico ha de ser estrecho, al menos las 4 primeras semanas.

Se considera fase aguda del tratamiento a las primeras 8-12 semanas, en la que el objetivo es la remisión de los síntomas y la recuperación de la funcionalidad. La fase de mantenimiento es la que ocupa de los 6-24 meses en la que se deberá restaurar el funcionamiento previo y prevenir la recurrencia.

En cada revisión se evaluará la respuesta, adherencia al tratamiento, efectos secundarios y riesgo de suicidio.

4. *Derivación desde atención primaria*

La decisión sobre la derivación a otro dispositivo desde atención primaria se realizará siguiendo los criterios de gravedad previamente descritos y cuando:

- Riesgo de suicidio o heteroagresividad
- Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos
- Sospecha de bipolaridad
- Depresión moderada de alta recurrencia
- Episodios depresivos prolongados
- Abuso de sustancias
- Negación del trastorno
- Tras dos o más intentos fallidos de tratamiento
- Cuando el cuadro plantea dudas diagnósticas o terapéuticas

El carácter de dicha derivación (urgente, preferente u ordinaria) se realizará mediante la valoración global de dichos criterios, la sintomatología del paciente y teniendo en cuenta el tiempo que puede dilatarse la atención.

La derivación se realizará de forma **urgente**:

- Ante un episodio de depresión grave con síntomas psicóticos
- En caso de elevado riesgo de suicidio (conducta autolítica grave reciente, plan de suicidio elaborado, expresión de intencionalidad suicida que se mantenga al final de la entrevista, situación sociofamiliar de riesgo o falta de apoyo)

La derivación podrá ser **preferente**:

- Ante sospecha de bipolaridad y/o riesgo de suicidio (ideación suicida sin ninguno de los criterios anteriores y alivio tras la entrevista, intención de control de impulsos suicidas, aceptación del tratamiento y medidas de contención pactadas y apoyo sociofamiliar efectivo)

En todos los casos, los motivos de la derivación deberán ser registrados en la historia clínica.

11. Indicadores de calidad

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles son los indicadores que permiten monitorizar la calidad en el manejo de la depresión?

Una vez formuladas las recomendaciones, es importante conocer si se alcanzan los objetivos que se esperan obtener mediante su puesta en marcha. Para ello, es necesario evaluar diferentes variables relacionadas con el proceso asistencial y los resultados clínicos más relevantes.

En la valoración del manejo clínico de la depresión sería recomendable la medición de las tres áreas clave relacionadas con la calidad y para las que se proponen inicialmente algunos indicadores, por su aparente validez, fiabilidad y factibilidad de uso en las consultas de atención primaria y en el ámbito de las diferentes áreas sanitarias.

A continuación se relacionan y describen los cinco indicadores propuestos, que son medidas cuantitativas que pueden usarse como guía y que, si se obtienen con cierta periodicidad, permiten analizar la evolución a lo largo del tiempo, es decir permiten su monitorización.

Indicadores propuestos:

Área	Enfoque de la evaluación	Nombre del indicador
Diagnóstico	Proceso	Infra o sobrediagnóstico de la depresión
Tratamiento	Proceso	Seguimiento del tratamiento con antidepresivos
Tratamiento	Resultado	Mantenimiento del tratamiento con antidepresivos
Tratamiento	Proceso	Uso eficiente de antidepresivos
Tratamiento	Proceso	Tratamiento combinado en la depresión grave
Tratamiento	Proceso	Tratamiento psicoterapéutico en la depresión leve-moderada

Dimensiones de la calidad abordada:

Dimensión de la calidad	Nombre del indicador
Efectividad diagnóstica	Infra o sobrediagnóstico de la depresión
Efectividad terapéutica	Seguimiento del tratamiento con antidepresivos
Efectividad terapéutica	Mantenimiento del tratamiento con antidepresivos
Efectividad terapéutica	Uso eficiente de antidepresivos
Efectividad terapéutica	Tratamiento combinado en la depresión grave
Efectividad terapéutica	Tratamiento psicoterapéutico en la depresión leve-moderada

Denominación del indicador	Infra o sobrediagnóstico de depresión
Justificación	Se estima que el 28% de los pacientes que padecen depresión no son diagnosticados, aunque este porcentaje podría ser inferior en las formas más graves de depresión. Por otro lado, el sobrediagnóstico de depresión también se ha puesto de manifiesto como un importante problema. Este indicador permite alertar sobre una posible situación tanto de infra como de sobrediagnóstico de episodios de depresión.
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión registrado}}{\text{Nº de pacientes adultos que, según estimaciones de estudios epidemiológicos, se espera que padezcan depresión}} \times 100$
Descripción de términos	<p><u>Pacientes adultos</u>: pacientes mayores de 18 años.</p> <p><u>Diagnóstico de depresión registrado</u>: constancia escrita del diagnóstico en la Historia Clínica del paciente de que éste padeció un episodio de trastorno depresivo mayor en el periodo de tiempo de referencia (casos prevalentes).</p> <p><u>Historia Clínica del paciente</u>: se considerará la información procedente de la Historia Clínica de Atención Primaria y/o hospitalaria y en soporte papel y/o electrónico.</p> <p><u>Estudios epidemiológicos</u>: para realizar las estimaciones de casos esperados se seleccionará el estudio epidemiológico de mejor calidad disponible y que se haya realizado en poblaciones con la mayor similitud sociodemográfica. El número de pacientes esperados se obtendrá en base a estimaciones estandarizadas por edad y sexo.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar la población que reside en esa área geográfica, en el periodo de estudio, y que de ser diagnosticado de depresión mayor sería considerado caso.
Periodo de tiempo de referencia	Se incluirán los pacientes adultos del área geográfica diagnosticados en el periodo de referencia, generalmente los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluyen los pacientes menores de 18 años, los pacientes no residentes en el área geográfica de estudio y los que, a pesar de tener antecedentes registrados de diagnóstico de depresión mayor, no han tenido un episodio activo en el periodo de estudio.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Historia Clínica del paciente, estudios epidemiológicos.

Denominación del indicador	Seguimiento del tratamiento con antidepresivos
Justificación	El tratamiento continuado de la depresión con antidepresivos durante 6 meses o más ayuda a consolidar la respuesta al tratamiento y reduce el riesgo de recaídas. Para disminuir el número de pacientes que no completan adecuadamente el periodo de tratamiento, se recomienda hacer un contacto de seguimiento de éstos. Este indicador permite monitorizar el seguimiento del tratamiento con antidepresivos.
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión registrado que realizan un contacto de seguimiento en el plazo de 1 mes tras la indicación de tratamiento con fármacos antidepresivos}}{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión registrado a los que se les indicó tratamiento con fármacos antidepresivos}} \times 100$
Descripción de términos	<p><u>Pacientes adultos</u>: pacientes mayores de 18 años.</p> <p><u>Indicación de tratamiento con fármacos antidepresivos</u>: constancia escrita en la Historia Clínica del paciente de que, tras el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, se ha indicado iniciar un tratamiento con fármacos antidepresivos. También se contabilizarán las nuevas indicaciones de tratamiento tras nuevos episodios en pacientes con antecedentes previos de trastorno depresivo mayor.</p> <p><u>Historia Clínica del paciente</u>: se considerará la información procedente de la Historia Clínica de Atención Primaria y/o hospitalaria y en soporte papel y/o electrónico.</p> <p><u>Contacto de seguimiento</u>: además de las consultas médicas presenciales de seguimiento, podrá considerarse que un paciente ha realizado el contacto de seguimiento, aunque sea por otro sistema, siempre que haya sido así recomendado y acordado previamente por el facultativo.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar la población que reside en esa área geográfica, en el periodo de estudio, y que de ser diagnosticado de depresión mayor sería considerado caso.
Periodo de tiempo de referencia	Se incluirán todos los pacientes adultos diagnosticados del área geográfica a los que se les haya indicado iniciar un tratamiento con fármacos antidepresivos en el periodo de referencia, generalmente los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluyen los pacientes menores de 18 años, los pacientes no residentes en el área geográfica de estudio. Otras exclusiones: pacientes inmovilizados, trasladados a otras áreas, éxitus y fecha de diagnóstico inferior al mes.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Historia Clínica del paciente.

Denominación del indicador	Mantenimiento del tratamiento con antidepresivos
Justificación	El mantenimiento del tratamiento de la depresión con antidepresivos durante 6 o más meses permite consolidar la respuesta al tratamiento y reduce el riesgo de recaídas tempranas. Este indicador permite conocer el mantenimiento del tratamiento con antidepresivos.
Fórmula	$\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con diagnóstico de depresión registrado que mantienen el tratamiento con fármacos antidepresivos durante al menos 6 meses}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes adultos con diagnóstico de depresión registrado a los que se les indicó tratamiento con fármacos antidepresivos}} \times 100$
Descripción de términos	<p><u>Pacientes adultos</u>: pacientes mayores de 18 años.</p> <p><u>Indicación de tratamiento</u>: indicación registrada de tratamiento farmacológico con antidepresivos tras diagnóstico de un episodio de trastorno depresivo mayor. También se contabilizarán los nuevos episodios de pacientes con antecedentes previos de trastorno depresivo mayor. La indicación debe realizarse durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p><u>Registrado en la Historia Clínica del paciente</u>: se considerará la información procedente de la Historia Clínica de Atención Primaria y/o hospitalaria y en soporte papel y/o electrónico.</p> <p><u>Periodo de tiempo de referencia</u>: se incluirán todos los pacientes adultos del área geográfica que sean diagnosticados en el periodo de referencia, generalmente los últimos 12 meses.</p> <p><u>Área geográfica</u>: se indicará el área geográfica de referencia para poder delimitar la población que reside en esa área geográfica y que de ser diagnosticado de trastorno depresivo mayor sería considerado caso.</p> <p><u>Indicación de tratamiento</u>: se incluirán todas las nuevas indicaciones de tratamiento farmacológico con antidepresivos realizadas durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p><u>Mantenimiento del tratamiento</u>: se considerará que un paciente ha realizado el mantenimiento del tratamiento durante 6 meses, y que éste ha sido adecuado, si así consta en la Historia Clínica.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar la población que reside en esa área geográfica, en el periodo de estudio, y que de ser diagnosticado de depresión mayor sería considerado caso.
Periodo de tiempo de referencia	Se incluirán todos los pacientes adultos del área geográfica diagnosticados en el periodo de referencia, generalmente los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluyen los pacientes menores de 18 años, los pacientes no residentes en el área geográfica de estudio. Otras exclusiones: traslados a otras áreas, éxitos, retirada de la medicación por prescripción facultativa y fecha de diagnóstico en plazo inferior a 6 meses.
Tipo de indicador	Resultado
Fuentes de datos	Historia Clínica del paciente.

Denominación del indicador	Uso eficiente de antidepresivos
Justificación	Los ISRS son mejor tolerados y más seguros que otros antidepresivos. Los nuevos fármacos duales o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina no son más eficaces, aunque sí de mayor coste y pueden presentar potencialmente más efectos secundarios. Este indicador permite monitorizar el uso eficiente de los anti-depresivos.
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión registrado que son tratados con fármacos ISRS en primera intención}}{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión registrado a los que se les indicó tratamiento con fármacos antidepresivos}} \times 100$
Descripción de términos	<p><u>Pacientes adultos</u>: se contabilizarán los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico registrado de depresión e inicio de la indicación de tratamiento farmacológico con antidepresivos durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p><u>Diagnóstico de depresión registrado</u>: constancia escrita en la Historia Clínica del paciente de que se realizó un diagnóstico nuevo de trastorno depresivo en el periodo de tiempo de referencia. También se contabilizará los nuevos episodios de pacientes con antecedentes previos de trastorno depresivo.</p> <p><u>Historia Clínica del paciente</u>: se considerará la información procedente de la Historia Clínica de Atención primaria y/o hospitalaria y en soporte papel y/o electrónico.</p> <p><u>Indicación de tratamiento</u>: se incluirán todas las nuevas indicaciones de tratamiento farmacológico con antidepresivos realizadas durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p><u>Indicación de tratamiento con fármacos ISRS de primera elección</u>: se considera que a un paciente se le ha indicado un tratamiento con fármacos ISRS de primera intención si así consta en la Historia Clínica.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para poder delimitar la población que reside en esa área geográfica y que de ser diagnosticado de trastorno depresivo sería considerado caso.
Periodo de tiempo de referencia	Se incluirán todos los pacientes adultos del área geográfica diagnosticados en el periodo de referencia, generalmente los últimos 12 meses.
Criterios exclusión	Se excluyen los pacientes menores de 18 años, los pacientes no residentes en el área geográfica de estudio.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Historia Clínica del paciente.

Denominación del indicador	Tratamiento combinado en la depresión grave
Justificación	Algunos tratamientos psicoterapéuticos han demostrado tener un papel relevante en el tratamiento de la depresión. En la de tipo grave, la combinación de antidepresivos y psicoterapia se considera la opción más eficaz. Este indicador permite monitorizar el grado de cobertura del tratamiento psicoterapéutico en combinación con el tratamiento farmacológico en la depresión grave.
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave registrado tratados con psicoterapia en combinación con antidepresivos}}{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave registrado}} \times 100$
Descripción de términos	<p><u>Pacientes con tratamiento combinado de antidepresivos y psicoterapia</u>: el paciente recibe ambos simultáneamente y de forma coordinada entre los profesionales que los dispensan.</p> <p><u>Pacientes tratados con psicoterapia</u>: aquellos que reciben cualquiera de los tratamientos debidamente validados.</p> <p><u>Pacientes adultos</u>: se contabilizarán los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico registrado de depresión e inicio de la indicación de tratamiento psicoterapéutico durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p><u>Diagnóstico de depresión registrado</u>: constancia escrita en la Historia Clínica del paciente de que se realizó un diagnóstico nuevo de trastorno depresivo grave en el periodo de tiempo de referencia. También se contabilizarán los nuevos episodios en pacientes con antecedentes previos de depresión.</p> <p><u>Historia Clínica del paciente</u>: se considerará la información procedente de la Historia Clínica de Atención primaria y/o hospitalaria y en soporte papel y/o electrónico.</p> <p>Indicación de tratamiento: se incluirán todas las nuevas indicaciones de tratamiento psicoterapéutico realizadas durante el periodo de tiempo de referencia.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para poder delimitar la población que reside en esa área geográfica y que de ser diagnosticado de trastorno depresivo sería considerado caso.
Periodo de tiempo de referencia	Se incluirán todos los pacientes diagnosticados en el periodo de referencia, generalmente los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluyen los pacientes menores de 18 años y los pacientes no residentes en el área geográfica de estudio.
Tipo de indicador	Proceso.
Fuentes de datos	Historia Clínica del paciente.

Denominación del indicador	Tratamiento psicoterapéutico en la depresión leve-moderada
Justificación	Algunos tratamientos psicoterapéuticos han demostrado tener un papel relevante en el tratamiento de la depresión. Este indicador permite monitorizar el grado de cobertura del tratamiento psicoterapéutico en la depresión leve-moderada.
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve-moderada registrado que son tratados con psicoterapia}}{\text{Nº de pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve-moderada registrado}} \times 100$
Descripción de términos	<p><u>Pacientes tratados con psicoterapia</u>: aquellos que reciben cualquiera de los tratamientos debidamente validados.</p> <p><u>Psicoterapia breve</u>: tratamiento psicoterapéutico que no excede de 6-8 sesiones, durante 10 a 12 semanas.</p> <p><u>Pacientes adultos</u>: se contabilizarán los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico registrado de depresión e inicio de la indicación de tratamiento psicoterapéutico durante el periodo de tiempo de referencia.</p> <p><u>Diagnóstico de depresión registrado</u>: constancia escrita en la Historia Clínica del paciente de que se realizó un diagnóstico nuevo de trastorno depresivo leve en el periodo de tiempo de referencia. También se contabilizarán los nuevos episodios en pacientes con antecedentes previos de depresión.</p> <p><u>Historia Clínica del paciente</u>: se considerará la información procedente de la Historia Clínica de Atención primaria y/o hospitalaria y en soporte papel y/o electrónico.</p> <p>Indicación de tratamiento: se incluirán todas las nuevas indicaciones de tratamiento psicoterapéutico realizadas durante el periodo de tiempo de referencia.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para poder delimitar la población que reside en esa área geográfica y que de ser diagnosticado de trastorno depresivo sería considerado caso.
Periodo de tiempo de referencia	Se incluirán todos los pacientes diagnosticados en el periodo de referencia, generalmente los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluyen los pacientes menores de 18 años y los pacientes no residentes en el área geográfica de estudio.
Tipo de indicador	Proceso.
Fuentes de datos	Historia Clínica del paciente.

12. Difusión e implementación

Las guías de práctica clínica son herramientas cuyo objetivo es el de promover una mayor calidad y equidad en la prestación de la asistencia sanitaria y servir de ayuda a la toma de decisiones. Su principal finalidad es trasladar el conocimiento científico a recomendaciones concretas, por lo que su adecuada difusión, diseminación e implementación es crucial.

Sin embargo, a pesar de que en las últimas décadas se ha producido una importante mejora metodológica y un aumento de la producción de guías de práctica clínica en España, las estrategias de implementación continúan siendo un desafío. Este desafío es común a la mayoría de sistemas sanitarios, puesto que existe gran cantidad de evidencia señalando las dificultades de la puesta en marcha de las recomendaciones y algoritmos propuestos.

Específicamente en el campo de la salud mental, la adherencia a las GPC en la práctica habitual todavía puede considerarse baja^{390, 391}. Así, en España solo el 31,2% de pacientes con depresión mayor reciben el tratamiento adecuado según las GPC, según el *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* (ESEMED)¹².

12.1. Difusión y diseminación

Esta GPC consta de dos versiones, la completa y la resumida, además de un documento con información para pacientes y familiares y un documento con material metodológico. A la versión completa, a la información para pacientes y al documento metodológico se tiene acceso a través de las páginas web de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) (<http://avalia-t.sergas.es>) y de GuíaSalud (<http://portal.guiasalud.es>).

Las estrategias planteadas para la difusión y diseminación de esta GPC son las siguientes:

- Presentación oficial de la guía por parte de las autoridades sanitarias y envío individualizado a los profesionales potenciales usuarios.
- Difusión en formato electrónico en las páginas web de los servicios de salud y de las sociedades y asociaciones implicadas en el manejo de la depresión.
- Inclusión de la guía a bases de datos recopiladoras de GPC, a nivel nacional e internacional.
- Distribución de la información para pacientes y allegados mediante la colaboración con diferentes asociaciones de pacientes.
- Presentación en atención primaria y especializada mediante charlas interactivas, así como en talleres con pacientes, familiares y ciudadanos interesados.
- Presentación de la guía en actividades científicas (jornadas, congresos y reuniones).
- Realización de actividades de formación en línea y/o presenciales sobre la evaluación y manejo del paciente con depresión.
- Publicación de la guía o estudios derivados de la guía en revistas científicas.

- Establecimiento de sistemas de apoyo a la decisión clínica, que integren la guía y los indicadores seleccionados en el programa informático utilizado en atención primaria, y servicios de urgencias o atención especializada.
- Traducción de la versión completa al inglés.

12.2. Implementación de la GPC a través de su integración en la historia clínica electrónica

Una de las estrategias propuestas desde la pasada década para facilitar la implementación de guías es el desarrollo de sistemas que permitan su incorporación en el flujo de trabajo³⁹². En este sentido, los sistemas de gestión de conocimientos (SGC) y los sistemas de apoyo a las decisiones clínicas (SADC), podrían tener papel fundamental. Existe evidencia que su puesta en marcha puede traducirse en mejoras tanto para los pacientes como para las organizaciones, aunque la efectividad de estos sistemas está influenciada por diversos aspectos como el conocimiento científico disponible, factores contextuales y su interacción con los usuarios, entre otros³⁹³.

Los SGC son “herramientas que proporcionan información relevante según las características o circunstancias de la situación clínica, pero que requiere una interpretación para su aplicación directa en un paciente en concreto”. Por otro lado, los SADC pueden definirse como “cualquier sistema electrónico diseñado para apoyar las decisiones clínicas, en el que según las características de los pacientes se generan recomendaciones”³⁹³.

Una forma de poner en marcha un sistema de apoyo a las decisiones clínicas es a través de la historia clínica electrónica (HCE). Diferentes estudios han puesto de manifiesto un incremento de la adherencia a las recomendaciones de GPC y mejora en los resultados en salud mediante el empleo conjunto de SADC y HCE³⁹⁴⁻³⁹⁶. En este sentido, la HCE podría ser una herramienta prometedora para la mejora de los cuidados prestados a los pacientes con depresión, a través de una adecuada documentación y provisión de recomendaciones sobre su manejo o interacción con información que pueda ser de ayuda para la toma de decisiones en la práctica clínica³⁹⁷. Además, existe un creciente consenso sobre la necesidad de que la informatización de guías y su integración con los registros clínicos electrónicos³⁹⁸.

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es desarrollo e impacto de los sistemas de apoyo a las decisiones y de gestión del conocimiento en el manejo de la depresión?

La AHRQ publicó en 2012 una revisión sistemática sobre la evidencia existente en relación al desarrollo e impacto de los sistemas de apoyo a las decisiones clínicas y los sistemas de gestión del conocimiento en la práctica clínica³⁹³. A pesar de que este trabajo no incluyó específicamente estudios sobre depresión, se seleccionó para evaluar la evidencia relacionada con el desarrollo e impacto de estos sistemas que puede ser común a cualquier patología y se revisaron específicamente los estudios sobre depresión.

En esta revisión incluyeron 311 estudios, de los cuales el 47,5% fueron ECAs (n=148), el 38,9% de diseño cuasiexperimental (n=121) y el 13,5% observacionales (n=42). No

incluyeron ningún estudio cualitativo, aunque algunos ECAs tuvieron componentes que evaluaron la satisfacción tanto de los profesionales como de los pacientes. Los recursos más comúnmente incorporados en los SADC fueron aspectos derivados de protocolos (61 estudios) y GPC (42 estudios). La mayoría de los estudios se centraron en una guía o patología específica (107 estudios, 72,3%) o en un número reducido de patologías (41 estudios, 27,7%). Gran parte de los 42 estudios realizados informatizando guías se enfocaron patologías cardiovasculares (n=17) y solo tres de los ECAs incluidos se ocuparon específicamente de la implementación de una GPC de salud mental, en dos casos sobre depresión.

En relación con los factores que en general influyen en el éxito de la implementación de los sistemas de apoyo a las decisiones, tras un metanálisis, los autores confirmaron tres aspectos descritos previamente en la literatura³⁹³:

RS, 1+

- Introducción automática de la información como parte del flujo de trabajo.
- Proveer el apoyo en el momento y lugar en que se toman las decisiones.
- Aportar recomendaciones, no solo evaluaciones.

Y añadieron seis nuevos:

- Integración con la entrada al sistema, de cara a garantizar la introducción en el flujo de trabajo.
- No necesidad de que el clínico introduzca datos adicionales.
- Promoción de la acción, más que de la inacción
- Justificación de la decisión en base a la evidencia científica
- Implicación de los profesionales en el desarrollo de la herramienta
- Facilitación de la toma de decisiones a los profesionales y pacientes.

En cuanto a los cambios en el proceso asistencial y a las variables evaluadas una vez implementados los SADC/SGC³⁹³:

RS, 1+

- Un 29,1% de los estudios incluidos en la revisión evaluaron su efecto en la realización de medidas preventivas, obteniendo una mejora significativa.
- Un 19,6% de los estudios evaluaron el impacto en la realización de estudios clínicos con un incremento significativo de los mismos.
- Un 45,3% de los estudios analizaron el impacto en la prescripción de tratamientos recomendados, también con un incremento significativo.

En los trabajos incluidos se puso de manifiesto una elevada aceptabilidad de los clínicos, con tasas superiores al 75%, y una alta satisfacción con los sistemas integrados, aunque cabe destacar que son pocos los estudios que han examinado estas variables.

RS, 1+

Ningún estudio incluido evaluó los cambios organizativos que implica la adopción de estos sistemas, ni el impacto de los pacientes vistos/unidad de tiempo, ni la carga de trabajo. En cuanto al impacto en la eficiencia, la evidencia es limitada, aunque parece existir una tendencia favorable a la incorporación de estos sistemas.

12.2.1. Beneficios de los Sistemas de Apoyo a las Decisiones Clínicas en la depresión

El informe de la AHRQ incluyó tres estudios sobre la incorporación de SADC para el manejo de la depresión³⁹⁹⁻⁴⁰¹:

En el primero de ellos se comparó el efecto de la inclusión de dos recomendaciones sobre cribado y diagnóstico de la depresión de forma informatizada vs de forma manual (a través de un checklist) en una unidad de salud mental. En este estudio, la tasa de identificación y de diagnóstico según DSM-IV aumentó de forma significativa en la versión informatizada. Cabe destacar que en este estudio el SADC y la historia clínica electrónica tenía que ser empleada de forma paralela³⁹⁹.

ECA, 1+

En otro de los estudios, realizado en el ámbito de atención primaria, se comparó la provisión de un *feedback* electrónico sobre el diagnóstico (la HCE generaba un alerta interactiva, cuando el módulo de depresión identificaba a un paciente que podría tener depresión, que requería respuesta obligatoria) y el manejo de la depresión frente a recordatorios en papel y frente al tratamiento habitual. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la tasa de acuerdo o los tratamientos empleados en las tres condiciones evaluadas. Sin embargo, los profesionales que estuvieron de acuerdo con el diagnóstico (65% de 186 clínicos), lo documentaron en mayor medida, prescribieron significativamente más tratamiento farmacológico y derivaron más a atención especializada⁴⁰⁰.

ECA, 1+

En un pequeño ensayo no aleatorizado que evaluó la efectividad del algoritmo para la depresión del *Texas Medication Algorithm Project* en comparación con el tratamiento habitual en atención primaria, se encontró que los pacientes cuyos profesionales emplearon el SADC mostraron una reducción significativa en los síntomas depresivos⁴⁰¹.

Estudio
abierto, 2+

En la actualización del informe de la AHRQ se han localizado dos estudios sobre el empleo de sistemas integrados para el manejo de la depresión^{402, 403}:

Estos estudios, de diseño cuasiexperimental, evaluaron la eficacia de los SADC en el cribado de la depresión tras un infarto cerebral⁴⁰² y en el cribado de trastorno bipolar en pacientes diagnosticados de depresión⁴⁰³. En ellos, el SADC mejoró de forma significativa la cantidad de pacientes a los que se les realizó el cribado y aquellos cuyo cribado fue positivo recibieron con más probabilidad el tratamiento adecuado^{402,403}.

A pesar de que existe evidencia favorable del efecto de la puesta en marcha de los sistemas de apoyo a las decisiones en el manejo de la depresión, todavía es necesario profundizar en las cuestiones que pueden afectar a su implementación en la HCE, que puede verse influenciada por el contenido de las SADC, los receptores de la herramienta, el tipo de variables medidas en los estudios y los aspectos específicos de la implementación³⁹³. Además la evidencia existente cuenta con algunas limitaciones, entre las que destacan la heterogeneidad en cuanto al tipo de herramienta, muestras, ámbitos y variables; y la ausencia de características claves de la implementación, que no se consideran ni se describen explícitamente en los ECAs revisados. La investigación futura en este campo deberá orientarse a profundizar en aspectos como contenido, elementos técnicos de los programas empleados y variables relevantes para evaluar el impacto real de su uso en los sistemas sanitarios.

12.2.2. Selección de contenidos o recomendaciones para integrar en el sistema de información

Las GPC suelen comprender grandes áreas clínicas y por este motivo a menudo contienen un gran número de recomendaciones y son muy extensas. Por ello, de cara a su informatización es necesaria la organización y priorización de los contenidos. Se ha planteado que deberían identificarse aquellas áreas y recomendaciones que podrían tener mayor impacto en la mejora de la atención prestada y en los resultados de salud de los pacientes. Existen diferentes criterios que podrían ser empleados para seleccionar estas recomendaciones clave, y aunque pueden variar en función del proceso clínico de que se trate, se ha propuesto la prioridad de aquellas que cuenten con las siguientes características⁴⁰⁴:

- Tengan un alto impacto en los resultados en salud y en la reducción de la variabilidad en la práctica clínica.
- Permitan un uso más eficiente de los recursos.
- Favorezcan la atención sanitaria inmediata y la normalización del proceso.

Otros autores han propuesto, que una selección de contenidos excesiva podrían favorecer las herramientas demasiado unidimensionales, por lo que plantean la necesidad de integrar, en la medida de lo posible, recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, que permitan orientar al clínico en la mayoría de las intervenciones⁴⁰⁵.

Además de las recomendaciones, integrar los algoritmos de manejo podría ser clave en la implementación de guías. La inclusión de algoritmos con diferentes alternativas de tratamiento incrementa la adherencia a las GPC, puesto que permite que los profesionales

tengan mayor flexibilidad en la prescripción de tratamientos o recomendaciones a seguir ante diferentes circunstancias o factores del paciente⁴⁰⁶.

Otra información interesante a incluir sería la información para pacientes, de forma que el profesional pudiese disponer de información relacionada con la patología de interés. Los documentos de información para pacientes permiten promover el autocuidado, favorecer la toma de decisiones informadas y mejorar la efectividad de la atención prestada, y aunque no está suficientemente investigado el impacto real de su utilización, existe evidencia sobre la satisfacción y la utilidad percibidas con este tipo de materiales en el ámbito de la salud mental⁴⁰⁷. De hecho se ha considerado un factor importante en experiencias previas de implementación de recomendaciones de manejo relacionadas con la depresión⁴⁰³.

12.2.3. Experiencias nacionales e internacionales de implementación de guías de depresión a través de SADC

Texas Medication Algorithm Project

El *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP) es un proyecto diseñado con el objetivo de promover el uso de algoritmos farmacológicos, en combinación con apoyo clínico e información a los pacientes en el manejo de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor. En 2004 los resultados de su aplicación para el tratamiento de la depresión en atención primaria pusieron de manifiesto mejoras en salud en aquellos pacientes cuyos clínicos siguieron el algoritmo terapéutico propuesto en dicha guía³⁹². Además la evidencia derivada del estudio STAR*D puso de manifiesto la adherencia a algoritmos en el manejo de la depresión y el impacto positivo en la práctica clínica. Estos resultados y el fracaso reiterado de la diseminación de guías como única estrategia, promovieron el desarrollo y evaluación de un sistema de apoyo a las decisiones para la implementación las recomendaciones del TMAP.

La versión computarizada del TMAP (compTMAP) fue desarrollada para su uso en primaria y especializada. Incluye aspectos relacionados con la prevención, diagnóstico, apoyo a las decisiones sobre tratamiento y asesoramiento sobre efectos secundarios y su monitorización. Aunque los datos publicados sobre su efectividad son todavía insuficientes, el compTMAP se ha asociado con mejoras en la reducción de síntomas depresivos en comparación con el tratamiento habitual en un pequeño ensayo. Además en este estudio los profesionales indicaron que la herramienta fue fácil de usar y manifestaron preferir esta opción al tratamiento habitual⁴⁰¹.

Algunas de las barreras encontradas en la implementación de este SADC tuvieron que ver con el diferente dominio del programa entre los profesionales, la necesidad de disponer de apoyo técnico, administrativo y del staff y de favorecer la autonomía y la flexibilidad en la práctica clínica. Además es necesario contar con el feedback de los profesionales antes de la implementación, durante un periodo suficiente para pilotar las posibles necesidades detectadas y realizar las modificaciones pertinentes⁴⁰⁶.

En cuanto a la satisfacción de los pacientes, aunque algunas críticas hacia estas herramientas es que pueden despersonalizar y tener un impacto negativo en la relación entre los profesionales y los pacientes, en general en esta experiencia el feedback de los pacientes fue positivo⁴⁰⁶.

Informatización de la adaptación de la GPC sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Institut Català de la Salut

El Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya ha promovido el proyecto de informatización de la adaptación de la GPC de la Depresión Mayor en el Adulto del SNS¹²³ para su uso en todos los centros de atención primaria del Institut Català de la Salut (ICS), integrándola en la estación clínica (eCAP). El proyecto de Guía de Depresión (GPC-DEPc) ha sido desarrollado por un equipo multidisciplinar de expertos clínicos de las sociedades científicas más directamente implicadas, farmacólogos y médicos de primaria del ICS y expertos informáticos.

La GPC-DEPc es un sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas completamente integrado en la Historia Clínica Electrónica de atención primaria. Ofrece dos niveles de apoyo: a) uno más sencillo a través de la pantalla común de indicadores de alertas patológicas de cada paciente y, b) otro, más específico, mediante el acceso voluntario a los módulos de ayuda al diagnóstico, al tratamiento y al seguimiento clínico de casos con depresión.

Está diseñado para que pueda ser utilizado durante el flujo de trabajo habitual y facilita el registro de los síntomas y el acceso a consultas en cada escenario de forma sincrónica a la visita del paciente. Permite al clínico la posibilidad de aceptar o no las recomendaciones propuestas en cada momento, registrándolas automáticamente. Estas recomendaciones se realizan en función de los algoritmos lógicos de cada módulo, integrando la información clínica actualizada del proceso y las características y antecedentes relevantes (edad, sexo, problemas de salud, prescripción activa...). En la pantalla común de integración de alertas se recogen indicadores automáticos de sospecha diagnóstica, control inadecuado, cambio de estado clínico, monitorización de actividades futuras y acceso a las recomendaciones para los pacientes (pdf imprimibles). La GPC-DEPc puede ser activada voluntariamente ante la sospecha de depresión o como consecuencia de la propuesta de cribado en situaciones clínicas especiales (p.ej. prescripción de antidepresivos sin diagnóstico psiquiátrico, diagnósticos recientes con alta comorbilidad con depresión...). El cribado se realiza de forma sencilla con dos únicas preguntas. La ayuda al diagnóstico ofrece el módulo de depresión de la MINI-Interview. En los casos en que hay ideas de muerte, la evaluación del riesgo de suicidio es obligada, mediante las preguntas del módulo correspondiente de la misma entrevista. Las recomendaciones terapéuticas de la GPC del SNS (psicoterapéuticas, farmacológicas, consulta con especialista...) se realizan a partir de la segmentación por gravedad clínica mediante la escala PHQ-9 y la EEAG. Si la guía detecta intolerancias o contraindicaciones con los tratamientos farmacológicos propuestos, ofrecerá un tratamiento alternativo, informando del motivo de la contraindicación o la razón de la precaución.

Las dificultades para alcanzar un uso significativo de otras guías informatizadas previamente en el mismo sistema eCAP, pueden deberse en parte a la utilización de métodos de implementación estándar. Por ese motivo, se ha iniciado un estudio controlado⁴⁰⁸ para determinar si un proceso de implementación con estrategias multifacéticas puede ser más efectivo. La evaluación se realizará mediante el análisis del grado de utilización y de los resultados clave de la propia guía, el mantenimiento de los efectos en el tiempo, tanto en pacientes como en profesionales y el análisis coste-efectividad. Este estudio puede ayudar a identificar estrategias de implementación más efectivas.

Resumen de la evidencia

1+	A pesar de que existe evidencia favorable del efecto de la puesta en marcha de los sistemas de apoyo a las decisiones en el manejo de la depresión, todavía es necesario profundizar en los aspectos que pueden afectar a su implementación en la HCE, que puede verse influenciada por aspectos como los contenidos incluidos, las características de los receptores de la herramienta, el tipo de variables medidas para su evaluación y los aspectos específicos de la implementación ^{393, 399-403}
-----------	--

Recomendaciones

✓	Se recomienda la implementación de recomendaciones sobre el manejo de la depresión en sistemas integrados en la historia clínica electrónica.
---	---

13. Líneas de investigación futura

En el proceso de elaboración de esta guía se han detectado algunos aspectos sobre el manejo y tratamiento de la depresión que no han sido suficientemente estudiados. Es por ello que la investigación futura debiera orientarse a profundizar en dichos aspectos, con el objetivo de mejorar la evidencia disponible y disminuir la incertidumbre en la práctica clínica, y a través de ello, contribuir al aumento del bienestar y de la calidad de vida de los pacientes con depresión.

Perspectivas de los pacientes/familiares y profesionales:

- Realizar estudios cualitativos que permitan caracterizar las creencias y vivencias de los pacientes con depresión y de sus familiares y su interacción con los sistemas sanitarios.
- Investigar si la evidencia cualitativa disponible en relación a la vivencia de la depresión puede extrapolarse a nuestro contexto o si existen factores culturales y sociales específicos que podrían ser claves en el manejo de esta patología.
- Llevar a cabo estudios sobre las perspectivas de los profesionales sobre el manejo de la depresión en España con el objetivo de analizar los factores clave para la mejora de la práctica clínica.

Evaluación y cribado de la depresión:

- Realizar estudios que permitan conocer el impacto clínico y las barreras/facilitadores para la introducción de escalas auto y heteroaplicadas en la evaluación inicial y seguimiento de la depresión.
- Estudiar el coste-efectividad de los programas de cribado en los grupos de riesgo en los diferentes niveles asistenciales

Modelos e intervenciones de colaboración entre atención primaria y salud mental:

- Investigar la eficacia de los modelos de atención y de colaboración interprofesional que pueden contribuir a la prevención, diagnóstico, tratamiento de las personas con trastornos depresivos.

Tratamiento psicoterapéutico e intervenciones psicosociales:

- Investigar, en nuestro contexto sanitario, la eficacia de los distintos tipos de psicoterapias en los diferentes niveles asistenciales.
- Evaluar el papel del tratamiento psicoterapéutico en la prevención de recaídas, especialmente en pacientes con depresión recurrente.
- Investigar aspectos relacionados con los formatos de entrega, formación de los profesionales y estructura de las psicoterapias que puedan influir en su eficacia en la práctica clínica, sobre todo en los casos de la terapia cognitivo-conductual y terapia interpersonal.

- Profundizar en el estudio de las variables que pueden predecir la eficacia de la psicoterapia y los subgrupos para los que podría ser la intervención más adecuada.
- Investigar cuales son los componentes activos en las diferentes psicoterapias y si variaciones en dichos componentes pueden dar lugar a variaciones en los resultados.
- Validar y desarrollar materiales adaptados para los programas de autoayuda y para los formatos computarizados de las psicoterapias.
- Realizar en nuestro contexto estudios sobre la eficacia de las psicoterapias de baja intensidad, en donde se analice si los formatos computarizados podrían ser una opción viable en el manejo de la depresión en nuestro sistema sanitario.
- Profundizar en las variables moderadoras de la eficacia de la psicoterapia, en especial las relacionadas con el terapeuta.
- Evaluar la eficacia de las intervenciones psicológicas de alta y baja intensidad en el trastorno distímico y síntomas depresivos subclínicos persistentes.

Tratamiento farmacológico:

- Incorporar en los estudios escalas auto y heteroaplicadas para valorar la sintomatología depresiva e incorporar variables relacionadas con la calidad de vida y el funcionamiento de los pacientes.
- Realizar estudios donde se analicen variables como el inicio de la mejoría clínica y la duración óptima del tratamiento farmacológico en cada grupo de riesgo, fármaco y dosis.
- Profundizar en la eficacia comparativa de los nuevos antidepresivos, mediante la realización de ensayos clínicos bien diseñados y de larga duración.
- Investigar la eficacia y efectividad de los nuevos antidepresivos en subgrupos de pacientes, como los pacientes mayores o pacientes con diferentes comorbilidades.
- Evaluar la aceptabilidad de los diferentes tratamientos antidepresivos y otras variables moderadoras de interés.
- Comparar los efectos adversos de los distintos fármacos en estudios observacionales de mayor tamaño de muestra y rigor metodológico y en subgrupos con características especiales (como el embarazo y la lactancia).
- Evaluar las ventajas de la incorporación de la Farmacogenética sobre el inicio de la mejoría clínica de la depresión y evolución posterior.
- Evaluar la eficacia de las intervenciones psicológicas de alta y baja intensidad en la distimia.
- Realizar estudios que evalúen la eficacia de diferentes antidepresivos en el trastorno distímico y síntomas depresivos subclínicos persistentes, en comparación con intervenciones psicológicas y placebo.

Depresión resistente:

- Realizar estudios que permitan establecer la eficacia del cambio a psicoterapia cuando ha fracasado el primer antidepresivo y viceversa, la eficacia del cambio a tratamiento con antidepresivo cuando ha fracasado la psicoterapia.
- Realizar estudios que permitan establecer cuál es la estrategia farmacológica óptima tras respuestas fallidas al tratamiento farmacológico: incremento de dosis, cambio de antidepresivo, combinación de antidepresivos o potenciación con otros fármacos.
- Llevar a cabo estudios de eficacia comparativa de los diferentes fármacos en pacientes que no mantienen la remisión en las fases de continuación y mantenimiento, así como el papel de otros tratamientos como la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva, la estimulación del nervio vago o la estimulación magnética transcraneal.
- Llevar a cabo estudios que ahonden en la interacción del tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, en relación a variables como gravedad, intensidad de síntomas, recurrencia y recaída.
- Evaluar la efectividad de la TEC en la prevención de recaídas en casos de depresión crónica recurrente que no responde a intervenciones psicoterapéuticas y farmacológicas.
- Realizar estudios que permitan caracterizar las creencias, vivencias y grado de satisfacción de los pacientes y sus familiares con la TEC.

Otros tratamientos:

- Investigar el papel de las diferentes variables relacionadas con la eficacia clínica de la estimulación magnética transcraneal, como los parámetros de estimulación y aplicación y/o duración de los tratamientos.
- Realizar ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de la estimulación del nervio vago como tratamiento de la depresión.
- Realizar nuevos ensayos clínicos que, diferenciando por subgrupos de diferente gravedad, evalúen la eficacia del ejercicio físico como intervención única o como coadyuvante en el tratamiento de la depresión.

Implementación de la GPC a través de la Historia Clínica Electrónica:

- Evaluar diferentes sistemas de integración de las recomendaciones diagnóstico y tratamiento de la depresión en la HCE.

Anexos

Anexo 1. Criterios especificadores de gravedad/curso según DSM-5

Criterios especificadores de gravedad/curso para el trastorno de depresión mayor: episodio único y recurrente*
<p>Especificar la gravedad actual: la gravedad se basa en el número de síntomas del criterio, la gravedad de estos síntomas y el grado de discapacidad funcional.</p> <ul style="list-style-type: none">– Leve: presencia de pocos síntomas o sólo los necesarios para cumplir los criterios diagnósticos (5 ó 6 síntomas), la intensidad de los síntomas causa malestar pero es manejable y los síntomas producen deterioro leve en el funcionamiento social o laboral.– Moderada: el número de síntomas, la intensidad de los síntomas y/o el deterioro funcional están entre los especificados para leve o grave.– Grave: el número de síntomas supera notablemente los necesarios para hacer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas causa gran malestar y no es manejable, los síntomas interfieren notablemente en el funcionamiento social y laboral.
<p>Con características psicóticas: presencia de delirios y/o alucinaciones.</p> <ul style="list-style-type: none">– Con características psicóticas congruentes con el estado de ánimo: el contenido de los delirios y las alucinaciones es consistente con los temas depresivos (incapacidad personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo merecido).– Con características psicóticas no congruentes con el estado de ánimo: el contenido de los delirios o las alucinaciones no se relaciona con los temas depresivos típicos de incapacidad personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo merecido, o el contenido es una mezcla de temas congruentes e incongruentes con el estado de ánimo.
<p>Estado de remisión:</p> <ul style="list-style-type: none">– En remisión parcial: los síntomas del episodio de depresión mayor inmediatamente anterior están presentes pero no se cumplen todos los criterios o, cuando acaba un episodio de este tipo, existe un periodo que dura menos de dos meses sin ningún síntoma significativo de un episodio de depresión mayor.– En remisión total: durante los últimos dos meses no ha habido signos o síntomas significativos del trastorno.– No especificado.
<p>A la hora de registrar el nombre del diagnóstico se enumerarán los términos en el siguiente orden: trastorno de depresión mayor, episodio único o recurrente, especificadores de gravedad/psicótico/remisión y, a continuación, todos los especificadores siguientes que sean aplicables al diagnóstico actual:</p> <ul style="list-style-type: none">– Con ansiedad– Con características mixtas– Con características melancólicas– Con características atípicas– Con catatonía– Con inicio en el periparto– Con patrón estacional (solo episodio recurrente)

*Para que un episodio se considere recurrente, debe haber un intervalo mínimo de dos meses consecutivos entre los episodios, durante el cual no se cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor.

Fuente: DSM-5

Anexo 2. Versiones validadas en español de las escalas HRSD, MADRS y PHQ-9

Versión validada en español de la HRSD¹⁰⁰

Ítems	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto. 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. "Juega" con sus manos, cabello, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.

10. Ansiedad psíquica	<ul style="list-style-type: none"> 0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle
11. Ansiedad somática	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones - Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias - Respiratorios: hiperventilación, suspiros - Frecuencia urinaria - Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales.
13. Síntomas somáticos generales	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad. 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de la libido - Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<ul style="list-style-type: none"> 0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <ul style="list-style-type: none"> 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) <p>B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo

Puntos de corte	No depresión	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
	0-7	8-13	14-18	19-22	>23

Versión validada en español de la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)¹⁰⁶

La evaluación debería basarse en una entrevista clínica que va desde preguntas de carácter general sobre los síntomas hasta preguntas más detalladas que permiten una evaluación precisa de la gravedad. El evaluador debe decidir si la valoración corresponde a las respuestas definidas en los niveles de la escala (0, 2, 4, 6) o a las situadas entre ellas (1, 3, 5).

Es importante recordar que sólo en contadas ocasiones se encuentra a algún/a paciente deprimido/a que no puede ser valorado/a dentro de los apartados de la escala. Si no se puede obtener respuestas precisas del paciente, debe usarse cualquier dato relevante, así como la información procedente de otras fuentes como base para la valoración, de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Por favor, marque la casilla adecuada para cada apartado.

Ítems	Criterios operativos de valoración
<p>1. Tristeza observada</p> <p>Representa el abatimiento, la melancolía y la desesperación (algo más que una simple tristeza normal y pasajera) que se refleja en la manera de hablar, la expresión facial y la postura. Evalúe el grado de incapacidad para animarse.</p>	<p>0. Sin tristeza</p> <p>1.</p> <p>2. Parece decaído/a pero se anima sin dificultad</p> <p>3.</p> <p>4. Parece triste y desgraciado/a la mayor parte del tiempo</p> <p>5.</p> <p>6. Parece siempre desgraciado/a. Extremadamente abatido/a</p>
<p>2. Tristeza declarada por el paciente</p> <p>Representa un estado de ánimo depresivo que se siente, sin tener en cuenta si se refleja en la apariencia o no. Incluye tristeza, abatimiento o el sentimiento de que no hay esperanza y nada ni nadie puede ayudarle. Evalúe de acuerdo con la intensidad, la duración y la medida en que el estado de ánimo se ve influido por los acontecimientos.</p>	<p>0. Tristeza esporádica según las circunstancias</p> <p>1.</p> <p>2. Triste o decaído/a, pero se anima sin dificultad</p> <p>3.</p> <p>4. Sentimientos generalizados de tristeza o melancolía. El estado de ánimo todavía se ve influido por circunstancias externas</p> <p>5.</p> <p>6. Abatimiento, desdicha o tristeza continuada o invariable</p>
<p>3. Tensión interna</p> <p>Representa sentimientos de malestar mal definido, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o angustia. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia, duración y la medida en que se busca consuelo.</p>	<p>0. Apacible. Sólo tensión interna pasajera</p> <p>1.</p> <p>2. Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar indefinido</p> <p>3.</p> <p>4. Sentimientos continuados de tensión interna o pánico intermitente que el sujeto sólo puede dominar con alguna dificultad</p> <p>5.</p> <p>6. Terror o angustia tenaz. Pánico irresistible</p>
<p>4. Sueño reducido</p> <p>Representa la reducción de la duración o profundidad del sueño comparada con las pautas normales del sujeto cuando se encuentra bien.</p>	<p>0. Duerme como siempre</p> <p>1.</p> <p>2. Ligera dificultad para dormirse o sueño ligeramente reducido, sueño ligero o perturbado</p> <p>3.</p> <p>4. Sueño reducido o interrumpido durante al menos 2 h</p> <p>5.</p> <p>6. Menos de 2 o 3 h de sueño</p>
<p>5. Apetito reducido</p> <p>Representa la sensación de pérdida de apetito comparada con el que tiene cuando se encuentra bien. Evalúe según la pérdida del deseo por la comida o la necesidad de forzarse a sí mismo/a para comer.</p>	<p>0. Apetito normal o aumentado</p> <p>1.</p> <p>2. Apetito ligeramente reducido</p> <p>3.</p> <p>4. Sin apetito. La comida es insípida</p> <p>5.</p> <p>6. Necesita persuasión para comer algo</p>

<p>6. Dificultades para concentrarse</p> <p>Representa las dificultades para centrar los pensamientos en algo hasta llegar a la falta de concentración incapacitante. Evalúe según la intensidad, frecuencia y grado de incapacidad resultante.</p>	<p>0. Ninguna dificultad para concentrarse</p> <p>1.</p> <p>2. Dificultades ocasionales para centrar los pensamientos</p> <p>3.</p> <p>4. Dificultades para concentrarse y seguir una idea que reduce la capacidad de leer o mantener una conversación</p> <p>5.</p> <p>6. Incapaz de leer o mantener una conversación si no es con gran dificultad</p>
<p>7. Lasitud</p> <p>Representa la dificultad para empezar algo o la lentitud para iniciar y realizar las actividades diarias.</p>	<p>0. Casi sin dificultad para empezar algo. Sin apatía</p> <p>1.</p> <p>2. Dificultades para empezar actividades</p> <p>3.</p> <p>4. Dificultades para empezar actividades rutinarias sencillas que se llevan a cabo con esfuerzo</p> <p>5.</p> <p>6. Lasitud total. Incapaz de hacer nada sin ayuda</p>
<p>8. Incapacidad para sentir</p> <p>Representa la experiencia subjetiva de un menor interés por el entorno o por actividades que habitualmente dan placer. La capacidad para reaccionar con la emoción adecuada a las circunstancias o personas se ve reducida.</p>	<p>0. Interés normal por el entorno y por otras personas</p> <p>1.</p> <p>2. Menor capacidad para disfrutar de las cosas que normalmente le interesan</p> <p>3.</p> <p>4. Pérdida de interés por el entorno. Pérdida de sentimientos respecto a los amigos y conocidos</p> <p>5.</p> <p>6. La experiencia de estar emocionalmente paralizado, incapacidad para sentir enfado, pena o placer y una total o incluso dolorosa falta de sentimientos hacia los parientes próximos y amigos</p>
<p>9. Pensamientos pesimistas</p> <p>Representa los pensamientos de culpabilidad, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento y ruina.</p>	<p>0. Sin pensamientos pesimistas</p> <p>1.</p> <p>2. Ideas variables de fracaso, autorreproche o autodesprecio</p> <p>3.</p> <p>4. Autoacusaciones persistentes o ideas definidas, pero aún racionales, de culpabilidad o pecado. Cada vez más pesimista respecto al futuro</p> <p>5.</p> <p>6. Alucinaciones de ruina, remordimiento o pecado irredimible. Autoacusaciones que son absurdas e inquebrantables</p>
<p>10. Pensamientos suicidas</p> <p>Representa el sentimiento de que no vale la pena vivir, que desearía que le llegara una muerte natural, pensamientos suicidas y preparativos para el suicidio. Los intentos de suicidio en sí no deberían influir en la evaluación.</p>	<p>0. Disfruta de la vida o la acepta tal como viene</p> <p>1.</p> <p>2. Cansado de vivir. Sólo pensamientos suicidas pasajeros</p> <p>3.</p> <p>4. Probablemente estaría mejor muerto/a. Los pensamientos suicidas son habituales, y se considera el suicidio como una posible solución, pero sin ninguna intención o plan específico</p> <p>5.</p> <p>6. Planes explícitos de suicidio cuando se presente una oportunidad. Preparativos activos para el suicidio</p>

Puntos de corte	No depresión	Leve	Moderada	Grave
	0-6	7-19	20-34	35-60

Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9)¹⁰⁸ ©1999 Pfizer Inc.

Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado cada uno de los siguientes problemas?

		Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Todos o casi todos los días
1	Tener poco interés o disfrutar poco haciendo las cosas	0	1	2	3
2	Sentirse desanimado/a, deprimido/a o sin esperanza	0	1	2	3
3	Tener problemas para dormir o para mantenerse dormido, o dormir demasiado	0	1	2	3
4	Sentirse cansado/a o tener poca energía	0	1	2	3
5	Tener poco apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6	Sentirse mal consigo mismo/a-o sentirse fracasado/a, o pensar que se ha decepcionado a sí mismo o a los que le rodean	0	1	2	3
7	Tener dificultades para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8	Moverse o hablar tan lentamente que los demás lo han notado. O bien al contrario, estar tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo habitual	0	1	2	3
9	Tener pensamientos sobre estar muerto/a o sobre hacerse daño a sí mismo de alguna manera	0	1	2	3
Puntuación total:					
10	Si usted se identificó con cualquier problema en este cuestionario, ¿le ha sido difícil cumplir con su trabajo, atender su casa, o relacionarse con otras personas debido a estos problemas?	Nada en absoluto			-----
		Algo difícil			-----
		Muy difícil			-----
		Extremadamente difícil			-----

Puntos de corte	Síntomas depresivos o leves	Leve	Moderada	Grave
	<10	10-14	15-19	20-27

Anexo 3. Presentaciones y coste de los principales antidepresivos

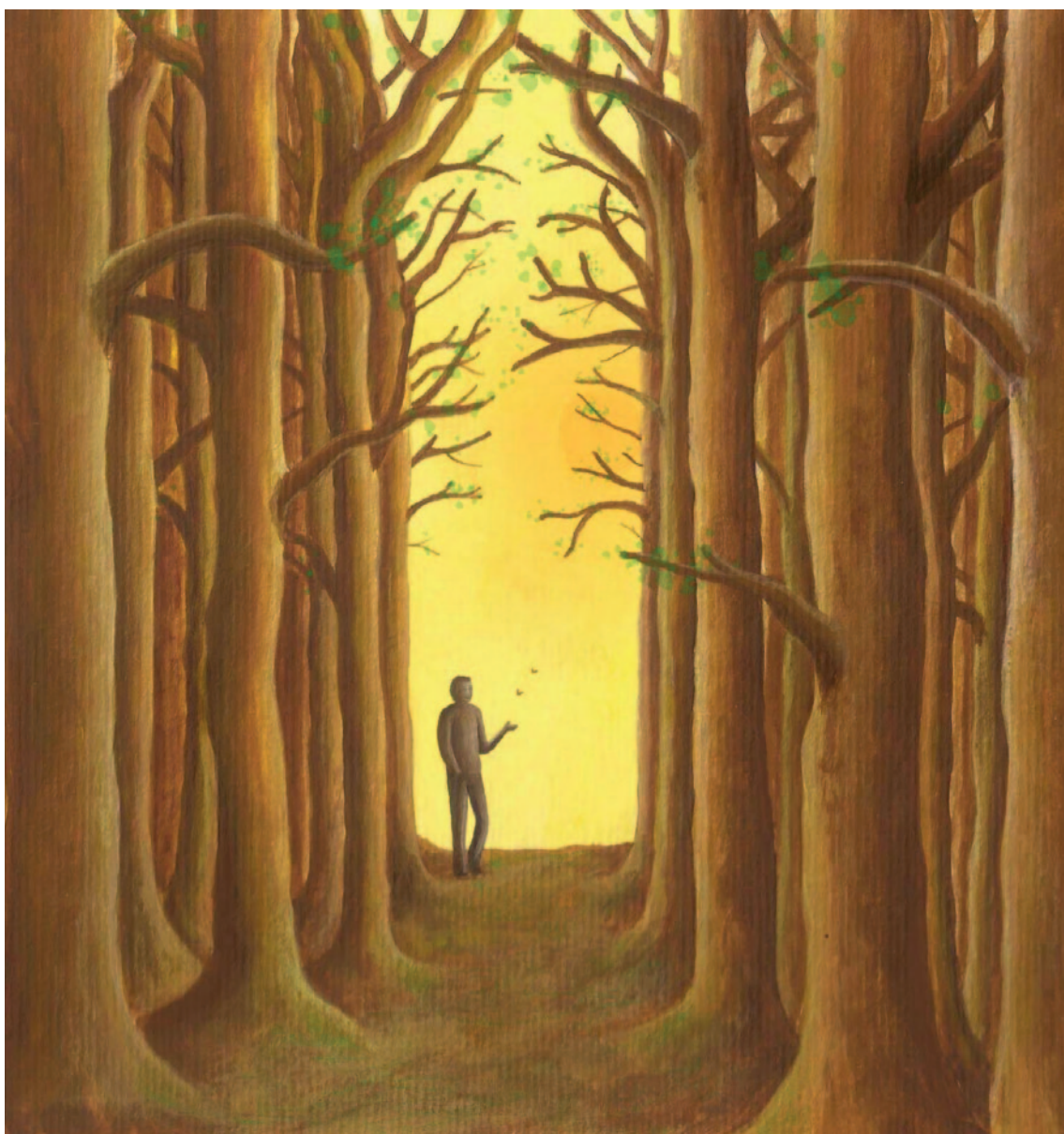
Anexo revisado y actualizado en enero de 2024: Actualización tablas

Molécula	DDD mg	Fórmula galénica	mg	Nº comprimidos	PVP (€)	Coste DDD (€)	Coste mensual (€)
Citalopram	20	Comprimidos recubiertos	10	14	3,12	0,20	6,0
				28	3,12		
			20	14	3,12		
				28	5,14		
				56	10,28		
			30	28	7,71		
Escitalopram	10	Comprimidos recubiertos	5	28	4,4	0,39	11,7
			10	28	11,55		
			15	28	17,5		
			20	28	23,37		
		Gotas	20mg/ml	15 ml	26,16		
Fluoxetina	20	Cápsulas duras	20	14	3,12	0,14	4,2
				28	3,12		
				60	5,26		
		Comprimidos dispersables	20	14	3,12		
				28	3,12		
				60	5,26		
		Gotas	20mg/5 ml	70 ml	3,12		
				140 ml	3,12		
Fluvoxamina	100	Comprimidos recubiertos	50	30	3,84	0,26	7,8
			100	30	7,68		
Paroxetina	20	Comprimidos recubiertos	20	14	3,4	0,41	12,3
				28	13,96		
				56	27,92		
Sertralina	50	Comprimidos recubiertos	50	30	5,85	0,20	6,0
			100	30	11,7		
Reboxetina	8	Comprimidos	4	20	12,8	1,24	37,2
				60	35,86		
Duloxetina	60	Cápsulas duras	30	28	30,99	1,99	59,7
			60	28	49,58		
Mirtazapina	30	Comprimidos recubiertos	15	30	8,54	0,57	17,1
				60	17,08		
				30	17,08		
		Comprimidos bucodispersables	15	30	25,62		
				30	8,54		
				30	17,08		
45	30	25,62					
Venlafaxina	100	Comprimidos	37,5	60	10,18	0,45	13,5
				50	6,79		
				75	20,36		
		Cápsulas liberación prolongada	37,5	30	5,09		
				75	10,18		
				150	20,36		
225	30	30,54					
Desvenlafaxina	50	Comprimidos liberación prolongada	50	28	23,17	0,75	22,5
			100	28	37,06		
Bupropion	300	Comprimidos liberación modificada	150	30	27,08	1,63	48,9
			300	30	43,34		
Agomelatina	25	Comprimidos recubiertos	25	28	60,1	2,15	64,5
Moclobemida	300	Comprimidos recubiertos	150	30	5,18	0,35	10,5
				100	17,25		
			300	30	10,35		
				60	20,7		
Tranilcipromina	10	Grageas	10	25	1,87	0,07	2,24
Trazodona	300	Comprimidos	50	30	2,87	0,56	16,8
				30	5,74		
			100	60	10,54		

DDD: dosis diaria definida. Los precios que figuran en esta tabla se actualizaron en enero de 2014.

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia). Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/nomenclador.do>.

Anexo 4. La depresión: información para pacientes, familiares y allegados



Esta información ha sido elaborada a partir del conocimiento basado en la literatura científica disponible en el momento de la publicación.

Agradecimientos

El grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto desea dar las gracias de forma especial a Isabel Pena Baliñas, autora de las ilustraciones que aparecen en este documento.

También nos gustaría agradecer a todos los pacientes y familiares que han participado en la elaboración de este documento.

ÍNDICE

PAG

207

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

208

¿Qué es la depresión?

209

¿Cuáles son los síntomas de la depresión?

210

¿Qué causa la depresión?

211

¿Cómo se diagnostica la depresión?

211

¿Cuál es la evolución de la depresión?

212

¿Qué puedo hacer si pienso que tengo depresión?

213

¿Qué puede ofrecerme el sistema sanitario si tengo depresión?

214

¿Cómo se trata la depresión?

215

¿Qué te puede ir bien?

217

Terapias psicológicas

217

Tratamiento farmacológico

219

Terapia electroconvulsiva

221

INFORMACIÓN PARA FAMILIARES Y ALLEGADOS

222

¿Cómo puedo ayudar a un familiar o allegado con depresión?



**INFORMACIÓN PARA
PACIENTES**

**Algunas preguntas
sobre la depresión**

¿Qué es la depresión?

La depresión es mucho más que estar bajo de ánimo.



Probablemente, uno de los trastornos mentales más frecuentes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la depresión es uno de los trastornos que más discapacidad provoca en el mundo.

En España afecta a 1 de cada 6 personas en algún momento de su vida, y el 70% de los pacientes con depresión son mujeres. Se puede sufrir depresión a cualquier edad.

Aunque la mayoría de las personas experimenta tristeza de vez en cuando, normalmente como respuesta a algún acontecimiento de la vida (pérdida de un ser querido, desempleo, problema familiar...), en algunas ocasiones esos sentimientos continúan a lo largo del tiempo acompañados de otros síntomas que provocan malestar y dificultad para desarrollar la vida cotidiana. Causan dolor tanto a quien lo padece, como a quienes les rodean. Este conjunto de síntomas y sensaciones es lo que se conoce con el nombre de **depresión**.

La depresión es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por una tristeza profunda y pérdida de interés general por las cosas de forma mantenida. Además suele asociarse a otros síntomas psicológicos, físicos y del comportamiento.

Las personas deprimidas suelen sentir cierta impotencia ante la situación y

piensan que son más débiles o menos competentes. Esto no quiere decir que la depresión sea algo que tenga que ver con la valía personal o con la capacidad para llevar a cabo la vida diaria.

La gravedad de la depresión puede ser muy variable.

Si bien algunas personas no buscan ayuda, la mayoría puede mejorar su estado de ánimo con el tratamiento adecuado.

- En algunos casos, los síntomas afectan poco a la vida diaria o lo hacen solo en algún aspecto específico. Esta es la denominada depresión **leve**.
- En otros casos pueden presentarse muchos síntomas que pueden llegar a causar deterioro o incapacidad en diferentes aspectos de la vida cotidiana; en este caso estamos ante una **grave**.
- Entre leve y grave se suele hablar de depresión **moderada** cuando los síntomas y las limitaciones son moderados: ni tan específicos como en la primera, ni tan generalizados como en la segunda.

No hay ninguna razón para que te sientas culpable o avergonzado si tienes depresión.

¿Cuáles son los síntomas de la depresión?

Los síntomas de la depresión son muy variados, no solo es sentirse triste.



Su frecuencia e intensidad puede variar de una persona a otra, pero los dos más importantes son:

- **Ánimo bajo**, tristeza y sentimientos de desesperanza.
- **Pérdida de interés** por las actividades con las que antes se disfrutaba o reducción del placer al realizarlas, la mayoría de los días durante las últimas semanas.

Otros posibles **síntomas** que se presentan con cierta frecuencia son:

- Irritabilidad (enfadarse fácilmente).
- Ansiedad.
- Ganas de llorar sin un motivo aparente.
- Pérdida de energía o cansancio.
- Problemas de sueño.
- Cambios en el apetito, que a veces conducen a un aumento o disminución de peso.
- Dificultad para concentrarse o problemas de memoria.
- Sentimientos de inutilidad o culpa.
- Pensamientos negativos, excesivas críticas hacia uno mismo.
- Deseos de muerte o ideas de suicidio.

Además se pueden sentir los siguientes **síntomas físicos asociados**:

- Dolor en diferentes partes del cuerpo; dolor de cabeza, por ejemplo.
- Palpitaciones o presión en el pecho.
- Molestias abdominales o problemas digestivos.

Si tienes varios de estos síntomas la mayoría de los días, debes considerar la posibilidad de pedir ayuda o consultarlo con tu médico de familia.

La depresión puede hacer que la tarea más pequeña se parezca a escalar una montaña.



¿Qué causa la depresión?

No se conoce la o las causas de la depresión. Lo que sí es seguro y en ello coinciden casi todos los profesionales es que no surge porque estés haciendo algo mal o porque seas más débil que otras personas.



Es posible que haya pasado algo en tu vida que haya desencadenado la depresión, pero normalmente el trastorno se produce por un conjunto de **factores**:

- Parece poco probable que pueda deberse a una causa única: más bien puede ser el resultado de una combinación de factores psicológicos, genéticos y bioquímicos.
- Existen factores psicológicos o factores relacionados con la personalidad que también pueden predisponer a la depresión.
- Se han descrito diversas circunstancias que pueden activar los sentimientos característicos de la depresión y actuar como desencadenantes.
- Algunos estudios indican que cuando las personas se sienten deprimidas se refleja en algunos cambios en zonas del cerebro. Además las sustancias químicas que utilizan las células del cerebro para comunicarse, los neurotransmisores, parecen no estar en equilibrio.

Algunas de las **circunstancias que pueden aumentar el riesgo de depresión** son:

- Haber sufrido depresión en el pasado.
- Antecedentes en la familia de personas deprimidas.
- Experiencias de pérdidas o estrés, incluyendo el fallecimiento de seres queridos, desempleo, soledad, cambios en el estilo de vida o problemas en las relaciones interpersonales.
- Situaciones conflictivas en el entorno (por ejemplo, en el trabajo, familia u otros contextos).
- Haber sufrido traumas físicos o psicológicos.
- Enfermedad física grave o problemas crónicos de salud.
- Algunos medicamentos que se utilizan para otras enfermedades (puedes consultarlo con tu médico).
- Abuso de alcohol o consumo de drogas.
- Tras el parto, algunas mujeres pueden sentirse más vulnerables a la depresión. Los cambios hormonales y físicos junto con las nuevas responsabilidades con el recién nacido pueden resultar especialmente difíciles de asumir.

¿Cómo se diagnostica la depresión?

Generalmente el diagnóstico de la depresión lo hará el médico de familia, el psicólogo clínico o el psiquiatra.

¿Cuál es la evolución de la depresión?

La duración de un episodio depresivo es variable, pero la mayoría de las personas suelen estar bien al transcurrir entre 4 y 6 meses.

Se hace mediante la entrevista clínica teniendo en cuenta la información que aporta el paciente, familiares y allegados. A veces, como apoyo a la entrevista, se utilizan cuestionarios o test; normalmente para saber más acerca de los síntomas o del tipo de depresión que puedas tener.

El profesional que haga la evaluación te preguntará sobre tus síntomas para saber cuál es la gravedad de tu depresión. En concreto, te preguntará cuestiones a cerca de:

- Pensamientos, sentimientos y comportamientos.
- Duración de los síntomas y cómo afectan a tu día a día.
- Nivel de actividad diaria.
- Relación con tus familiares y amigos.
- Existencia de problemas que se puedan ver relacionados con la depresión.
- Enfermedades en el pasado.

Es importante que intentes hablar con libertad sobre las cosas que consideres de interés para comprender lo que te pasa. Las entrevistas entre pacientes y profesionales están reguladas por leyes que protegen la confidencialidad.

A veces puede resultar difícil hablar de tus sentimientos, pero recuerda que la confidencialidad y privacidad están garantizadas.

Para la mejoría **es importante que sigas las recomendaciones** de los profesionales acerca de los tratamientos.

En algunos casos, los síntomas pueden mantenerse durante más tiempo, y en este caso hablamos de depresión crónica.

Por otro lado, algunas personas tienen depresión sólo una vez en la vida, sin embargo, el hecho de haber tenido depresión puede aumentar el riesgo de volver a tenerla.

Si tienes depresión recuerda:

- La depresión es un trastorno tratable y puedes recuperarte.
- El hecho de que tengas depresión no quiere decir que seas una persona más débil o menos capaz de enfrentarte a las cosas.



¿Qué puedo hacer si pienso que tengo depresión?

Muchas personas con depresión no reciben ayuda o tratamiento porque piensan que sus síntomas no son una enfermedad que se pueda tratar.



Si piensas que puedes estar deprimido, solicita ayuda.

A veces puede ser complicado pedir ayuda porque puedes sentirte culpable por estar mal, lo que hace que prefieras ocultar su problema.

No tienes por qué enfrentarte a la depresión tú solo. Puedes hacer alguna de estas cosas:

- **Cuéntaselo a alguien de tu confianza.** Por ejemplo, alguien de tu familia, tu pareja, un amigo o cualquier otra persona con la que te sientas cómodo: no te aisles.
- **Habla con tu médico de familia u otro profesional sanitario.** De esta manera podrán hacer un diagnóstico adecuado, ofrecerte las diferentes opciones de tratamiento y ayudarte a participar en la toma de decisiones respecto al mismo.
- **Si tienes cualquier pensamiento relacionado con la muerte** es importante hablar con alguien de tu confianza que pueda estar contigo hasta que te sientas mejor. También puedes llamar al teléfono de emergencias (061) o solicitar apoyo telefónico específico para pacientes con ideas de suicidio (consulta la sección de información adicional).
- **Contacta con un grupo de apoyo.** Ciertas Asociaciones disponen de este servicio de ayuda en algunas ciudades.

Si hablas con alguien y sientes que no te entiende, inténtalo con otra persona.

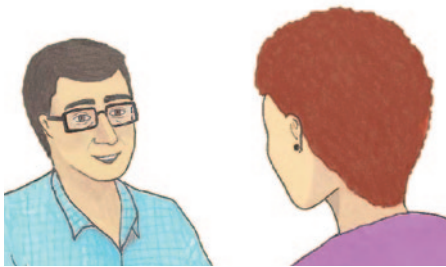
Otras recomendaciones que pueden ser útiles son:

- **Aprende** más cosas sobre la depresión, de manera que puedas entender mejor tus síntomas y su significado.
- **Procura** hacer ejercicio físico y llevar a cabo una alimentación saludable: es recomendable empezar poco a poco y puedes recurrir a amigos y a la familia para que te apoyen.
- **Evita** hacer ejercicio físico en los últimos momentos del día, próximos a la hora de acostarse.
- **Duerme** con regularidad: aunque algunas personas con depresión padecen de insomnio, otras duermen mucho. Por eso es importante seguir unas normas que te ayuden a mantener una higiene del sueño, como acostarse más o menos a la misma hora todos los días, no tomar estimulantes o no quedarte dormido durante el día. Si estas medidas no funcionan a veces es necesario tomar un fármaco para dormir.
- **Evita** el consumo de alcohol y drogas: no solo no te ayudará, sino que complicará todavía más las cosas.

No pienses que sólo es cuestión de ser fuerte ni recurras al alcohol o a las drogas como forma de resolver tus problemas; esas cosas no ayudan, muy al contrario empeoran la situación.

¿Qué puede ofrecerte el sistema sanitario si tengo depresión?

El sistema sanitario puede ofrecerte información, apoyo y tratamiento.



Información y apoyo

Los profesionales sanitarios pueden proporcionarte información sobre la depresión y apoyo terapéutico. Esta información normalmente se refiere a las causas del trastorno, curso y posibilidades de tratamiento, así como a los recursos disponibles con los que puedes contar.

Si no entiendes algo, es preferible que lo preguntes a que te quedes con la duda.



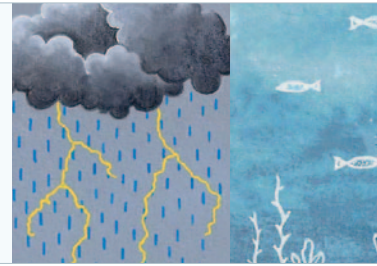
Profesionales sanitarios

Tu médico de familia es probablemente el primer profesional con el que puedes contactar. La mayoría de las personas con depresión son atendidas eficazmente en atención primaria. Como ya hemos visto, debido a que la depresión tiene diferentes causas y gravedad, cada persona con depresión recibe un tratamiento personalizado.

A veces también es necesario recibir atención por parte de un especialista en salud mental, especialmente si la depresión no responde al tratamiento o has tenido más de un episodio.

¿Cómo se trata la depresión?

El objetivo de los tratamientos de la depresión es hacer que tus síntomas mejoren, que te sientas bien y que tu actividad vuelva a ser como antes.



Existen varios tratamientos de probada eficacia que te pueden ayudar. A veces es necesario probar más de uno hasta encontrar el adecuado, pero esto no quiere decir que no vayan a funcionar.

La eficacia de cualquier tratamiento dependerá en gran parte de la colaboración entre el paciente y el profesional que le atiende.

- **Las personas con depresión leve** pueden mejorar por sí mismas, sin tratamiento, o con asesoramiento sobre cómo afrontar los problemas o cómo cambiar algunos aspectos del día a día que pueden ayudar a sentirse mejor. Los fármacos antidepresivos y las terapias psicológicas también son útiles en algunos casos.

No se recomiendan algunas terapias alternativas, como la acupuntura, el yoga, el masaje o ciertos suplementos alimentarios, aunque algunas personas los utilizan.

La hierba de San Juan (una terapia herbal que utilizan algunas personas) tiene el inconveniente de que puede producir interacciones serias con algunas medicinas de uso frecuente como anticonceptivos orales, anticoagulantes, anticonvulsivos y algunos tratamientos oncológicos, por lo que es imprescindible utilizarla con el mismo control médico que cualquier otra medicina.

- **Para la depresión moderada**, las terapias psicológicas y los fármacos antidepresivos son las opciones de tratamiento.
- **Para la depresión grave**, lo más recomendable son los fármacos combinados con terapia psicológica. En algunos casos, cuando otros procedimientos no han funcionado y la sintomatología es grave e incapacitante está indicada la terapia electroconvulsiva (TEC) que, pese a comentarios que hayas podido oír, es un tratamiento rápido y eficaz, que se administra en el hospital bajo anestesia general.

Ten en cuenta que existen profesionales de la salud expertos en la evaluación y tratamiento de la depresión que pueden ayudarte a decidir. El tratamiento más adecuado depende de cada caso concreto y de tus preferencias. Lo principal es utilizar un tratamiento que funcione, dándole el tiempo necesario para que eso ocurra.

Permanece en contacto con tu médico de familia, especialmente si el tratamiento utilizado parece que no te ayuda a mejorar. No siempre el primer tratamiento propuesto produce los resultados esperados.

¿Qué te puede ir bien?

Las recomendaciones que se explican a continuación suelen ir bien a personas con depresión.



Puede ser que algunas de estas recomendaciones no sean eficaces en todas las personas. Puedes ir probando hasta encontrar cuáles son las que a ti te hacen sentir mejor.

Planifica el día

Cuando uno experimenta sentimientos de tristeza o depresión, puede ser realmente difícil ponerse en marcha para hacer cualquier cosa. Sin embargo, mantener un mínimo de actividad facilita el que te sientas mejor.

- Puedes hacer un listado con las actividades que te propones hacer cada día (con la ayuda de alguien si es necesario).
- Al principio, no seas muy exigente contigo mismo.
- Es recomendable que, en la medida de lo posible, hagas actividades gratificantes al menos una vez al día.
- Planifica hacer alguna actividad física cada día.
- Si incumples algún punto de tu plan, salta a la siguiente actividad.
- Si no te apetece hacer nada en absoluto, puede ayudarte planificar realizar alguna actividad con otras personas.
- Comprueba cómo varía tu estado de ánimo en función de tus progresos y compártelo con los demás.

Manejo del estrés



- Si los problemas te parecen asfixiantes, considéralos de uno en uno, si es posible.
- Dedicar un tiempo a tus propios intereses.
- Aprende a reconocer cuando necesitas parar, todos tenemos un límite. No seas severo contigo mismo.

Actividad física



- Si puedes, aumenta tu actividad física poco a poco. Mejor si es al aire libre.
- Es preferible una rutina regular de ejercicio, aunque cualquier actividad física es mejor que ninguna.
- Es posible que una actividad física en grupo pueda facilitar el cumplimiento de este objetivo.
- Si tienes dudas sobre el tipo de ejercicio físico más adecuado para ti, consúltalo con tu médico.

¿Qué te puede ir bien?



Higiene del sueño



- Quédate en la cama descansando mientras te duermes. Si no puedes dormir, ni estar a gusto en la cama, levántate y vete a otra habitación (puedes ver la televisión o leer) hasta que te apetezca volver a la cama.
- También puedes escuchar la radio desde la cama poniéndola en un volumen bajo, que te suponga cierto esfuerzo oírla.
- Puede venirte bien tener unos mismos horarios para acostarte.
- Realiza algo entretenido e interesante antes de irte a dormir, como leer o escuchar música.
- Evita las siestas o dormir durante el día si en tu caso contribuyen a que no tengas sueño por la noche.
- Evita o reduce las sustancias excitantes (café, bebidas energéticas o con cola, tabaco o alcohol, especialmente por la tarde).

Evita el abuso de alcohol y otras drogas

- El abuso de alcohol o el consumo de otras drogas no son buenas soluciones para no sentirte deprimido. Al contrario pueden contribuir a generar otros problemas.
- Pide ayuda a tus amigos, familia o tu médico de familia si deseas disminuir el consumo o lograr la abstinencia.
- Si lo consideras necesario, existen dispositivos sanitarios especializados en el tratamiento de estos problemas.

Terapias psicológicas



Tratamiento farmacológico



En el sistema sanitario, pueden ofrecerte tratamientos psicológicos que han sido específicamente diseñados para personas con depresión. Estas terapias son proporcionadas por profesionales con formación específica en estas intervenciones y expertos en su uso.

La investigación ha demostrado que resultan efectivas para tratar la depresión y pueden ayudar a reducir las recaídas. De todas formas, cuando se empieza una terapia psicológica es muy importante tener en cuenta que su efecto normalmente no es inmediato, sino que es necesario esperar un tiempo para ver si está siendo eficaz.

Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la depresión se llaman **antidepresivos**. Estos medicamentos funcionan aumentando los niveles en el cerebro de algunas sustancias químicas denominadas neurotransmisores que ayudan a mejorar tu estado de ánimo.

Pide información al profesional que te atiende sobre los diferentes tipos de antidepresivos. Si has tomado previamente este tipo de tratamientos también es importante que informes sobre cuál ha sido tu experiencia, de cara a tomar la decisión de cuál puede ser la mejor opción de tratamiento.

Es importante saber que los antidepresivos no generan adicción, ni es necesario tomar más medicación para sentir los mismos efectos a medida que pasa el tiempo.

- **Es necesario tomar la medicación según la prescripción y pauta del médico.**

Algunos fármacos requieren ir aumentando las dosis poco a poco al principio e igualmente, al final requieren ir dejándolos poco a poco. En todos casos la retirada del fármaco de forma brusca puede provocar efectos impredecibles y adversos.

La mayoría de los tratamientos necesitan algún tiempo para obtener resultados.

Tratamiento farmacológico

El período de tiempo durante el que se recibe tratamiento con antidepresivos varía de una persona a otra.



- **Antes de que una persona comience a tomar antidepresivos** es necesario que esté informado de que la medicación necesita cierto tiempo para funcionar (normalmente se necesitan varias semanas para experimentar alguna mejoría y determinar si un fármaco resulta de alguna utilidad). Por lo tanto, si has decidido empezar a tomar medicación, es necesario que la sigas tomando como habéis acordado, incluso si al principio tienes dudas sobre sus beneficios.
- **Tu médico de familia o tu psiquiatra tienen que informarte sobre los efectos secundarios** que son esperables con tu medicación. La mayoría son tolerables por casi todas las personas. Aunque los antidepresivos no generan adicción, pueden experimentarse algunos síntomas (mareo, náuseas, ansiedad y cefaleas) al retirarlos. Normalmente resultan de intensidad leve y desaparecen en una o dos semanas, aunque algunas veces tienen mayor intensidad, sobre todo si la medicación se interrumpe bruscamente. Generalmente son tolerables y pasajeros.
- **Normalmente se recomienda mantener la medicación un mínimo de 6 meses en la dosis en la que comenzó la mejoría.** Tras estos 6 meses, tu médico de familia o tu psiquiatra puede aconsejarte disminuir la dosis o dejar de tomarlo en función de la mejoría que experimentes o los efectos secundarios desagradables que te producen. También si deseas finalizar el tratamiento. Si la evolución de tus síntomas no es la esperada se puede considerar la posibilidad de probar con otro tratamiento diferente.

Es frecuente que la persona que sufre depresión tenga variabilidad en su estado entre unos días y otros y a lo largo del día. Por ello se recomienda aprovechar los momentos y días mejores para esforzarse, y por el contrario aislarse, y dejarse estar y sentir, sin forzarse los momentos y días peores.

Recuerda: si te han prescrito un fármaco antidepresivo, tu médico te explicará:

- Sobre qué síntomas actúa.
- Cuánto tiempo aproximado tardará en actuar.
- Cuánto tiempo necesitarás tomarlo y a qué dosis.
- Cuáles son sus posibles efectos secundarios.



Terapia electroconvulsiva

En caso de que necesites este tratamiento tu médico te explicará cómo funciona y sus ventajas e inconvenientes.



La terapia electroconvulsiva es el tratamiento más eficaz en la depresión mayor muy grave que no responde a otros tratamientos.

En la actualidad, su aplicación se realiza en el hospital y de forma segura, sin implicar ningún tipo de dolor y en la mayoría de los casos tampoco tiene efectos secundarios graves.

Más información

■ ACUDE A TU CENTRO DE SALUD

■ Teléfono de urgencias: 061 ó 112

■ Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental www.feafes.com

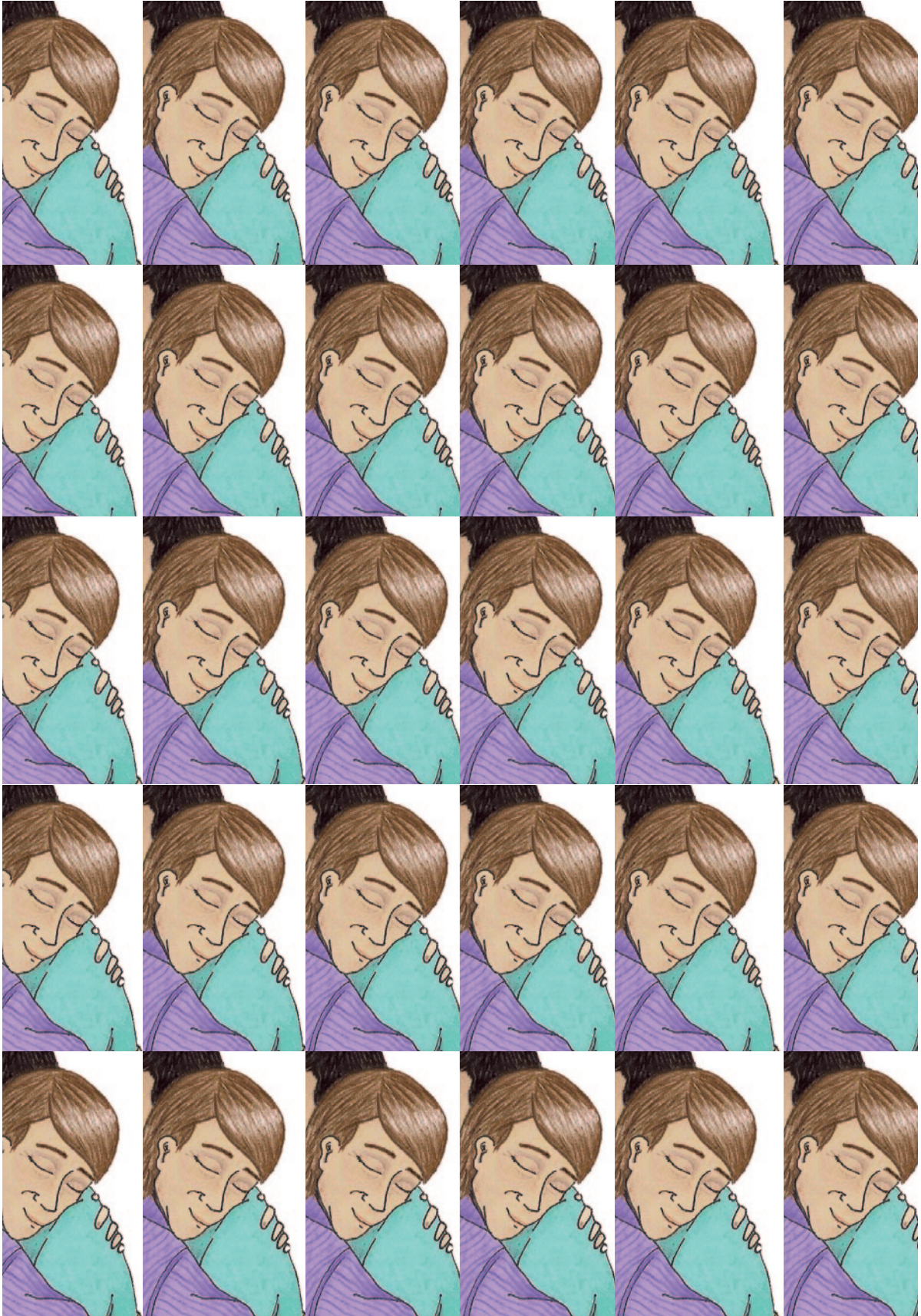
(Ofrecen información y apoyo y disponen de algunos recursos psicosociales)

■ Teléfono de la esperanza

www.telefonodelaesperanza.org

(Tienen teléfono de crisis 24 horas en las principales poblaciones españolas)







**INFORMACIÓN PARA
FAMILIARES Y
ALLEGADOS**



**¿Cómo puedo
ayudar a un
familiar o allegado
con depresión?**

¿Cómo puedo ayudar a un familiar o allegado con depresión?

Puede resultar muy duro ver que un ser querido está deprimido. No sería raro que te sintieses muy agobiado o desorientado por lo que está pasando.



La familia, pareja y amigos íntimos de personas con depresión han encontrado que resultan de utilidad las **siguientes estrategias:**

Aprende sobre la depresión, su tratamiento y lo que puedes hacer para ayudar a la recuperación de tu familiar.

No le obligues a estar más activo; en cambio dale oportunidades para compartir contigo actividades para las que puede estar más dispuesto a hacer.

Dedica parte de tu tiempo a estar con él o ella.

Tu familiar con depresión desea mejorar.

Si alguna vez te parece lo contrario significa que no comprendes que esa aparente falta de esfuerzo es uno más de los síntomas de la propia depresión.

Las críticas y los reproches activan los sentimientos propios de la depresión;

los elogios y las alabanzas suben la autoestima y tienden a aumentar el ánimo.

Elogia cada uno de sus avances, especialmente al principio y por muy pequeños que sean.

Ayúdale a reconocer las fuentes de estrés y a encontrar la forma más adecuada para hacerle frente.

Quizá sea necesaria tu colaboración en la solución de algunos problemas que preocupan especialmente a tu familiar o amigo.

Lleva una vida sana, realiza algo de ejercicio físico y diviértete.

Comparte con tu familiar deprimido estas actividades.

Ayúdale a mantener los compromisos adquiridos respecto de los tratamientos acordados con los profesionales.

Dale ejemplo y comparte con tu familiar las restricciones respecto al consumo de alcohol y otras sustancias tóxicas.

Toma en serio cualquier pensamiento de suicidio y muestra disposición a hablar con él o ella sobre este tema abiertamente. Si tu familiar se siente inseguro respecto a hacerse daño, acompáñalo, dile cuánto lo/a necesitas y que es valioso/a para ti.

Si lo consideras necesario o si necesitas orientación puedes contactar con personal sanitario o utilizar el teléfono del servicio de emergencias (061). Para esto y siempre que sea posible es preferible contar con el beneplácito de tu familiar.

Si estás al cuidado de alguien con depresión grave **también es fundamental encontrar tiempo para ti y tu descanso.**

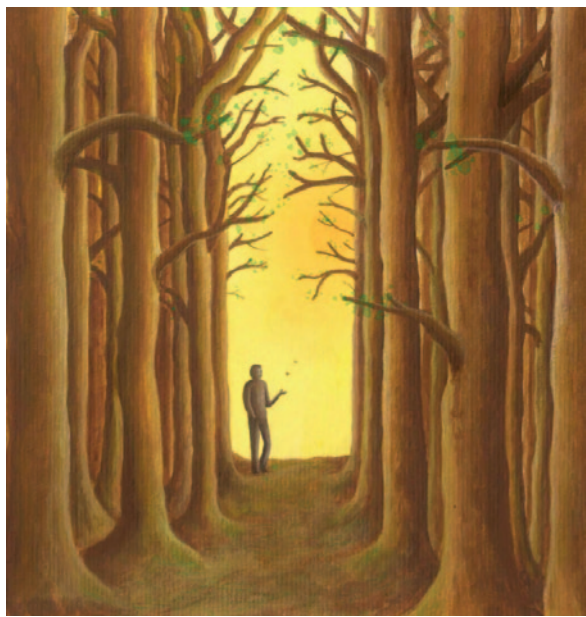
No es buena idea sentirse mal o culpable por tomarte tiempo para ti. Cuando la depresión se alarga, convivir con tu familiar puede desgastar, por lo que es necesario tomar medidas para cuidarte y mantenerse bien psicológicamente.

Para poder cuidar bien a tu familiar hace falta que tú estés bien cuidado/a.



Más información

- **ACUDE A TU CENTRO DE SALUD**
- **Teléfono de urgencias: 061 ó 112**
- **Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental**
www.feafes.com
(Ofrecen información y apoyo y disponen de algunos recursos psicosociales)
- **Teléfono de la esperanza**
www.telefonodelaesperanza.org
(Tienen teléfono de crisis 24 horas en las principales poblaciones españolas)



Anexo 5. Abreviaturas

AD:	antidepresivo
ADT:	antidepresivo tricíclico
AGREE:	<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>
AHRQ:	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AVAC:	Año de vida ajustado por calidad
BDI:	<i>Beck Depression Inventory</i>
CES-D:	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale</i>
CIE:	Clasificación Internacional de Enfermedades
DSM:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECA:	ensayo clínico aleatorio
ESEMeD:	<i>European Study of the Epidemiology of Mental Disorders</i>
FDA:	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FEAFES:	Federación de Asociaciones de Personas con Enfermedad Mental
GPC:	guía de práctica clínica
HRSD o HAM-D:	escala de depresión de Hamilton
IMAO:	inhibidor de la monoaminoxidasa
ISRS:	inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
MADRS:	escala de depresión de Montgomery-Asberg
NICE:	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NHS:	<i>National Health Service</i>
NNT:	número necesario a tratar
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PHQ-9:	<i>Brief Patient Health Questionnaire</i>
SADS:	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia</i>
SIGN:	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TCC:	terapia cognitivo-conductual
TEC:	terapia electroconvulsiva
TIP:	terapia interpersonal

Anexo 6. Glosario

Activación conductual: es un tipo de tratamiento estructurado y breve para la depresión que se basa en las teorías del aprendizaje, más concretamente en la observación de que la modificación del comportamiento puede ejercer un efecto positivo en las emociones.

Alianza terapéutica: establecimiento de una relación interpersonal entre el paciente y el profesional caracterizada por la colaboración, el consenso y orientación a resultados. Es un componente esencial en el proceso terapéutico, puesto que favorece la comunicación, aumenta la confianza del paciente y la colaboración con el tratamiento.

Autoayuda: aprendizaje o potenciación de repertorios de conducta o capacidades de afrontamiento de situaciones y estados emocionales negativos, sin intervención o con participación mínima del terapeuta. Tiene como objetivo dotar a los pacientes de conocimientos y habilidades que faciliten la superación o el manejo de sus problemas de salud.

Autoayuda guiada: intervención que utiliza materiales de autoayuda conjuntamente con una orientación mínima ofrecida por un profesional, para monitorizar el progreso, aclarar los procedimientos, responder las preguntas generales o prestar apoyo o estímulo general.

Automodelado: es una técnica que consiste en la visualización repetida de una grabación del sujeto ejecutando la conducta deseada dirigida al logro de una meta.

Beck Depression Inventory (BDI): escala de autoevaluación autoaplicada que valora fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión.

Befriending: conjunto de técnicas similares a las empleadas en la terapia de apoyo.

Biblioterapia: forma de terapia en la que se selecciona material escrito para que el paciente lea con el fin de tratar sus problemas emocionales y de comportamiento. La intervención del profesional es mínima y la lectura de los textos da lugar a un proceso de autoayuda a través de la reflexión del propio paciente.

Cluster B, trastornos de personalidad: incluye los trastornos antisocial, límite, histriónico y narcisista. Al igual que en otros clusters, existe cierto grado de superposición entre los trastornos que lo componen, sobre todo entre el antisocial y el límite de la personalidad.

Cochrane Library Plus: versión en castellano de la revista electrónica *The Cochrane Library*, el principal vehículo de información de la Colaboración Cochrane. Se consulta a través de Internet y se actualiza cada tres meses. Apareció en 2002 y es la única versión en lengua no inglesa de la Cochrane Library.

Comorbilidad: situación clínica en la que se produce la coexistencia de dos o más enfermedades o condiciones, como por ejemplo, depresión y ansiedad.

Conducta suicida: conducta potencialmente lesiva y autoinflingida, en la que hay evidencia de que: a) la persona desea utilizar la aparente intencionalidad de morir con alguna finalidad, b) la persona presenta algún grado, determinado o no, de intencionalidad suicida.

Consejo u orientación (*counselling*): es una terapia psicológica que ofrece información e intercambio de experiencias y se apoya en cuatro pilares: 1) habilidades de comunicación asertiva, 2) soporte emocional, 3) modelo de solución de problemas y 4) autocontrol.

Cuidados habituales: cuidados que reciben los pacientes según el área donde se lleven a cabo. La definición de cuidados habituales o tratamiento habitual empleada varía en los diferentes estudios, e incluye diferentes intervenciones psicoterapéuticas y/o farmacológicas.

Depresión: síndrome o agrupación de síntomas en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo o incluso somático, por lo que podría hablarse de una afectación global de la vida psíquica, haciendo especial énfasis en la esfera.

Depresión resistente: aquella que no responde al tratamiento farmacológico o lo hace de manera parcial, dependiendo el grado de la intensidad de dicha resistencia, y por lo tanto la estrategia a seguir, de factores como la respuesta al tratamiento en episodios previos y en el actual, la presencia de factores de riesgo, el perfil de síntomas y la gravedad del cuadro.

Desesperanza: esquemas cognitivos que tienen en común expectativas negativas acerca del futuro, sea este el futuro inmediato o el más remoto. La medición del constructo desesperanza fue iniciada por Beck y sus colaboradores, con la elaboración de la Escala de desesperanza de Beck (*Beck Hopelessness Scale*, BHS).

Efectividad: grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso en circunstancias ordinarias.

Efecto del tratamiento: es el efecto de un tratamiento (intervención) sobre los resultados, es decir sólo atribuible al efecto de la intervención. Los investigadores tratan de estimar el verdadero efecto del tratamiento utilizando la diferencia entre los resultados observados en el grupo de tratamiento y el grupo control.

Eficacia: grado en el que una determinada intervención en condiciones ideales produce un resultado beneficioso. Los ensayos clínicos aleatorizados son el patrón oro en la evaluación de la eficacia.

Embbase (*Excerpta Medica data BASE*): base de datos bibliográfica producida por la empresa Elsevier que está especializada en el campo de la biomedicina y la farmacología. Contiene más de 12 millones de registros y se puede consultar desde 1974.

Ensayo clínico aleatorizado: estudio experimental en el que los participantes son asignados de forma aleatoria (al azar) a recibir un tratamiento o intervención entre dos o más opciones posibles. Uno de los grupos suele recibir el tratamiento convencional (grupo control), que sirve como patrón de comparación, mientras que otro grupo recibe el tratamiento objeto de estudio (grupo experimental).

Escala autoaplicada: instrumento de evaluación diseñado para ser cumplimentado por el propio individuo.

Escala heteroaplicada: instrumento de evaluación diseñado para ser cumplimentado por un examinador. Para su aplicación es necesario que el profesional cuente con diferentes niveles de capacitación profesional según el instrumento.

Esquema: un esquema, dentro del marco de la terapia cognitiva, es “una estructura para la percepción selectiva, codificación y valoración de los estímulos que inciden sobre el organismo y que sirve para estructurar y organizar el medio en unidades psíquicas relevantes.

Estudio de casos-control: estudio observacional y analítico en el que los sujetos son seleccionados en función de que tengan (casos) o no tengan (control) una determinada enfermedad, o en general un determinado efecto. Una vez seleccionados, se investiga si estuvieron expuestos a una característica de interés y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la del grupo de controles.

Estudio de cohortes: consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos sanos que presentan diferentes grados de exposición a un factor de riesgo y en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición a estudio.

Estudio observacional: conjunto de estudios epidemiológicos donde no hay intervención por parte del investigador, si no que éste se limita a medir las variables que define en el estudio.

Evaluación psicosocial: evaluación que incluye diferentes componentes, de los cuales los más importantes son la evaluación de los factores psicológicos y sociales que pueden explicar la conducta suicida.

Grupo de ayuda mutua: grupo específicamente creado para ayudar a sus miembros a afrontar la situación vital crítica, como es el caso de los enfermos mentales crónicos, y por otro informar, orientar y apoyar a las familias ofreciendo recursos para soportar la angustia y sobrellevar los prejuicios vinculados al desconocimiento de determinadas enfermedades. Estos grupos funcionan de forma autónoma y surgen en la sociedad cuando las organizaciones de asistencia sanitaria formales no satisfacen ciertas necesidades.

Grupos de apoyo: suelen ser convocados por un profesional y estar compuestos por personas que comparten algún tipo de problema que altera o modifica aspectos de su funcionamiento normal. En ocasiones, estos grupos pueden ser guiados por paraprofesionales entrenados o supervisados por profesionales.

Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD o HAM-D): escala heteroaplicada diseñada para medir la intensidad o gravedad de la depresión. Es una de las más empleadas para monitorizar la evolución de los síntomas en la práctica clínica y en la investigación.

Heterogeneidad: En los metaanálisis la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. En ocasiones se distingue entre la “heterogeneidad estadística” (diferencias en los efectos declarados), la “heterogeneidad metodológica” (diferencias en el diseño de estudios) y la “heterogeneidad clínica” (diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados). Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios es mayor a la que cabría esperar por azar.

Ideación suicida: pensamientos (cogniciones) sobre el suicidio.

Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina: clase de fármaco antidepresivo que inhibe la recaptación de serotonina por la neurona presináptica, e incrementa de ese modo el nivel de neurotransmisor disponible para unirse con el receptor postsináptico.

Lista de espera: término empleado en los ensayos clínicos para designar al grupo con el que se compara la intervención experimental. Se caracteriza porque las variables clínicas de los participantes asignados a este grupo se miden al final del periodo de espera, y posteriormente reciben el tratamiento.

Locus de control: es el grado en que un sujeto percibe el origen de eventos y de su propio comportamiento de manera interna o externa a él. El locus de control interno es la percepción de que los eventos ocurren principalmente como efecto de las propias acciones, mientras que el locus de control externo es la percepción de que los eventos ocurren como resultado del azar, el destino, la suerte o el poder y decisiones de otros.

Manejo de contingencias: variedad de técnicas operantes que comparten la meta común de controlar el comportamiento manipulando sus consecuencias.

Medline: base de datos bibliográfica producida por la *National Library of Medicine* de los Estados Unidos. Recoge las referencias bibliográficas de los artículos publicados en más de 4500 revistas médicas desde 1966. Cada registro de Medline contiene los datos básicos de la referencia bibliográfica para su posterior recuperación. PubMed es un sistema de recuperación de la información basado en tecnología world wide web, que permite buscar en bases de datos, entre ellas Medline.

Mesh: denominado también *Medical Subject Heading*, es el vocabulario controlado que emplea Medline y otras bases de datos biomédicas para procesar la información que se introduce en cada una de ellas. Consta de más de 33.000 términos ordenados en estructuras jerárquicas llamadas árboles, que se revisan anualmente para asegurar que constituyan un fiel reflejo de la práctica y la terminología médica actual.

Metanálisis: método estadístico en el que se combinan los resultados de diferentes estudios para evaluar la heterogeneidad y generar resultados globales.

Método RAND/UCLA: técnica de consenso. Se basa en una modificación del método Delphi. Con este método se permite combinar las opiniones de una serie de expertos que se constituyen en un panel para discutir la utilización de un procedimiento médico.

Mindfulness: también denominada plenitud de la conciencia o atención plena, es la capacidad para prestar atención a la experiencia tal y como es en el momento presente, sin juzgar y sin evaluar.

Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS): escala heteroaplicada que consta de 10 ítems que evalúan los síntomas y la gravedad de la depresión, obtenidos a partir de la *Comprehensive Psychopathological Rating Scale*. La escala debe ser administrada por un clínico y existen versiones autoaplicadas.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): organización británica independiente que proporciona directrices de promoción de la salud y de prevención y tratamiento de enfermedades al *National Health Service*.

Psicoeducación: programas en formato individual o grupal que establecen una interacción explícita y educativa entre el profesional, el paciente y sus cuidadores.

Recaída: empeoramiento de un episodio aparentemente controlado, hasta alcanzar de nuevo criterios de nivel diagnóstico, que ocurre durante la remisión y antes de la recuperación.

Recuperación: es la duración del período de remisión que se requiere para determinar que existe una recuperación completa del episodio depresivo. Según los criterios DSM-IV, este período sería de dos meses.

Recurrencia: desarrollo de un trastorno depresivo en una persona que previamente ha padecido depresión. Habitualmente se considera que el nuevo episodio depresivo ocurre después de seis meses.

Refuerzo: se entiende por refuerzo positivo a los estímulos que aumenta la probabilidad de emisión de la conducta que provoca la aparición de dichos estímulos. Cuando la conducta aumenta como consecuencia de la retirada de determinados estímulos se dice que la conducta que elimina esos estímulos es reforzada negativamente.

Remisión: requiere que el paciente esté asintomático, que no sufra más allá de los síntomas residuales mínimos y con restauración total de la función.

Remisión completa: periodo de tiempo en que el paciente está asintomático, teniendo en cuenta que no implica ausencia total de síntomas. Como ejemplos de criterios operativos se usan HRSD 17 menor de 7, BDI menor de 8 y duración inferior a 6 meses.

Remisión parcial: periodo en el que se observa una mejoría importante, pero donde persiste la presencia de algo más que síntomas mínimos.

Respuesta: ausencia de síntomas o disminución significativa de la sintomatología de depresión durante al menos dos semanas. También se considera respuesta aquella mejoría al menos del 50% respecto a los valores iniciales en una escala de medición de la depresión.

Respuesta al tratamiento: disminución igual o mayor del 50% en la puntuación base de la depresión medida por escalas de depresión estandarizadas. Si la reducción es entre el 25 y 49% de la puntuación inicial se hablaría de respuesta parcial y si es menor del 25%, de no respuesta.

Revisión sistemática: forma de investigación que proporciona un resumen de los estudios existentes sobre una pregunta específica, utilizando para ello métodos explícitos y sistemáticos de identificación, evaluación crítica y síntesis de la literatura científica.

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): se formó en 1993 con el objetivo de elaborar y diseminar guías de práctica clínica con recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible.

Tamaño del efecto: es un término genérico referido a la estimación del efecto de un tratamiento cuando se compara con el grupo control (por ejemplo, otro tratamiento activo, no tratamiento o tratamiento habitual). Un ejemplo de tamaño del efecto es el riesgo relativo (empleado para variables dicotómicas) y la diferencia de medias ponderada y estandarizada (ambas para variables continuas).

Técnicas de solución de problemas: el entrenamiento de recursos que facilitan el afrontamiento de situaciones de conflicto o estrés.

Terapia cognitivo-conductual: se centra en la modificación de conductas disfuncionales, pensamientos negativos distorsionados asociados a situaciones específicas y actitudes desadaptativas relacionadas con la depresión.

Terapia conductual: es un enfoque de la psicología clínica que se fundamenta en la psicología del aprendizaje para la explicación de los trastornos psicológicos y el desarrollo de estrategias dirigidas al cambio terapéutico. Otra característica es estar basada en el estudio experimental de los principios y leyes del aprendizaje.

Terapia de apoyo: intervención basada en el apoyo emocional, resolución de problemas de forma no directiva y revisión del estado del paciente (síntomas depresivos, rendimiento escolar, suicidabilidad, actividades sociales), con la finalidad de valorar la necesidad de intervención por parte de profesionales especializados.

Terapia de solución de problemas: intervención psicológica dirigida a incrementar la habilidad de un individuo para solucionar los problemas que se centra en el afrontamiento de áreas problemáticas específicas. Para ello el terapeuta y el paciente trabajan de forma conjunta en la identificación, priorización y manejo de dichas áreas.

Terapia dialéctica-conductual: es un tratamiento psicológico desarrollado en un principio para el tratamiento de personas con trastorno límite de la personalidad, pero que se emplea también para pacientes con otros diagnósticos. La TDC emplea técnicas que se centran en el cambio conductual, con estrategias de aceptación o de validación, subrayando que la aceptación no excluye el cambio (componente dialéctico).

Terapia electroconvulsiva: procedimiento consistente en provocar, con finalidad terapéutica, una crisis comicial generalizada a través de una estimulación eléctrica del sistema nervioso central.

Terapia familiar: hace de las relaciones familiares el foco principal de su intervención, debido a que algunos autores han señalado que existe una fuerte evidencia de asociación entre la depresión infantojuvenil y factores como vínculos afectivos débiles, niveles elevados de criticismo, hostilidad familiar o psicopatología parental.

Terapia incluyendo a la pareja: intervención psicológica que tiene como objetivo ayudar a entender a los participantes la importancia de la interacción con los demás en el desarrollo y mantenimiento de los síntomas y por lo tanto, intenta cambiar la naturaleza de estas interacciones con la finalidad de conseguir relaciones basadas en el apoyo y la reducción del nivel de conflictos.

Terapia interpersonal: aborda las relaciones interpersonales e interviene en el contexto social inmediato del paciente. Asume que los problemas interpersonales pueden activar o exacerbar una depresión, por lo que se centra en ellos con la finalidad de favorecer cambios adaptativos y que de esta manera se produzca una mejoría de la sintomatología depresiva.

Terapia no directiva: procedimiento en el que el psicoterapeuta refleja al cliente lo que le dice, como procedimiento para evitar dirigir al cliente. Su característica distintiva

sería la actitud del terapeuta, que promueve las condiciones de la relación terapéutica que favorecen los procesos de cambio psicológico.

Terapia psicodinámica breve: deriva del psicoanálisis y se basa en la teoría freudiana del funcionamiento psicológico de que la naturaleza de los conflictos puede ser en gran medida inconsciente, por lo que el objetivo terapéutico es resolver estos conflictos.

Tratamiento habitual: es el tratamiento o cuidado normal según el área donde se realice y en el contexto clínico diario. Es empleado habitualmente como grupo de comparación en los estudios experimentales.

Anexo 7. Declaración de interés

Coordinadores y miembros del Grupo elaborador

María Álvarez Ariza, Gerardo Atienza Merino, María José Ávila González, Amparo González García, Delia Guitián Rodríguez, Elena de las Heras Liñero, Arturo Louro González, Jose Luis Rodríguez-Arias Palomo y Yolanda Triñanes Pego declararon ausencia de conflictos de interés.

Colaboradores expertos

Manuel Castro Bouzas, Ernesto Ferrer Gómez del Valle y Antonio Rial Boubeta, declararon ausencia de conflictos de interés.

Marlén Fernández Silva declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (varios laboratorios farmacéuticos) y como ponente en conferencias y cursos (Boehringer, Janssen). Diego Palao Vidal declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (Lilly), como ponente en una conferencia (Servier), como consultor ocasional (Lundbeck), para investigación médica (Astra-Zéneca) y para formación continuada de la Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental (varios laboratorios).

Revisores externos

José Angel Arbesu Prieto, Rosendo Bugarín González, Carlos Calderón Gómez, M^a Consuelo Carballal Balsa, Francisco José Estupiñá Puig, Aurora Gavino Lázaro, Marta González Pescador, Raquel León Lamela, Cristina Losada Pérez, Antonio Madueño Caro, Manuel Portela Romero, Javier Sardiña Agra, Carmen Senra Rivera, Mikel Urretavizcaya Sarachaga y Fernando Lino Vázquez González, declararon ausencia de conflictos de interés.

Enric Aragonés Benaiges declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (Esteve, Lilly) y por su participación como miembro del consejo asesor de un proyecto de investigación (Lilly). Juan Luis Fernández Hierro declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (Pfizer) y como ponente en conferencias (Janssen-Cilag, Esteve). Guillermo Lahera Forteza declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (Janssen, Lilly, Lundbeck) y como ponente en una conferencia (Janssen, Lundbeck). Germán López Cortacáns declaró haber recibido financiación de programas educativos (OMC, Lilly). José Manuel Olivares Díez declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (varios laboratorios farmacéuticos), como ponente en conferencias y cursos (varios laboratorios), por participación en ensayos clínicos (varios laboratorios) y como consultor de compañías farmacéuticas (varios laboratorios). Antonio Olives Alonso declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (Federación Española de Asociaciones de Terapia Familiar). Manuel Serrano Vázquez declaró haber recibido financiación para actividades de formación continuada (Astra-Zéneca, Otsuka, Janssen) y como ponente en conferencias y cursos (FEGAS, Astra-Zéneca, Otsuka, GSK, Janssen, Lundbeck, Pfizer). Mercé Teixido Casas declaró haber recibido financiación como ponente en un curso (Lundbeck).

Bibliografía

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008 [actualizado nov 2011; citado 28 mar 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
2. Cano Arana A, González Gil T, Cabello López JB, CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2010. Cuaderno III. p.3-8.
3. Goldsmith M, Bankhead C, Austoker J. Improving the quality of the written information sent to women about breast screening. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2007. Informe N°.: 64.
4. World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/depression/en/>
5. World Health Organization. Mental health action plan 2013 - 2020. Geneva: WHO; 2012 [citado 10 dic 2013]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/publications/action_plan/en/index.html.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 2003;289(23):3095-105.
7. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. J Affect Disord. 2010;120(1-3):76-85.
8. Crespo D, Gil A, Porras Chavarino A, Grupo de Investigación en Depresión y Psiquiatría de Enlace. Prevalencia de los trastornos depresivos en psiquiatría de enlace. Actas Esp Psiquiatr. 2001;29(2):75-83.
9. Barro Lugo S, Saus Arús M, Barro Lugo A, M. FM. Depresión y ansiedad en inmigrantes no regularizados. Aten Primaria. 2004;34(9):504.
10. Curran C, Knapp M, McDaid D, Tomasson K, The MHEEN Group. Mental health and employment: An overview of patterns and policies across Western Europe. Journal of Mental Health. 2007;16(2):195-209.
11. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. J Ment Health Policy Econ. 2006;9(2):87-98.
12. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Rodríguez A, Fernández A, Pinto-Meza A, Vilagut G, et al. Use of primary and specialized mental health care for a major depressive episode in Spain by ESEMeD respondents. Psychiatr Serv. 2011;62(2):152-61.
13. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The treatment and management of depression in adults. London: The British Psychological Society; 2009. Informe No.: 90.
14. Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, O'Donovan C, Filteau MJ, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. I. Classification, Burden and Principles of Management. J Affect Disord. 2009;117 Suppl 1:S5-14.
15. Aragonès E, Piñol JL, Labad A, Folch S, Mèlich N. Detection and management of depressive disorders in primary care in Spain. Int J Psychiatry Med. 2004;34(4):331-43.

16. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012;379(9820):1045-55.
17. Adán-Manes J, Ayuso-Mateos JL. [Over-diagnosis and over-treatment of major depressive disorder in primary care. An increasing phenomenon]. *Aten Primaria*. 2010;42(1):47-9.
18. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud I+CS; 2006. Informe N°.: I+CS N° 2006/01.
19. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.
20. Grade working group [Sede web]. GRADE working group; [actualizado 2014; citado 28 mar 2014]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
21. Marcus M, Yasamy MT, Ommeren Mv, Chisholm D, Saxena S, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. Depression. A Global Public Health Concern. Geneva: WHO.
22. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617.
23. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry*. 2007;29:409-16.
24. Serby M, Yu M. Overview: depression in the elderly. *Mt Sinai J Med*. 2003;70(1):977-86.
25. Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, Giltay EJ. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2012;200(4):275-81.
26. Butler R, Carney S, Cipriani A, Geddes J, Hatcher S, Price J, et al. Depressive disorders. *Am Fam Physician*. 2006 73(11):1999-2004.
27. Bellón JA, Moreno-Küstner B, Torres-González F, Montón-Franco C, GildeGómez-Barragán MJ, Sánchez-Celaya M, et al. Predicting the onset and persistence of episodes of depression in primary health care. The predictD-Spain study: methodology. *BMC Public Health*. 2008;8:256.
28. Hamalainen J, Kaprio J, Isometsa E, Heikkinen M, Poikolainen K, Lindeman S, et al. Cigarette smoking, alcohol intoxication and major depressive episode in a representative population sample. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(8):573-6.
29. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011;106(5):906-14.
30. Eccleston D, Scott J. Treatment, prediction of relapse and prognosis of chronic primary major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1991;6 Suppl 2:3-10.
31. Wilhelm K, Parker G, Dewhurst-Savellis J, Asghari A. Psychological predictors of single and recurrent major depressive episodes. *J Affect Disord*. 1999;54(1-2):139-47.
32. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and Depression: Explanatory Models and Review of the Evidence. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:269-95.
33. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1113-20.
34. Fogel J, Eaton WW, Ford DE. Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(1):36-43.
35. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Panic attacks and the risk of depression among young adults in the community. *Psychother Psychosom*. 2004;73(3):158-65.

36. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-12.
37. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-Espana. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(12):445-51.
38. Melchior M, Chastang JF, Head J, Goldberg M, Zins M, Nabi H, et al. Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Mol Psychiatry*. 2013;18(1):112–21.
39. Turner RJ, Lloyd DA. Stress burden and the lifetime incidence of psychiatric disorder in young adults: racial and ethnic contrasts. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(5):481-8.
40. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):969-77.
41. De Raedt R, Koster EH. Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2010;10(1):50-70.
42. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Pilowsky D, Verdeli H. Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1001-8.
43. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
44. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Verdeli H, Pilowsky DJ, et al. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):29-36.
45. Lieb R IB, Hofer M, Pfister H, Wittchen H. Parenteral major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:365-74.
46. Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-Gonzalez F, Bellon JA, Moreno B, et al. The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141(8):912-7.
47. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(4):239-58.
48. King M, Walker C, Levy G, Bottomley C, Royston P, Weich S, et al. Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(12):1368-76.
49. Bellón JA, Conejo-Cerón S, Moreno-Peral P, King M, Nazareth I, Martín-Pérez C, et al. Preventing the onset of major depression based on the level and profile of risk of primary care attendees: protocol of a cluster randomised trial (the predictD-CCRT study). *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):171.
50. Hawton K, Saunders K, Topiwala A, Haw C. Psychiatric disorders in patients presenting to hospital following self-harm: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;151(3):821-30.
51. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2010/02.

52. Sokero TP, Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Isometsä ET. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with DSM-IV major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:314-8.
53. Hawton K, Casañas I, Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;147(1-3):17-28.
54. Dumais A, Lesage AD, Alda M, Rouleau G, Dumont M, Chawky N, et al. Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2116-24.
55. Reed GM, J. M-C, Esparza P, Saxena S, Maj M. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification. *World Psychiatry*. 2011;10(2):118-31.
56. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
57. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
58. Alderson SL, Foy R, Glidewell L, McLintock K, House A. How patients understand depression associated with chronic physical disease - a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2012;28(13):41.
59. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. Attitudes that determine willingness to seek psychiatric help for depression: a representative population survey applying the Theory of Planned Behaviour. *Psychol Med*. 2009;39(11):1855-65.
60. Chakrabarti S, Grover S, Rajagopal R. Electroconvulsive therapy: a review of knowledge, experience and attitudes of patients concerning the treatment. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(3):525-37.
61. Johansson EE, Bengs C, Danielsson U, Lehti A, Hammarstrom A. Gaps between patients, media, and academic medicine in discourses on gender and depression: A metasynthesis. *Qual Health Res*. 2009;19(5):633-44.
62. Triñanes Pego Y, Rial Boubeta A, Álvarez Ariza M, de las Heras Liñero E, Atienza Merino G. ¿Cómo mejorar la práctica clínica de la depresión?: una aproximación cualitativa. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; de próxima aparición.
63. Coventry PA, Hays R, Dickens C, Bundy C, Garrett C, Cherrington A, et al. Talking about depression: a qualitative study of barriers to managing depression in people with long term conditions in primary care. *BMC Family Practice*. 2011;12:10.
64. Fu C-M, Parahoo K. Causes of depression: Perceptions among people recovering from depression. *J Adv Nurs*. 2009;65(1):101-9.
65. Oliffe JL, Ogrodniczuk JS, Bottorff JL, Johnson JL, Hoyak K. "You feel like you can't live anymore": suicide from the perspectives of Canadian men who experience depression. *Soc Sci Med*. 2012;74(4):506-14.
66. Lasch KE, Hassan M, Endicott J, Piau-Luis EC, Locklear J, Fitz-Randolph M, et al. Development and content validity of a patient reported outcomes measure to assess symptoms of major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2012;12(34).
67. Ahlstrom BH, Skarsater I, Danielson E. Living with major depression: experiences from families' perspectives. *Scand J Caring Sci*. 2009;23(2):309-16.
68. Porr C, Olson K, Hegadoren K. Tiredness, fatigue, and exhaustion in the context of a major depressive disorder. *Qual Health Res*. 2010;20(10):1315-26.

69. Rice NM, Grealy MA, Javaid A, Millan Serrano R. Understanding the social interaction difficulties of women with unipolar depression. *Qual Health Res.* 2011;21(10):1388-99.
70. Schofield P, Crosland A, Waheed W, Aseem S, Gask L, Wallace A, et al. Patients' views of antidepressants: From first experiences to becoming expert. *Br J Gen Pract.* 2011;61(585):e142-e8.
71. Elwy AR, Yeh J, Worcester J, Eisen SV. An illness perception model of primary care patients' help seeking for depression. *Qual Health Res.* 2011;21(11):1495-507.
72. Rochlen AB, Paterniti DA, Epstein RM, Duberstein P, Willeford L, Kravitz RL. Barriers in diagnosing and treating men with depression: a focus group report. *Am J Mens Health.* 2010;4(2):167-75.
73. Kravitz RL, Paterniti DA, Epstein RM, Rochlen AB, Bell RA, Cipri C, et al. Relational barriers to depression help-seeking in primary care. *Patient Educ Couns.* 2011;82(2):207-13.
74. Uebelacker LA, Marootian BA, Pirraglia PA, Primack J, Tigue PM, Haggarty R, et al. Barriers and facilitators of treatment for depression in a Latino community: A focus group study. *Community Ment Health J.* 2012;48(1):114-26.
75. van Geffen ECG, Hermsen JHCM, Heerdink ER, Egberts ACG, Verbeek-Heida PM, van Hulten R. The decision to continue or discontinue treatment: experiences and beliefs of users of selective serotonin-reuptake inhibitors in the initial months--a qualitative study. *Res Social Adm Pharm.* 2011;7(2):134-50.
76. Epstein RM, Duberstein PR, Feldman MD, Rochlen AB, Bell RA, Kravitz RL, et al. "I didn't know what was wrong:" how people with undiagnosed depression recognize, name and explain their distress. *J Gen Intern Med.* 2010;25(9):954-61.
77. Calderón Gómez C, Retolaza Balsategui A, Payo Gordon J, Bacigalupe de la Hera A, Zallo Atxutegi E, Mosquera Metcalfe I. Perspectivas de los pacientes diagnosticados de depresión y atendidos por médicos de familia y psiquiatras. *Aten Primaria.* 2012;44(10):595-602.
78. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry.* 2009;195(3):211-7.
79. Pohjanoksa-Mantyla M, Saari JK, Narhi U, Karjalainen A, Pylkkanen K, Airaksinen MS, et al. How and why do people with depression access and utilize online drug information: A qualitative study. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):333-9.
80. Smith M, Vogler J, Zarrouf F, Sheaves C, Jesse J. Electroconvulsive therapy: the struggles in the decision-making process and the aftermath of treatment. *Issues Ment Health Nurs.* 2009;30(9):554-9.
81. Oliffe JL, Kelly MT, Bottorff JL, Johnson JL, Wong ST. "He's more typically female because he's not afraid to cry": Connecting heterosexual gender relations and men's depression. *Soc Sci Med.* 2011;73(5):775-82.
82. Griffiths KM, Crisp DA, Barney L, Reid R. Seeking help for depression from family and friends: a qualitative analysis of perceived advantages and disadvantages. *BMC Psychiatry.* 2011;11:196.
83. Ahlstrom BH, Skarsater I, Danielson E. The meaning of major depression in family life: the viewpoint of the ill parent. *J Clin Nurs.* 2010;19(1-2):284-93.
84. Beautrais AL, Collings SCD, Ehrhardt P. *Suicide Prevention: A review of evidence of risk and protective factors, and points of effective intervention.* Wellington: Ministry of Health. 2005.
85. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet.* 2009;373(9672):1372-81.

86. Barley EA, Murray J, Walters P, Tylee A. Managing depression in primary care: A meta-synthesis of qualitative and quantitative research from the UK to identify barriers and facilitators. *BMC Fam Pract.* 2011;12(47).
87. Leydon GM, Dowrick CF, McBride AS, Burgess HJ, Howe AC, Clarke PD, et al. Questionnaire severity measures for depression: a threat to the doctor-patient relationship? *Br J Gen Pract.* 2011;61(583):117-23.
88. Muñiz J, Fernández-Hermida JR. La opinión de los psicólogos españoles sobre el uso de los tests. *Papeles del Psicólogo.* 2010;31(1):108-21.
89. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
90. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression* New York: Guilford Press; 1979.
91. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II. Beck Depression Inventory-Second Edition manual.* San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.
92. Sanz J, Navarro ME, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck G (BDI-II): 1. Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta.* 2003;29(124):239-88.
93. Sanz J, Perdigón LA, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck G (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud.* 2003;14(3):249-80.
94. Sanz J, García-Vera MP, Espinosa R, Fortún M, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck G (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y Salud.* 2005;16(2):121-42.
95. Sanz J, García-Vera MP. Rendimiento diagnóstico y estructura factorial del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II). *Anal Psicol.* 2013;29(1):66-75.
96. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
97. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-96.
98. Miller IW, Bishop S, Norman WH, Maddever H. The Modified Hamilton Rating Scale for Depression: reliability and validity. *Psychiatry Res.* 1985;14(2):131-42.
99. Bech P, Allerup P, Gram LF, Reisby N, Rosenberg R, Jacobsen O, et al. The Hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand.* 1981;63(3):290-9.
100. Ramos-Brieva J, Cordero Villafafila A. Validación de la versión castellana de la escala. Hamilton para la depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1986;14:324-34.
101. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Ré R, Ballesteros J, Ibarra N. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc).* 2003;120(18):693-700.
102. Shelton RC. Management of Major Depressive Disorder Following Failure of First Antidepressant Treatment. *Prim Psychiatry.* 2006;13(4):73-82.
103. Bobes J, Portilla M, Bascarán MD, Saiz P, Bousoño M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica En: *Instrumentos de evaluación para los trastornos del humor.* 3 ed. Barcelona: Ars Medica; 2004. p. 53-7.
104. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9.

105. Cunningham JL, Wernroth L, von Knorring L, Berglund L, Ekselius L. Agreement between physicians' and patients' ratings on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):148-53.
106. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Re R, Badia X, Baro E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc).* 2002;118(13):493-9.
107. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16:606-13.
108. Diez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosom Med.* 2001;63(4):679-86.
109. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997;12(7):439-45.
110. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Depression in Adults. Recommendation Statement. Rockville (MD): AHRQ; 2009 [citado 10 oct 2013]. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/adultdepression/addeprrr.htm>
111. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;12:63-70.
112. Conde V, Escribá JA, Izquierdo J. Evaluación estadística y adaptación castellana de la escala autoaplicada para la depresión de Zung. *Arch Neurobiol.* 1970;33:185-206.
113. Aragonès Benaiges E, Masdèu Montalà RM, Cando Guasch G, Coll Borràs G. [Diagnostic validity of Zung's self-rating depression scale on primary care patients]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2001;29(5):310-6.
114. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure.* 1977;1:385-401.
115. Soler J, Pérez-Sola V, Puigdemont D, Pérez-Blanco J, Figueres M, Álvarez E. Estudio de validación del Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) en una población española de pacientes con trastornos afectivos. *Actas Esp Psiquiatr.* 1997;25:243-9.
116. Vázquez FL, Blanco V, López M. An adaptation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for use in non-psychiatric Spanish populations. *Psychiatry Research.* 2007;149:247-52.
117. Druss BG, Hoff RA, Rosenheck RA. Underuse of antidepressants in major depression: prevalence and correlates in a national sample of young adults. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(3):234-7; quiz 8-9.
118. Lecrubier Y. Is depression under-recognised and undertreated? *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13 Suppl 5:S3-6.
119. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for depression in adults. *CMAJ.* 2013;185(9):775-82.
120. Romera I, Montejo ÁL, Aragonés E, Arbesú JÁ, Iglesias-García C, López S, et al. Systematic depression screening in high-risk patients attending primary care: a pragmatic cluster-randomized trial. *BMC Psychiatry.* 2013;13(83).
121. Calderón C, Mosquera I, Balagué L, Retolaza A, Bacigalupe A, Belaunzaran J, et al. Modelos e intervenciones de colaboración entre Atención Primaria y Salud Mental en la atención a los pacientes diagnosticados de depresión: resultados de una meta-revisión. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud, Gobierno Vasco; 2013. Informe N.º: D-13-13.

122. Bower P, Gilbody S. Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency: narrative literature review. *Br J Psychiatry*. 2005;186:11-7.
123. Palao DJ, Pérez-Solà V, Aragonés E, Jódar I. Adaptació al model sanitari català de la guia de pràctica clínica sobre el maneig de la depressió major en l'adult. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2010.
124. Aragonés E, Piñol JL, Caballero A, López-Cortacans G, Casaus P, Hernández JM, et al. Effectiveness of a multi-component programme for managing depression in primary care: a cluster randomized trial. The INDI project. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):297-305.
125. European Alliance Against Depression [citado 14 ene 2014]. Disponible en: <http://www.eaad.net/>.
126. Multilevel intervention programme for prevention of depression and suicide. The EAAD experience in Catalonia, Spain [citado 14 ene 2014]. Disponible en: https://webgate.ec.europa.eu/sanco_mental_health/public/GOOD_PRACTICE/402/show.html.
127. Gilbody S, Bower P, Fletcher J, Richards D, Sutton AJ. Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. *Arch Intern Med*. 2006;166:2314-21.
128. Thota AB, Sipe TA, Byard GJ, Zometa CS, Hahn RA, McKnight-Eily LR, et al. Collaborative care to improve the management of depressive disorders: a community guide systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2012;42(5):525-38.
129. Aragonés E, López-Cortacans G, Sánchez-Iriso E, Piñol JL, Caballero A, Salvador-Carulla L, et al. Cost-effectiveness analysis of a collaborative care programme for depression in primary care. *J Affect Disord*. 2014;159:85-93.
130. European Association for Psychotherapy. Definition of the profession of Psychotherapy [citado 20 sep 2013]. Disponible en: <http://www.europsyche.org/contents/13219/definition-of-the-profession-of-psychotherapy>
131. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord*. 2009;117(Suppl 1):S15-25.
132. Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry*. 2010;196(3):173-8.
133. Barth J, Munder T, Gerger H, Nuesch E, Trelle S, Znoj H, et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001454.
134. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitivebehavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 2006 26(1):17-31.
135. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(4):409-16.
136. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol*. 2006;74(4):658-70.
137. Hautzinger M, Jong-Meyer R, Treiber R, Rudolf GAE, Thien U. Efficacy of cognitive behavior therapy, pharmacotherapy, and the combination of both in non-melancholic, unipolar depression. *Z Klin Psychol*. 1996;25(2):130-45.

138. Jakobsen JC, Lindschou Hansen J, Storebo OJ, Simonsen E, Gluud C. The effects of cognitive therapy versus 'treatment as usual' in patients with major depressive disorder. *PLoS One*. 2011;6(8):e22890.
139. Jakobsen JC, Hansen JL, Storebo OJ, Simonsen E, Gluud C. The effects of cognitive therapy versus 'no intervention' for major depressive disorder. *PLoS One*. 2011;6(12):e28299.
140. Jakobsen JC, Hansen JL, Simonsen S, Simonsen E, Gluud C. Effects of cognitive therapy versus interpersonal psychotherapy in patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *Psychol Med*. 2012;42(7):1343-57.
141. Feng CY, Chu H, Chen CH, Chang YS, Chen TH, Chou YH, et al. The effect of cognitive behavioral group therapy for depression: a meta-analysis 2000-2010. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2012;9(1):2-17.
142. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R, Kohnen R, Schutze M, Scheunemann W, et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: A randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(1):31-44.
143. Bockting CL, Spinhoven P, Wouters LF, Koeter MW, Schene AH. Long-term effects of preventive cognitive therapy in recurrent depression: A 5.5-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(12):1621-8.
144. Godfrin K, van Heeringen C. The effects of mindfulness-based cognitive therapy on recurrence of depressive episodes, mental health and quality of life: A randomized controlled study. *Behav Res Ther*. 2010;48(8):738-46.
145. van Aalderen J, Donders A, Giommi F, Spinhoven P, Barendregt H, Speckens A. The efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in recurrent depressed patients with and without a current depressive episode: A randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2012;42(5):989-1001.
146. Segal ZV, Bieling P, Young T, MacQueen G, Cooke R, Martin L, et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(12):1256-64.
147. Britton WB, Shahar B, Szepsenwol O, Jacobs WJ. Mindfulness-based cognitive therapy improves emotional reactivity to social stress: results from a randomized controlled trial. *Behav Ther*. 2012;43(2):365-80.
148. Martell CR, Addis ME, Jacobson NS. *Depression in context: Strategies for guided action*. Nueva York: W. W. Norton. 2001.
149. Martell CR, Dimidjian S, Herman-Dunn R. *Activación conductual para la depresión: Una guía clínica*. Bilbao: Desclée de Brouwer. 2013.
150. Ekers D, Richards D, McMillan D, Bland J, Gilbody S. Behavioural activation delivered by the nonspecialist: Phase II randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2011;198(1):66-72.
151. Cohen S, O'Leary K, Foran H. A randomized clinical trial of a brief, problem-focused couple therapy for depression. *Behav Ther*. 2010;41(4):433-46.
152. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES. *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York: Basic Books; 1984.
153. Raue PJ, Schulberg HC, Heo M, Klimstra S, Bruce ML. Patients' depression treatment preferences and initiation, adherence, and outcome: a randomized primary care study. *Psychiatr Serv*. 2009(3):337-43.

154. Rogers CR. The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *J Consult Psychol.* 1957;21:95–103.
155. Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *Am Psychol.* 2010;65(2):98-109.
156. Rodgers M, Asaria M, Walker S, McMillan D, Lucock M, Harden M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of low-intensity psychological interventions for the secondary prevention of relapse after depression: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2012;16(28):1-129.
157. NHS Improving Access to Psychological Therapies. Good practice guidance on the use of selfhelp materials within IAPT services: NHS Improving Access to Psychological Therapies; 2010.
158. Bennett-Levy J, Richards DA, Farrand P. Low intensity CBT interventions: a revolution in mental health care. En: Bennett-Levy J, Richards DA, Farrand P, et al., editors. *Oxford guide to low intensity CBT interventions.* Oxford: Oxford University Press; 2010.
159. Kessler D, Lewis G, Kaur S, Wiles N, King M, Weich S, et al. Therapist-delivered Internet psychotherapy for depression in primary care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9690):628-34.
160. Vernmark K, Lenndin J, Bjarehed J, Carlsson M, Karlsson J, Oberg J, et al. Internet administered guided self-help versus individualized e-mail therapy: A randomized trial of two versions of CBT for major depression. *Behav Res Ther.* 2010;48(5):368-76.
161. Warmerdam L, van Straten A, Jongsma J, Twisk J, Cuijpers P. Online cognitive behavioral therapy and problem-solving therapy for depressive symptoms: Exploring mechanisms of change. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2010;41(1):64-70.
162. Johansson R, Sjoberg E, Sjogren M, Johnsson E, Carlbring P, Andersson T, et al. Tailored vs. standardized internet-based cognitive behavior therapy for depression and comorbid symptoms: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(5):e36905.
163. Titov N, Andrews G, Davies M, McIntyre K, Robinson E, Solley K. Internet treatment for depression: a randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One.* 2010;5(6):e10939.
164. Pittaway S, Cupitt C, Palmer D, Arowobusoye N, Milne R, Holttum S, et al. Comparative, clinical feasibility study of three tools for delivery of cognitive behavioural therapy for mild to moderate depression and anxiety provided on a self-help basis. *Ment Health Fam Med.* 2010(3):145-54.
165. Johansson R, Ekbladh S, Hebert A, Lindstrom M, Moller S, Pettitt E, et al. Psychodynamic guided self-help for adult depression through the internet: a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(5):e38021.
166. Berger T, Hammerli K, Gubser N, Andersson G, Caspar F. Internet-based treatment of depression: A randomized controlled trial comparing guided with unguided self-help. *Cogn Behav Ther.* 2011;40(4):251-66.
167. Watkins E, Taylor R, Byng R, Baeyens C, Read R, Pearson K, et al. Guided self-help concreteness training as an intervention for major depression in primary care: A Phase II randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2012;42(7):1359-71.
168. Hollandare F, Johnsson S, Randestad M, Tillfors M, Carlbring P, Andersson G, et al. Randomized trial of Internet-based relapse prevention for partially remitted depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(4):285-94.

169. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1217-23.
170. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Informe N.º: 12-EHC012-EF Contrato N.º: 2902-2007-10056-I.
171. Taylor D, Paton C, Kapur S. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust. Prescribing guidelines. 10th ed. London: Informa Healthcare; 2009.
172. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008;22(4):343-96.
173. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults III. *Pharmacotherapy*. *J Affect Disord*. 2009;117 Suppl 1:S26-43.
174. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [citado 20 nov 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
175. Angora-Cañego R, Esquinas-Requena JL, Agüera-Ortiz LF. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante *Psicogeriatría*. 2012;4(1):1-19.
176. García-Herrera Pérez Bryan JM, Noguera Morilla EV, Muñoz Cobos M, Morales Asencio JM. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión en Atención Primaria. Málaga: Distrito Sanitario Málaga-UGC Salud Mental Hospital Regional Universitario "Carlos Haya"; 2011.
177. Undurraga J, Baldessarini R. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: Thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):851-64.
178. von Wolff A, Holzel LP, Westphal A, Harter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;144(1-2):7-15.
179. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):772-85.
180. Ou JJ, Xun GL, Wu RR, Li LH, Fang MS, Zhang HG, et al. Efficacy and safety of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;213(2-3):639-46.
181. Thase ME, Ninan PT, Musgnung JJ, Trivedi MH. Remission with venlafaxine extended release or selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients: A randomized, open-label study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2011;13(1):e1-e9.
182. Martinez JM, Katon W, Greist JH, Kroenke K, Thase ME, Meyers AL, et al. A pragmatic 12-week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a moderate-to-severe depressive episode. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(1):17-26.

183. Grunebaum MF, Ellis SP, Duan N, Burke AK, Oquendo MA, Mann JJ. Pilot randomized clinical trial of an SSRI vs bupropion: Effects on suicidal behavior, ideation, and mood in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):697-706.
184. Agencia Española del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Española del Medicamento. Kastan 100 mg comprimidos de liberación prolongada Ficha técnica o resumen de características del producto. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=75554>.
185. Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. *Clin Ther*. 2009;31 Pt 1:1405-23.
186. Soares CN, Thase ME, Clayton A, Guico-Pabia CJ, Focht K, Jiang Q, et al. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause*. 2010;17(4):700-11.
187. Rickels K, Montgomery SA, Tourian KA, Guelfi JD, Pitrosky B, Padmanabhan SK, et al. Desvenlafaxine for the prevention of relapse in major depressive disorder: results of a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(1):18-24.
188. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2007/09.
189. Bupropion, mirtazapine, and reboxetine in the treatment of depression: Executive summary of final report A05-20C, Version 1.1 (30.05.2011). En: Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries. Cologne: IQWiG; 2011.
190. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010;341(c4737).
191. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9665):746-58.
192. Wiles NJ, Mulligan J, Peters TJ, Cowen PJ, Mason V, Nutt D, et al. Severity of depression and response to antidepressants: GENPOD randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):130-6.
193. Agencia Española del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Española del Medicamento. Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película - NR: 08499003 Ficha técnica o resumen de características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf.
194. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(2):93-100.
195. Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninerpic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):239-47.
196. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):661-73.

197. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(5):616-26.
198. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(2):135-44.
199. Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: metaanalysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;25(3):417-28.
200. Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2013;203:179-87.
201. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CL3-021. Unpublished study, data from EMA reports. En: CHMP Assessment Report for Valdoxan: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2008 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf
202. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CL3-022. Unpublished study, data from EMA reports. En: CHMP Assessment Report for Valdoxan: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2008 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf
203. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CL3-024. Unpublished study, data from EMA reports. En: CHMP Assessment Report for Valdoxan: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2008 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf
204. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CL3-026. Unpublished study, data from EMA reports. En: CHMP Assessment Report for Valdoxan. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2008 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf
205. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CL3-023. Unpublished study, data from EMA reports. En: CHMP Assessment Report for Valdoxan: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2008 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf
206. Novartis. CAGO178A2303. Unpublished Study: Novartis; 2011 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2659>
207. Novartis. CAGO178A2304. Unpublished Study: Novartis; 2011 [citado 10 dic 2013]. Disponible en: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=3420>
208. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1128-37.
209. Goodwin GM, Boyer P, Emsley R, de Bodinat C. Is it time to shift to better characterization of patients in trials assessing novel antidepressants? An example of two relapse prevention studies with agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):20-8.

210. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(6):305-14.
211. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry.* 2010 71(2):109-20.
212. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):329-33.
213. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(11):1723-32.
214. Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(1):12-9.
215. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le Gall S, Laredo J, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(5):252-62.
216. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(4):487-91.
217. Laux G. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(7):284-91.
218. Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Saf.* 2011;34(9):709-31.
219. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(5):271-80.
220. Informe mensual. Noviembre 2012. Medicamentos de uso humano Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; [citado 08 feb 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/noviembre/informe-medicamentos.htm#p3>
221. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9358):653-61.
222. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv.* 2008;59(10):1121-30.
223. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry.* 1998;155(9):1247-53.
224. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry.* 1998;5(6):293-306.
225. Ellis P. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38(6):389-407.

226. Papakostas GI, Perlis RH, Seifert C, Fava M. Antidepressant dose reduction and the risk of relapse in major depressive disorder. *Psychother Psychosom.* 2007;76(5):266-70.
227. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Introduction. *J Affect Disord.* 2009;117 Suppl 1:S1-2.
228. Serna MC, Cruz I, Real J, Gascó E, Galván L. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Europe Psychiatry.* 2010;25(4): 206–13.
229. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician.* 2006;74(3):449-56.
230. Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, Corya SA. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs.* 2010;24(2):131-61.
231. Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW, Jr. Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011;26(6):643-50.
232. Wiles NJ, Hollinghurst S, Mason V, Musa M, Burt V, Hyde J, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy in primary care based patients with treatment resistant depression: A pilot study. *Behav Cogn Psychother.* 2008;36(1):21-33.
233. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2007;164(5):739-52.
234. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry.* 2000;177:440-6.
235. Harley R, Sprich S, Safren S, Jacobo M, Fava M. Adaptation of dialectical behavior therapy skills training group for treatment-resistant depression. *J Nerv Ment Dis.* 2008;196(2):136-43.
236. Kennedy SH, Segal ZV, Cohen NL, Levitan RD, Gemar M, Bagby RM. Lithium carbonate versus cognitive therapy as sequential combination treatment strategies in partial responders to antidepressant medication: an exploratory trial. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):439-44.
237. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry.* 1997;171:328-34.
238. Wiles N, Thomas L, Abel A, Ridgway N, Turner N, Campbell J, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9864):375-84.
239. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(6):387-400.
240. Whitmyer VG, Dunner DL, Kornstein SG, Meyers AL, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, et al. A comparison of initial duloxetine dosing strategies in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(12):1921-30.
241. Bose A, Tsai J, Li D. Early non-response in patients with severe depression: escitalopram up-titration versus switch to duloxetine. *Clin Drug Investig.* 2012;32(6):373-85.

242. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2006;23(6):364-72.
243. Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(3):113-9.
244. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(3):233-9.
245. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry*. 1999;175:12-6.
246. Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, Ruiloba JV, Calvo CG, Lopez RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety*. 2005;22(2):68-76.
247. Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):357-64.
248. Rosso G, Rigardetto S, Bogetto F, Maina G. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression. *J Affect Disord*. 2012;136(1-2):172-6.
249. Romera I, Perez V, Manuel Menchon J, Schacht A, Papen R, Neuhauser D, et al. Early vs. conventional switching of antidepressants in patients with MDD and moderate to severe pain: A double-blind randomized study. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):47-55.
250. Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(5):364-75.
251. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(1):66-72.
252. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology*. 2002;161(2):143-51.
253. Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, Campens D, Meltzer HY. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(2):177-82.
254. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):379-87.
255. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1372-4.
256. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002;51(2):183-8.

257. Seguí J, Lopez-Munoz F, Alamo C, Camarasa X, Garcia-Garcia P, Pardo A. Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine-resistant depression: a 12-week prospective study. *J Psychopharmacol.* 2010;24(8):1201-7.
258. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):843-53.
259. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):156-65.
260. Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D, Witte J, Pencina M, Flynn M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychother Psychosom.* 2012;81(2):87-97.
261. Fabrazzo M, Perris F, Monteleone P, Esposito G, Catapano F, Maj M. Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: an open preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(2):132-6.
262. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(10):1289-97.
263. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(2):224-36.
264. Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, Henley DB, Case M, Watson SB, et al. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(3):387-96.
265. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158(1):131-4.
266. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res.* 2009;43(3):205-14.
267. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147(9):593-602.
268. Song ZW, Liu XB, Li YD. Venlafaxine combined with low-dose risperidone for treatment-resistant depression. *J Clin Rehab Tis Eng Res.* 2007;11.
269. Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L, et al. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(5):638-42.
270. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: A randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress anxiety.* 2007;24(7):487-94.
271. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to

- antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):19-30.
272. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(4):540-9.
 273. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(7):917-32.
 274. McIntyre A, Gendron A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress anxiety.* 2007;24(7):487-94.
 275. Doree JP, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current medical research and opinion.* 2007;23(2):333-41.
 276. Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Katsuki A, Hayashi K, et al. Adding a low dose atypical antipsychotic drug to an antidepressant induced a rapid increase of plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(2):308-12.
 277. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: management of depression in primary and secondary care. London: National Clinical Practice Guideline number 23; 2004.
 278. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(9):1519-30.
 279. Gervasoni N, Aubry JM, Gex-Fabry M, Bertschy G, Bondolfi G. Is there a place for tricyclic antidepressants and subsequent augmentation strategies in obtaining remission for patients with treatment resistant depression? *Pharmacol Res.* 2009;59(3):202-6.
 280. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(4):337-44.
 281. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):403-7.
 282. Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008;10(3):187-90.
 283. Schindler F, Anghelescu IG. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(3):179-82.
 284. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, Stewart JW, Conrad EJ, Reimherr FW, et al. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(10):1405-12.
 285. Mowla A, Kardeh E. Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):970-3.

286. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(5):387-93.
287. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kucma M, Zieba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;118(1-3):187-95.
288. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry*. 2001;46 Suppl 1:38S-58S.
289. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7403):1363.
290. Dunne RA, McLoughlin DM. Systematic review and meta-analysis of bifrontal electroconvulsive therapy versus bilateral and unilateral electroconvulsive therapy in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(4):248-58.
291. National Institute for Health and Clinical Excellence. Antenatal and postnatal mental health: Clinical management and service guidance. London: NICE; 2007.
292. Geddes J, Carney S, Cowen P, Goodwin G, Rogers R, Dearness K, et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808.
293. Navarro V, Gasto C, Torres X, Masana G, Penades R, Guarch J, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(6):498-505.
294. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(12):1337-44.
295. Grunhaus L, Hirschman S, Dolberg OT, Schreiber S, Dannon PN. Coadministration of melatonin and fluoxetine does not improve the 3-month outcome following ECT. *J ECT*. 2001;17(2):124-8.
296. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(10):1299-307.
297. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, et al. Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94(4):241-51.
298. van Schaik AM, Comijs HC, Sonnenberg CM, Beekman AT, Sienaert P, Stek ML. Efficacy and safety of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in depressed elderly patients: a systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(1):5-17.
299. Serra M, Gasto C, Navarro V, Torres X, Blanch J, Masana G. Tratamiento electroconvulsivo de mantenimiento en la depresión unipolar psicótica del anciano. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(13):491-2.
300. Ramani R. Vagus nerve stimulation therapy for seizures. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(1):29-35.

301. Sakas DE, Korfiatis S, Nicholson CL, Panourias IG, Georgakoulias N, Gatzonis S, et al. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: outcome in two series combining 90 patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97(Pt 2):287-91.
302. Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval. *Neurology.* 2002;59(6 Suppl 4):S15-20.
303. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2000;42(2-3):203-10.
304. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. Self-Reported Mood Changes following 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav.* 2001;2(4):335-42.
305. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry.* 2002;51(4):280-7.
306. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological psychiatry.* 2005;58(5):347-54.
307. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5):713-28.
308. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* 2008;110(1-2):1-15.
309. Martin JL, Martin-Sanchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry.* 2012;27(3):147-55.
310. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):276-86.
311. Armitage R, Husain M, Hoffmann R, Rush AJ. The effects of vagus nerve stimulation on sleep EEG in depression: a preliminary report. *J Psychosom Res.* 2003;54(5):475-82.
312. Neuhaus AH, Luborzewski A, Rentzsch J, Brakemeier EL, Opgen-Rhein C, Gallinat J, et al. P300 is enhanced in responders to vagus nerve stimulation for treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2007;100(1-3):123-8.
313. O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58(12):963-8.
314. Frick C, Hosten S, Kosel M, Brodeße D, Axmacher N, Kuehn KU, et al. Results of the European multi-centre study (DO3) of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depressive patients. Poster presented at the ENCP Congress, Paris, France, 2006, 16–19 September.
315. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58(5):364-73.
316. Burke MJ, Husain MM. Concomitant use of vagus nerve stimulation and electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J Ect.* 2006;22(3):218-22.
317. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1097-104.

318. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Intervencional procedures programme. IPG330 Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. London: NICE; 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG330>.
319. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2007;32(8):1649-60.
320. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):455-60.
321. Sperling W, Reulbach U, Kornhuber J. Clinical benefits and cost effectiveness of vagus nerve stimulation in a long-term treatment of patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(3):85-8.
322. Franzini A, Messina G, Marras C, Savino M, Miniati M, Bugiani O, et al. Hamilton rating scale for depression-21 modifications in patients with vagal nerve stimulation for treatment of treatment-resistant depression: series report. *Neuromodulation*. 2008;11(4):267-71.
323. Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Allen J. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(6):817-26.
324. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med*. 2008;38(5):651-61.
325. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):273-81.
326. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, et al. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):183-9.
327. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):355-63.
328. Chavel SM, Westerveld M, Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):302-9.
329. Hallbook T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Stromblad LG, Rosen I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure*. 2005;14(7):504-13.
330. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav*. 2000;1(2):93-9.
331. McGlone J, Valdivia I, Penner M, Williams J, Sadler RM, Clarke DB. Quality of life and memory after vagus nerve stimulator implantation for epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(3):287-96.
332. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD003493.
333. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(12):1870-6.
334. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Intervencional procedures programme. IPG242 Transcranial magnetic stimulation for severe depression London: NICE; 2007. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG242>.

335. Avery DH, Holtzheimer PE, 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(2):187-94.
336. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals--preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2002;51(8):687-90.
337. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(10):1002-8.
338. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MA, Willems MA. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1323-8.
339. McDonald WM, Easley K, Byrd EH, Holtzheimer P, Tuohy S, Woodard JL, et al. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(1):85-94.
340. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. 2005;137(1-2):1-10.
341. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(12):1569-75.
342. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(2):455-71.
343. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):873-84.
344. Brunoni AR, Fregni F. Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2011;20(2):e19-30.
345. Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*. 2005;88(3):255-67.
346. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(7):559-67.
347. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):507-16.
348. Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Uden M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(2):41-7.
349. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran AV, Young LT, et al. A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(6):423-35.

350. Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2009;11(1):76-81.
351. Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, Arana A, Li X, Nahas Z, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J Ect.* 2011;27(1):18-25.
352. Jhanwar VG, Bishnoi RJ, Singh L, Jhanwar MR. Utility of repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression. *Indian J Psychiatry.* 2011;53(2):145-8.
353. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety.* 2013;00:1-10.
354. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry.* 2007;164(1):73-81.
355. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):314-24.
356. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry.* 2003;53(4):324-31.
357. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry.* 2002;51(8):659-67.
358. Keshtkar M, Ghanizadeh A, Firoozabadi A. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for the treatment of major depressive disorder, a randomized controlled clinical trial. *J Ect.* 2011;27(4):310-4.
359. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000;3(2):129-34.
360. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(6):667-76.
361. Thorén P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22(4):417-28.
362. American College of Sports Medicine. Guidelines for Graded Exercise Testing and Exercise Prescription Madison: Wisconsin; 1980.
363. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010 [citado 2 oct 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign114.pdf>
364. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12(9):CD004366.

365. World Health Organization. Mental health: Physical activity. Geneva: WHO; 2012 [citado 10 dic 2013]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/depression/q6/en/index.html
366. Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ES, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):61-8.
367. Josefsson T, Lindwall M, Archer T. Physical exercise intervention in depressive disorders: Meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2013.
368. Danielsson L, Noras AM, Waern M, Carlsson J. Exercise in the treatment of major depression: A systematic review grading the quality of evidence. *Physiother Theory Pract*. 2013;29(8):573-85.
369. Bridle C, Spanjers K, Patel S, Atherton NM, Lamb SE. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2012;201(3):180-5.
370. Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med*. 2013;45(5):649-57.
371. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*. 2005;28(1):1-8.
372. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med*. 2007;69(7):587-96.
373. Hoffmann BM, Babyak MA, Craighead WE, Sherwood A, Doraiswamy PM, Coons MJ, et al. Exercise and pharmacotherapy in patients with major depression: one-year follow-up of the SMILE study. *Psychosom Med*. 2011;73(2):127-33.
374. Mota-Pereira J, Silverio J, Carvalho S, Ribeiro JC, Fonte D, Ramos J. Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45(8):1005-11.
375. Trivedi MH, Greer TL, Church TS, Carmody TJ, Grannemann BD, Galper DI, et al. Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(5):677-84.
376. Pepping J. St. John's wort: *Hypericum perforatum*. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(4):329-30.
377. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S54-6.
378. Muller WE, Rossol R. Effects of hypericum extract on the expression of serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994;7 Suppl 1:S63-4.
379. Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994;7 Suppl 1:S60-2.
380. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD000448.
381. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(1):118-27.

382. Carpenter DJ. 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.* 2011;16(1):17-39.
383. Sarris J, Fava M, Schweitzer I, Mischoulon D. St John's wort (*Hypericum perforatum*) versus sertraline and placebo in major depressive disorder: continuation data from a 26-week RCT. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(7):275-8.
384. Brattstrom A. Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. *Phytomedicine.* 2009;16(4):277-83.
385. Melzer J, Brignoli R, Keck ME, Saller R. A hypericum extract in the treatment of depressive symptoms in outpatients: an open study. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(1):7-14.
386. Papakostas GI, Crawford CM, Scalia MJ, Fava M. Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. A replication of findings with the use of a double-blind, placebo-controlled trial of *Hypericum perforatum* versus fluoxetine. *Neuropsychobiology.* 2007;56(2-3):132-7.
387. Kasper S, Volz HP, Moller HJ, Dienel A, Kieser M. Continuation and long-term maintenance treatment with *Hypericum* extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression--a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(11):803-13.
388. Mannel M, Kuhn U, Schmidt U, Ploch M, Murck H. St. John's wort extract LI160 for the treatment of depression with atypical features - a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2010;44(12):760-7.
389. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(14):1807-14.
390. Doran D, Paterson J, Clark C, Srivastava R, Goering PN, Kushniruk AW, et al. A pilot study of an electronic interprofessional evidence-based care planning tool for clients with mental health problems and addictions. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2010;7(3).
391. Atienza G, Bañeres J, Gracia FJ. Guías de práctica clínica en atención primaria. Informe SESPAS 2012. *Gac Sanit.* 2012;26(Suppl 1):113-7.
392. Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, et al. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(7):669-80.
393. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, et al. Enabling Health Care Decisionmaking Through Clinical Decision Support and Knowledge Management. Rockville (MD): AHRQ; 2012. Informe N°.: 12-E001-EF Contrato N°.: 290-2007-10066-I.
394. Glaser J. Clinical decision support: the power behind the electronic health record. *Healthc Financ Manage.* 2008;62(7):46-8, 50-1.
395. Latoszek-Berendsen A, Tange H, van den Herik HJ, Hasman A. From Clinical Practice Guidelines to Computer-interpretable Guidelines: A Literature Overview. *Methods in Med.* 2010;49:550-70.
396. Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, et al. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, . *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(7):669-80.
397. Kobus AM, Harman JS, Do HD, Garvin RD. Challenges to depression care documentation in an EHR. *Fam Med.* 2013;45(4):268-71.
398. Sonnenberg FA, Hagerty CG. Computer-interpretable clinical practice guidelines. Where are we and where are we going? *Yearb Med Inform.* 2006:145 -58.

399. Cannon DS, Allen SN. A comparison of the effects of computer and manual reminders on compliance with a mental health clinical practice guideline. *J Am Med Inform Assoc.* 2000;7(2):196-203.
400. Rollman BL, Hanusa BH, Gilbert T, Lowe HJ, Kapoor WN, Schulberg HC. The electronic medical record. A randomized trial of its impact on primary care physicians' initial management of major depression [corrected]. *Arch Intern Med.* 2001;161(2):189-97.
401. Kurian BT, Trivedi MH, Grannemann BD, Claassen CA, Daly EJ, Sunderajan P. A computerized decision support system for depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(4):140-6.
402. Williams LS, Ofner S, Yu Z, Beyth RJ, Plue L, Damush T. Pre-post evaluation of automated reminders may improve detection and management of post-stroke depression. *J Gen Intern Med.* 2011;26(8):852-7.
403. Gill JM, Chen YX, Grimes A, Klinkman MS. Using electronic health record-based tools to screen for bipolar disorder in primary care patients with depression. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(3):283-90.
404. López-Pedraza Gómez MJ, Hernández Meléndez MT, Blasco Amaro JA. Guía Clínica Electrónica: Cáncer de mama. Madrid: Ministerio de Economía y Competitividad; 2011. Informe No.: UETS 2010/07.
405. Tierney WM, Overhage JM, Takesue BY, Harris LE, Murray MD, Vargo DL, et al. Computerizing guidelines to improve care and patient outcomes: the example of heart failure. *J Am Med Inform Assoc.* 1995;2(5):316-22.
406. Trivedi MH, Daly EJ, Kern JK, Grannemann BD, Sunderajan P, Claassen CA. Barriers to implementation of a computerized decision support system for depression: an observational report on lessons learned in "real world" clinical settings. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;21(9):6.
407. Triñanes Y, Senra-Rivera C, Seoane-Pesqueira G, González-García A, Alvarez-Ariza M, de-Las-Heras-Liñero E, et al. Satisfacción y utilidad percibidas por pacientes y familiares acerca de la información sobre prevención de suicidio. *Rev Calid Asist.* 2014;29(1):36-42.
408. Palao DJ, Cavero M, Comín E, Bonet S, Gerrero AJ, Moreno MD, et al. Estudio controlado de la implementación de una Guía Computarizada de la Depresión en Atención Primaria. PI12/01585.

